

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-507853

(P2011-507853A)

(43) 公表日 平成23年3月10日 (2011.3.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 31/5355 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5355	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 31/567 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/567	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 15/18 (2006.01)</b>	A 6 1 P 15/18	
<b>A 6 1 K 9/48 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/48	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-539503 (P2010-539503)	(71) 出願人	507115698
(86) (22) 出願日	平成20年12月19日 (2008.12.19)		テバ ウィメンズ ヘルス インコーポレ
(85) 翻訳文提出日	平成22年8月3日 (2010.8.3)		イテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/013933		アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ウ
(87) 国際公開番号	W02009/082478		ッドクリフ レイク チェスナット リッ
(87) 国際公開日	平成21年7月2日 (2009.7.2)		ジ ロード 400
(31) 優先権主張番号	61/008, 287	(74) 代理人	100102978
(32) 優先日	平成19年12月20日 (2007.12.20)		弁理士 清水 初志
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100102118
			弁理士 春名 雅夫
		(74) 代理人	100160923
			弁理士 山口 裕孝
		(74) 代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 緊急避妊のための投与量レジメンならびに薬学的組成物およびパッケージ

## (57) 【要約】

本発明は、非ステロイド性のプロゲスチンならびにその薬学的組成物およびパッケージを用いる、緊急避妊のための投与レジメンに関する。そのようなレジメンは、緊急避妊が必要な雌性動物のために有用である。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

約0.5mg～約20mgのタナプロゲットと等価である非ステロイド性のプロゲスチンを含む投与量であって緊急避妊に有効な投与量を、それを必要とする雌性動物に投与する段階を含む、緊急避妊のための方法。

**【請求項 2】**

非ステロイド性のプロゲスチンが性交後約72時間以内に投与される、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

非ステロイド性のプロゲスチンが経口投与される、請求項1に記載の方法。

10

**【請求項 4】**

非ステロイド性のプロゲスチンがタナプロゲットである、請求項1に記載の方法。

**【請求項 5】**

タナプロゲットが約1mg～約20mgの量である、請求項4に記載の方法。

**【請求項 6】**

タナプロゲットが約3 mg～約10 mgの量である、請求項4に記載の方法。

**【請求項 7】**

投与量が約0.025mg～約0.4mgのエチニルエストラジオールと等価のエストロゲンをさらに含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 8】**

エストロゲンがエチニルエストラジオールである、請求項7に記載の方法。

20

**【請求項 9】**

約0.5mg～約10mgのタナプロゲットと等価である非ステロイド性のプロゲスチンを含む第二の投与量を、それを必要とする雌性動物へ投与する段階をさらに含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 10】**

第二の投与量が第一の投与量の投与後約36時間以内に投与される、請求項9に記載の方法。

**【請求項 11】**

第二の投与量が第一の投与量の投与後約12時間以内に投与される、請求項9に記載の方法。

30

**【請求項 12】**

非ステロイド性のプロゲスチンがタナプロゲットである、請求項9に記載の方法。

**【請求項 13】**

第一の投与量および第二の投与量におけるタナプロゲットが約0.5 mg～約10 mgの量である、請求項12に記載の方法。

**【請求項 14】**

第一の投与量および第二の投与量におけるタナプロゲットが約1.5 mg～約5 mgの量である、請求項12に記載の方法。

**【請求項 15】**

第一の投与量または第二の投与量が約0.025mg～約0.4mgのエチニルエストラジオールと等価のエストロゲンをさらに含む、請求項9に記載の方法。

40

**【請求項 16】**

エストロゲンがエチニルエストラジオールである、請求項15に記載の方法。

**【請求項 17】**

緊急避妊のための、非ステロイド性のプロゲスチンの薬学的に有効な量を、それを必要とする雌性動物に性交後約96時間以内に投与する段階を含む、緊急避妊のための方法。

**【請求項 18】**

非ステロイド性のプロゲスチンが性交後約72時間以内に投与される、請求項17に記載の方法。

50

## 【請求項 19】

非ステロイド性のプロゲスチンが性交後約48時間以内に投与される、請求項17に記載の方法。

## 【請求項 20】

非ステロイド性のプロゲスチンが性交後約24時間以内に投与される、請求項17に記載の方法。

## 【請求項 21】

非ステロイド性のプロゲスチンが経口投与される、請求項17に記載の方法。

## 【請求項 22】

非ステロイド性のプロゲスチンがタナプロゲットである、請求項17に記載の方法。

10

## 【請求項 23】

エストロゲンの薬学的に有効な量を、非ステロイド性のプロゲスチンと実質的に同時に投与する段階をさらに含む、請求項17に記載の方法。

## 【請求項 24】

エストロゲンがエチニルエストラジオールである、請求項23に記載の方法。

## 【請求項 25】

約0.5mg～約20mgのタナプロゲットと等価である非ステロイド性のプロゲスチンを含む投与量であって要望に応じた避妊に有効な投与量を、それを必要とする雌性動物に投与する段階を含む、要望に応じた避妊のための方法。

20

## 【請求項 26】

投与量が性交の約6時間前に女性に投与される、請求項25に記載の方法。

## 【請求項 27】

緊急避妊のための薬学的パッケージであって、以下を含む、薬学的パッケージ：

(a) 緊急避妊のための薬学的に有効な量の非ステロイド性のプロゲスチンを含む投与量；

(b) 適切な容器；および、

(c) 非ステロイド性のプロゲスチンを、それを必要とする雌性動物に性交後約96時間以内に投与することについて指示するラベル。

## 【請求項 28】

非ステロイド性のプロゲスチンがタナプロゲットである、請求項27記載のパッケージ。

30

## 【請求項 29】

タナプロゲットが約1mg～約20mgの量である、請求項28に記載のパッケージ。

## 【請求項 30】

タナプロゲットが約3 mg～約10 mgの量である、請求項28に記載のパッケージ。

## 【請求項 31】

投与量がカプセルまたは錠剤の形態である、請求項27に記載のパッケージ。

## 【請求項 32】

ラベルが、非ステロイド性のプロゲスチンを性交後約72時間以内にそれを必要とする雌性動物に投与することについて指示する、請求項27に記載のパッケージ。

40

## 【請求項 33】

2つの投与量が非ステロイド性のプロゲスチンを含む、請求項27に記載のパッケージ。

## 【請求項 34】

約0.025mg～約0.4mgのエチニルエストラジオールと等価のエストロゲンを含む投与量をさらに含む、請求項27に記載のパッケージ。

## 【請求項 35】

エストロゲンがエチニルエストラジオールである、請求項34記載のパッケージ。

## 【請求項 36】

緊急避妊のための薬学的に有効な量の非ステロイド性のプロゲスチンを含む薬学的組成物。

## 【請求項 37】

50

非ステロイド性のプロゲスチンがタナプロゲットである、請求項36記載の組成物。

【請求項 38】

タナプロゲットが約1mg～約20mgの量である、請求項37に記載の組成物。

【請求項 39】

タナプロゲットが約3 mg～約10 mgの量である、請求項37に記載の組成物。

【請求項 40】

カプセルまたは錠剤の形態である、請求項37に記載の組成物。

【請求項 41】

約0.025mg～約0.4mgのエチニルエストラジオールと等価のエストロゲンをさらに含む、請求項37に記載の組成物。

10

【請求項 42】

エストロゲンがエチニルエストラジオールである、請求項41記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、非ステロイド性のプロゲスチンならびにその薬学的組成物およびパッケージを用いる、緊急避妊のための投与量レジメンに関する。そのようなレジメンは、緊急避妊が必要な雌性動物のために有用である。

【背景技術】

20

【0002】

緊急避妊は一般的に、性的交渉後（性交後）に、または望まない精子注入、特に無防備な性的交渉後の、雌性動物への避妊手段の適用を意味すると理解されている。緊急避妊用ピル（ECP）および子宮内器具（IUD）は、現在使用可能な緊急避妊の方式である。これらの方法は両方とも、排卵または受精を防ぐ、および場合により胚盤胞（胚）の受精後着床を防ぐのに働く。

【0003】

現在使用可能なECPは、緊急避妊薬（EC）としても既知であり、定期的または慣習的な連日経口避妊ピルとして知られる、同じステロイド性の化合物（エストロゲンおよびプロゲスチン、またはプロゲスチンのみ）の、より高い投与量を含む。プロゲスチンのみの方法では、レボノルゲストレル（合成プロゲステロン）を、12時間あけて0.75mgを2回投与で（たとえば、PlanB（登録商標）、Duramed Pharmaceuticals, Inc., Montvale, New Jersey）、または性交の72時間以内に1.5mgを単回投与で使用する。併用またはヤッペ（Yuzpe）レジメンは、エチニルエストラジオール（0.1mg）およびレボノルゲストレル（0.5mg）の両方を、性交の72時間以内に12時間あけて2回投与で使用する。ミフェプリストン法は、着床前または着床後のいずれに使用するかによって、ECPまたは人工妊娠中絶薬のいずれかとして、抗黄体ホルモンであるミフェプリストンの大量投与を使用する。緊急避妊法は、Von Hertzen, H. et al., Lancet, 352:428-432 (1988)（非特許文献1）；Ho, P. C. et al., Human Reproduction, 8(3):389-392 (1993)（非特許文献2）；米国特許出願公開第2005/0032755号（特許文献1）；WO 2007/000056（特許文献2）；および Von Hertzen, H. et al., Lancet, 360:1803-1810 (2002)（非特許文献3）に記載されている。さらに、緊急避妊のためには、通常の併用またはプロゲスチンのみの経口避妊ピルの、高投与量の承認適応症外の使用もまた可能である。

30

40

【0004】

これらの緊急避妊の方法を使用する雌性動物は、ステロイドに関連する1つまたは複数の副作用を被る可能性があり、これには、悪心、嘔吐、眩暈、疲労、頭痛、乳房圧痛、下腹部痛、下痢、およびいくつかの不規則な出血または斑形成が含まれる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

50

【特許文献1】米国特許出願公開第No. 2005/0032755号

【特許文献2】WO 2007/000056

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Von Hertzen, H. et al., Lancet, 352:428-432 (1988)

【非特許文献2】Ho, P. C. et al., Human Reproduction, 8(3):389-392 (1993)

【非特許文献3】Von Hertzen, H. et al., Lancet, 360:1803-1810 (2002)

【発明の概要】

【0007】

発明の簡単な概要

10

本発明は、約0.5mg～約20mgのタナプロゲットと等価である、非ステロイド性のプロゲスチンを含む投与量であって緊急避妊に有効な投与量を、それを必要とする雌性動物に投与する段階を含む、緊急避妊のための方法に関する。

【0008】

ある態様では、非ステロイド性のプロゲスチンは性交後約72時間以内に投与される。

【0009】

ある態様では、非ステロイド性のプロゲスチンは経口投与される。

【0010】

ある態様では、非ステロイド性のプロゲスチンはタナプロゲットである。ある態様では、タナプロゲットは、約1mg～約20mgの量である。ある態様では、タナプロゲットは約3mg～約10mgの量である。

20

【0011】

ある態様では、緊急避妊に有効な非ステロイド性のプロゲスチンの投与量は、約0.025mg～約0.4mgのエチニルエストラジオールと等価であるエストロゲンをさらに含みうる。ある態様では、エストロゲンはエチニルエストラジオールである。

【0012】

ある態様では、前記方法は、約0.5mg～約10mgのタナプロゲットと等価である非ステロイド性のプロゲスチンの第二の投与量をそれを必要とする雌性動物へ投与する段階をさらに含みうる。

【0013】

30

ある態様では、第二の投与量を、第一の投与量の投与後約36時間以内に、それを必要とする雌性動物へ投与する。別の態様では、第二の投与量を、第一の投与量の投与後約12時間以内に、それを必要とする雌性動物へ投与する。

【0014】

ある態様では、第二の投与量の非ステロイド性のプロゲスチンはタナプロゲットである。ある態様では、第一の投与量および第二の投与量のそれぞれにおけるタナプロゲットは、約0.5mg～約10mgの量である。別の態様では、第一の投与量および第二の投与量のそれぞれにおけるタナプロゲットは、約1.5mg～約5mgの量である。

【0015】

ある態様では、第一の投与量および/または第二の投与量は、約0.025mg～約0.4mgのエチニルエストラジオールと等価のエストロゲンをさらに含む。ある態様では、エストロゲンはエチニルエストラジオールである。

40

【0016】

本発明は、緊急避妊のための、非ステロイド性のプロゲスチンの薬学的に有効な量を、それを必要とする雌性動物に、性交後約96時間以内に投与する段階を含む、緊急避妊のための方法にも関する。

【0017】

ある態様では、非ステロイド性のプロゲスチンは、性交後約72時間以内に、性交後約48時間以内に、または性交後約24時間以内に投与されうる。

【0018】

50

ある態様では、前記方法は、エストロゲンの薬学的に有効な量を、非ステロイド性のプロゲスチンと実質的に同時に投与する段階をさらに含む。ある態様では、エストロゲンはエチニルエストラジオールである。

【0019】

ある態様では、本発明は、約0.5mg～約20mgのタナプロゲットと等価である非ステロイド性のプロゲスチンを含む投与量であって要望に応じた避妊に有効な投与量を、それを必要とする雌性動物に投与する段階を含む、要望に応じた避妊のための方法に関する。ある態様では、投与量は性交の約6時間前に女性に投与される。

【0020】

本発明はまた、緊急避妊のための薬学的パッケージに関する。このパッケージは以下を含む：

(a) 緊急避妊のための薬学的に有効な量の非ステロイド性のプロゲスチンを含む投与量；

(b) 適切な容器；および、

(c) 非ステロイド性のプロゲスチンを、それを必要とする雌性動物に性交後約96時間以内に投与することについて指示するラベル。

【0021】

ある態様では、そのような薬学的なパッケージにおける非ステロイド性のプロゲスチンはタナプロゲットである。

【0022】

ある態様では、そのような薬学的なパッケージにおけるタナプロゲットの薬学的に有効な量は、約1mg～約20mgである。他の態様では、そのような薬学的なパッケージにおけるタナプロゲットの薬学的に有効な量は、約3mg～約10mgである。

【0023】

ある態様では、本発明の方法およびパッケージにおける投与量は、カプセルまたは錠剤の形態である。

【0024】

ある態様では、薬学的なパッケージのラベルは、非ステロイド性のプロゲスチンを性交後約72時間以内にそれを必要とする雌性動物に投与することについて指示する。

【0025】

ある態様では、パッケージは、非ステロイド性のプロゲスチンを含む2つの投与量を含む。

【0026】

ある態様では、薬学的なパッケージは、約0.025mg～約0.4mgのエチニルエストラジオールと等価のエストロゲンを含む投与量をさらに含む。ある態様では、パッケージ中のエストロゲンはエチニルエストラジオールである。

【0027】

本発明はまた、緊急避妊のための薬学的に有効な量の非ステロイド性のプロゲスチンを含む薬学的組成物にも関する。ある態様では、非ステロイド性のプロゲスチンはタナプロゲットである。ある態様では、タナプロゲットは、約1mg～約20mg、または約3mg～約10mgの量でありうる。ある態様では、組成物はカプセルまたは錠剤の形態である。組成物は、約0.025mg～約0.4mgのエチニルエストラジオールと等価のエストロゲンをさらに含む。ある態様では、エストロゲンはエチニルエストラジオールである。

【発明を実施するための形態】

【0028】

発明の詳細な説明

本発明は、緊急避妊のための方法に関する。この方法は、性交後の緊急避妊のために適切な時間内に、非ステロイド性のプロゲスチンの薬学的に有効な量を、および任意でエストロゲンを、それを必要とする雌性動物に投与する段階を含む。非ステロイド性のプロゲスチンは、緊急避妊効果を提供しうるが、他のステロイド性のプロゲスチンと比較して有

10

20

30

40

50

害作用のリスクが低い。

【0029】

本発明はまた、緊急避妊のための薬学的なパッケージにも関する。

【0030】

緊急避妊のための方法およびその組成物

本発明は、約0.5mg～約20mgのタナプロゲットと等価である、非ステロイド性のプロゲスチンを含む、緊急避妊に有効な投与量を、それを必要とする雌性動物に投与する段階を含む、緊急避妊のための方法に関する。

【0031】

本発明はまた、約0.5mg～約20mgのタナプロゲットと等価である非ステロイド性のプロゲスチンを含む、要望に応じた避妊に有効な投与量を、それを必要とする雌性動物に投与する段階を含む、要望に応じた避妊のための方法にも関する。

10

【0032】

「緊急避妊」という用語は、性交後、または望まない精子注入後の、妊娠を防ぐための避妊手段の適用を指す。ある態様では、本発明の発明は「要望に応じた」避妊に関する。「要望に応じた避妊」という用語は、妊娠を防ぐための性交前12時間未満の避妊手段の適用を指す。すなわち、それを必要とする女性に、非ステロイド性のプロゲスチン等価物の単回投与量を、性交前に投与する。要望に応じた避妊の例は、たとえば、米国特許出願公開第2007/0111976号にて見ることができる。

【0033】

理論に縛られることなく、ある態様では、緊急避妊は（および、要望に応じた避妊もまた）、排卵の阻害または遅延、子宮頸管粘液の減少、受精の妨害、卵子または配偶子の移動の障害、子宮頸管粘膜の変化、および/または着床の阻害により、主に達成される。ある態様では、緊急避妊は排卵の阻害または遅延、および/または子宮頸管粘液の減少により、主に達成される。

20

【0034】

本発明はまた、緊急避妊のための、非ステロイド性のプロゲスチンの薬学的に有効な量を、それを必要とする雌性動物に、性交後約96時間以内に投与する段階を含む、緊急避妊のための方法にも関する。ある態様では、非ステロイド性のプロゲスチンの薬学的に有効な量が、緊急避妊を必要とする雌性動物に、性交後約72時間以内、約48時間以内、または約24時間以内に投与される。

30

【0035】

本発明はまた、要望に応じた避妊のための、非ステロイド性のプロゲスチンの薬学的に有効な量を、それを必要とする雌性動物に、性交前12時間未満に投与する段階を含む、要望に応じた避妊のための方法にも関する。ある態様では、非ステロイド性のプロゲスチンの薬学的に有効な量が、要望に応じた避妊を必要とする雌性動物に、性交前8時間未満、6時間未満、または2時間未満に投与される。

【0036】

本発明はまた、緊急避妊のための、薬学的に有効な量の非ステロイド性のプロゲスチンを含む、薬学的組成物にも関する。

40

【0037】

本明細書で使用される「投与する」とは、所望の活性剤、たとえば非ステロイド性のプロゲスチンまたはエストロゲンの、薬学的に有効な量を、そのような剤を必要とする雌性動物の身体に該活性剤が物理的に接触するように置くまたは送達することを指す。そのような投与の例は、所望の活性剤を、限定されないが、たとえば、非経口的な、皮下の、静脈内の、筋肉内の、経皮的な、頬側の、経口の、または膈内の経路によって提供することを含む。

【0038】

本明細書で使用される「雌性動物」とは、受胎が可能な任意の動物を指す。そのようなものとして、雌性動物はヒトおよび非ヒトほ乳類、たとえば、限定されないが、雌の家畜

50

および農場動物、動物園の動物、スポーツ用の動物、ならびにペットなどを含む。ある態様では、雌性動物という用語はヒトの女性を指す。ヒトの女性は任意の年齢でありうる。たとえば、ある態様では、該女性は思春期のヒト、すなわち約11歳～17歳の女性、または成人女性、すなわち約18歳以上の女性である。ある態様では、該女性は閉経期前、または閉経周辺期前(pre-perimenopausal)である。

#### 【0039】

非ステロイド性のプロゲステンの「薬学的に有効な量」という用語は、緊急避妊を提供する投与量を指す。そのような投与量は、投与される雌性動物に避妊効果を与えるための単回投与または複数回投与に十分なものである。ある態様では、そのような投与量は、利点/リスクの妥当な比に釣り合い、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の可能性のある合併症を引き起こさない。

10

#### 【0040】

本明細書で使用される「約」という用語は、数字で示される量と組み合わせて使う場合、その数字で示される量のプラスまたはマイナス10%を意味する。たとえば、「約20mg」という用語は、20mg プラスまたはマイナス2mgを包含すると考えられる。

#### 【0041】

プロゲステンはプロゲステロンレセプターのアゴニスト、またはプロゲステロンレセプターのモジュレーターである。プロゲステンは、細胞内部のレセプターへ結合し、天然のステロイドホルモンであるプロゲステロンの作用を模倣する。本発明における使用に適した非ステロイド性のプロゲステンは、限定されないが、プロゲステロンレセプターに対して高い親和性および特異的な選択性を有する、天然および合成の非ステロイド性化合物を含む。非ステロイド性のプロゲステンの例としては、限定されないが、

20

5-(1,2-ジヒドロ-2-チオキソスピロ[シクロヘキサン-1,3-[3H]インドール]-5-イル)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-ピロール-2-カルボニトリル、

5-(1,2-ジヒドロ-2-チオキソスピロ[シクロヘキサン-1,3-[3H]インドール]-5-イル)-1-H-ピロール-2-カルボニトリル、

5-(2'-チオキソスピロ[シクロヘキサン-1,3'-[3H]インドール]-5'-イル)-1-メチル-ピロール-2-カルボニトリル、

5-(1,2-ジヒドロ-2-チオキソスピロ[シクロペンタン-1,3-[3H]インドール]-5-イル)-3-チオフェンカルボニトリル、

30

5-(1,2-ジヒドロ-チオキソスピロ(シクロペンタン-1,3-[3H]インドール)-5-イル)-2-チオフェンカルボニトリル、

5-(5-クロロ-2-チエニル)スピロ[シクロヘキサン-1,3-[3H]インドール]-2(1H)-チオン、

5-(1,2-ジヒドロ-2-チオキソスピロ[シクロヘキサン-1,3-[3H]インドール]-5-イル)-3-フランカルボニトリル、

5-(1,2-ジヒドロ-2-チオキソスピロ[シクロヘキサン-1,3-[3H]インドール]-5-イル)-4-プロピル-2-チオフェンカルボニトリル、

4-(1,2-ジヒドロ-2-チオキソスピロ[シクロヘキサン-1,3-[3H]インドール]-5-イル)-2-フランカルボニトリル、

40

5-(1'',2''-ジヒドロ-2''-チオキソスピロ[シクロヘキサン-1,3''-[3H]インドール]-5''-イル)-4-メチル-2-チオフェンカルボニトリル、

5'-(1'',2''-ジヒドロ-2''-チオキソスピロ[シクロヘキサン-1,3''-[3H]インドール]-5''-イル)-2-チオフェンカルボニトリル、

5-(1,2-ジヒドロ-2-チオキソスピロ[シクロヘキサン-1,3-[3H]インドール]-5-イル)-4-n-ブチル-2-チオフェンカルボニトリル、

5-(スピロ[シクロヘキサン-1,3'-[3H]インドール]-2'-(ヒドロキシイミノ)-5'-イル)-4-メチル-2-チオフェンカルボニトリル、

5-(スピロ[シクロヘキサン-1,3'-[3H]インドール]-2'-(ヒドロキシイミノ)-5'-イル)-2-チオフェンカルボニトリル、

50



4-(スピロ[シクロヘキサン-1,3'-[3H]インドール]-2'- (ヒドロキシイミノ)-5'-イル)-2-チオフェンカルボニトリル、

5-(スピロ[シクロヘキサン-1,3'-[3H]インドール]-2'- (ヒドロキシイミノ)-5'-イル)-1H-ピロール-1-メチル-2-カルボニトリル、

5-(スピロ[シクロヘキサン-1,3'-[3H]インドール]-2'- (ヒドロキシイミノ)-5'-イル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル、

4-(スピロ[シクロヘキサン-1,3'-[3H]インドール]-2'- (アセトキシイミノ)-5'-イル)-2-チオフェンカルボニトリル、

N'-ヒドロキシ-5-(スピロ[シクロヘキサン-1,3'-[3H]インドール]-2'- (ヒドロキシイミノ)-5'-イル)-4-メチル-2-チオフェンカルボキシミドアミド、

N'-ヒドロキシ-4-(スピロ[シクロヘキサン-1,3'-[3H]インドール]-2'- (ヒドロキシイミノ)-5'-イル)-2-チオフェンカルボキシミドアミド、

N'-ヒドロキシ-5-(スピロ[シクロヘキサン-1,3'-[3H]インドール]-2'- (ヒドロキシイミノ)-5'-イル)-2-チオフェンカルボキシミドアミド、

5'-(5-シアノ-1H-ピロール-2-イル)スピロ[シクロヘキサン-1,3'-[3H]インドール]-2'-イリデンシアナミド、

5'-(5-シアノ-チオフェン-2-イル)スピロ[シクロヘキサン-1,3'-[3H]インドール]-2'-イリデンシアナミド、

5'-(5-シアノ-3-メチル-チオフェン-2-イル)スピロ[シクロヘキサン-1,3'-[3H]インドール]-2'-イリデンシアナミド、

5'-(5-シアノ-チオフェン-3-イル)スピロ[シクロヘキサン-1,3'-[3H]インドール]-2'-イリデンシアナミド、

5-(スピロ[シクロヘキサン-1,3'-[3H]インドール]-2'-シアノメチレン-5'-イル)-4-メチル-チオフェン-2-カルボニトリル、

4-(スピロ[シクロヘキサン-1,3'-[3H]インドール]-2'-シアノメチレン-5'-イル)-チオフェン-2-カルボニトリル、

(+/-)-5-{2-ヒドロキシ-3-[1-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-シクロプロピル]-2-トリフルオロメチル-プロピオニルアミノ}-フタリド ((±)-1), ((+)-1), および ((-)-1)) ;

(+/-)-6-{2-ヒドロキシ-3-[1-(2-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-シクロプロピル]-2-トリフルオロメチル-プロピオニルアミノ}-4-メチル-2,3-ベンゾキサジ-1-オン ((±)-2), ((+)-2), および ((-)-2)) ;

(+/-)-6-{2-ヒドロキシ-3-[1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-シクロプロピル]-2-メチル-プロピオニルアミノ}-4-メチル-2,3-ベンゾキサジ-1-オン ((±)-3), ((+)-3), および ((-)-3)) ;

(+/-)-5-{2-ヒドロキシ-3-[1-(2-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-シクロプロピル]-2-トリフルオロメチル-プロピオニルアミノ}-フタリド ((±)-4), ((+)-4), および ((-)-4)) ;

(+/-)-6-{2-ヒドロキシ-3-[1-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-シクロプロピル]-2-トリフルオロメチル-プロピオニルアミノ}-4-メチル-2,3-ベンゾオキサジン-1-オン ((±)-5), ((+)-5), および ((-)-5)) ;

(+/-)-6-{2-ヒドロキシ-3-[1-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-シクロプロピル]-2-メチル-プロピオニルアミノ}-4-メチル-2,3-ベンゾオキサジン-1-オン ((±)-6), ((+)-6), および ((-)-6)) ;

5-アリール-1,2-ジヒドロクロモメノ[3,4-f]キノリン、

が含まれる。米国特許第6,436,929号；米国特許第6,355,648号；米国特許出願公開第2003/0232824 A1号；Fensome A. et al., J. Med. Chem. 48:5092-5095 (2005)；Fensome A. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 13(7): 1317-1320 (2003), および Zhi et al., J. Med. Chem., 41(3): 291-302 (1998)を参照されたい。これらの文献はそれぞれ、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。生物学的に活性な、たとえば、適する非ステ

10

20

30

40

50

ロイド性のプロゲステンの、エステル、結合体、水和物、プロドラッグ、溶媒和物、および塩を含む、非ステロイド性のプロゲステンを雌性動物に提供するその他の化学的形態も使用されうる。

【 0 0 4 2 】

本明細書で使用される塩は、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、クエン酸、酒石酸、リン酸、フマル酸、リンゴ酸、およびコハク酸などの酸付加塩(acid addition salt)、そのナトリウム塩およびカリウム塩、ならびにその組み合わせを含む。

【 0 0 4 3 】

「プロドラッグ」という表現は、直接作用する既知の薬剤の誘導体を表し、この誘導体は、該薬剤と比べて向上した送達特性および治療上の価値を有し、投与後の雌性動物の体内で酵素的または化学的なプロセスによって活性薬剤へと変わる。

10

【 0 0 4 4 】

ある態様では、本明細書で使用される非ステロイド性のプロゲステンは微粉化される。微粉化された非ステロイド性のプロゲステンは、組成物の粒子が20ミクロン以下の直径に縮小された非ステロイド性のプロゲステン組成物を含む。粒子サイズを測定する装置は当業者に既知であり、たとえばMalvern Instruments (Worcestershire, United Kingdom) によって生産される装置を含む。微粉化された非ステロイド性のプロゲステンは、たとえば、米国特許出願公開第2006/0247234 A1および米国特許出願公開第2006/0246128 A1において扱われている。

20

【 0 0 4 5 】

ある態様では、緊急避妊のための非ステロイド性のプロゲステンの薬学的に有効な量は、毎日の避妊または緊急ではない避妊に必要な投与量の約2倍～約1000倍である。ある態様では、緊急避妊のための非ステロイド性のプロゲステンの薬学的に有効な量は、避妊に必要な毎日の投与量の平均の約10倍～約40倍である。たとえば、緊急避妊のための非ステロイド性のプロゲステンの薬学的に有効な量は、約0.5mg～約20mgのタナプロゲットと等価である。

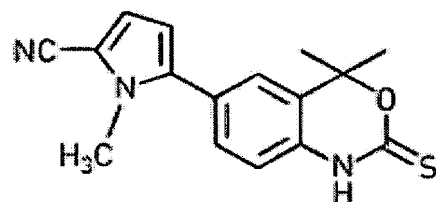
【 0 0 4 6 】

ある態様では、他の適する非ステロイド性のプロゲステンを用いることができるが、非ステロイド性のプロゲステンはタナプロゲットである。ある態様では、タナプロゲットの薬学的に有効な量は、約1mg～約20mgの量である。ある態様では、タナプロゲットの薬学的に有効な量は、約3mg～約10mgの量である。たとえば、本発明の方法は、単回投与量が1mg、3mg、5mg、10mg、15mg、または20mgの量で、タナプロゲットの投与量を投与する工程を含みうる。

30

【 0 0 4 7 】

タナプロゲットの化学名は、[5-(4,4-ジメチル-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボニトリル]である。タナプロゲットは以下の化学構造を有しうる。



40

タナプロゲット

【 0 0 4 8 】

本明細書で使用する「タナプロゲット」はNSP-989 (CAS登録番号:304853-42-7)、タナプロゲットフォームI、フォームIIタナプロゲット多形、およびそのそれぞれの異性体、光学異性体、溶媒和物、水和物、およびその薬学的に許容される塩を含む。

【 0 0 4 9 】

ある態様では、非ステロイド性のプロゲステンまたはタナプロゲットは微粉化されうる

50

。本明細書で使用する、微粉化されたタナプロゲットは、タナプロゲット粒子が、約20ミクロン未満、約15 $\mu$ m未満、または約10 $\mu$ m未満の直径であるように大きさを縮小されていることを意味する。ある態様において、微粉化された粒子の90%は約20 $\mu$ m未満であり、かつ50%は約15 $\mu$ m未満、または約10 $\mu$ mである。

【0050】

ある態様において、投与量形態で使用されるタナプロゲットは精製されうる。本明細書で使用する「精製」は、タナプロゲットが、約1重量%未満の不純物、約0.5重量%未満の不純物、または約0.36重量%未満の不純物を含むことを意味する。たとえば、精製されたタナプロゲットは約99.5重量%の純度でありうる。ある態様では、タナプロゲットは再結晶化によって精製されうる。

10

【0051】

ある態様において、投与量形態で使用されるタナプロゲットは、フォームIIタナプロゲット多形でありうる。本明細書で使用するフォームIIタナプロゲット多形は、選択された溶媒系から、非微粉化または微粉化タナプロゲットフォームIの再結晶化によって調製される。フォームIIタナプロゲット多形は、タナプロゲットフォームIとは異なる示差走査熱量測定サーモグラムおよびX線回折パターンを有する。

【0052】

化合物、組成物、薬学的調合物、タナプロゲットの製造、使用、および精製の方法は、米国特許第6,436,929号、米国特許第7,081,457号、米国特許第7,192,956号、米国特許出願公開第2005/0250766 A1号、米国特許出願公開第2005/0272702 A1号、米国特許出願公開第2005/0239779 A1号、米国特許出願公開第2006/0009428 A1号、米国特許出願公開第2006/0074081 A1号、米国特許出願公開第2006/0142280 A1号、米国特許出願公開第2006/0246135 A1号、米国特許出願公開第2006/0247234 A1号、米国特許出願公開第2006/0247235 A1号、米国特許出願公開第2006/0247236 A1号、米国特許出願公開第2006/0246128 A1号、米国特許出願公開第2006/0280800 A1号、および米国特許出願公開第2007/0213526 A1号に記載されている。Bapst J. L., *Contraception* 74:414-418 (2006); および Zhang Z., *J. Biol. Chem.* 280(31):28468-28475 (2005)も参照されたい。これらの文献はそれぞれ、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

20

【0053】

タナプロゲットとは異なるプロゲスチンを用いる場合、タナプロゲットに対するプロゲスチンの相対的な力価または活性に基づいて、投与量における調整を行うことができる。タナプロゲットに対するプロゲスチンの等価濃度は、インビトロまたはインビボのいずれかのアッセイ方法を用いて決定されうる。たとえば、Kuhl, H., *Drugs* 51(2):188-215 (1996); Philibert, D., et al., *Gynecol. Endocrinol.* 13:316-326 (1999); および Lundeen, S., et al., *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 78:137-143 (2001)を参照されたい。これらの文献では、種々のプロゲスチンの相対的な力価が、インビトロおよびインビボの両方の試験アッセイを用いて比較されている。これらの文献はそれぞれ、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

30

【0054】

ある態様では、非ステロイド性のプロゲスチンの投与量は、エストロゲンの薬学的に有効な量をさらに含む。ある態様では、これは約0.025mg～約0.4mgのエチニルエストラジオールに等価なエストロゲンの量である。種々のエストロゲン間で力価の相関が既知である。たとえば、その全体が参照により本明細書に組み入れられる欧州特許第0 253 607号を参照されたい。たとえば、30 $\mu$ gのエチニルエストラジオールが、60gのメストラノールまたは2000 $\mu$ gの17 $\beta$ -エストラジオールとおおよそ等価である。エストロゲンの等価な濃度を、インビトロまたはインビボのいずれかのアッセイ方法を用いて決定しうる。

40

【0055】

本発明において使用しうるエストロゲンは、天然および合成のエストロゲン、すなわち、天然および合成の供給源に由来するエストロゲンを含む。例示的なエストロゲンは、エストラジオール、17 $\beta$ -エストラジオール、17 $\alpha$ -エストラジオール、エクイリン、17 $\beta$ -

50

ジヒドロエクイリン、17 $\beta$ -ジヒドロエクイリン、エクイレニン、17 $\beta$ -ジヒドロエクイレニン、17 $\beta$ -ジヒドロエクイレニン、<sup>8,9</sup>-デヒドロエストロン、17 $\beta$ -<sup>8,9</sup>-デヒドロエストラジオール、17 $\beta$ -<sup>8,9</sup>-デヒドロエストラジオール、6-OH-エクイレニン、6-OH-17 $\beta$ -ジヒドロエクイレニン、6-OH-17 $\beta$ -ジヒドロエクイレニン、安息香酸エストラジオール、吉草酸エストラジオール、エストロン、エストロンスルファートピペラジン、エストリオール、コハク酸エストリオール、リン酸ポリエストリオール、エチニルエストラジオール、17 $\beta$ -エチニルエストラジオール、エチニルエストラジオール-3 メチルエーテル、メストラノール、キネストロール、キネストラノール、結合型ウマエストロゲン、ならびにその混合物、結合体、および塩、ならびにエストロゲンケトンおよびこれらの対応する17 $\beta$ -および17 $\beta$ -ヒドロキシ誘導体を含む。本発明の実施にあたって使用しうる他のエストロゲンは、たとえば米国特許第6,660,726号および米国特許出願公開第2003/0158432号に記載のエストロゲン化合物を含む。

10

#### 【0056】

エストロゲンのプロドラッグもまた、本発明の方法において使用しうる。本発明において使用しうるエストロゲンプロドラッグの例としては、限定されないが、酢酸エストラジオール（インビボで17 $\beta$ -エストラジオールに転換される）およびメストラノール（インビボでエチニルエストラジオールに転換される）が含まれる。

#### 【0057】

結合型エストロゲンを本発明の方法において使用しうる。結合体は、当業者によって理解される種々の結合体でありえ、限定されないが、硫酸塩およびグルクロニド結合体が含まれる。エストロゲン化合物はまた、エストロゲン結合体の塩として存在しうる。塩は、当業者によって理解される種々の塩でありえ、限定されないが、ナトリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、リチウム塩、およびピペラジン塩を含む。

20

#### 【0058】

エストロゲンは非ステロイド性のプロゲスチンと実質的に同時に投与される。本明細書で使用される用語「実質的に同時に」は、エストロゲンが、非ステロイド性のプロゲスチンの投与の0.5時間、1時間、1.5時間、2時間、2.5時間、3時間、3.5時間、または4時間後に投与されうることを意味する。または、エストロゲンは非ステロイド性のプロゲスチンと同時に、同じ投与量または異なる投与量で投与されうる。

#### 【0059】

ある態様では、エストロゲンはエチニルエストラジオールでありうる。ある態様では、エチニルエストラジオールの薬学的に有効な量の総量は、約0.025mg～約0.4mgである。たとえば、本発明の方法は、1mg、3mg、5mg、10mg、15mg、または20mgのタナプロゲット投与量、および0.05mg、0.1mg、0.15mg、0.2mg、0.25mg、0.3mg、0.35mg、または0.4mgのエチニルエストラジオールの投与量を、同じ投与量または異なる投与量で含みうる。

30

#### 【0060】

ある態様では、非ステロイド性のプロゲスチンの薬学的に有効な量は単回投与量である。たとえば、約0.5mg～約20mgのタノプロゲットと等価である非ステロイド性のプロゲスチンを含む1つの錠剤、ピル、またはカプセルが投与される。単回投与はまた、複数回投与形態（たとえば、錠剤、ピル、カプセルなど）を含むと考えられ、時間内に密接に連続して、すなわち、互いに30分、10分、5分、または2分以内に、複数回投与形態の非ステロイド性のプロゲスチンの量の総和が約0.5mg～約20mgのタノプロゲットと等価であるように、投与される。ある態様では、緊急避妊のために有効な第一の投与量における非ステロイド性のプロゲスチンの薬学的に有効な量は、非ステロイド性のプロゲスチンの薬学的に有効な量の第二の投与量をさらに含む。

40

#### 【0061】

ある態様では、約0.5mg～約10mgのタナプロゲットと等価の非ステロイド性のプロゲスチンを含む第二の投与量が投与される。

#### 【0062】

ある態様では、非ステロイド性のプロゲスチンの第一の投与量が緊急避妊を必要とする

50

雌性動物に投与され、その後第二の投与量が、性交後（または交渉後もしくは望まない精子注入後）約96時間以内に、性交後約72時間以内に、性交後約48時間以内に、または性交後約24時間以内に、雌性動物に投与される。たとえば、第一の投与量の非ステロイド性のプロゲスチンが緊急避妊を必要とする雌性動物に投与され、かつ第二の投与量が、第一の投与量の投与後約12時間以内に、約24時間以内に、または約36時間以内に同じ雌性動物に投与され、かつ全ての投与量が性交後約96時間以内に、性交後約72時間以内に、性交後約48時間以内に、または性交後約24時間以内に、投与される。

【0063】

ある態様において、第一の投与量および第二の投与量の両方において、非ステロイド性のプロゲスチンはタナプロゲットである。

10

【0064】

ある態様では、第一の投与量および第二の投与量のそれぞれにおいて、タナプロゲットは約0.5mg～約10mgの量である。ある態様では、第一の投与量および第二の投与量のそれぞれにおいて、タナプロゲットは約1.5mg～約5mgの量である。たとえば、本発明の方法は、0.5mg、1.5mg、2.5mg、5mg、7.5mg、または10mgの量の、タナプロゲットの2つの投与量を含みうる。ここで、第二の投与量は、第一の投与量の投与後約4、12、20、28、または36時間以内に雌性動物に投与され、両方の投与量は性交後約72時間以内に雌性動物に投与される。

【0065】

ある態様では、第一の投与量および/または第二の投与量は、エストロゲンの薬学的に有効な量をさらに含む。ある態様では、第二の投与量は、約0.025mg～約0.4mgのエチニルエストラジオールと等価のエストロゲンをさらに含む。

20

【0066】

ある態様では、本発明の方法は、2つの投与量を含みうる：0.5mg、1.5mg、2.5mg、5mg、7.5mg、または10mgのタナプロゲットを含む第一の投与量、および0.025mg、0.05mg、0.075mg、0.1mg、0.125mg、0.15mg、0.175mg、または0.2mgのエチニルエストラジオールを含む第二の投与量。ここで第二の投与量は、第一の投与量の投与から約4、約12、約20、約28または約36時間以内に投与され、第一の投与量および第二の投与量の両方は、性交後約96時間以内に、または性交後約72時間以内に投与される。

【0067】

30

ある態様では、本発明の方法は、2つの投与量を含みうる：0.5mg、1.5mg、2.5mg、5mg、7.5mg、または10mgのタナプロゲット、および0.025mg、0.05mg、0.075mg、0.1mg、0.125mg、0.15mg、0.175mg、または0.2mgのエチニルエストラジオールを含む第一の投与量、ならびに、0.5mg、1.5mg、2.5mg、5mg、7.5mg、または10mgのタナプロゲット、および0.025mg、0.05mg、0.075mg、0.1mg、0.125mg、0.15mg、0.175mg、または0.2mgのエチニルエストラジオールをやはり含む第二の投与量。ここで第二の投与量は、第一の投与量の投与から約4、約12、約20、約28または約36時間以内に投与され、かつ、第一の投与量および第二の投与量の両方は、性交後約96時間以内に、または性交後約72時間以内に投与される。

【0068】

40

ある態様では、本発明の方法は、2つの投与量を含みうる：0.5mg、1.5mg、2.5mg、5mg、7.5mg、または10mgのタナプロゲットを含む第一の投与量、および0.5mg、1.5mg、2.5mg、5mg、7.5mg、または10mgのタナプロゲットをやはり含む第二の投与量。ここで第二の投与量は、第一の投与量の投与から約4、約12、約20、約28または約36時間以内に投与され、かつ、第一の投与量および第二の投与量の両方は性交後約96時間以内に、または性交後約72時間以内に投与される。

【0069】

ある態様では、本発明の方法は、2つの投与量を含みうる：0.5mg、1.5mg、2.5mg、5mg、7.5mg、または10mgのタナプロゲット、および0.025mg、0.05mg、0.075mg、0.1mg、0.125mg、0.15mg、0.175mg、または0.2mgのエチニルエストラジオールを含む第一の投与量、

50

ならびに、0.5mg、1.5mg、2.5mg、5mg、7.5mg、または10mgのタナプロゲットを含む第二の投与量。ここで第二の投与量は、第一の投与量の投与から約4、約12、約20、約28または約36時間以内に投与され、かつ、第一の投与量および第二の投与量の両方は、性交後約96時間以内に、または性交後約72時間以内に投与される。

【0070】

ある態様では、本発明の方法は、2つの投与量を含みうる：0.5mg、1.5mg、2.5mg、5mg、7.5mg、または10mgのタナプロゲット、および0.025mg、0.05mg、0.075mg、0.1mg、0.125mg、0.15mg、0.175mg、または0.2mgのエチニルエストラジオールを含む第一の投与量、ならびに、0.025mg、0.05mg、0.075mg、0.1mg、0.125mg、0.15mg、0.175mg、または0.2mgのエチニルエストラジオールを含む第二の投与量。ここで第二の投与量は、第一の投与量の投与から約4、約12、約20、約28または約36時間以内に投与され、かつ、第一の投与量および第二の投与量の両方は、性交後約96時間以内に、または性交後約72時間以内に投与される。

10

【0071】

非ステロイド性のプロゲスチンおよび任意の他の所望のさらなる活性薬物（エストロゲンなど）が、所望の剤の生理活性を保持したまま、任意の経路で、従来の方式で投与される。たとえば、限定されないが、投与は、非経口的、皮下、静脈内、筋肉内、経皮的、頬側、経口的、または腔内の方法による投与でありうる。従って、非ステロイド性のプロゲスチンおよび任意の他の所望のさらなる活性薬物（エストロゲンなど）を含む投与形態は、限定されないが、舌下投与形態、注射可能な投与形態（短時間作用性の、皮下または筋肉内に注射されるペレット形態を含む）、腔用クリーム、座薬、ペッサリー、リング、直腸用座薬、ならびにパッチおよびクリームなどの経皮的形態でありうる。

20

【0072】

ある態様では、2つ以上の活性な薬学的構成成分がある場合、所望であれば、異なる活性な構成成分を、同じまたは異なる、投与経路または投与形態で、雌性動物に投与してもよい。たとえば、非ステロイド性のプロゲスチンおよびエストロゲンの両方を必要とするレジメンでは、エストロゲンは経皮的投与によって提供することができ、かつ非ステロイド性のプロゲスチンは腔内投与によって提供することができる。他の例としては、エストロゲンは経皮的投与によって提供することができ、かつ非ステロイド性のプロゲスチンは経口投与によって提供することができる。他の例としては、エストロゲンおよび非ステロイド性のプロゲスチンの両方を経口投与によって提供することができる。

30

【0073】

非ステロイド性のプロゲスチン、任意の他の所望のさらなる活性薬物（エストロゲンなど）、および適するキャリアは、限定されないが、錠剤、カプセル、カシェ（cachet）、ペレット、ピル、粉末、および顆粒を含む固体の投与形態、限定されないが、溶液、粉末、液体エマルジョン、液体懸濁液、半固体、軟膏、ペースト、クリーム、ゲル、およびゼリーおよびフォームを含む局所的投与形態、ならびに、限定されないが、溶液、懸濁液、エマルジョン、および乾燥粉末を含む非経口投与形態でありうる。活性成分が、薬学的に許容される希釈剤、充填剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、界面活性剤、疎水性ビヒクル、水溶性ビヒクル、乳化剤、緩衝剤、保湿剤、湿潤剤、可溶化剤、保存料などを伴うそのような組成物に含まれることは当業者には公知である。投与のための手段および方法は当業者に公知であり、当業者はガイダンスのために種々の薬理学的参考文献を参考にすることができる。たとえば、“Modern Pharmaceutics”、Banker & Rhodes、Marcel Dekker、Inc. 1979; および “Goodman & Gilman’s The Pharmaceutical Basis of Therapeutics,” 6<sup>th</sup> Edition、MacMillan Publishing Co.、New York 1980 を参考にすることができる。

40

【0074】

ある態様では、非ステロイド性のプロゲスチンおよび任意の他の所望のさらなる活性薬物（エストロゲンなど）を、これらの化合物を薬学的に許容される当業者に周知のキャリアと組み合わせて容易に製剤することができる。そのようなキャリアは、錠剤、ピル、糖

50

錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などとして、処置されるべき患者による経口摂取のための本発明の非ステロイド性のプロゲステンの製剤を容易にする。経口投与のための薬学的調製物は、所望であれば、錠剤または糖衣錠コアを得るために適切な補助剤を添加した後に、固体の賦形剤を加えることによって、任意で、得られる混合物を粉砕することによって、かつ顆粒の混合物を加工することによって得ることができる。限定されないが適切な賦形剤は、限定されないがラクトース、スクロース、マンニトール、およびソルビトールなどを含む糖などの充填剤；限定されないがトウモロコシ澱粉、コムギ澱粉、コメ澱粉、馬鈴薯澱粉、ゼラチン、ガム、トラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、およびポリビニルピロリドン（PVP）などのセルロース調製物を含む。

10

**【0075】**

所望であれば、限定されないが、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸、もしくはアルギン酸ナトリウムなどの塩などの崩壊剤を加えてもよい。たとえば、非ステロイド性のプロゲステンおよび任意の他の所望のさらなる活性薬物（エストロゲンなど）を、口腔内崩壊錠として製剤しうる。口腔内崩壊錠（ODT）は当業者に公知である。たとえば、その全体が参照により本明細書に組み入れられる、米国特許第6,368,625号および第6,316,029号を参照されたい。

**【0076】**

非ステロイド性のプロゲステンおよび任意の他の所望のさらなる活性薬物（エストロゲンなど）を、適する固体またはゲル状のキャリアまたは賦形剤、たとえば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖、澱粉、セルロース誘導体、ゼラチン、および、たとえばポリエチレングリコールなどのポリマーを含めて製剤することもできる。

20

**【0077】**

糖衣錠の中心は適当なコーティングと共に提供されうる。この目的のために、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボボルゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに適当な有機溶媒もしくは溶媒混合物を含んでいてもよい、濃縮糖溶液を用いることができる。活性な化合物の投与の異なる組み合わせを特定するため、または特徴付けるために、染料または色素を錠剤または糖衣錠コーティングに加えることができる。

**【0078】**

経口で用いることができる薬学的調製物には、限定されないが、ゼラチン製のプッシュフィットカプセル、ならびに、ゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤から作製される密封軟カプセルが含まれる。プッシュフィットカプセルは、活性成分を、ラクトースなどの充填剤、たとえば澱粉などの結合剤、および/または、たとえばタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ならびに任意で安定化剤との混合物として含むことができる。軟カプセル中では、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、または液状ポリエチレングリコールなどの適当な液体に溶解または懸濁されうる。さらに、安定化剤を加えることができる。経口投与のための全ての組成物は、そのような投与に適した剤形であるべきである。たとえば、非ステロイド性のプロゲステンおよび任意の他の所望のさらなる活性薬物（エストロゲンなど）を、咀嚼錠として製剤しうる。咀嚼錠は当業者に公知である。たとえば、それぞれその全体が参照により組み入れられる、米国特許第4,684,534号および第6,060,078号を参照されたい。

30

40

**【0079】**

非ステロイド性のプロゲステンおよび任意の他の所望のさらなる活性薬物（エストロゲンなど）を含む組成物の頬側投与は、従来方式で製剤された錠剤またはトローチ剤の形態をとりうる。

**【0080】**

化合物はまた、たとえばカカオバターまたは他のグリセリドのような従来の坐剤基剤を含む坐剤または浣腸のような直腸組成物に製剤化してもよい。

**【0081】**

50

非ステロイド性のプロゲスチンおよび任意の他の所望のさらなる活性薬物（エストロゲンなど）を含む組成物の経皮的投与を、雌性動物の皮膚を経て送達するために、両方とも当業者に公知の硬膏剤または経皮パッチに適用することができる。そのような非ステロイド性のプロゲスチンを含む組成物はまた、経皮的治療システムまたは装置でありうる。当業者に公知の装置またはシステムは、皮膚へ薬剤の放出割合を制御する膜を含むリザーバ型装置、およびマトリクス中での薬剤の分散を伴う装置を含む。

【0082】

ある態様では、非ステロイド性のプロゲスチンおよび任意の他の所望のさらなる活性薬物（エストロゲンなど）を含む組成物を、経皮パッチに適用することができる。経皮パッチは、非ステロイド性のプロゲスチンおよび任意の他の所望のさらなる活性薬物（エストロゲンなど）の投与量を、性交後約2時間以内、約12時間以内、約24時間以内、約36時間以内、約48時間以内、約72時間以内、または約96時間以内に放出しうる。

10

【0083】

ある態様では、非ステロイド性のプロゲスチンおよび任意の他の所望のさらなる活性薬物（エストロゲンなど）は、経口、経皮、腔内、または注射可能な液体の投与形態である。

【0084】

経腔的な投与としては、薬学的に有効な量の非ステロイド性のプロゲスチンおよび任意の他の所望のさらなる活性薬物（エストロゲンなど）を含む組成物を放出するために、経腔的リングを使用することができる。ある態様では、経腔的リングは、そのような組成物を薬学的に有効な量で、性交後約2時間以内、約12時間以内、約24時間以内、約36時間以内、約48時間以内、約72時間以内、または約96時間以内に放出することができる。

20

【0085】

薬学的パッケージ

本発明は、緊急避妊のための薬学的パッケージに関する。このパッケージは以下を含む：

(a) 緊急避妊のための薬学的に有効な量の非ステロイド性のプロゲスチンを含む投与量、

(b) 適切な容器；および、

(c) 非ステロイド性のプロゲスチンを、それを必要とする雌性動物に、性交後約96時間以内に投与することについて指示するラベル。

30

【0086】

本発明の薬学的パッケージは、本明細書に記載のレジメンに使用するためにデザインされる。

【0087】

ある態様では、パッケージにおける非ステロイド性のプロゲスチンはタナプロゲットである。ある態様では、パッケージにおけるタナプロゲットは約1mg～約20mgの量の投与量である。他の態様では、パッケージにおけるタナプロゲットは約3mg～約10mgの量の投与量である。

40

【0088】

ある態様では、パッケージにおける非ステロイド性のプロゲスチンは、2つの投与量を含み、各投与量は非ステロイド性のプロゲスチンの薬学的に有効な量を含む。

【0089】

本明細書で使用する「適切な容器」は、パッケージの各構成成分の保存のために使用される。容器は、たとえば、本発明における使用に適すると考えられる、バッグ、箱、封筒、または任意の他の容器でありうる。容器は、本発明の方法に従うパッケージの投与量の使用のために必要でありうる、各構成成分および/または任意の投与用装置に適合するのに十分な大きさでありうる。容器はまた、ハンドバッグ、ブリーフケース、またはポケットにフィットするのに十分な小ささでありうる。

【0090】

50



ある態様では、適切な容器は、非ステロイド性のプロゲスチンおよび任意の他の所望のさらなる活性薬物（エストロゲンなど）の、単一の投与量または2つの投与量を含むブリスターパックである。

【0091】

本発明で使用される「非ステロイド性のプロゲスチンを投与することについて指示するラベル」は、パッケージの投与量に関する説明書を指す。そのような説明書は、薬物もしくは生物学的産物の製造、使用または販売を規制する政府機関によって規定される形態でありえ、その注意書きは、本明細書に記載される方法またはレジメンを用いて状態もしくは障害を処置するためにヒトへ投与するための製造、使用または販売の政府機関による承認を反映する。説明書は、本発明の方法に従うキットにおいて投与量単位の使用に関する情報を伝達する任意の形態でありうる。たとえば、説明書は、印刷物の形態、または予め記録されたメディアデバイスの形態でありうる。

10

【0092】

「印刷物」は、たとえば、本、ブックレット、冊子、または小冊子のうち一つでありうる。印刷物は、本発明の方法に従う投与量の使用を記載しうる。可能性のある書式として、限定されないが、箇条書きのリスト、よくある質問（FAQ）のリスト、または図表が含まれる。さらに、開示される情報は、写真、絵、または他のシンボルを用いて、文字ではない表現で説明されうる。

【0093】

「予め記録されたメディアデバイス」は、たとえば、ビデオテープカセット、DVD（デジタルビデオディスク）、フィルムストリップ、35mmムービー、または任意の他の視覚メディアデバイスなどの視覚メディアデバイスでありうる。または、予め記録されたメディアデバイスは、CD-ROM（コンパクトディスク・読み取り専用メモリ）またはフロッピーディスクなどの双方向的ソフトウェアアプリケーションでありうる。または、予め記録されたメディアデバイスは、たとえば、レコード、オーディオカセット、またはオーディオコンパクトディスクなどのオーディオメディアデバイスでありうる。予め記録されたメディアデバイスに含まれる情報は、たとえば、緊急避妊のための、本発明の方法に従う投与量の妥当な使用について記載することができる。

20

【0094】

ある態様では、パッケージのラベルは、非ステロイド性のプロゲスチンを、性交後約96時間以内に、約72時間以内に、約48時間以内に、約24時間以内に、または約12時間以内に可及的速やかに、緊急避妊を必要とする雌性動物に、直ちに投与することについて指示する。

30

【0095】

ある態様では、本発明のパッケージの非ステロイド性のプロゲスチンおよび任意の他の所望のさらなる活性薬物（エストロゲンなど）が、経口の、経皮の、経膣の、または注射可能な液体投与形態で、本明細書に記載のレジメンにおける使用のために記載されたように、デザインされる。

【0096】

ある態様では、本発明のパッケージの非ステロイド性のプロゲスチンおよび任意の他の所望のさらなる活性薬物（エストロゲンなど）は、限定されないが、錠剤、カプセル、カシェ、ペレット、ピル、粉末、および顆粒を含む固体投与形態でありうる。

40

【0097】

下記実施例は本発明の方法および組成物の例示であり、それらを限定するものではない。通常見られ、当業者に明らかな様々な条件およびパラメータの他の適した変更および適合は、本発明の精神および範囲の内にある。従って、本発明の幅と範囲は、上述のいかなる例示的態様によっても限定されるべきではないが、添付の特許請求の範囲およびその等価物に従ってのみ定義されるべきである。

【実施例】

【0098】

50

## 実施例1

以下の表1は、緊急避妊のための非ステロイド性のプロゲスチンを含むいくつかのレジメンの例を示す。各レジメンは、単回、または2回投与量のタナプロゲットの投与を含む。これらのレジメンは、公知のECPレジメン、すなわち、プロゲスチンのみのレジメン、併用もしくはヤッペレジメン、またはミフェプリストンの方法と比較して、類似の効果を証明するであろうことが予想される。

レジメン		
A	1. 5mgのタナプロゲットの2つの投与量を、 12時間離して、性交後約72時間以内に、両方投与。	10
B	2. 5mgのタナプロゲットの2つの投与量を、 12時間離して、性交後約72時間以内に、両方投与。	
C	5mgのタナプロゲットの2つの投与量を、 12時間離して、性交後約72時間以内に、両方投与。	
D	性交後約72時間以内に、3mgのタナプロゲットを単回投与。	
E	性交後約72時間以内に、5mgのタナプロゲットを単回投与。	20
F	性交後約72時間以内に、10mgのタナプロゲットを単回投与。	
G	1. 5mgのタナプロゲットおよび0.025mgのエチニルエストラジオール を含む2つの投与量のそれぞれを、 12時間離して、性交後約72時間以内に、両方投与。	
H	それぞれ3mgのタナプロゲットおよび0.05mgのエチニルエストラジオール を含む2つの投与量を、 12時間離して、性交後約72時間以内に、両方投与。	30
I	それぞれ5mgのタナプロゲットおよび0.2mgのエチニルエストラジオール を含む2つの投与量を、 12時間離して、性交後約72時間以内に、両方投与。	
J	性交後約72時間以内に、3mgのタナプロゲットおよび 0.05mgのエチニルエストラジオールを単回投与。	
K	性交後約72時間以内に、6mgのタナプロゲットおよび 0.1mgのエチニルエストラジオールを単回投与。	40
L	性交後約72時間以内に、10mgのタナプロゲットおよび 0.4mgのエチニルエストラジオールを単回投与。	

## 【0099】

本発明が特にそのいくつかの態様に関して示されかつ記載されてきたが、これらは単に例示を目的として示されたものであり、限定されることはなく、かつ本発明の精神および範囲から逸脱することなく種々の形態および詳細の変更がなされうることが当業者によって理解されるだろう。従って、本発明の広さおよび範囲は、上述の例示的態様のいかなる

ものによっても限定されるべきではなく、以下の特許請求の範囲およびその等価物に従ってのみ定義されるべきである。

【0100】

本明細書に記載の種々の態様または選択肢の全てを、任意のおよび全ての変形形態において組み合わせることができる。

【0101】

雑誌の論文または要旨、公表されたもしくはそれに相当する米国もしくは外国の特許出願公開、発行されたもしくは外国の特許、または他の任意の文献を含む、本明細書に引用した全ての文献は、それぞれ、引用された文献における全てのデータ、表、図面、および文字を含む全体が参照により本明細書に組み入れられる。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 08/13933

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A01N 45/00 (2009.01); A61K 31/56 (2009.01) USPC - 514/170 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 514/170, 514/171, 514/843  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched DialogPro: General Research  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST: US Patents full-text; US PGPubs full-text; EPO Abstracts; and JPO Abstracts; Google Terms: emergency contraceptive pills, intrauterine devices, postcoitus, tanaproget, thioxo, benzoxazine, pyrrole, carbonitrile, nonsteroidal progestin, progesteron receptor, ethinyl estradiol (estrogen equivalent), dosage.		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 6,156,742 A (MACKENZIE) 05 Dec. 2000 (05.12.2000); cols 1-5.	17-21, 23, 24, 27, 31-36 and 40-42  1-16, 22, 25, 26, 28-30 and 37-39
Y	US 2006/0009428 A1 (GRUBB et al.) 12 Jan. 2006 (12.01.2006); paras [0004-0043].	1-16, 22, 25, 26, 28-30 and 37-39
A	US 2006/0280800 A1 (NAGI et al.) 14 Dec. 2006 (14.12.2006); See entire document.	1-42
A	US 20050288264 A2 (VAN LOOK et al.) 29 Dec. 2005 (29.12.2005); See entire document.	1-42
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 Feb. 2009 (12.02.2009)		Date of mailing of the international search report <b>20 FEB 2009</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young  PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-4774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)  
**A 6 1 K 9/20 (2006.01)** A 6 1 K 9/20

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. フロッピー

(74)代理人 100142929  
 弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699  
 弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048  
 弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506  
 弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100130845  
 弁理士 渡邊 伸一

(74)代理人 100114340  
 弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889  
 弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072  
 弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ディリベルティ チャールズ イー .  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 モントクレア パーク ストリート 350

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA53 BB01 CC17  
 4C084 AA19 MA35 MA37 MA52 NA06 ZA81  
 4C086 AA01 AA02 BC72 DA09 GA01 GA07 GA09 MA35 MA37 MA52  
 NA06 ZA81