

(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2016-508789

(P2016-508789A)

(43) 公表日 平成28年3月24日(2016.3.24)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 F 6/08 (2006.01)	A 6 1 F 6/08	4 C 076
A 6 1 K 9/00 (2006.01)	A 6 1 K 9/00	4 C 084
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	4 C 086
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	4 C 098
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-556594 (P2015-556594)	(71) 出願人	515217513 クーフアルマ アクチエボラグ スウェーデン国 エスー21215 マル メ、 アグネスルンドスヴェーゲン 27
(86) (22) 出願日	平成26年1月31日 (2014. 1. 31)	(74) 代理人	110002077 園田・小林特許業務法人
(85) 翻訳文提出日	平成27年9月25日 (2015. 9. 25)	(72) 発明者	ケンドループ、 ョン イングヴァル フ エルトブラード スウェーデン国 エスー23831 オク シー、 シュタヴェクッ尔斯ヴェーゲン 7
(86) 國際出願番号	PCT/IB2014/058696	F ターム (参考)	4C076 AA02 BB30 CC30 CC32 DD28 DD41 EE27 FF31 GG50 4C084 AA17 MA31 MA56 NA12 ZA86 ZB32
(87) 國際公開番号	W02014/122563		
(87) 國際公開日	平成26年8月14日 (2014. 8. 14)		
(31) 優先権主張番号	1350155-6		
(32) 優先日	平成25年2月8日 (2013. 2. 8)		
(33) 優先権主張國	スウェーデン (SE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 膜内避妊具および該膜内避妊具における有効成分の拡散速度を減少させる方法

## (57) 【要約】

少なくとも1種類の第1の薬剤的有効成分(5)、および少なくとも1種類の第1のポリマー材料で作製された少なくとも1つの第1の層(4)を含み、約10から約60 v/v%の少なくとも1種類の粒子状材料(6)を該第1のポリマー材料中に分散させかつてまたは組み込んでいる、子宮内避妊具(1, 1', 1")。粒子状材料が存在すると、ポリマーの空隙率が低下し、あるいはその他により放出される薬剤的有効成分の拡散が阻害されるので、薬剤的有効成分の放出速度が遅くなる。こうすれば、従来のようにIUDのサイズを所望の放出パターンに合わせるのに高価な製造設備や製造工程の変更を要する代わりに、第1の層中の粒子/粒子状材料の量を調節するだけでIUDの放出速度および/または初期バーストを制御することが可能である。

【選択図】図2

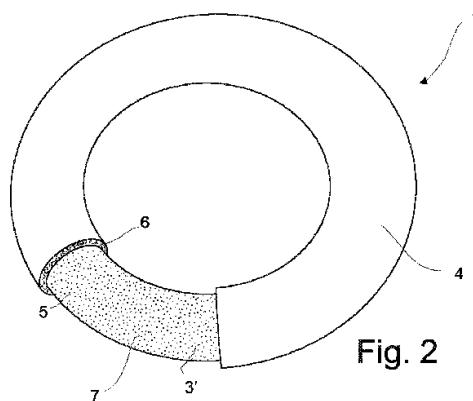


Fig. 2

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

少なくとも 1 種類の第 1 の薬剤的有効成分 (5)、および少なくとも 1 種類の第 1 のポリマー材料で作製された少なくとも 1 つの第 1 の層 (4) を含み、約 10 から約 60 v/v % の少なくとも 1 種類の粒子状材料 (6) を前記第 1 のポリマー材料中に分散させ、かつ／または組み込み、前記粒子状材料は 0.1 μm から 100 μm の平均粒度を有している、子宮内避妊具 (1, 1', 1")。

**【請求項 2】**

前記少なくとも 1 種類の第 1 のポリマー材料中に、少なくとも 15 v/v % の、より好ましくは少なくとも 20 v/v % の、さらに好ましくは少なくとも 25 v/v % の前記少なくとも 1 種類の粒子状材料 (6) を分散させ、かつ／または組み込んでいる、請求項 1 に記載の子宮内避妊具 (1, 1', 1")。

10

**【請求項 3】**

前記少なくとも 1 種類の粒子状材料 (6) は、不活性無機または有機材料である、請求項 1 または 2 に記載の子宮内避妊具 (1, 1', 1")。

**【請求項 4】**

前記少なくとも 1 種類の粒子状材料 (6) は、0.5 μm ~ 50 μm、好ましくは 1 μm ~ 30 μm、より好ましくは 2 μm ~ 20 μm、さらに好ましくは約 10 μm の平均粒度を有している、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の子宮内避妊具 (1, 1', 1")。

20

**【請求項 5】**

前記少なくとも 1 種類の粒子状材料 (6) は、ステアリン酸マグネシウム、ベントナイト、タルク、粘土、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、および硫酸カルシウムを含む群より選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の子宮内避妊具 (1, 1', 1")。

**【請求項 6】**

前記少なくとも 1 種類の粒子状材料 (6) は、板状構造、平坦構造、および／または層状 3 次元構造、または前記粒子材料のうちの 1 種類または複数の組合せを有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の子宮内避妊具 (1, 1', 1")。

30

**【請求項 7】**

前記少なくとも 1 種類の粒子状材料 (6) は、表面処理および／または改良されて、前記材料の 3 次元形状または親水性／疎水性特性が改変されている、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の子宮内避妊具 (1, 1', 1")。

**【請求項 8】**

前記少なくとも 1 つの第 1 の層 (4) の厚さは、0.05 mm から 3 mm、好ましくは 0.05 mm から 2 mm、より好ましくは 0.1 mm から 2 mm、さらに好ましくは 0.2 mm から 1 mm である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の子宮内避妊具 (1, 1', 1")。

**【請求項 9】**

前記子宮内避妊具の外層は、前記少なくとも 1 つの第 1 の層 (4) である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の子宮内避妊具 (1, 1', 1")。

40

**【請求項 10】**

前記少なくとも 1 種類の薬剤的有効成分を、好ましくは少なくとも 1 種類の第 2 のポリマー材料で作製された少なくとも 1 つの第 2 の層 (3, 3', 3") 中に組み込み／分散させ、前記少なくとも 1 つの第 1 の層 (4) は少なくとも部分的に前記第 2 の層 (3, 3', 3") を封入している、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の子宮内避妊具 (1, 1', 1")。

**【請求項 11】**

前記少なくとも 1 つの第 2 の層 (3") は区画 (3a, 3b) に分割され、前記区画のそれぞれが個別の有効成分 (5a, 5b) を含んでいる、請求項 10 に記載の子宮内避妊

50

具(1, 1', 1")。

**【請求項12】**

前記少なくとも1つの第1の層(4)は、薬剤的有効成分をいっさい含有していない、請求項1~11のいずれか一項に記載の子宮内避妊具(1, 1', 1")。

**【請求項13】**

前記子宮内避妊具(1, 1')はさらに、中心不活性コア(2)を含んでおり、前記コアは有効成分をいっさい含有しておらず、前記少なくとも1つの第2の層(3)は少なくとも部分的に前記コアを封入しており、前記少なくとも1つの第1の層(4)は少なくとも部分的に前記第2の層(3)を封入している、請求項10~12のいずれか一項に記載の子宮内避妊具(1, 1', 1")。

10

**【請求項14】**

前記第1および/または第2の層(3, 3', 4)の前記少なくとも第1のポリマー材料、および随意で前記コア(2)は、少なくとも1種類の不活性熱硬化性または熱可塑性エラストマーである、請求項1~13のいずれか一項に記載の子宮内避妊具(1, 1', 1")。

**【請求項15】**

前記コアは熱可塑性ポリマーで作製され、前記第1および第2の層のそれぞれ前記第1および第2のポリマー材料は、熱硬化性エラストマー、好ましくはシリコーンである、請求項13または14に記載の子宮内避妊具(1, 1', 1")。

20

**【請求項16】**

前記熱硬化性エラストマーは、医薬品として許容されるシリコーン、好ましくはポリジメチルシロキサンである、請求項14に記載の子宮内避妊具(1, 1', 1")。

**【請求項17】**

前記少なくとも1種類の有効成分(5)は、少なくとも1種類の避妊薬、たとえばエストロゲン様ステロイドおよび/またはプロゲステロン様ステロイドである、請求項1~16のいずれか一項に記載の子宮内避妊具(1, 1', 1")。

30

**【請求項18】**

前記少なくとも1種類の有効成分(5)は、少なくとも1種類の殺精子剤、抗微生物剤、および/または抗ウイルス剤である、請求項1~17のいずれか一項に記載の子宮内避妊具(1, 1', 1")。

**【請求項19】**

前記子宮内避妊具(1, 1', 1")は、腔内リングである、請求項1~18のいずれか一項に記載の子宮内避妊具(1, 1', 1")。

**【請求項20】**

子宮内避妊具(1, 1')においてポリマー材料を通じて有効成分が拡散する速度を減少させる方法であって、10から60v/v%の少なくとも1種類の粒子状材料(6)を前記ポリマー材料中に組み込むことを含んでいる、方法。

**【請求項21】**

前記粒子状材料(6)は、0.1μm~100μmの、好ましくは0.5μm~50μmの、より好ましくは1μm~30μmの、さらに好ましくは2μm~20μmの平均粒度を有している、請求項20に記載の方法。

40

**【請求項22】**

前記少なくとも1種類の粒子状材料(6)は、ステアリン酸マグネシウム、ベントナイト、タルク、粘土、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、および硫酸カルシウムを含む群より選択される、請求項20または21に記載の方法。

**【請求項23】**

請求項19に記載の腔内リング(1, 1', 1")を作製する方法であって、前記少なくとも1つの第1の層(4)は、射出成形または押し出し成形によって調製される、方法。

**【請求項24】**

50

前記少なくとも1種類の粒子状材料(6)を、前記射出成形または押し出し成形のステップの間に、前記少なくとも第1のポリマー材料中に分散させ、溶解させ、かつ／または組み込む、請求項23に記載の方法。

#### 【請求項25】

前記腔内リング(1, 1', 1")はさらに、少なくとも1つの第2の層(3, 3', 3")および／または不活性コア(2)を含み、前記第1の層(4)および前記第2の層(3, 3')および／または前記コア(2)は同時にまたは別々に形成される、請求項23または24に記載の方法。

#### 【請求項26】

哺乳動物の腔腔内に1種類または複数の薬剤的有効成分(5)を送達する方法であって、請求項1～19に記載の前記腔内リング(1, 1')を前記哺乳動物の前記腔腔内に挿入することを含み、前記腔内リング(1, 1', 1")は、前記薬剤的有効成分(5)を前記哺乳動物に送達するのに十分な時間保持される、方法。

10

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【技術分野】

##### 【0001】

本発明は、新規の子宮内避妊具、該子宮内避妊具における有効成分の拡散速度を減少させる方法、および該子宮内避妊具を製造する方法に関する。

##### 【背景技術】

##### 【0002】

今日、子宮内避妊具(IUD)は、世界的に使用されるもっとも安全で効率的な避妊法の一つである。IUDはまた、殺精子剤ならびに種々の局所的または全身的に作用する薬物の投与にも用いられている。このような避妊具は、女性がその利用の主導権を取り、ユーザーが気を付けていなくてもより良好に制御される薬物投与量を可能にし、かつ、経口投与の避妊薬と比較して、何種類かの薬物の一日投与量のかなりの部分の(腸管および肝臓初回通過による)分解が防止されるので、いくつかの利点を提供している。

20

##### 【0003】

腔内リング(IVR)を含むこのような避妊具は、典型的には、生体適合性ポリマーで形成され、ポリマー・マトリックスを通じて拡散することによって放出される薬物を含んでいる。避妊具は腔内に挿入され得、薬物は周囲の体液によって腔内組織から吸収され得る。いくつかのIVR設計では、薬物をポリマー・マトリックス全体に均一に分散または溶解させる(モノリシック・システム)。他の設計では、薬物はリング内で内側コアに閉じ込められ得る(リザーバー・システム)。モノリシック・システムでは、放出速度が時間の経過とともに減少するFickian拡散律速型の薬物放出が示されることが期待される。リザーバー・システムは、充填薬物の0次放出を示し得る。

30

##### 【0004】

今日、何種類かのIVRが市販されている。例としては、Estring(登録商標)、Femring(登録商標)、およびNuvaring(登録商標)が挙げられ、それぞれ数日間／数週間にわたりステロイド分子の制御された持続性の放出を提供する。

30

##### 【0005】

これらの既知の腔内リングは特にステロイドの放出に便利であることが見いだされており、ステロイドの比較的小さい分子サイズと実質的に非水溶性の性質のおかげで疎水性エラストマーに効果的に浸透することができるので、体内で薬効濃度が容易に得られ得る。

##### 【0006】

しかし、ポリマー中の拡散は複雑であり、多くの異なる要因、たとえば温度、圧力、製造工程、ポリマー中薬物の可溶性、薬物リザーバーの表面積、薬物が避妊具表面に達するまで避妊具を通って拡散しなければならない距離、および薬物の分子量に依存することが知られている。したがって、ポリマー系における大小の分子の拡散を理解し、予測し、制御することは依然として難題である。この点で、子宮内避妊具を利用して薬物を送達するには、放出速度を制御して、避妊具の耐用期間中ユーザーに適切な一日投与量を確実に提

40

50

供できるような設計が必要である。

#### 【0007】

リザーバー・システムでは、薬物はまずリザーバーから膜へと移動し、次いで膜の反対側へと拡散していき、そこで受容媒体に吸収される。リザーバーが飽和状態の間、膜内では薬物の一定の濃度勾配が維持され、薬物の流速は一定であり、0次放出が得られる。しかし、リザーバー中の薬物濃度が飽和を下回ると、膜全体の勾配と放出速度の両方が減退する。

#### 【0008】

リザーバー・システムにおいては、膜の目的は薬物の拡散を仲介することである。リザーバー・システムは機構が簡単であり、0次放出を生じることができるので、非常に好都合であるようにも思われる。しかし、リザーバー・システムを信頼性高く製造することは困難であり得る。さらに、リザーバーを取り囲む膜にピンホール欠陥やひびがあると、過量放出、つまり短期間に意図しない急速な薬物放出が生じる可能性がある。

#### 【0009】

これらの問題は、モノリシック・システムでは、貯蔵媒体と拡散メディエーターの両方の役割をここではもつポリマー中に薬物が直接充填されるので、防止できる。薬物は典型的にはモノリシック避妊具内に均一に充填され、その放出は、モノリシック・マトリックス材料または水孔を通じての拡散によって制御される。

#### 【0010】

リザーバー・システムの問題点は、モノリシック避妊具ではさらに問題となるが、典型的には、初期バースト、つまり最初の数日間で薬物が過剰放出されることである。このことは、放出された薬物の濃度によっては、吐き気や嘔吐などの望ましくない副作用をもたらし得る。

#### 【0011】

この問題を克服するためにいくつかの試みがなされており、たとえば国際公開第9804220号パンフレットの開示では、使用直前に避妊具の中空の内部チャネルに薬物含有コアが配置される腔内リングを教示している。しかし、リング内に確実かつ安全にコアを配置することは困難かつ煩雑なので、このリングに関する製造コストはかなりかかり、また、異なるリング間で相当な差があり得る。

#### 【0012】

さらに、たとえば、一部のポリマーは、酸素や水分などの変質因子に曝露されると、異なるポリマー形態を発生する可能性があると考えられている。ポリマー形態の差異のせいで、IUDから有効剤が放出される速度は大幅に変化し得る。異なるIVR間で放出速度プロファイルが一定しない結果、臨床的副作用が生じ得る。加えて、IVRを貯蔵する場合、「放出速度のずれ」として知られるIVRからの放出速度の変化が貯蔵期間中に生じ得る。

#### 【0013】

さらに、時間の経過とともにモノリス避妊具の内深部の薬物は長距離を移動して表面まで拡散しなくてはならないため放出速度が減少するので、距離と時間の二次関係が重要になる。この点で幾何学的要因が極めて重要なので、他の幾何学的形状または半球状モノリスを用いてほぼ0次放出とすることで、その影響を最小化することができるが、そのような避妊具の製造は容易でもなければ廉価でもない。

#### 【0014】

時間の経過につれて、また、表面からの距離とともに、利用できる薬物の量が減少するので、薬物はしばしば薬効的観点から実際に必要とされるよりも高い濃度で添加される。その結果、避妊具からより大きい投与量の作用薬物が放出される。これでは製造コストが高くなるばかりでなく、ユーザーも必要または所望の投与量よりも高い投与量を受けることにもなる。

#### 【発明の概要】

#### 【0015】

10

20

30

40

50

このように、I V R を含む I U D 間での経時的な有効剤放出速度のばらつきを減少させる避妊具および方法が求められている。したがって、複雑かつ高価な製造工程、過量放出、および初期薬物バーストに関する既知の問題が解消された、また同時に、より小型の I U D および／または有効期間がより長い I U D を提供するために薬物放出速度を減少させる I U D を提供する必要がある。

【0016】

したがって、本発明の第1の態様は、従来の避妊具よりも有効な拡散速度が低い I U D を提供する。

【0017】

本発明の第2の態様は、製品寿命がより長く、初期薬物バーストを生じさせることなく貯蔵できる I U D を提供する。 10

【0018】

本発明の第3の態様は、これまで知られているものよりも全体の重量とサイズが小さい I U D を提供する。

【0019】

本発明の第4の態様は、I U D の最長貯蔵寿命を可能にする I U D を提供する。

【0020】

本発明による第5の態様では、廉価に製造でき、使用において信頼性が高く簡易な I U D を提供する。 20

【0021】

本発明による第6の態様では、患者に不快感を与えることなく安全かつ効果的に患者の膣腔内に挿入し、そこから抜去できる I U D を提供する。

【0022】

本発明によるこれらのおよびさらなる態様を実現させる新規かつ独自の特徴は、子宮内避妊具が少なくとも1種類の第1の薬剤的有効成分、および少なくとも1種類の第1のポリマー材料で作製された少なくとも1つの第1の層を含み、約10から約60 v / v %の少なくとも1種類の粒子状材料を該第1のポリマー材料中に分散させ、かつ／または組み込み、該粒子状材料は0.1 μm から 100 μm の平均粒度を有している、ということである。 30

【0023】

有効成分の拡散は、ポリマー・ネットワークの物理特性、およびポリマーと有効成分自身との相互作用に関連がある。理論に縛られることなく、本発明の発明者の考えでは、第1の層中に粒子状材料が存在すれば第1の層の空隙率が低下し、かつ／または第1の層の蛇行性が増大し、あるいはその他により放出される薬剤的有効成分の拡散が阻害されるので、第1のポリマー材料を通って拡散する経路の長さは増加する。これにより、薬剤的有効成分の放出速度は、同レベルの薬剤的有効成分を有するが粒子が添加されていない同じポリマー材料からの放出速度よりも遅くなる。さらに、第1の層ではポリマー材料の一部が粒子状材料で置き換えられているので、ポリマー材料中に溶解できる有効成分の量がかなり減少し、初期バーストの大幅な低下が提供される。

【0024】

こうすれば、従来のように I U D のサイズを所望の放出パターンに合わせるのに、高価な製造設備や製造工程の変更を要する代わりに、第1の層中の粒子／粒子状材料の量を調節するだけで I U D の放出速度および初期バーストを制御することが可能である。 40

【0025】

本発明のコンテクストでは、I U D という用語は、子宮内避妊具（I U C）、子宮内システム（I U S）、および膣内リング（I V R）を限定ではなく含む、あらゆる種類の子宮内避妊具（I U D）を含む。

【0026】

本技術の I U D は、したがって、実質的に0次放出プロファイルで、1種類または複数の有効成分の持続的送達を提供することができる。実質的に0次とは、所与の期間にわた

って実質的に一定量の有効成分が放出されることを意味する。いくつかの実施態様では、避妊具は、少なくとも1週間にわたり、少なくとも1カ月にわたり、1カ月を超えて、または1年を超えて、薬物の実質的に0次の放出プロファイルを示す。

#### 【0027】

粒子状材料は、薬剤的有効成分が第1の層を通じて拡散する速度を減少させるのに十分な程度に第1のポリマー材料中に分散させかつ／または組み込むが、この減少した拡散速度でもIUD表面に有効レベルの有効成分を維持するのに十分であることが重要である。この点で、発明者は、10から60v/v%の粒子状材料を第1のポリマー材料中に分散させかつ／または組み込むと、これらの効果が所望の程度にまで得られることを発見している。v/v%とは、粒子状材料の、第1の層の全体体積に対する体積比を指す。しかし、いくつかの実施態様では、少なくとも15v/v%の粒子状材料を第1のポリマー中に分散させることが好ましく、少なくとも20v/v%はより好ましく、少なくとも25v/v%はさらに好ましい。粒子状材料の厳密な体積／量はまた、使用されるポリマーおよび有効成分にもよる。当業者であれば、本発明のコンテクストに基づいて、粒子状材料の量を変えることによって、および／または、異なる粒子状材料つまり異なる粒子および粒度のさまざまなブレンドを用いることによって、第1の層における拡散速度を制御および／または調節可能であることを理解できる。

10

#### 【0028】

なお、粒子状材料をポリマー材料に添加することは知られているが（たとえば英国特許第1495735号および米国特許第4069307号を参照）、本発明による所望の範囲内の濃度で粒子状材料をポリマーに添加することは知られていない。粒子状材料の低濃度、つまり10v/v%未満の濃度では、有効成分の放出速度にはまったく影響がないかまたはわずかな限られた効果しかないので、本発明には即していない。この点で、関連の材料および組成物の密度および濃度の知識なしで体積パーセントを重量パーセントに換算することはできないことを強調することが重要である。一例として挙げると、シリコーンポリマー中20w/w%の硫酸バリウムは、この硫酸バリウムの密度が4.5g/cm<sup>3</sup>であり、シリコーンポリマーの密度が1g/cm<sup>3</sup>であるという条件下では、5.3v/v%に相当する。

20

#### 【0029】

第1の層中に10から60v/v%の粒子状材料が存在すると、有効成分の分子が第1の層において2点間を移動しなければならない平均経路長が増加するだけでなく、第1の層のポリマー材料中に溶解できる有効成分の量も減少する。後者は、第1の層においてポリマー材料の一部が粒子状材料と置き換えられているためであり、したがって、該第1の層における有効成分の放出速度は減少し、信頼できる放出速度、およびより低度の初期バーストが提供される。したがって、第1の層を小型化し、バーストが大幅に低い、より小さい製品を提供することができる。IUDの重量とサイズが小さくなれば、その製造はより容易かつより安価になり、また、製品の取り扱いおよび貯蔵がより容易かつ廉価になる。

30

#### 【0030】

重要なのは、粒子状材料がポリマー材料および／または有効成分に干渉／相互作用してポリマー材料または有効成分の物理的および／または化学的特性を害するがないように、つまり、特性を変化させて材料が所期の目的すなわちIUD用に使用できなくなることがないようにすることである。

40

#### 【0031】

一例として挙げると、シリカとしても知られている二酸化ケイ素など、ポリマーと相互作用する材料は、ポリマー材料に負の影響を及ぼす。二酸化ケイ素(silicone dioxide)は、ポリマー材料、たとえばシリコーンを強化するのに使用され得、二酸化ケイ素(silicone dioxide)粒子はシリコーンと結合して、分子レベルで強い3次元ネットワークを形成する。この点で、二酸化ケイ素は、粘性(未硬化状態)および引張強さ(硬化状態)のような、シリコーンの物理特性を決定することができ

50

、シリカを本発明の濃度つまり 10 から 60 v/v %で使用する場合は、ポリマーの粘性はたとえば射出成形工程では使用できないレベルにまで増加し、および / またはシリコンは本発明では好ましくない、非常に異なる物理特性を示すことになる。

#### 【 0 0 3 2 】

したがって、粒子状材料が有効成分ともポリマー材料とも相互作用しないことを保証するためには、粒子状材料は好ましくは不活性材料である。分散させた粒子状材料は、非反応性という意味で不活性であり、すなわち、粒子はポリマー材料または有効成分を変質させるかまたはそれらと相互作用することがないので、ポリマー材料または有効成分の物理的および / または化学的特性が消極的に害する事がない。粒子状材料は無機および / または有機の両方であり得、該材料は G R A S 材料、つまり一般的に安全であると認識されている材料であることが好ましい。粒子状材料はそれ以外にもポリマー材料と十分に良好に適合して、ポリマー材料中に分散しあつ / または組み込まれ、また、制御された分散速度で有効成分を放出することができるが、この速度は該粒子状材料を含まない類似のポリマー材料と比べてかなり遅い。この遅い放出速度はしかし、放出された活性材料の有効性を維持するのに十分なレベルである。

10

#### 【 0 0 3 3 】

したがって、IUD 分野で知られている諸問題、たとえば高度の初期薬物バーストは減少し、いくつかの実施態様では皆無となる。放出速度が効果的に減少するので、いくつかの利点を有する IUD を得ることが可能である。たとえば有効成分の送達量に影響を与えることなく IUD のサイズを縮小することが可能なので、患者の許容性が高くなり、また、材料コストが節約できるので製造コストも削減できる。あるいは、より高濃度の有効成分を IUD に添加して、使用期間がより長い IUD を提供することができる。

20

#### 【 0 0 3 4 】

IUD の放出プロファイルは、周知の溶解装置または当業者に既知の他の適した技術を用いて評価することができる。

#### 【 0 0 3 5 】

放出される薬剤的有効成分の拡散を効果的に減少させるためには、粒子状材料は 0.1  $\mu\text{m}$  から 100  $\mu\text{m}$  の平均粒度を有する。本発明による一実施態様では、平均粒度は 0.5  $\mu\text{m}$  ~ 50  $\mu\text{m}$  であるのが好ましく、より好ましくは 1  $\mu\text{m}$  ~ 30  $\mu\text{m}$  、さらに好ましくは 2  $\mu\text{m}$  ~ 20  $\mu\text{m}$  、好ましくは 10  $\mu\text{m}$  前後である。サイズがより小さい粒子状材料、たとえばフュームドシリカ、沈殿性シリカ、コロイド状シリカなどは、効果が低いがまったく効果がないことが実験からわかっており、すなわち、これらの材料は有効成分の放出速度にほんのわずかな影響しかないか、まったく影響がない。このことは、たとえば、サイズが 0.1  $\mu\text{m}$  未満の粒子状材料をポリマー材料と併用した場合、この混合物にいくつかの望ましくない物理特性がもたらされる、ということによる。一例として挙げると、混合物の粘性は、さらなる処理、たとえば混合、添加、および射出成形において役に立たないレベルにまで上昇し得る。

30

#### 【 0 0 3 6 】

本明細書では「粒子状材料」という用語は、粒子状形態つまり粒子のあらゆる種類の材料を意味する。「粒度」という用語は、粒子の平均粒径を意味する。粒度および粒度分布は、たとえば、M a l v e r n レーザー光散乱粒度アナライザー、または当業者に既知の任意の他の粒度測定装置もしくは技法によって測定することができる。本明細書では「粒径」という用語は、粒子のおよそ球体の形状に基づく容積測定によりレーザー光散乱から得られる平均粒度に関する。本発明は、あらゆる形状の粒子、たとえば半球、橢円、または円筒形の粒子を含むことができる。

40

#### 【 0 0 3 7 】

本発明に適する不活性材料の好適な例は、ステアリン酸マグネシウム、ベントナイト (B e n t o n i e s ) 、タルク、粘土、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、硫酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、およびそれらの材料のうちの 1 種類または複数の組合せを含む群より選択され得る。タルクおよび粘土は、所望の効果を提供するだけで

50

なく、廉価なので製造コストが抑えられ、特に有利であることがわかっている。しかし、有効成分の放出速度を減少させる能力のある他の種類の粒子状材料も、本発明の範囲内とする。

#### 【0038】

粒子状材料は、原則として、第1の層のポリマー材料を通って拡散する経路の長さが増加し、および／または第1の層のポリマー材料中に溶解できる有効成分の量が減少する限りは、あらゆる3次元形状を有することができる。しかし、好ましい実施態様では、粒子状材料の幾何学的形状は板状構造、平坦構造、および／または層構造から選択され、少なくとも1種類の有効成分の分子が平坦な粒子状材料の間のスペースに閉じ込められることを可能にする。とはいえ、同じ利点を提供する他の幾何学的形状も、本発明のコンテクストでは好ましい。

10

#### 【0039】

好ましい実施態様では、粒子状材料は、粒子状材料の3次元形状および／または疎水性特性および／または親水性特性を改変するために、表面処理されかつ／または改良される。この表面処理は、物理的処理、たとえば熱処理、および／または化学的処理の両方であり得るが、唯一の要件は、粒子状材料は該材料がポリマー材料および有効成分を変質させないように改変してはならないことである。

#### 【0040】

好ましい実施態様では、前述の少なくとも1種類の有効成分は、少なくとも1種類の第2のポリマー材料で随意に作製される少なくとも1つの第2の層中に組み込まれかつ／または溶解される。前述の少なくとも1つの第1の層は、好ましくは少なくとも部分的には前述の第2の層を封入する、つまり包囲する、取り囲む、かつ／または被覆する。この第2の層は、好ましい実施態様では、第1の層と同様にして粒子状材料を含んで同様の利点を得る。

20

#### 【0041】

したがって、有効成分の周囲への放出は、有効成分が第1の層を通るだけでなく第2の層も通って浸透（つまり分子の溶解およびそれに続いて拡散）することに依存する。こうすれば、第2の薬物含有層と第1の層の両方が放出律速層として機能する。こうすれば、非常に効果的かつ廉価であって、これまで知られているものよりも一層制御された態様で有効成分が放出されるIUDが得られる。

30

#### 【0042】

この点で、本発明によるIUDの外側層が、第1の層であることが好ましい。こうすれば、第1の層が膜として機能することになる。この第1の層は、粒子状材料のせいで、粒子状材料を含まない第2の層よりも低い浸透率を提供する。上述したように、第2の層の内深部の有効成分は長距離を移動して表面まで拡散しなくてはならないため放出速度が減少するので、距離と時間の二次関係が重要になる。この実施態様のように低浸透率の外層を用いることで、長距離移動の影響は減少する。こうして、当分野の従来のIUDと比べて、定常状態の放出速度が非常にゆっくりと減少するIUDが得られる。

#### 【0043】

外側の第1の層の厚さは有効成分の放出速度をさらに制御するために変更することができるが、実験が示すところでは、第1の層は有効成分の放出速度を効果的に減少させることができるので、本発明は、有効成分の放出速度が第1の層だけでなく有効成分を含有する第2の層にも制御されるため、過量放出および初期バーストに対し本質的に安全な設計を有する。

40

#### 【0044】

したがって、第1の層がこれまで知られているものよりも相当薄いIUDを提供することが可能になる。一実施態様では、第1の層の厚さは0.05mmから3mmである。この厚さは好ましくは0.05mmから2mmであり、より好ましくは0.1mmから2mmであり、さらに好ましくは0.2mmから1mmであるが、有効成分とポリマー材料による。

50

**【 0 0 4 5 】**

本発明の避妊具は1種類または複数の有効成分を含んでいる。このような有効成分は、好ましくは、結晶、溶解した、または非結晶の形態であり、原則として、腔内投与が可能な、どのような種類の局所的または全身的作用薬物でもよい。

**【 0 0 4 6 】**

とはいえる、好ましくは、少なくとも1種類の有効成分は少なくとも1種類のステロイド、たとえばエストロゲン様ステロイド、および／またはプロゲステロン様ステロイドなどの避妊薬である。好ましい実施態様では、有効成分は、エストラジオールと、レボノルゲストレル、d-1-ノルゲストレル、およびノルエチンドロンからなる群より選択されるプロゲストーゲン、好ましくはレボノルゲストレルとの併用である。しかし、ステロイドは他の症状、たとえば腫瘍縮、および更年期障害関連の症状、たとえばのぼせを治療するために選択することもできる。10

**【 0 0 4 7 】**

別の実施態様では、有効成分は殺精子剤、抗微生物剤、または抗ウイルス剤であってよい。そのような薬剤は当分野では周知であるので、本願では詳述しない。

**【 0 0 4 8 】**

避妊具の有効成分または使用目的に関わらず、本発明によるIUDは、薬剤的有効量の有効成分を送達するようにされている。「薬剤的有効」とは、対象における所望の生理学的または薬理学的变化に影響を及ぼすのに十分な量を意味する。この量は、特定成分の力価、所望の生理学的または薬理学的效果、および所期の治療の期間などの要因によって変わる。当業者であれば、標準的手順にしたがい任意所与の有効成分の薬剤的有効量を決定することができる。20

**【 0 0 4 9 】**

しかし、本発明によるIUDにより得られる減少した放出速度を用いれば、有効成分の量／濃度を避妊具の信頼性を犠牲にすることなく減少させることができ、避妊具のサイズが縮小でき、かつ／または避妊具の寿命が延長できる。この点で、腔内リングは避妊薬のエチニルエストラジオールの送達に使用されているが、避妊目的で腔内リングを使用したことのある女性のうち望ましくないパーセンテージが、特にリング使用の最初のサイクルでのステロイド放出の初期バーストにより、吐き気と嘔吐を訴えていることが注目される。本発明の独自の設計を利用すれば、そのような初期バーストは大幅に減少し、場合によっては皆無となる。30

**【 0 0 5 0 】**

本発明のIUDで使用されるポリマー材料は好ましくは腔管内留置に適したものであり、すなわち患者体内で非毒性および非吸収性である。この点で、さまざまな不活性の熱硬化性または熱可塑性エラストマーが意図される。

**【 0 0 5 1 】**

とはいえる、好ましいポリマー材料は、熱硬化性エラストマー、特にシリコーンポリマー（熱硬化タイプ）であり、これらの材料で特に有利に放出速度が減少し、かつ初期バーストが実質的に生じないことが実験でも示されている。ポリ（ジメチルシロキサン）などのシリコーンエラストマーは既に従来IVRに使用されており、類似のシリコーンは本発明の範囲内とする。40

**【 0 0 5 2 】**

しかし、他の実施態様では、ポリマーは熱可塑性ポリマーの場合もあり、原則として、エチレン-ビニルアセテート（EVA）コポリマー、低密度ポリエチレン、ポリウレタン、およびスチレン-ブタジエンコポリマーなど、医薬品用途に適した押し出し成形可能な、どのような熱可塑性ポリマー材料でもよい。一実施態様では、その優れた機械的および物理的特性によりエチレン-ビニルアセテートコポリマーが使用される。

**【 0 0 5 3 】**

ポリマー材料の組合せもまた本発明の範囲内とする。

**【 0 0 5 4 】**

10

20

30

40

50

本発明による IUD はあらゆる従来の形状を有し得るが、唯一の要件として、IUD は、腔腔内での屈曲または挿入を可能にするのに十分な可撓性があり、腔上皮を擦過することなく腔筋肉の押し出し力に耐えるのに十分な剛性がなくてはならない。

#### 【0055】

好ましい実施態様では、本技術の IUD は腔内リング (IVR) である。IVR の寸法は、対象の解剖学的構造、患者に送達される薬物の量、薬物が送達されるのにかかる時間、薬物の拡散特徴および他の製造上考慮すべき点により異なり得る。本発明のコンテクストでは、腔内リングという用語は、リングの設計または構造も意図しており、設計は他の形状、たとえば多角形および / または波形を有し、あるいは構造は完全なおよび / または閉じた円形 / 形状ではない。

10

#### 【0056】

腔内リングの設計は、本発明の範囲内では、あらゆる従来の設計であり得、たとえば「サンドイッチ」または「コア」の腔リング設計（それぞれ「シェル」「リザーバー」としても知られている）であり得る。サンドイッチ設計は、第 2 の層、つまり非薬用内側中心コアと非薬用外側第 1 の層つまり粒子状材料を含む層との間に配置された薬物充填ポリマー層（第 2 の層）で構成される。薬物層が表面付近に位置していれば、低弱なポリマー拡散特徴を有する薬物の有効送達が保証される。コアタイプのリングでは、第 2 の層は 1 つまたは複数の中心コアつまり薬物充填ポリマーコアを形成するが、これは本発明による薬物を含有しない第 1 の層つまり粒子状材料を含む層に封入されている。

20

#### 【0057】

本発明による IUD が 2 種類以上の有効成分を含む場合、それらの有効成分は同じ第 2 の層の一部であるか、または第 2 の層を複数の区画に分けてそれぞれが個々の有効成分を含むことができる。この設計には、第 2 の層の各区画を他方の区画とは別個に製造できるので、それぞれの区画で異なるポリマー材料を使用し、したがって異なる拡散特徴が可能になる、という利点がある。さらに、それぞれの有効成分は必ずしも完全に適合しなくてもよい。あるいは、または併せて、IUD は 2 つ以上の第 2 の層を含むことができ、そのそれぞれが有効成分と、随意で適切な量の、たとえば 10 から 60 % v / v の粒子状材料とを含んでいる。

30

#### 【0058】

1 つまたは複数の第 2 の層中の有効成分は、好ましくは別の第 2 の層の有効成分とは異なっている。たとえば、ある第 2 の層の有効成分は避妊薬であり得、違う第 2 の層の有効成分は抗ウイルス剤であり得る。しかし、実施態様によっては、同じ有効成分を複数の第 2 の層中に有することが所望される場合があり、それらの層は異なる量 / 濃度の粒子状材料を含んでいる。こうすれば、ある勾配の有効成分を有し、したがって異なる放出プロファイルを有する IUD を得ることが可能である。同様にして、個々の第 2 の層のポリマー材料は必ずしも同じでなくてよい。

30

#### 【0059】

同様にして、IUD は、2 つ以上の第 1 の層を含むことができ、そのそれぞれが粒子状材料を、好ましくは粒子状材料を異なる度合いで含んでいる。そのような実施態様では、第 1 の層それぞれに粒子状材料の勾配を設けることにより、有効成分の放出が高度に制御され、減少され、かつ / または遅延できることが保証される。

40

#### 【0060】

第 1 の層と有効成分を有する層とは、本発明の範囲内では、どのような所望の関係でも配置でき、たとえば粒子状材料を含むいくつかの第 1 の層を互いに隣り合わせて（つまり重複させて）、または有効成分を含む 1 つまたは複数の第 2 の層を割り込ませるなどして、配置することができる。

#### 【0061】

IVR の外径は、たとえば約 4.5 mm から約 6.5 mm の範囲であり得、IVR の断面直径は約 1.5 mm から約 1.0 mm の間で異なり得、好ましくは約 4 mm である。

50

#### 【0062】

本発明はまた、本発明による I V R を製造する方法にも関する。

【 0 0 6 3 】

この方法は、少なくとも 1 つの第 1 の層を射出成形または押し出し成形することを含む。好ましくは、少なくとも 1 つの第 2 の層は前述の第 1 の層と同時に形成される。あるいは、第 1 および第 2 の層は別々の射出成形または押し出し成形ステップで形成することができる。さらに好ましくは、第 1 の層のポリマー、たとえばポリ(ジメチルシロキサン)は、射出成形または押し出し成形ステップの間に粒子状材料および随意で重合化触媒と混合され、こうすることで本発明による非常に簡単で廉価な実施態様が提供される。形成された層を次いでリング型の金型に投入し、所定温度で一定時間放置し硬化させる。射出成形および押し出し成形は当分野では周知であるので、本願では詳述しない。

10

【 0 0 6 4 】

本発明による I U D の単に例示的な実施態様を説明しながら、本発明を以下にさらに詳しく説明する。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 6 5 】

【 図 1 】本発明による、シェル設計を有する腔内リングの第 1 の実施態様の斜視図である。

【 図 2 】本発明による、リザーバー設計を有する腔内リングの第 2 の実施態様の斜視図である。

【 図 3 】本発明による、リザーバー設計を有する腔内リングの第 3 の実施態様の断面図である。

20

【 図 4 】実施例 2 のサンプルからのエチニルエストラジオールの放出を表す図である。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 6 6 】

本発明を、I U D は腔内リングであるという想定で説明する。しかし、この想定は限定的なものと解釈されず、I U D の構造 / 設計は違うものでもよいし、他種の I U D たとえばホルモン・スパイラルであってもよい。

【 0 0 6 7 】

図 1 は、本発明による、シェル設計を有する腔内リング 1 の第 1 の実施態様の斜視図を示す。このリングは、コア 2 、第 2 の層 3 、および第 2 の層を封入する第 1 の層 4 を含んでいる。コア 2 は熱可塑性ポリマーであり、層 3 、 4 はそれぞれ好ましくは不活性ポリマー、好ましくは医薬品として許容可能なシリコーンで作製される。

30

【 0 0 6 8 】

第 2 の層 3 には少なくとも 1 種類の薬剤的有効成分 5 を分散させかつ / または溶解させ、第 1 の層 4 には 10 から 60 v / v % の少なくとも 1 種類の粒子状材料 6 を分散させ / 組み込んでいる。

【 0 0 6 9 】

図 2 は、本発明による、リザーバー設計を有する腔内リングの第 2 の実施態様を示す。この実施態様では、有効成分 5 を含有する第 2 の層 3' は、中心コア 7 、つまり薬物充填ポリマーコアをなし、これが図 1 と同様にして、粒子状材料 6 を含有する第 1 の層 4 に封入されている。

40

【 0 0 7 0 】

図 3 は、図 1 に示す実施態様の変形である、第 3 の実施態様 1" を示す。同じ部品には同じ参照番号を使用している。この実施態様では、第 2 の層 3" が 2 つの区画 3 a 、 3 b に分けられており、各区画には個別の有効成分 5 a 、 5 b が含まれる。この設計は、第 2 の層 3" の各区画 3 a 、 3 b を別個に製造できるので、それぞれの区画で異なる特性を有する異なるポリマー材料を使用し、したがって異なる拡散特性が可能になる、という利点がある。

【 0 0 7 1 】

全実施態様の第 1 の層中に粒子状材料 6 が存在すると、ポリマーの空隙率が低下するか

50

、またはその他により第2の層3から放出される薬剤的有効成分5の拡散が阻害されるので、第1の層のポリマーを通って拡散する経路の長さは増加する。さらに、第1の層4ではポリマー材料の一部が粒子状材料で置き換えられているので、ポリマー材料中に溶解できる溶解した有効成分の量は減少している。したがって、有効成分が第1の層中に蓄積することは困難であるが、それは単に、有効成分が低濃度でしか第1の層中に溶解できないからである。

#### 【0072】

こうすれば、第1の層4中の粒子／粒子状材料の量を調節するだけでIUDの放出速度が制御可能になるだけでなく、第1の層4中に粒子6が添加されていない類似のIVRからの放出速度および初期バーストよりも信頼性の高い放出速度および低度の初期バーストを提供することも可能である。10

#### 【0073】

粒子状材料6の幾何学的形状は、好ましくは平坦構造および／または層構造であり、少なくとも1種類の有効成分5の分子を平坦な粒子状材料の間のスペースに閉じ込めることができるとなる。しかし、当業者であれば、粒子状材料は、原則として、第1のポリマーを通って拡散する経路の長さが増加して有効成分の放出速度が減少する限り、あらゆる3次元形状を有し得ることを理解できる。

#### 【0074】

第1の層と同様にして、粒子状材料を有効成分を含有する第2の層中に分散させる／組み込むことができる。あるいはまたは併せて、第1の層は1種類または複数の有効成分を含むことができる。20

#### 【0075】

図中の実施態様は、第1および第2の層を1つしか含まないが、当業者であれば、複数の第1および第2の層が本発明の範囲内とされることを理解できる。

#### 【実施例】

#### 【0076】

平均粒度が0.1μmから100μmであり、10から60v/v%の濃度で第1の層中に組み込まれた粒子状材料が、第2の層に含有された有効成分の放出速度および／または初期バーストに何らかの影響を及ぼすかどうかを評価するために、サンプルを何個か作製した。どのサンプルも、第1の層が第2の層を封入するものである。したがって、第1の層は膜として機能し、第2の層は薬物含有コアとして機能する。30

#### 【0077】

一般的な成形法を用いて関連サンプルを調製した。第1の層と第2の層は、別々のステップで形成した。粒子状材料を第1の層のポリマーと混合し、有効成分を第2の層のポリマーと混合した。各層の成分は、Speed Mixer DAC-150で完全に混合した。形成された混合物を次いで適切な金型に投入し、そのポリマーに応じて所定温度で一定時間放置し硬化させた。どのサンプルのコア直径も1mmとした。

#### 【0078】

サンプル中の有効成分のインピトロでの放出を、腔内リングの典型的な溶解試験で実施し、サンプルを水250ml（実施例1）または400mlの水溶媒（実施例2および3）が入ったガラス製フラスコ内で浸漬し、37、130rpmで攪拌した。適切な時間が経過した後サンプルを取り出し、HPLC法で濃度を決定した。40

#### 【0079】

##### 実施例1

本実験では、第1の層を、異なる量のタルク（Imerys Talc社より入手可能）を粒子状材料として含むポリジメチルシロキサン（NuSil Technology社より入手可能）で作製した。使用したタルクの平均粒度は、レーザー回折により決定し、19.3μmであった。第2の層は、0.1w/w%濃度のエストラジオール（Sigma-Aldrich社より入手可能）を有するポリジメチルシロキサン（NuSil Technology社より入手可能）で作製した。50

## 【0080】

第1の層を130で硬化した。エストラジオールを含有する第2の層を室温で硬化した。

## 【0081】

互いに異なる5つのサンプルを作製し、そのうちの2つには粒子状材料を含有させず、残る3つは第1の層中に粒子状材料を含ませ、その量を順次増加させた。

## 【0082】

上述の溶解試験によりサンプルのインビトロの薬物放出を分析した。その結果を表1に示す。

番号	第1の層の厚さ (mm)	タルクの量 (w/w%)	タルクの量 (v/v%)	エストラジオール (μg/24時間)
I	1.0	0	0	2.10
II	0.6	0	0	3.42
III	0.6	20	8.5	2.43
IV	0.6	40	20	1.38
V	0.6	60	36	0.79

表1 5個のサンプルからのエストラジオールのインビトロ放出

10

20

30

40

50

## 【0083】

サンプルIおよびIIは先行技術と似ており、すなわちIVRの第1の層には粒子状材料がいっさい組み込まれていない。サンプル番号V(36v/v%の粒子状材料を含む)と、第1の層が同様の厚さを有するコントロールサンプル、すなわちリング番号IIと比較すると、放出速度は4倍以上も減少していたことが明らかである。このことは、第1の層を4倍薄く作製して、初期バーストがより低度かまたは皆無の小型製品を生産できることを意味している。

## 【0084】

## 実施例2

粒子状材料の濃度が第1の層の厚さとの関係で与える影響についてさらに調査するため、上述の方法を用いて追加のサンプルを何個か作製した。

## 【0085】

この実験では、第1の層(膜)を、異なる平均粒度を有する異なる量のタルク(Imerys Talc社より入手可能)を含むポリジメチルシロキサンで作製した。レーザー回折により決定したタルクの平均粒度は、医薬品等級=19.3μm、M等級=10.5μm、およびUM等級=3.6μmであった。

## 【0086】

第2の層(コア)をポリジメチルシロキサンで作製した。このコアはポリジメチルシロキサン9重量部と、エチニルエストラジオール(Bayer Pharma社より入手可能)1重量部とを有した。(すなわち、コアは10w/w%のエチニルエストラジオールを含有する。)

## 【0087】

ポリジメチルシロキサンを70で15分かけて硬化させた。

## 【0088】

使用したポリジメチルシロキサン(コアと膜の両方)は、Nusil Technol ogy社から入手可能なMED5-6381シリコーンであり、粘性は低い(約10,000mPas)。このポリジメチルシロキサンは、すず触媒の硬化系(縮合硬化)を含み、フュームドシリカは含有しない。

## 【0089】

この方法で互いに異なるサンプルを 13 個作製し、そのうちの 4 個は粒子状材料を含有させなかった。

#### 【0090】

有効成分の初期バースト、つまり初日に放出される成分の量を評価するために、サンプルを分析の 3 週間前から 25 °C、相対湿度 (R H) 60 % で保存して、有効成分を第 1 の層 (膜) 中に拡散させた。

#### 【0091】

上述の溶解試験によりサンプルのインビトロの薬物放出を分析した。その結果を表 2 に示す。

10

20

番号	第 1 の層の厚さ (mm)	粒子	粒度 (μm)	粒子 (w/w%)	粒子 (v/v%)	1 日目 (μg/24 時間)	2 日目 (μg/24 時間)	3 日目 (μg/24 時間)	8 日目 (μg/24 時間)	15 日目 (μg/24 時間)
1	0.25	---	---	0	0	204.4	163.7	158.9	152.9	121.9
2	0.5	---	---	0	0	93.2	77.1	79.1	80.5	73.0
3	1	---	---	0	0	90.3	51.3	49.6	49.9	45.5
4	2	---	---	0	0	134.4	47.8	46.3	30.6	27.9
5	0.25	Talc P.	19.3	40	20	88.2	59.1	62.3	68.5	62.8
6	0.5	Talc P.	19.3	40	20	84.0	43.3	40.5	40.2	39.3
7	1	Talc P.	19.3	40	20	72.6	28.6	26.1	22.5	22.0
8	0.25	Talc P.	19.3	60	36	40.9	28.8	32.5	36.3	31.6
9	0.5	Talc P.	19.3	60	36	28.1	17.2	16.5	17.2	17.1
10	1	Talc P.	19.3	60	36	24.9	9.6	8.3	10.3	9.8
11	0.5	Talc P. M	10.5	40	20	64.2	34.1	33.4	33.6	35.4
12	0.5	Talc P. UM	3.6	40	20	41.7	23.6	26.9	26.1	27.4
13	---	Silica	0.012	25.7	13.6	---	---	---	---	---

表 2 サンプル番号 1 ~ 13 からのエチニルエストラジオールのインビトロ放出

#### 【0092】

##### 放出速度

サンプル番号 1 から 4 は先行技術と似ており、すなわち I V R の第 1 の層 (膜) には粒子状材料がいっさい組み込まれていない。

#### 【0093】

実施例 1 の知見と同様に、エチニルエストラジオールの放出速度は、腔内リングに粒子状材料が組み込まれていると大幅に減少する。さらに、初期バーストは、本発明によるサンプルよりも先行技術サンプルのほうが高い。

#### 【0094】

このことは、表 2 の結果を図式的に表した図 4 でより明白であり、初期バーストが粒子のサイズと第 1 の層中の濃度の両方から影響を受けることがはっきりと示されている。

#### 【0095】

一例として挙げると、サンプル番号 4 (第 1 の層の厚さ 2 mm、粒子なし) は 8 日目に、1 日あたり 30.6 μg のエチニルエストラジオールを放出している。この放出速度は、26.1 μg / 日の放出速度を有する、8 日目のサンプル番号 12 (第 1 の層の厚さは 0.5 mm であり、平均粒度 10.5 μm のタルクを 20 v/v % の量で有する) の放出速度に匹敵し得る。しかし、同じサンプル、つまりサンプル番号 4 と 12 を 1 日目の初期バーストについて比較すると、先行技術 (代表はサンプル番号 4) の初期バーストは 134.4 μg であり、この先行技術サンプルの第 1 の層の厚さは本発明によるサンプルの第 1 の層よりも 4 倍厚いにもかかわらず、本発明による実施態様 (代表はサンプル番号 12) の 41.7 μg / 日の放出速度よりも 3 倍以上高い。

#### 【0096】

このように、第 1 の層中に 20 v/v % のタルクを含む本発明によるサンプル (たとえば構造物番号 6 および 7) は、先行技術サンプルと比べて、0.5 から 1 mm のより薄い第 1 の層、および 1 日目に 72.6 ~ 84.0 μg の大幅に低いバーストを有する。膜が

40

50

より薄いと、製品が低コスト（原材料コストが低くなる）で小型になるだけでなく、多くの状況において患者の許容ファクターが向上する（大型の腔内リングはしばしば不快感を与える）。粒子状材料の量をさらに36 v/v%まで増加させると、すなわちサンプル番号8～9では、1日目に134 μg/日の薬物放出量を有する先行技術サンプルよりも、膜はさらに薄くなり、40 μg/日よりも少ないさらに低いバースト（28.1から40.9 μg/日）を得ることができる。

#### 【0097】

これらの例はさらに、粒子状材料の平均粒度が、タルクとシリコーンの混合物の粘性に大きな影響を及ぼし、また、8日目、および1日目の初期バーストの両方で、薬物放出速度にも影響を及ぼしたことを見た。第1の層の厚さは同じだが粒子状材料の平均粒度は異なるサンプル番号6、11、および12を比較すると、8日目の薬物放出は、大粒度（19.3 μm）では40.2 μg/日、中粒度（10.5 μm）では33.6 μg/日まで減少し、小粒度（3.6 μm）ではさらに26.1 μg/日まで減少したことが明らかである。

10

#### 【0098】

かくして、初期バーストも粒度の影響を受け、したがって初期バーストは粒度の縮小とともに減少した、と結論付けることができる。

#### 【0099】

##### 混合中の粘性

従来の射出成形装置および技法は、溶融させて低粘性を得ることができる材料を収容するようになっている。一般的に、充填度が体積（volume）で約40%よりも大きい材料、たとえばシリコーンを含む、約8キロポアズよりも高い粘性を有する材料は、処理に不向きであると理解されている。

20

#### 【0100】

サンプル番号1～13の製造中、粒子状材料をポリマーに添加すると、粒子状材料とポリマー材料の混合物の粘性が増加したことがわかった。

#### 【0101】

大粒度（19.3 μm）の、20 v/v%のタルクを含むサンプル番号5～7では、目視で適度な粘性増加が観察された。大粒度（19.3 μm）の、36 v/v%のタルクを含むサンプル番号8～10では、高い粘性増加が観察されたが、この混合物を射出成形で使用することはなおも可能であった。中粒度（10.5 μm）の、20 v/v%のタルクを含む例11は、目視で大幅に粘性が増加したが、この混合物を射出成形で使用することはなおも可能であった。小粒度の、40 w/w%のタルクを含むサンプル番号12は、粘性の点では例8～10と非常によく似ていた。このように、タルクはポリマー材料または有効成分の物理的および/または化学的特性を改悪しなかった、すなわち、ポリマーの特性は、ポリマー材料が所期の目的で、つまりIUDとして、処理および/または使用できないほどには改変されなかった。

30

#### 【0102】

サンプル番号13では、40 w/w%のシリカ（フュームドシリカ）をシリコーンポリマーに混合することを試みた。このシリカの粒度は0.012 μmであり、Wacker Chemie社から入手した。ポリマーに25.7 w/w%（約13.6 v/v%）を添加すると、混合物は硬くなりすぎて混合を継続できず、この試みは中断した。このように、高濃度シリカの添加の試みはポリマーの物理特性に負の影響を及ぼし、それによってポリマーはさらなる処理、たとえば射出成形には不適切となり、またそのため、ひいては子宮内避妊具として使用するにも不適切なものになったことは明白である。したがって、サイズが0.1 μm未満の粒子状材料は、本発明では粒子状材料としては適切ではない。

40

#### 【0103】

##### 実施例3

上述の方法により追加のサンプルを6個作製して、タルク（粒度は0.1 μm超）および/またはフュームドシリカ（粒度は0.1 μm未満）として第1の層に添加された粒子

50

状材料のサイズの影響をさらに立証した。

**【0104】**

各サンプルはコアとして第2の層を含む。このコアは、MED-4286シリコーンを3重量部、およびドロスピレノン（Sterling社より入手可能）を1重量部含む。（すなわち、コアは25w/w%のドロスピレノンを含有する。）このシリコーンにはフュームドシリカは含まれない。

**【0105】**

各サンプルは、異なるシリコーンで作製した第1の層を含む。すべてのサンプルの第1の層は厚さ0.5mmであり、異なる量のタルク（Imerys Talcより入手可能）および/または異なる量のフュームドシリカ（シリカ）を有していた。レーザー回折により決定した、使用したタルクの平均粒度は、医薬品等級=19.3μm、M等級=10.5μm、およびUM等級=3.6μmであった。フュームドシリカの粒度は0.012μmであり、Wacker Chemie社から入手した。

10

**【0106】**

使用したシリコーンはすべてNuSil Technology社から入手し、90から130で10分かけて硬化した。

**【0107】**

有効成分の初期バースト、つまり初日に放出される成分の量を評価するために、サンプルを分析の3週間前から室温条件で保存して、有効成分を第1の層内へと拡散させた。

20

**【0108】**

上述の溶解試験によりサンプルのインビトロの薬物放出を分析した。その結果は表3からわかる。

20

番号	第1の層のシリコーン	粒子	粒度(μm)	粒子(w/w%)	粒子(v/v%)	1日目(μg/24時間)	3日目(μg/24時間)	3日目(μg/24時間)	8日目(μg/24時間)	15日目(μg/24時間)
14	MED-6010 (0 v/v%シリカ)	---	---	0	0	352	331	360	375	372
15	MED-4917 (13 v/v%シリカ)	---	---	0	0	483	397	406	417	409
16	MED4-4420 (10 v/v%シリカ)	---	---	0	0	438	370	401	419	427
17	MED4-4420 (10 v/v%シリカ)	Talc P.	19.3	40	20	186	161	168	181	188
18	MED4-4420 (10 v/v%シリカ)	Talc P. M	10.5	40	20	181	148	152	168	170
19	MED4-4420 (10 v/v%シリカ)	Talc P. UM	3.6	40	20	194	160	161	175	168

表3 サンプル番号14～19のドロスピレノンのインビトロ放出

30

**【0109】**

サンプル番号14～16とサンプル番号17～19を比べると、タルクをシリコーンポリマーに添加することにより8日目の薬物放出速度が大幅に低下したことが明白である。また、シリコーンポリマー中フュームドシリカの量は薬物放出速度を実質的には減少させないことも明白であり、したがってフュームドシリカは放出速度に有意な効果は及ぼさないことが明らかであるが、このことは、フュームドシリカの平均粒度は0.012μm、つまり0.1μm未満である、ということによるものである。

40

**【0110】**

さらには、タルクなしのサンプルと比べて、タルクが第1の層に添加された場合のほうが、有効成分の初期バーストも放出速度も低かったことも明らかである。

**【0111】**

関与しているのは、添加した粒子の粒度である。粒度が小さすぎると、中程度の濃度でも混合物は硬くなってしまう。必要性に即した粒度を選択することが可能である。大粒度のものを使用すると、高充填量が促進される。およそ10μmの粒度のタルクが好ましい

50

バランスを有している。このサイズは、たとえば、20 v/v %の充填で生じ得る垂れや偏析に対抗する、搖変性を有する柔らかく滑らかな混合を示している。

【0112】

実施例2および3から、約0.1 μm（レーザー光散乱により決定される中粒度）よりも小さい粒度を有するフュームドシリカなどの粒子状材料は、本発明には適切ではない、と結論付けることができる。シリカ（0.1 μmよりも小さい粒子）の添加が薬物放出に及ぼす純効果は取るに足らないものであるが、小粒子の広い表面積がシリコーンの物理特性と強く相互作用する結果になりやすい。すなわち、シリコーンがシリカを受容するように調節されなければ、未硬化のシリコーンは硬くなりすぎる。試験15および16はシリカを受容するように調節したシリコーンを使用しているが、シリカを含有しない試験14と比べて遅い薬物放出を示すわけではなく、したがって粒子は0.1 μmを上回る、好ましくはより大きい平均粒度を有することが重要である。

10

【0113】

上述の実施例からさらに、放出速度は、腔内リングの第1の層に粒子状材料を組み込んだ場合に大幅に減少することが明白である。先行技術サンプル、つまり第1の層中に粒子状材料を有していないサンプルと、本発明によるサンプル、つまり第1の層中に粒子状材料を有しているサンプルとを比較すると、放出速度が大幅に減少することは明らかである。

20

【0114】

このことは、第1の層をより薄く作製して、初期バーストがより低度かまたは皆無の小型製品を生産できることを意味している。結果として、本発明によるIVRに関する製造コストは相当削減され、ユーザー許容性は大幅に増加する。

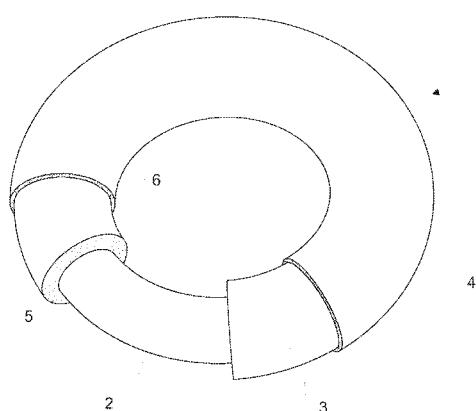
【0115】

本発明によるIUDは簡単かつ廉価な設計を有するので、個人使用でも、医療機関や病院でも、等しく良好に使用することができる。

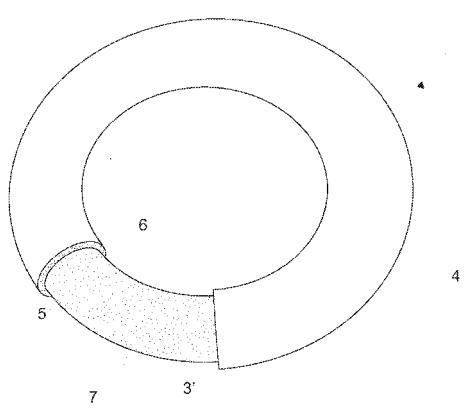
【0116】

上述の原理および設計の変形および併用は本発明の範囲内とする。

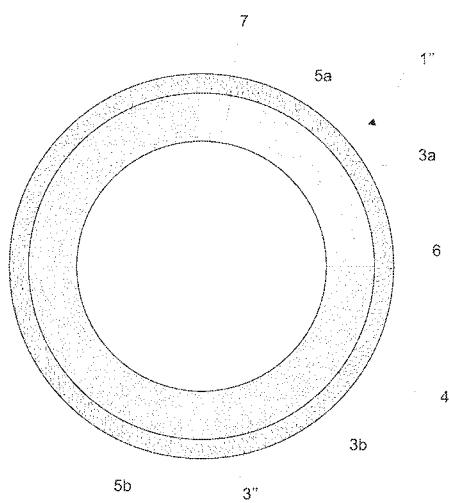
【図1】



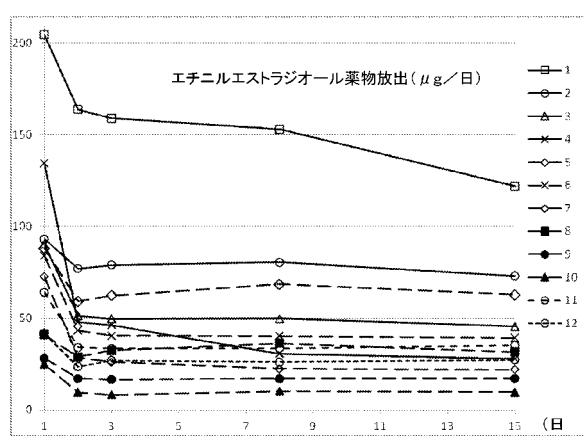
【図2】



【図3】



【図4】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2014/058696

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61F6/08 A61K9/00  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61F A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98/04220 A1 (POPULATION COUNCIL INC [US]) 5 February 1998 (1998-02-05) cited in the application page 4, line 22 - line 25 page 9, line 4 - page 13, line 31; figures 1-5 -----	1,8,10, 13-19,23
A	US 2009/202612 A1 (AHMED SALAH U [US] ET AL) 13 August 2009 (2009-08-13) abstract; figure 1 -----	1,19
A	US 4 601 714 A (BURNHILL MICHAEL S [US]) 22 July 1986 (1986-07-22) column 5, line 23 - line 31 abstract; figure 1 ----- -/-	1,5

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

## \* 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

4 April 2014

17/04/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Arjona López, G

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No PCT/IB2014/058696
---

**C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2009/004246 A1 (WOOLFSON DAVID AARON [IE] ET AL) 1 January 2009 (2009-01-01) paragraph [0059] - paragraph [0060] paragraph [0066] - paragraph [0070]; figure 1 -----	1,5

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/IB2014/058696

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: **26**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ IB2014/ 058696

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 26

Independent claim 26 defines a method of delivering one or more pharmaceutically active ingredients into the vaginal cavity of a mammal, comprising the step of inserting an intrauterine device into the vaginal cavity of the mammal. Therefore, it refers to a method of treatment by surgery and therapy.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2014/058696

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9804220	A1 05-02-1998	AT 290836	T	15-04-2005
		AU 4043197	A	20-02-1998
		BR 9706802	A	31-08-1999
		CA 2232635	A1	05-02-1998
		CN 1198091	A	04-11-1998
		DE 69732760	D1	21-04-2005
		DE 69732760	T2	13-04-2006
		DK 0862396	T3	11-07-2005
		EP 0862396	A1	09-09-1998
		ES 2239363	T3	16-09-2005
		JP 3970936	B2	05-09-2007
		JP H11512965	A	09-11-1999
		PT 862396	E	29-07-2005
		US 5972372	A	26-10-1999
		US 6126958	A	03-10-2000
		WO 9804220	A1	05-02-1998
<hr/>				
US 2009202612	A1 13-08-2009	AR 070561	A1	21-04-2010
		AU 2009210779	A1	13-08-2009
		CA 2713943	A1	13-08-2009
		CN 102098991	A	15-06-2011
		EA 201070919	A1	29-04-2011
		EP 2249757	A2	17-11-2010
		EP 2359807	A1	24-08-2011
		IL 207376	A	24-09-2012
		JP 2011510984	A	07-04-2011
		KR 20100133969	A	22-12-2010
		NZ 587758	A	25-05-2012
		SG 187529	A1	28-02-2013
		TW 200938204	A	16-09-2009
		US 2009202612	A1	13-08-2009
		US 2014030311	A1	30-01-2014
		WO 2009099586	A2	13-08-2009
<hr/>				
US 4601714	A 22-07-1986	NONE		
<hr/>				
US 2009004246	A1 01-01-2009	CA 2698143	A1	31-12-2008
		CN 101827581	A	08-09-2010
		EP 2170276	A1	07-04-2010
		SG 195525	A1	30-12-2013
		US 2009004246	A1	01-01-2009
		WO 2009003125	A1	31-12-2008
<hr/>				

## 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 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/565 (2006.01)	A 6 1 K 31/565	
A 6 1 P 15/18 (2006.01)	A 6 1 P 15/18	

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,H,R,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,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,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

F ターム(参考) 4C086 AA10 DA09 MA31 MA56 NA12 ZA86  
4C098 AA06 EE05 EE07 EE23