

(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2004-508296

(P2004-508296A)

(43) 公表日 平成16年3月18日(2004.3.18)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/48	A 6 1 K 47/48	4 C O 6 6
A 6 1 F 13/20	A 6 1 F 13/20 3 3 8	4 C O 7 6
A 6 1 K 9/02	A 6 1 K 9/02	4 C O 8 6
A 6 1 K 9/06	A 6 1 K 9/06	
A 6 1 K 9/08	A 6 1 K 9/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 73 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-508356 (P2002-508356)	(71) 出願人	503014528
(86) (22) 出願日	平成13年6月25日 (2001.6.25)		ユーエムディー, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成15年1月7日 (2003.1.7)		アメリカ合衆国 オハイオ 4 5 2 4 2,
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/041128		シンシナティ, コーネル ロード 6
(87) 国際公開番号	W02002/003896		9 5 4, スイート 5 0 0
(87) 国際公開日	平成14年1月17日 (2002.1.17)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	09/613, 441		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成12年7月11日 (2000.7.11)	(74) 代理人	100062409
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		(72) 発明者	ダオーガスティン, メリダ エイ,
			アメリカ合衆国 オハイオ 4 5 2 4 4,
			シンシナティ, パインハースト ドラ
			イブ 7 4 1 3
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 真菌感染、細菌感染、ウイルス感染または寄生生物感染の腔内処置または経腔処置のためのデバイスおよび方法

## (57) 【要約】

腔または子宮への治療的および/または待機的な抗真菌剤、抗菌剤、抗ウイルス剤または殺寄生生物剤の腔内投与または経腔投与によって、腔の真菌感染、細菌感染、ウイルス感染および寄生生物感染を処置するためのデバイス、方法、組成物が提供される。特に、本発明は、真菌感染、ウイルス感染、細菌感染または寄生生物感染の処置のために薬用腔内デバイスを使用して腔への薬物の標的部位送達を関連する。薬用腔内デバイスは、腔への薬物の送達を可能にし、そして腔の粘膜および上皮との連続的な接触を提供し、それによって腔粘膜での局所的な治療効果および/または子宮または全身循環への経腔的な治療効果を確立する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

膣または子宮の真菌感染、細菌感染、ウイルス感染、または寄生生物感染に罹患しているヒト女性を処置するための方法であって、該方法は、該女性の膣上皮と、薬学的な薬剤および薬学的に受容可能な無毒の賦形剤を含む、膣内組成物または経膣組成物を添加した膣内デバイスとを接触させる工程を包含し、

ここで、該薬学的な薬剤は、抗真菌剤、殺寄生生物剤、抗菌剤、抗ウイルス剤および殺トリコモナス剤からなる群より選択され；

ここで、該賦形剤は、親油性キャリアまたは親水性キャリア、および膣内組成物のための粘膜接着剤を含み、ここで該賦形剤は親油性キャリアまたは親水性キャリア、粘膜接着剤および透過性増強剤または吸収促進剤を含み；そして

ここで膣上皮へ適用される該組成物の量は、治療有効用量の薬学的な薬剤が、該女性の膣粘膜もしくは膣上皮へ膣内送達されるか、または該女性の子宮、子宮頸部または子宮筋へ経膣送達されるのに十分な量である、方法。

10

## 【請求項 2】

請求項 1 に記載の方法であって、ここで、前記抗真菌剤が、ブトコナゾール、フルコナゾール、ケトコナゾール、エコナゾール、フェンチコナゾール、チオコナゾール、テルコナゾール、ナイスタチン、クロトリマゾール、ミコナゾール、およびイトラコナゾールからなる群より選択され；

ここで、前記抗菌剤が、メトロニダゾール、クリンダマイシン、テトラマイシン、エリスロマイシン、ドキシサイクリン、ルメフロキサシン、ノルフロキサシン、アフロキサム、シプロフラキシン、アジトロマイシン、セフロトキシム、およびドキシサイクリンからなる群より選択され；

20

ここで、前記選択された殺寄生生物剤が、メトロニダゾールおよびクロトリマゾールであり；そして

ここで前記抗ウイルス剤が、アシクロビルまたは A Z T である、方法。

## 【請求項 3】

請求項 1 に記載の方法であって、ここで前記薬剤の送達のための前記デバイスが、薬用タンポンデバイス、薬用膣リング、薬用膣タンポン様デバイス、薬用膣ペッサリー、薬用膣スポンジ、および薬用膣カップからなる群より選択され、ここで該薬剤は、該デバイスに、クリーム、ローション、泡、パスタ剤、軟膏、溶液、またはゲルとして組み込まれる、方法。

30

## 【請求項 4】

請求項 4 に記載の方法であって、ここで前記薬物送達系が、徐放性薬物送達系である、方法。

## 【請求項 5】

請求項 1 に記載の方法であって、ここで前記賦形剤が、親油性キャリアまたは疎水性キャリアを含む、方法。

## 【請求項 6】

請求項 3 に記載の方法であって、ここで前記デバイスが、請求項 2 に記載の薬学的な薬剤、またはその組み合わせのいずれかを含む、薬用膣タンポンまたはタンポン様デバイスである、方法。

40

## 【請求項 7】

前記薬学的な薬剤が、ケトコナゾールである、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記薬学的な薬剤が、ナイスタチンである、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記薬学的な薬剤が、メトロニダゾールである、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記薬学的な薬剤が、クリンダマイシンである、請求項 6 に記載の方法。

50

## 【請求項 1 1】

前記薬学的な薬剤が、アシクロビルである、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 1 2】

真菌感染、ウイルス感染、細菌感染または寄生生物感染の処置のためにヒト女性に腔内送達または経腔送達するための単位投薬形態の、薬学的に受容可能な組成物であって：

該組成物は、ミコナゾール、テルコナゾール、イソコナゾール、フェンチコナゾール、フルコナゾール、ナISTACHIN、ケトコナゾール、クロトリマゾール、ブトコナゾール、エコナゾール、メトロニダゾール、クリンダマイシン、5 - フルオラシル、アシクロビル、A Z T、ファモビル、ペニシリン、テトラサイクリン、エリスロマイシンからなる群より選択される、有効量の薬学的な薬剤と該薬剤のための薬学的に受容可能な無毒なキャリアとの組み合わせから実質的になり、

10

該組成物は、腔デバイスへ組み込まれる腔坐剤、生体接着性錠剤、生体接着性微粒子、クリーム、ローション、泡、軟膏、パスタ剤、溶液、およびゲルとして処方される、薬学的に受容可能な組成物。

## 【請求項 1 3】

請求項 1 2 に記載の組成物であって、ここで該組成物は、腔内送達のための親油性キャリアまたは疎水性キャリアおよび粘膜接着剤を含み、経腔送達のための親油性キャリアまたは疎水性キャリア、粘膜接着剤および透過性増強剤または吸収促進剤を含む、組成物。

## 【請求項 1 4】

請求項 1 3 に記載の組成物であって、前記親油性キャリアが、8 ~ 18 の炭素原子を有する飽和脂肪酸の半合成グリセリドであり、ここで、前記疎水性キャリアが、400 ~ 6000 の分子量のポリエチレングリコールであり、ここで前記粘膜接着剤が、アルギン酸、ペクチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースであり；そしてここで前記透過性増強剤または吸収促進剤が、非イオン性界面活性剤、胆汁酸塩またはエトキシグリコールである、組成物。

20

## 【請求項 1 5】

請求項 1 4 に記載の組成物であって、該組成物が、約 0 . 1 ~ 約 10 重量 % の抗真菌剤、約 60 ~ 90 重量 % のポリエチレングリコール、および約 5 ~ 約 20 % のヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、組成物。

## 【請求項 1 6】

抗真菌性、抗ウイルス性、抗菌性または抗寄生生物性の薬学的な薬剤を女性の腔または子宮へ、腔内送達もしくは経腔送達するためのデバイスであって、ここで該デバイスは、クリーム、ローション、泡、軟膏、溶液、またはゲルとして処方された該薬学的な薬剤を含む、タンポン、タンポン様デバイス、腔リング、腔ペッサリー、腔カップ、腔錠剤、腔坐剤、腔スポンジ、腔生体接着性錠剤、腔生体接着性微粒子である、デバイス。

30

## 【請求項 1 7】

請求項 1 6 に記載のデバイスであって、ここで該デバイスは、ミコナゾール、テルコナゾール、イソコナゾール、フェンチコナゾール、フルコナゾール、ナISTACHIN、ケトコナゾール、クロトリマゾール、ブトコナゾール、エコナゾールおよびメトロニダゾールからなる群より選択される、抗真菌剤を組み込むタンポンまたはタンポン様デバイスである、デバイス。

40

## 【請求項 1 8】

請求項 1 7 に記載のデバイスであって、ここで前記抗真菌剤が、クリーム、軟膏またはゲルとして処方される、デバイス。

## 【請求項 1 9】

請求項 1 8 に記載のデバイスであって、ここで前記抗真菌剤が、ナISTACHIN、ケトコナゾール、またはメトロニダゾールである、デバイス。

## 【請求項 2 0】

請求項 1 9 に記載のデバイスであって、ここで前記薬用タンポンが、抗真菌剤の腔上皮および腔粘膜への腔内送達のために構成される、デバイス。

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

(発明の背景)

(発明の分野)

本発明は、治療的および/または待機的な抗真菌薬、抗細菌薬、抗ウイルス薬もしくは殺寄生生物薬の膣粘膜への膣内投与あるいは子宮および全身血液循環への経膣投与による、膣の真菌感染、細菌感染、ウイルス感染もしくは寄生生物感染の膣内処置または経膣処置のためのデバイス、方法、および組成物に関連する。特に、本発明は、真菌感染、ウイルス感染、細菌感染または寄生生物感染の処置のために薬用膣内デバイスを使用して膣への薬物の標的部位送達に関連する。薬用膣内デバイスは、膣への薬物の送達を可能にし、そして膣粘膜および膣上皮との連続的な接触を提供し、それによって膣粘膜での局所的な治療効果および/または子宮または全身循環への経膣的な治療効果を確立する。本発明の薬用膣内デバイスは、全身処置に必要な濃度よりも低い薬物濃度の投与を可能にし、薬物の膣からの漏出を防ぎ、膣粘膜との連続的な接触を維持することによって、薬物のより良好かつより長期のバイオアベイラビリティを提供し、そして膣処置の衛生的な条件を改善する。

10

## 【0002】

(背景および関連する開示)

酵母、細菌、ウイルスまたは寄生生物によって引き起こされる、膣炎、膣の病気および他の状態は、女性共通の医療上の問題である。これらの問題は、特に刺激、かゆみ、臭いまたは膀胱の症状をしばしば伴う大量の病原性分泌物に起因する、実質的な不快に関する。一般的に公知のいくつかの感染(例えば、酵母感染、細菌性膣炎、トリコモナス、クラミジア、または淋菌感染)は、膣性分泌物の共通の原因である。

20

## 【0003】

現在、利用可能な膣炎または他の膣状態の処置としては、全身性経口投与治療または局所的に膣内に導入される膣内クリーム、膣内坐剤、軟膏または錠剤(膣内で溶解または崩壊して、これらの処方物から薬物を放出させるためのもの)が挙げられる。このプロセスの間に放出される薬物成分および他の処方物成分は、膣から漏出し、不衛生な状態および不快感を生じ、そしてまたより重要なことには、予測不能な量の薬物の送達を引き起こす。

## 【0004】

最も最近の研究の1つ(J. Repr od . Med .、44:543(1999)に記載される)は、この時点で、膣内治療よりも経口治療がなお好ましいことを報告している。このことは、経膣送達される薬学的な薬剤に関連する問題に起因して、疑う余地はない。これらの問題としては、治療期間中に起こる膣からの排出および漏出、このような漏出に起因する薬物の損失、送達された薬物量の不確実性、ならびにこのような処置の間に生じる不衛生状態の一般的感覚が挙げられる。

30

## 【0005】

膣炎の全身的治療が、現在のところ好ましいようではあるが、全身的治療は、かなり高用量の薬物の使用をもたらし、このことは、潜在的に危険であり、そして代表的には重篤な二次的症候および合併症を引き起こす。例えば、膣カンジダ症(vaginal candidiasis)(酵母感染)の局所的処置は、抗真菌薬(例えば、ナイスタチン、クロトリマゾール、ミコナゾール、およびこのような類似の薬物)の使用が必要であり、これらは、クリームとして(アプリケーションを用いて)、坐剤として、または錠剤として、就寝前に投与される。このような局所的処置に伴う漏出に起因して、就寝前に1日1回の処置が、推奨される。

40

## 【0006】

1日1回の薬物の局所的投与は、膣の状態を処置するために子宮または全身血液循環に薬物を送達するための連続的な薬物レベルを提供せず、薬物耐性の発生を引き起こし得る。

## 【0007】

従って、連続的かつ推測可能な膣粘膜への薬物送達を提供し、そして/または高用量の薬

50

物を投与する必要性を回避し、かつ消化管による薬物の不活化を回避するように、薬物を子宮または全身血液循環へ経膣で送達する、利用可能な処置を有することが、有利である。

【0008】

膣デバイスを介する薬物の経膣送達は、発明者らによって開示されており、そして特許出願番号09/079,897、および認可された米国特許第6,086,909号（両方が本明細書中で参考として援用される）に開示されている。

【0009】

従って、デバイス中に組み込まれた抗真菌剤、抗菌剤、抗ウイルス剤、殺トリコモナス剤（*trichomonocidal*）、または殺寄生生物剤を含む膣内デバイスを提供することによって、膣感染の局所的（*topical*）および局在的（*local*）処置のためのデバイス、組成物および方法を提供することが、本発明の主な目的である。本発明の方法は、膣カンジダ症、細菌性膣炎、陰部ヘルペス、クラミジア症、トリコモナス症、淋病、およびヒトパピローマウイルスの処置を提供し、この方法は、全身性処置の必要性を排除し、膣粘膜への薬物の局在的かつ局所的な連続的送達を可能にし、適切である場合、子宮および/または全身循環への薬物の経膣送達を可能にする。

10

【0010】

本明細書中で列挙される、全ての参考文献、特許、および特許出願は、その全体が本明細書中で参考として援用される。

【0011】

20

（発明の要旨）

本発明の1つの局面は、膣、子宮、または全身血液循環への薬学的な薬剤の有効用量の膣内送達または経膣送達のためのデバイス、方法および組成物である。

【0012】

本発明の別の局面は、陰門膣カンジダ症、細菌性膣炎、クラミジア症、陰部ヘルペス、淋病、ヒトパピローマウイルス、またはトリコモナス症の処置に適切な薬学的な薬剤を含む薬用デバイスである。

【0013】

本発明のなお別の局面は、膣内タンポン、タンポン様デバイス、膣内リング、膣内ペッサリー、膣内スポンジ、膣内錠剤または膣内坐剤からなる群より選択される、薬学的な薬剤の膣内送達のための膣内デバイスであり、これらは、上記デバイスに組み込まれたクリーム、ローション、泡（*foam*）、軟膏、溶液、またはゲルとして処方された薬学的な薬剤を含む。

30

【0014】

本発明のなおさらなる別の局面は、膣炎、膣の病気または他の感染症もしくは疾患に罹患するヒト女性を処置するために、有効量の薬学的な薬剤を膣粘膜に送達するための膣内デバイスであり、ここでこのデバイスは、吸収性の膣内タンポンまたはタンポン様デバイスであり、これらのデバイスは、薬学的な薬剤の膣上皮および/または膣粘膜を介する子宮への送達のための手段が、タンポンの遠位端にあり、そして膣から液体を輸送するための手段がタンポンの近位端付近にある、近位端および遠位端を含み、このことによって薬剤の流体との接触および薬剤の流体での希釈を防ぐ膣内デバイスである。

40

【0015】

本発明のなお別の局面は、膣もしくは子宮の感染状態または疾患に罹患するヒト女性患者を処置するための方法であり、この方法は、女性の膣上皮を抗真菌剤、抗菌剤、殺寄生生物剤、抗ウイルス剤、および/または殺トリコモナス剤からなる群より選択される薬学的な薬剤と接触させる工程を包含する。

【0016】

本発明のなお別の局面は、抗真菌剤、抗菌剤、抗ウイルス剤、殺寄生生物剤、もしくは殺トリコモナス剤を単独でか、または他の薬学的な薬剤との組み合わせで、この（これらの）薬剤を膣上皮に適用するためか、または膣粘膜を介する経膣送達のための生体適合性の

50

薬学的に受容可能な賦形剤との混合物として含む組成物であり、この（これらの）薬剤は、デバイスに組み込まれた上記組成物を含む腔内デバイスの挿入の際に、腔または子宮において、この（これらの）薬剤の治療有効量を達成するのに十分な量で存在する。

【0017】

本発明のなおさらに別の局面は、本発明のデバイスを介してヒト女性に腔内送達または経腔送達するための、投薬単位形態の薬学的に受容可能な組成物である。この組成物は、薬学的な薬剤の有効量と腔粘膜へのこの組成物の接着を促進する成分との組合せを含むか、または腔粘膜を介する子宮への薬物送達の輸送を促進する成分との組合せを含む。

【0018】

（定義）

本明細書中で使用される場合、

「薬物」または「薬剤」は、本明細書中に記載される感染、状態または疾患の処置に適切な治療的に有効な化合物を意味する。

【0019】

（発明の詳細な説明）

本発明は、真菌性疾患、細菌性疾患、ウイルス性疾患または寄生生物性疾患のための腔内処置および経腔処置に関する。これらの腔感染および腔疾患は、代表的に、罹患した女性患者に非常な不快感を引き起こす腔からの病原性分泌物を生じる。

【0020】

種々の腔感染（例えば、腔炎、腔カンジダ症、細菌性腔炎）、または他の疾患および状態（例えば、ヒトパピローマウイルス、淋病、クラミジア症、陰部ヘルペス、またはトリコモナス症）の処置は、これらの処置に使用される薬学的な薬剤の全身性投与で観察される重篤な副作用のために制限される。さらに、これらの医学的状态は、全身的に処置される場合、必要な薬物レベルよりも高い薬物レベルの投与を必要とし得、そして局所的腔内処置される場合、これらの処置は、不確実な投薬量、腔からの漏出、不快感および不衛生な状態をもたらす。

【0021】

本発明は、これらの問題が、適切な治療剤を含む組成物を含む特別に処方された腔内デバイスを使用して腔粘膜および腔上皮に、薬物治療を直接送達することに焦点を当てることによって、克服され得るという発見に関する。この組成物は、腔内送達および腔表面の感染の処置のためにデバイスから腔上皮へ放出された薬物の接着性を促進するか、または子宮頸部または子宮の感染および状態を処置するための腔粘膜を介する薬物の子宮または全身の血液循環への経腔送達を促進する。腔粘膜と本発明に従ってデバイスに組み込まれた薬物とを接触させることによって、腔感染を処置するために適切な治療薬物の非常に増加した濃度が得られる。

【0022】

薬物は、局所的な腔状態の処置のために（例えば、カンジダ症、トリコモナス症、または陰部ヘルペスの処置のために）腔上皮へ、または子宮または子宮頸部の状態の処置のために（例えば、クラミジアまたは淋菌によって引き起こされる子宮頸部炎の処置のために）腔粘膜を介して経腔で子宮へ、または尿道、直腸または咽頭の淋菌感染の処置などの状態の処置のため、もしくは根底に有る全身性疾患（例えば、ヘルペスウイルスまたはヒト免疫不全ウイルス（HIV））の処置のために全身循環へ、のいずれかに、腔内送達される。

【0023】

2つの送達経路（すなわち、腔内経路および経腔経路）が、腔局所的送達および経腔送達の両方のための薬物を処方することによって組み合わせられ得、従って、薬物は、腔上皮へ、そして同時に、経腔で子宮、子宮頸部、および／もしくは循環へ簡便に送達され得る。さらに、1つより多くの薬物が、この組成物中に存在し得、この組成物は、1つの薬物（例えば、ヘルペスの処置のためのアシクロビル）を用いた腔上皮の腔内処置を可能にし、同時に、原発性疾患の経腔処置（例えば、AIDS患者の処置のためのAZT）を可能に

10

20

30

40

50

する。

【0024】

子宮への薬物の経膈送達は、出願番号09/079, 897および09/249, 963 (米国特許第6, 086, 909号) (参考として本明細書中で援用される)に記載される発見に基づく。この発見は、膈と子宮との間に特別な循環が存在するという発見であり、これによって、薬物が本発明のデバイスを使用して膈内投与または経膈投与された場合に、子宮への薬物の好ましい取り込みを可能にする。このようなデバイスは、好ましくは、薬用タンポン、膈リング、薬用ペッサリー、薬用子宮頸部カップ、薬用錠剤、薬用坐剤、または以下に記載されるような任意の他のデバイスであり、膈内挿入に適している。

【0025】

10

(I. 膈感染および子宮感染ならびに他の状態の処置)

膈炎、膈の病気、および他の細菌感染、ウイルス感染および寄生生物感染の本発明に従う処置は、膈上皮を治療剤と直接接触させることに基づく。このような直接的接触は、処置される感染または状態の迅速な処置、連続的な処置、および効果的な処置を可能にし、そしてGI管による薬剤の不活化または肝臓での代謝による不活化を排除する。このような直接的な処置はまた、酵母感染(カンジダ症)(これは、膈上皮のみの真菌感染)の場合のように、発症した組織の処置のために治療的に必要な薬物の投薬量のみの使用を可能にする。子宮感染について、経膈処置はまた、一般的な利点を提供する。経膈投与される薬物は、消化または処理される必要なしに、膈から子宮へ直接的に転移される。この薬物は、標的器官(名前を挙げると、子宮)へ、治療的用量で輸送される。この治療的用量は、しばしば経口投与での用量のほんのわずかである。投与のこの様式は、経口全身投与または膈内全身投与に関連する二次的症狀を排除する。

20

【0026】

(A. 生殖器カンジダ症の処置)

一般的に酵母感染として知られている生殖器のカンジダ症は、*Candida albicans* (グラム陽性生物)によって引き起こされる生殖管の感染である。酵母感染に罹患する女性は、通常外陰部刺激、痒み、および膈分泌物を発症し、膈壁は、白色チーズ様物質で覆われ、外陰部は、赤みを帯び、そして膨潤している。

【0027】

現在、利用可能な処置としては、経口投与されるフルコナゾールおよびケトコナゾール、または局所投与されるナイスタチン、クロトリマゾール、もしくはミコナゾールの錠剤(日常生活の間に膈から薬物が漏出するのを防ぐために、就寝前に7晩~14晩の間、膈に高い位置で挿入される)が挙げられる。

30

【0028】

本発明による酵母感染の処置は、1日に1回、2回または必要とされる回数、薬用デバイス(好ましくは、タンポンまたはタンポン様デバイス)を挿入する工程を包含する。このデバイスは、抗真菌剤(例えば、フトコナゾール、フルコナゾール、ケトコナゾール、エコナゾール、フェンチコナゾール、チオコナゾール、テルコナゾール(*terconazole*)、ナイスタチン、クロトリマゾール、ミコナゾール、イトラコナゾール、および他のアゾール誘導体)ならびに真菌感染に対して広範な活性スペクトルを有する、現在公知である抗真菌剤、または将来的にその抗真菌活性について公知になる抗真菌剤を含む、膈内処方物と共に投薬される。

40

【0029】

抗真菌剤は、代表的に約0.1~2000mg/1用量、好ましくは約1~約100mg/1用量で存在し、そしてもっとも好ましくは、カンジダ症の処置についてPDRおよび/もしくは製薬会社によって推奨された用量で存在する。抗カンジダ症の処方物は、実質的に粘膜接着性の薬剤を含む膈内組成物として処方される。

【0030】

(B. トリコモナス症の処置)

トリコモナス症は、鞭毛を有する嫌気性原生動物 *Trichomonas vaginalis*

50

l i s によって引き起こされる。トリコモナス症は、刺激、痒み、および外陰部および大腿部のひりひりする痛みに関連する、大量の黄緑色、泡状膣分泌物を伴う。膣壁および子宮頸部表面は、断続的な赤い斑を示す。

#### 【 0 0 3 1 】

トリコモナス症の現在の処置は、メトロニダゾールを、2 g / 日の用量で、経口投与する工程を包含する。場合によっては、この用量を、3 ~ 5 回繰り返さなければならない。あるいは、メトロニダゾールは、5 0 0 m g の用量で、1 日 2 回を 7 日間、経口投与される。しかし、メトロニダゾールは、非常に強力な薬物であるために、このような多用量は、白血球減少またはカンジダによる重感染を引き起こし得、そして白血球減少またはカンジダによる重感染を引き起こすことが示されている。さらに、メトロニダゾールは、就寝前に 7 日間投薬される、ゲル処方物として、トリコモナス症の局所的処置のために利用可能である。

10

#### 【 0 0 3 2 】

本発明によるトリコモナス症の処置は、1 日に 1 回、2 回または数回、デバイス（好ましくは、タンポンまたはタンポン様デバイス）を挿入する工程を包含する。このデバイスは、抗原生生物剤および / または抗真菌剤および / または抗菌剤単独、または例えば、メトロニダゾールおよび / またはクロトリマゾールおよび / またはクリンダマイシンと任意の他の抗原生生物剤、抗真菌剤および / または抗菌剤（これらは、これらの抗トリコモナス活性について現在公知であるか、または将来的に公知になる）との組み合わせのような、任意の組み合わせを含む局所的膣内処方物および局所的経膣処方物の組み合わせが添加されている。抗原生生物剤は、1 日の用量当たり約 1 0 ~ 約 7 5 0 m g、好ましくは約 5 0 ~ 2 0 0 m g の量で存在する。抗菌剤は、1 日の用量当たり約 5 ~ 約 5 0 0 m g の量で存在する。抗真菌剤は、1 日の用量当たり約 1 0 ~ 約 5 0 0 m g の量で存在する。P D R の推奨に従って、他の投薬量が代わりに用いられ得る。

20

#### 【 0 0 3 3 】

この組成物は、代表的には、膣内処置のための粘膜接着性の薬剤、さらに透過性増強剤（*penetration enhancer*）または吸収促進剤（*sorption promoter*）から本質的に成る。

#### 【 0 0 3 4 】

（C . 細菌性膣炎の処置）

30

細菌性膣炎は、嫌気性 *Gardnerella vaginalis* または *Mycoplasma hominus* によって引き起こされる。細菌性膣炎はまた、*Haemophilus vaginitus* にも属し、非特異的な膣炎である *Corynebacterium vaginitis* または嫌気性膣炎は、代表的に膣の魚臭および膣壁に接着する白色の水っぽい膣分泌物を引き起こす。

#### 【 0 0 3 5 】

現在、利用可能な細菌性膣炎のための処置は、メトロニダゾール 5 0 0 m g の数日間の経口投与またはクリンダマイシン 6 0 0 m g / 日の経口投与を包含する。メトロニダゾールおよびクリンダマイシンの両方は、クリームまたはゲル（3 7 . 5 m g のメトロニダゾールおよび 1 0 0 m g のクリンダマイシンを含む 2 % クリームまたは 2 % ゲル）として膣内投与されている。

40

#### 【 0 0 3 6 】

本発明による細菌性膣炎の処置は、1 日に 1 回、2 回または数回、デバイス（好ましくは、タンポンまたはタンポン様デバイス）を挿入する工程を包含する。このデバイスは、好ましくは、粘膜接着剤および抗菌剤であるメトロニダゾールおよび / またはクリンダマイシンからなる膣内処方物が添加されている。

#### 【 0 0 3 7 】

さらに、細菌感染がまた、深部組織を冒している場合、この処置は、粘膜接着剤および透過性増強剤ならびに抗菌剤（例えば、メトロニダゾールおよび / またはクリンダマイシン）ならびに抗菌活性が現在知られているか、または将来的に知られることになり、細菌性

50



膣炎の処置に適切である任意の他の抗菌剤を含む経膣処方物の投与を包含する。この抗菌剤は、1日用量当たり約5～約1000mgの量で存在するか、またはPDRによって推奨された量で存在する。

【0038】

(D. クラミジア感染の処置)

クラミジア感染は、*Chlamydia trachomatis*によって引き起こされる非淋菌性の性感染症である。これらの感染としては、非淋菌性尿道炎、粘液膿性子宮頸炎、および非特異的生殖器感染が挙げられる。代表的に罹患した個体は、膣分泌物、排尿障害および黄色粘液膿性分泌物を伴う子宮頸炎で苦しむ。

【0039】

クラミジア感染の現在の処置は、テトラサイクリン(2000mg/日)、ドキシサイクリン(100mg/日)、またはエリスロマイシン(2000mg/日)などの広範な抗菌スペクトルの抗菌剤を、少なくとも7日間、経口投与する工程を包含する。

【0040】

本発明によるクラミジア感染の処置のために、クラミジア感染に効果的に作用する任意の公知の抗菌剤が、膣内処方物および経膣処方物として本発明のデバイスに処方される。この膣内処方物および経膣処方物は、1日の用量当たり約10～約2000mgの抗菌剤を含み、経膣的に子宮頸部(cervix)へ、そして全身循環を介して他の罹患した器官へ送達される。経膣処方物は、透過性増強剤および/または吸収促進剤および/または粘膜接着剤を含み、感染の型および程度に応じて局所的な膣内処方物を補充しても、しなく

10

20

【0041】

抗菌剤の用量は、抗菌剤の抗クラミジア活性に依存し、他に記載しない限り、代表的には、少なくとも7日間にわたり投与される、100～2000mg/日以内の用量である。

【0042】

(E. 淋病の処置)

淋病は、*Neisseria gonorrhoeae*によって引き起こされる、性感染する急性の淋菌感染である。この感染は、尿道上皮、子宮頸部、直腸、咽頭および眼を冒す。代表的に、罹患した女性は、膣分泌物、排尿障害、および化膿性の分泌物または粘液膿性分泌物を伴う子宮頸炎に苦しむ。

30

【0043】

現在の淋病の処置は、麻酔薬(例えば、プロカイン)およびアジュバント(例えば、プロベニシド)と共に抗菌剤を経口投与する工程を包含する。淋病のための局所的処置は、知られていない。

【0044】

本発明による淋病の経膣処置のために、公知の抗菌剤が、本発明のデバイス内に、経膣処方物として処方される。この経膣処方物は、透過性増強剤、吸収促進剤、粘膜接着剤および抗生物質を含む。抗生物質は、ルメフロキサシン(400mg)、ノルフロキサシン(800mg)、アフロキサシ(400mg)、シプロフラキシ(500mg)、アジトロマイシン(1000mg)、セフトキシム(400mg)およびドキシサイクリン(100mg)であり、1日2回を7日間、症状を緩和しかつ個々の生物から淋菌を効果的に排除するために必要な用量であり、1日の用量は、約400mg～3000mgである。この処方物は、さらに約500～1000mgのプロベニシドを含み得る。

40

【0045】

(F. ヒトパピローマウイルスの処置)

ヒトパピローマウイルスは、生殖器のいぼ、有痛性状態および不快な状態を引き起こす。いぼは、膣壁、外陰部、子宮頸部、および会陰にも形成される。症状としては、ひりひりする痛み、しびり、血液コーティングもしくは膿コーティング、炎症もしくは潰瘍形成、または粘液膿性分泌物を伴う粘膜の損傷が挙げられる。

【0046】

50

現在の処置は、電気焼灼、冷凍プローブ(cryoprobe)を用いる凍結を含む。これらの処置は、しばしば局所的薬物および全身的薬物での処置を必要とする炎症、外傷治癒、潰瘍化および疼痛を引き起こす。

#### 【0047】

本発明による処置は、本発明の処方物で浸漬した発泡体などの軟性腔内デバイスの腔内挿入を含む。この処方物は、ヒトパピローマウイルスの処置のために公知であるか、公知になる、任意の薬剤を含む。

#### 【0048】

##### (G. 陰部ヘルペスの処置)

陰部ヘルペスは、単純ヘルペスウイルス2型および1型による、生殖器領域の皮膚および粘膜の感染である。症状としては、主に、外傷、痒み、ひりひりする痛み、紅斑、有痛性小胞、潰瘍化および赤量が挙げられる。

#### 【0049】

現在の処置は、経口アシクロビル(400mg、1日3回、7~10日間)およびアシクロビルの投与、ファミシクロビルまたはバルアシクロビルの局所投与からなる。

#### 【0050】

本発明による陰部ヘルペスの局所処置は、好ましくは、腔内デバイスに組み込まれた軟膏、ゲル、流体または散剤の腔内および経腔調製物の投与を包含する。腔内処方物および経腔処方物は、腔壁との接触を提供し、ここで腔内処方物および経腔処方物は、例えば、止痒性薬剤、皮膚軟化薬、および他の鎮静薬物と組み合わせた抗ウイルス剤を用いて上皮および粘膜のヘルペスによる外傷を処置する。単純ヘルペスの根絶のために、アシクロビル(200~1200mg/日)、ファミシクロビル(100~1200mg/日)またはファミシクロビル(100~1200mg/日)のような抗ウイルス薬物が、経腔処方物および腔内処方物との組み合わせで、少なくとも7日間投与される。

#### 【0051】

##### (II. 感染の局所処置のための方法)

本発明の方法は、真菌、細菌、ウイルス、および寄生生物の感染および状態の処置に適切であり、この方法は、これらの状態の処置のために処方された薬物を含む腔内薬用デバイスを腔に挿入する工程を包含する。この薬物は、腔上皮もしくは腔粘膜に直接作用することによって、局所的に治療的活性であり得るか、または経腔的に子宮、子宮頸部、およびさらに全身循環へ輸送され得る。

#### 【0052】

これら3つの処置のそれぞれについて、以下に記載されるように、薬物は別々に処方される。簡単には、腔内で活性な薬物は、腔上皮および腔粘膜に直接接着し、腔壁を介する薬物の輸送または移送を促進する成分を伴わずに直接作用するように処方される。子宮および/または全身循環への経腔送達のためには、腔粘膜を介する薬物の輸送および透過性を促進する添加剤が加えられる。

#### 【0053】

腔内処置のための方法は、代表的に局所的な処置であり、この方法は、少なくとも粘膜接着剤(1つの薬物の腔壁への接着を促進するため)との組み合わせで薬物処方物を含むデバイスを提供することによって、腔上皮とこの薬物とを長期間、直接的に接触させる工程を包含する。

#### 【0054】

経腔処置のための方法は、腔上部および子宮が、門脈型の循環または静脈性チャネルおよびリンパ性チャネルのいずれかによる、特異的な血流特徴を有し、このことが、腔から子宮および血液への薬理学的な薬剤の輸送および送達を可能にするという概念に基づいている。このことは、子宮へ直接送達され、そして子宮に蓄積される薬理学的な薬剤の、経口投与によって達せられ得るよりもより高い濃度を可能にする。この概念は、米国特許第6,086,909号(参考として本明細書に援用される)に記載されるように、いくつかの薬物を使用してウサギモデルで確認されている。このウサギは、薬物の経腔送達を研究

するための古典的なモデルであり、ヒトへの推定が一般的に受け入れられている。

【 0 0 5 5 】

最も特異的な経膣概念の実証は、米国特許第 6 , 0 8 6 , 9 0 9 号に記載のように、薬物ケトロラク（非ステロイド性非炎症性薬物）で達成されているが、適切に処方された場合、他の薬物も同様に、膣壁を介して輸送される。

【 0 0 5 6 】

一般的に、本発明の方法は、膣の、真菌感染、ウイルス感染、細菌感染、または寄生生物感染の処置のための治療剤を、膣粘膜との接触を確実にする適切なデバイスに組み込まれた薬学的に受容可能な無毒のキャリア中に含む、薬用デバイスの膣内挿入を包含する。

【 0 0 5 7 】

薬用デバイスは、必要に応じてかまたは処置レジメンによって、1日に1回、2回、または数回膣内に適用（すなわち、挿入）される。このデバイスは、代表的には、乾燥した形態または濡れた形態で提供されるか、または濡らした後に挿入され得る。

【 0 0 5 8 】

本発明の方法は、薬物の経口投与または現在利用可能な膣内クリームまたは錠剤に対して、いくつかの利点を提供する。

【 0 0 5 9 】

第一に、連続的な濃度の薬物が、膣上皮および粘膜へ、そして子宮または血液へ送達される。このことは、薬物のより高いバイオアベイラビリティを提供する。第二に、消化器系を回避することによって、肝臓での薬物の初回通過代謝を減少させる。第三に、本発明のデバイスは、長期にわたる膣上皮および膣粘膜への薬物の連続的かつ途切れない送達を可能にする薬物の連続的な補給場所（*depo*t）を提供する。第四に、そして非常に重要なことには、高濃度の薬物の回避に起因して副作用が減少することである。

【 0 0 6 0 】

（ I I I . 薬物送達デバイスおよび / またはシステム ）

膣の薬物送達デバイスおよび / またはシステムは、膣感染または膣疾患の処置のために、膣上皮および膣粘膜への薬物の徐放性送達を提供する。送達系は、長期にわたる膣上皮および膣粘膜との接触を維持するのに十分な濃さのペースト剤、クリーム、軟膏、マイクロカプセル、溶液、散剤、またはゲルの形態で薬物を含む、タンポン、タンポン様デバイス、膣リング、ペッサリー、カップ、膣リング、子宮頸部カップまたは膣スポンジなどのデバイスを含む。

【 0 0 6 1 】

あるいは、薬物は、液体、薬物含有溶液、ローション、または生体接着性粒子（*bioadhesive particle*）の懸濁液に浸漬され、タンポンに適合するデバイスに成形されたタンポンもしくはタンポン様デバイス、スポンジ、坐剤、または他の吸着性物質のコーティングに組み込まれ得る。本発明のデバイスは、以下の第 I I I . C . 節により詳細に記載される。膣上皮および膣粘膜へ、または膣粘膜を介して経膣的に、薬物を効率的に送達する薬物送達系の任意の形態が、本発明の範囲内に含まれることが意図される。

【 0 0 6 2 】

本発明の説明を簡略化する目的であって、限定ではない、薬物送達のためのタンポンまたはタンポン様デバイス（例えば、坐剤）が本明細書中で以下に記載される。全ての効果的な送達系が、本発明の範囲内に含まれることが意図されることが理解される。

【 0 0 6 3 】

（ A . 薬学的な薬剤 ）

膣内送達および経膣送達に適切な薬学的な薬剤は、本発明によるデバイスに処方され得る任意の薬物であり、この薬物は、真菌感染、ウイルス感染、細菌感染および寄生生物感染を処置するために適切である。

【 0 0 6 4 】

本発明で使用するための薬学的な薬剤は、膣上皮、膣粘膜、または子宮上皮もしくは子宮

10

20

30

40

50

頸部で活性である。薬学的な薬剤は、好ましくは、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗菌剤、または抗寄生生物剤からなる群より選択される。本発明の組成物で使用するために適切な抗真菌性薬物の非限定的な例としては、ミコナゾール、テルコナゾール、イソコナゾール、フェンチコナゾール、フルコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、ブトコナゾール、エコナゾール、メトロニダゾール、クリンダマイシン、および5-フルオラシルが挙げられる。抗ウイルス薬物は、アシクロビル、AZT、ファムシクロビルおよびバルアシクロビルを含む。細菌性膣炎の処置のために適切な抗菌剤は、メトロニダゾール、クリンダマイシン、アンピシリン、アモキシシリン、テトラサイクリン、ドキシサイクリンおよび他の抗生物質である。Trichomonas vaginalisによって引き起こされるトリコモナス症の処置に適する抗トリコモナス剤は、メトロニダゾールである。

10

#### 【0065】

(B. 薬学的組成物および処方物)

所望の薬物放出を達成するために、すなわち、膣上皮および膣粘膜で直接的に作用させるか、または膣壁を介して子宮および全身循環に輸送するかのいずれかのために、活性成分は、薬学的に受容可能な賦形剤に組み込まれる。本発明の処方物中で使用される任意の賦形剤は、ヒトでの使用のために承認され、かつ膣での使用について容認可能である必要がある。経口での使用について承認された賦形剤は、膣での使用について非承認および/または不適であり得る。

#### 【0066】

主な賦形剤は、ビヒクルまたはキャリアであり、薬物は、これらに対して低い親和性を有する。この観点において、親水性の薬物は、親油性のキャリアに組み込まれ、そして親油性の薬物は、親水性のキャリアに組み込まれる。

20

#### 【0067】

親水性薬物と共に使用するための好ましい親油性キャリアとして、固形脂肪および/または半合成飽和脂肪酸グリセリド(特に、8~18Cの炭素鎖を有するもの)が挙げられる。親油性キャリアの例は、SUPPOCIRE(登録商標)AS2および例えば、Gattefosse, Westwood, NJから購入可能な関連化合物である。

#### 【0068】

相乗的に薬物送達を促進するための好ましい親水性キャリアとしては、例えば、Sigma/Aldrich, St. Louis, MOから購入可能なポリエチレングリコールまたはその混合物(例えば、PEG6000/PEG1500、もしくはPEG6000/PEG1500/PEG400、もしくはPEG6000/PEG400)が挙げられる。

30

#### 【0069】

膣内送達のために、本発明の処方物は、好ましくは、放出された薬物を粘膜表面と緊密に長期間接触させるための粘膜接着性の薬剤を含む。粘膜接着性の薬剤は、好ましくは、アルギン酸、ペクチン、またはセルロース誘導体などのポリマーである。ヒドロキシプロピルメチルセルロース(METHOCEL(登録商標))は、本発明での使用に特に好ましい。

#### 【0070】

経膣送達のために、本発明の処方物は、薬学的な薬剤、粘膜接着剤(5~25重量%)に依存して、親油性キャリアまたは親水性キャリア(60~90重量%)のいずれかを含み、そして薬物の子宮粘膜バリアを横切る輸送および/または透過性を増強するために、約5~30重量%の透過性増強剤または吸収促進剤をさらに含む。好ましい吸収促進剤および透過性増強剤としては、非イオン性界面活性剤、胆汁酸塩、有機溶媒(特に、GattefosseからTRANSCUTOL(登録商標)として購入可能なエトキシジグリコール(10~30重量%))、またはエステル交換した石油(例えば、Gattefosseから購入可能なLABRAFIL(登録商標)M 1944CS)が挙げられる。

40

#### 【0071】

親水性薬物のための好ましい処方物は、約0.1~10重量%の間の薬物、約60~90

50

重量%の親油性キャリア、約5～25重量%の間の粘膜接着剤、および約5～20重量%の間の吸収促進剤を含む。

【0072】

親水性の薬物を含む処方物を調製するための一般的な方法において、親油性キャリアは、加熱した容器中45～50で融解される。粘膜接着性の薬物は、攪拌しながら、キャリアへ添加される。好ましい親水性薬物は、吸収促進剤に溶解され、薬物/吸収促進剤溶液は、キャリア/粘膜接着性の薬剤溶液へ添加される。最終的な処方物が、所望の大きさおよび形態の型へ注がれるか、または本発明のデバイスに組み込まれる。次にこれらは、4～6の冷蔵庫に置かれる。

【0073】

親油性薬物のための好ましい処方物は、0.1～10重量%の間の薬物、約50～90重量%の親水性キャリア、約5～20重量%の間の粘膜吸着性の薬剤、および約5～25重量%の間の吸収促進剤を含む。後者は、経膈処方物にのみ添加される。

【0074】

親油性薬物を含む処方物を調製するための一般的な方法において、親水性キャリアは、使用される特定のPEGについて製造者によって推奨される適切な温度で加熱した容器中で融解される。粘膜接着性の薬剤は、攪拌しながらキャリアに添加される。好ましい親油性薬物は、吸収促進剤中に溶解され、そして薬物/吸収促進剤溶液は、キャリア/粘膜接着剤溶液へ添加される。最終処方物は、所望の大きさおよび型に注がれるか、または本発明のデバイスに組み込まれ得る、これらは次に、4～6の冷蔵庫に置かれる。

【0075】

薬物は、徐放性に処方され得る。徐放性薬物送達系は、数時間以上にわたる薬物の膈への制御された放出が可能でなければならない。このことは、当該分野で公知のマイクロカプセル、マトリクスなどのような時限放出添加物の添加によって達成される。

【0076】

月経周期の間、膈のpHは変化する。従って、薬物放出系はさらに、吸収を高めるためにpHを安定化させる緩衝液を含有し得る。本発明のデバイスであるこの送達系は、月経血の存在下で、機能し得なければならないので、例えば、タンポン、タンポン様デバイス、発泡体デバイスなどの多孔性材料への吸収によって簡単に除去されるべきである。

【0077】

溶解されるか、または希釈され得る固相薬物キャリアは、月経血によって取り除かれ得る。結果として、本発明は、好ましくは、溶解されないかもしくは希釈されないデバイスまたはシステムを提供する。本発明のデバイスは、代表的には、タンポン、タンポン様デバイスリング、ペッサリー、カップ、または固体構造を有する発泡体であり、これらのデバイスへ、膈内処方物または経膈処方物が組み込まれ、そしてこれらから適時様式で長期にわたって放出される。この期間は、代表的には2～24時間、好ましくは4～8時間に限定され、この時間は、デバイスが所定の位置に置かれるのに、衛生的に受容可能な時間である。

【0078】

薬用膈内デバイスの利点として以下が挙げられる：1)汚物が増加しないこと；2)デバイスが月経血の存在に伴う微生物の繁殖を促進しないこと；3)デバイスは洗浄可能または再使用可能であり得ること（例えば、膈リングまたはペッサリー）；4)予測可能な量の連続的な送達。

【0079】

好ましい実施形態において、送達系は、徐放性薬物送達系であり得る。

【0080】

本発明の別の好ましい実施形態において、賦形剤は、約60～90重量%の親油性キャリア、約5～25重量%の粘膜接着剤、および約5～20重量%の透過性増強剤を含む。

【0081】

本発明の別の好ましい実施形態において、賦形剤は、約60～90重量%の親水性キャリア

10

20

30

40

50

ア、約 5 ~ 25 重量 % の粘膜接着剤、および約 5 ~ 20 重量 % の透過性増強剤を含む。

【0082】

本発明のなお別の好ましい実施形態において、薬物送達系は、登録商標 J E R G E N S (登録商標) ローションとして販売されている無芳香の標準的なローション処方物を含む。

【0083】

本発明のなお別の好ましい実施形態において、生体適合性の賦形剤としては、グリセリン、鉱油、ポリカーボフィル ( p o l y c a r b o p h i l )、カーボマー ( c a r b o m e r ) 934 P または 940、水素化パーム油、グリセリド、水酸化ナトリウム、ソルビン酸、および精製水が挙げられる。

【0084】

本発明の別の好ましい実施形態において、薬物送達系は、1 ~ 10 % の親水性薬物、親油性キャリア、75 % S U P P O C I R E (登録商標) A S 2、10 % のヒドロキシプロピルメチルセルロース、および 15 % T R A N S C U T O L (登録商標) を含む腔坐剤である。坐剤は、独立したデバイスであっても、タンポンまたはタンポン様デバイスに組み込まれてもよい。

【0085】

本発明の別の好ましい実施形態において、薬物送達系は、1 ~ 10 % の親水性薬物、親油性キャリア、75 % P E G 6000 / P E G 1500 / P E G 400、10 % のヒドロキシプロピルメチルセルロース、および 15 % の T R A N S C U T O L (登録商標) を含む腔坐剤である。坐剤は、独立したデバイスであっても、タンポンまたはタンポン様デバイスに組み込まれてもよい。

【0086】

(C. 腔内薬物送達のためのデバイス)

徐放性薬物送達系は、例えば、タンポン、タンポン様デバイス、腔リング、腔カップ、子宮頸部カップ、ペッサリー、腔スポンジ、生体接着性デバイスまたは微粒子形態の生体接着性デバイスの形態であり得る。薬物は、クリーム、ローション、泡、溶液、パスタ剤、軟膏、またはゲルとして、これらのデバイスへ組み込まれる。

【0087】

1つの実施形態において、本発明は、薬学的な薬剤を子宮へ送達するためのタンポンデバイスを提供し、これは、近位端および遠位端を有する吸着性腔タンポンを含む。遠位端のカップ型の多孔性発泡体部分は、子宮の頸部周りに適合し、そして頸部へ送達するための薬学的な薬剤を含有している。デバイスはまた、遠位に開口を有する軸方向の非吸着性チューブを備え得、このチューブは、血流を吸着性材料へ導入するために多孔性発泡体カップを介してタンポンへ伸びている。必要に応じて、タンポンデバイスに接続された回収用の紐またはテープも含まれる。吸着性腔タンポンは、上記薬物のいずれかを含むか、または薬物でコーティングされ、そして薬用タンポンとして個々の薬物または薬物の組み合わせを送達するために使用される。

【0088】

タンポンデバイスの別の実施形態において、遠位多孔性発泡体カップは、子宮頸部を囲むリムを有する。このリムは、高濃度の薬剤を含み、そして月経の間に頸部から滲出する直接的な血流から離れて配置される。

【0089】

タンポンデバイスの別の実施形態において、遠位多孔性発泡体カップは、子宮頸部を囲むリムを有する。このリムは、子宮頸部周りの腔円蓋領域へ伸びる指 ( f i n g e r ) を有し、そして指の先端 ( t i p ) は、高濃度の薬剤を含み、そして直接的な月経血流からは、離れて配置される。

【0090】

タンポンデバイスの別の実施形態において、遠位多孔性発泡体部分は、匙 ( s c o o p ) 形状であり、これは子宮頸部を部分的に囲むのみである。この多孔性発泡体の匙は、ペン先様 ( n i b - l i k e ) 形状を有し、これは、ペン先様形態自体が、腔円蓋後部に埋め

10

20

30

40

50

込まれるように設計されている。多孔性発泡体状の匙は、多孔性発泡体状の匙全長に沿って腔壁へ薬物を送達するように設計されている。

【0091】

別の実施形態において、タンポンデバイスは、薄くて軟らかい非多孔性の材料（例えばプラスチックフィルムまたはコーティングされたガーゼ）中に包皮される。非多孔性の材料は、吸着性のタンポン材料をスカートのように囲み、そして腔環境に接触すると、傘のように開く。理想的には、体温で融解するワックス様キャリア中に懸濁された薬物群は、包皮されたタンポンを囲む。腔液または月経流との接触が、タンポンを膨潤させ、スカートを傘のように開かせ、そして腔壁を強く圧迫し、薬物がタンポンへ吸着されるのを効率的に防ぎながら、薬物を腔粘膜と接触させる。

10

【0092】

タンポンデバイスの別の実施形態において、子宮頸部に接触するタンポンの遠位繊維は子宮頸部組織への薬剤の送達のために高濃度の薬学的な薬剤を含む。

【0093】

タンポンデバイスの別の実施形態において、タンポンデバイスは、穿孔を有する外部チューブを有し、この外部チューブは、軸チューブと同心である。このデバイスは、遠位多孔性発泡体部分を有し、ここでその脱水状態は、外部チューブの周りにぴったりである。袋（bladder）は、多孔性発泡体の近位に配置され、液体の薬学的な薬剤で満たされている。袋は、外部チューブに接続されている。外側の包皮（sheath）はタンポンを覆う。この包皮は、袋から遠位の環状構造を有し、その結果、包皮遠位端を通るタンポンの配置によって、袋内の液体が、孔のある外部チューブを通して遠位に押し出され、多孔性発泡体へ入れられる。。

20

【0094】

タンポンデバイスの別の実施形態において、タンポンデバイスは、遠位端の周りの環状送達組成物を有する。この組成物は、薬物の送達のために腔上皮と接触する。軸方向の非吸着性チューブは、遠位で開口し、血流を多孔性発泡体に対して近位の吸着性材料へ導入するためにタンポンへ伸びている。環状組成物は、坐剤、発泡体、微粒子、パスタ剤、またはゲルであり得る。

【0095】

本発明の実施形態は、標準的な長さのタンポンデバイスを含んでもよいし、腔壁もしくは子宮頸部へ近接または接触するタンポンデバイスの位置付けを容易にするために標準的なタンポンよりも長くても、短くてもよい。

30

【0096】

本発明の特定のデバイス実施形態は、図1～19により詳細に記載されている。図1および2は、腔、子宮および他の器官の解剖学的配置を示す。図3～19は、腔へ挿入される種々のデバイスを示す。

【0097】

図1は、子宮2および腔8を含む女性生殖器官の一部の直立方向での断面図である。

【0098】

図2は、その側面の断面図である。子宮2は、子宮4を囲み、そして子宮頸管または子宮口6を介して子宮頸部5で開いている筋肉器官である。腔8は、小陰唇12および大陰唇14から子宮頸部5へ導く筋肉管10によって規定される。

40

【0099】

図3は、薬物が、腔血管系およびリンパ系によって腔壁10へ腔内導入されるか、または子宮2経腔導入される、腔8中の薬物送達系16の配置を示す図1の断面図である。

【0100】

今から言及する図4～12は、本発明に従って腔感染を処置するための薬物を送達するのに使用され得るタンポン様デバイスの種々の実施形態を示す。タンポン様デバイスが使用される場合、このデバイスに薬物を組み込み得る多数の方法が存在する。例えば、薬物は、デバイス先端中のゲル様生体接着性リザーバへ組み込まれ得る。あるいは、薬物は、タ

50

ンポン先端に位置付けられた粉末材料の形態であり得る。例えば、この薬物を薬学的に受容可能なキャリア中に溶解し、そしてタンポン繊維へ薬物溶液を吸着させることによって、この薬物はまた、タンポンの先端において線維に吸着され得る。薬物はまた、タンポン先端へ付与されるコーティング材料中に溶解され得る。この配置は、デバイスの上部からの連続的な薬物送達、およびタンポンまたはタンポン様デバイスの下部多孔性部分において分泌物または月経血の吸収を可能にする。あるいは、この薬物は、タンポン先端に連結して配置される挿入可能な坐剤へ組み込み得る。

#### 【0101】

タンポン様デバイスは、薬物送達を改善するように構築され得る。例えば、タンポンは、後部膣円蓋および恥骨結合の領域に適合するように形成され、そして薬物送達のための最大表面積の接触を有するまで開くように構築され得る。薬物が、デバイス表面のリザーバ中に存在する場合、デバイスの形状は、最も推測可能な薬物放出特性のための膣粘膜方向ヘリザーバを維持できるようなものであるはずである。

10

#### 【0102】

タンポンデバイスはまた、種々の吸収プロフィールを有するように構築され得る。例えば、タンポンデバイスの先端の薬物領域は、タンポンの吸収部分へ下がるのとは反対に、薬物を組織へ拡散させるために、より近位領域の薬物領域とは異なり得る。あるいは、薬物組成物が洗い流す月経流を最小にするために、子宮頸部周りの最初の数センチ程度に非吸着性のチャンネルが存在し得る。

#### 【0103】

タンポンデバイスからの薬物の放出は、タンポンデバイスの代表的な使用期間（通常、1～8時間）にわたって、薬物の適切な子宮濃度をタイミングよく提供すべきである。

20

#### 【0104】

図4は、本発明に従うタンポン薬物送達系の第一の実施形態による子宮頸部5に隣接する膣領域の断面図である。タンポンデバイス22は、繊維状材料（例えば、コットン）から構成される吸着性円筒状タンポン24を備え、その遠位端26の周りに環状の送達組成物28を有する。タンポンデバイス22は、環状送達組成物28を備え、環状送達組成物は、環状送達組成物28が接触している膣表面を介する送達のために膣8および後部膣円蓋20の上部上皮18に対して、タンポンデバイス22の遠位端26の周りで支持されている。環状組成物28は、適切な送達成分から構成される、環状の坐剤、発泡体、パスタ剤、またはゲルであり得る。子宮分泌物は、タンポン24によって吸収され、処置組成物を持ち去るのを防ぐ。

30

#### 【0105】

図5は、子宮頸部5に隣接する膣領域の本発明に従うタンポン薬物送達系の第二の実施形態を伴う断面図である。本実施形態において、タンポンデバイス32は、子宮口から分泌物を吸収するための吸収性円筒状タンポン36（繊維（例えば、コットン）から構成される）へ月経分泌物を送達するための、子宮口6と連絡する非多孔性のチューブ34を備える。チューブ34は、分泌物と環状薬物送達組成物38との接触を防ぐ。

#### 【0106】

図6は、本発明に従うタンポン薬物送達系の第三の実施形態による子宮頸部5に隣接する膣領域の断面図である。図6において、タンポンデバイス42は、遠位多孔性発泡体部分43を備え、この部分は、膨張状態にあるカップ型である。多孔性発泡体部分43の中心は、非多孔性チューブ44であり、これは血流を、多孔性発泡体部分43に隣接する吸収性タンポン45へ導く。多孔性発泡体は、好ましくは軟らかく軽量で、生理学的に不活性な、例えば、米国特許第4,309,997号に記載のようなポリウレタン、ポリエステル、ポリエーテルの発泡体材料、または米国特許第5,201,326号（両方とも参考として本明細書中で援用される）に記載のようなコラーゲンなどの他の材料である。軸チューブは、好ましくはゴムまたはプラスチックなどの吸収性の生理学的に不活性な材料であり、その内面に抗凝固剤をコーティングし得る。チューブ44の近位端46は、タンポンデバイス42の除去のための紐48が結ばれ得るプラスチックループ47を有する。カッ

40

50



ブ型多孔性発泡体部分 43 は、子宮 2 の頸部 5 の周りに適合し、そして子宮頸部組織へ送達され得る薬剤を含む。

【0107】

図 7 は、本発明に従うタンポン薬物送達系の第四の実施形態による子宮頸部 5 に隣接する腔領域の断面図である。図 7 において、タンポンデバイス 52 は、遠位多孔性カップ 54 および近位吸収タンポン 56 を備える。多孔性発泡体カップ 54 は、子宮頸部 5 を囲みかつ高濃度の薬物を含むリム 58 を有する。多孔性発泡体カップ 54 のリム 58 領域は、直接的な血流からは離れている。タンポンデバイス 52 は、タンポンデバイス 52 を除去するための紐 59 を備える。図 7A は、図 7 において 7A で標識された矢印によって示された方向で取った図 7 に示された実施形態の断面図である。図 7A に示されるように、リム 58 領域は、高濃度の薬物を含有するリングを形成する。あるいは、図 8 に示されるように、子宮頸部 5 付近の環状先端領域 59 のみでなく、多孔性発泡体カップ 55 全体が、薬物を含有し得る。

10

【0108】

図 9 は、本発明に従うタンポン薬物送達系の第五の実施形態による子宮頸部 5 に隣接する腔領域の断面図である。図 9 において、タンポンデバイス 62 は、近位吸収性タンポン 64 および溶解性坐剤または液剤で満たされたゲルカプセル 67 を備える遠位部分 66 を備える。溶解または液体の放出の前に、薬剤は「ドーナツ」形状を有し、血液がタンポン 64 の中心を通るのを可能にする。タンポンデバイス 62 は、タンポンデバイス 62 を取り除くためにタンポン 64 に取り付けられている紐 68 を備える。図 9A は、図 9 において、9A で標識された矢印によって示される方向で取られた、図 9 に示される実施形態の断面図であり、坐剤またはゲルカプセル 67 で満たされた薬剤のドーナツ形状を例示している。

20

【0109】

図 10 は、本発明に従うタンポン薬物送達系の第六の実施形態による子宮頸部 5 に隣接する腔領域の断面図である。図 10 において、タンポンデバイス 72 は、子宮頸部 5 の周りの腔円蓋領域 20 へ伸びる「指 (finger)」76 を有するカップ形状の多孔性発泡体遠位部分 74 を備える。指 76 の先端は、高濃度の薬物を含み、直接的な血流もしくは血液のような分泌物から離れた領域へ薬物を送達し得るか、または分泌物は、カップ形状の多孔性発泡体の遠位部分 74 に隣接する吸収タンポン 78 へ移動する。タンポンデバイス 72 は、タンポンデバイス 72 の除去のための紐 79 を備える。図 10A は、多孔性発泡体カップ 74 の側面図であり、そして子宮頸部 5 の周りの腔円蓋領域 20 へ伸びる指 76 を示す (図 10)。

30

【0110】

環状形態を有する薬物送達デバイスの特徴は、円筒の周りに位置付けられ、そして腔壁上皮と接触する液体または半固体の薬物の送達デバイスによって形成される形態のおよその記載のみであり、腔上皮および子宮頸部外面に一致する全ての形態が、用語「環状」内に含まれ、かつ用語「環状」によって示されることが意図されることが、当業者には容易に明らかである。さらに、用語「環状」の使用によって、本発明は、全子宮頸部 (すなわち、360度) を囲むようなデバイスの使用に限定されない。360度よりも小さな角度ではあるが、十分な量の薬物を送達するのに腔上皮と十分に接触しているデバイスは、本発明の範囲内である。

40

【0111】

環状薬物送達組成物 (図 4 または 5) は、液体または体温の存在下で膨張し、タンポン 22、32 と腔上皮 18 との間隙を完全に満たすような吸着性の材料であり得る。

【0112】

図 11 は、全子宮頸部を完全に囲まない環状形状を有するような薬物送達デバイスを例示する。図 11 は、匙形状の多孔性発泡体部分 85 を組み込んだタンポンデバイス 80 の第七の実施形態の配置を示す図 2 を例示する。図 12 は、タンポンデバイス 80 の側面図であり、図 13 は、タンポンデバイス 80 の正面図である。匙形状の多孔性発泡体部分 85

50

は、環状の形状であるが、子宮頸部 5 を完全に囲んでいない。代わりに、匙形状の多孔性発泡体部分は、ペン先形状の先端部 8 1 を有し、ペン先形状の先端は、後部膣円蓋 2 0 へ埋め込まれるように設計されている。匙形状の多孔性発泡体部分 8 5 は、匙形状の多孔性発泡体部分 8 5 の全長に沿って膣壁へ薬物を送達するように設計されている。

#### 【0113】

図 1 4 は、本発明に従うタンポン薬物送達系の第八の実施形態による子宮頸部 5 に隣接する膣領域の断面図である。図 1 4 において、タンポンデバイス 8 2 は、吸収タンポン 8 4 を備える。タンポン 8 4 の部分 8 6 (子宮頸部 5 に存在する) は、高濃度の薬剤を含有する。繊維が液体を吸収するので、タンポン 8 4 は、子宮頸部 5 の周りに膨張し、そして薬剤を組織へ送達する。この領域で繊維がより吸収性になるのにもなって、タンポン 8 4 の近位部分へ血液が、吸い上げられる。タンポンデバイス 8 2 は、タンポンデバイス 8 2 を取り除くための紐 8 8 を備える。

10

#### 【0114】

本発明のタンポン系の挿入および保存を補助する適切な円筒状カートリッジ容器または挿入用チューブは、タンポン構築の当業者には明らかである。例は、米国特許第 4, 317 8, 447 号、同第 3, 884, 233 号、および同第 3, 902, 493 号 (参考として本明細書中で援用される) に記載される。

#### 【0115】

一般的な実施では、本明細書中で記載されるような薬物送達タンポンデバイスは、膣へ配置され、そして挿入用チューブが取り除かれる。タンポンデバイスは、膣内壁に接触し、ここで粘膜接着剤は、デバイスから膣壁へ放出された薬剤の接着を容易にし、ここでこの薬物が治療的に有効である。経膣送達のために、透過性増強剤および粘膜接着剤は、薬物の膣粘膜への接着性および / または薬物の局所的血管系への吸収を容易にするように作用する。このことは、より高濃度の薬物が子宮筋へ送達されることをもたらし、子宮筋において、薬物は、膣感染もしくは子宮感染または子宮の状態を処置するように作用する。

20

#### 【0116】

図 1 5 は、子宮頸部 5 に隣接する膣領域の本発明に従うタンポン薬物送達系の別の実施形態を伴う断面図である。図 1 5 において、タンポンデバイス 9 2 は、遠位多孔性発泡体部分 9 3 を備え、この遠位多孔性発泡体部分は、その脱水され包皮された状態 (図 1 6) において、穿孔した外部チューブ 9 4 でぴったり取り囲まれている。穿孔した外部チューブ 9 4 は、近位に配置された袋 9 6 へ接続され、例えば、これは液体の薬剤で満たされる。穿孔した外部チューブ 9 4 内には、同心の内部チューブ 9 5 があり、これは多孔性発泡体部分 9 3 に隣接する吸収体タンポン 9 4 へと血液が流れるための経路を提供する。挿入前には、タンポンデバイス 9 2 が配置され、包皮 9 8 が袋 9 6 を超えて移動するとき、薬物が穿孔した外部チューブ 9 6 を通って多孔性発泡体部分 9 3 へ、(101に見られるように) 押し出されるように、多孔性発泡体部分 9 3 と袋 9 6 との間の部位 9 9 でくびれを付けた包皮 9 8 の中にタンポンデバイス 9 2 は、包まれている (図 1 7)。タンポンデバイス 9 2 は、タンポンデバイス 9 2 を取り除くための紐 102 を備えている。

30

#### 【0117】

図 1 8 A および 1 8 B は、スカートおよび傘のような設計の代替的なタンポン様デバイスを示す。ここで、使用のためにパッケージングされたタンポンは、スカート様様式 (110) でタンポンの近位端に取り付けられた、非多孔性ガーゼ様材料中に包皮され、バンドがこのデバイスを囲んでおり、このバンドは、SUPPOCIRE (登録商標)、PEG または別のキャリア構成中に処方された薬物を含み、そして意図される薬物送達が、膣内であるかまたは経膣であるかによって、さらに粘膜接着および / または吸収促進剤を含む。スカートおよび薬物を含むタンポンは、膣挿入のために使用される標準的なボール紙デバイス (112) へ適合する。タンポンが膣へ挿入される場合に、スカート 110 は、傘のような様式で広がる。広がった傘は、薬物添加表面バンドを膣粘膜に対して押し、タンポンが膣の水分、分泌物および月経流を吸収するにつれて、タンポンは膨潤してタンポンの外表面が粘膜表面に対してぴったりと保持される。スカートは、代表的には、食物の貯

40

50

蔵に使用される粘着性のラップまたはバッグに類似のプラスチック製フィルムで作製されるが、任意の薄い柔軟な非多孔性材料（例えば、布もしくはガーゼ、プラスチック、または軟らかいオーガンザ、チュール地もしくはコットンなどの布製もしくはプラスチック製の網状材料（コーティングによって非多孔性であるものを含む））であり得る。任意の他の適切な材料が、スカート材料として使用され得る。

【0118】

図19は、先細の先端を有する代表的なプラスチックの挿入器の設計（左）を示す。これは、包皮されたタンポンデバイスに容易に使用可能である。右のボール紙の挿入器は、包皮および薬物を取り外すようではない広く開口した先端を有する。ボール紙のアプリケーションは、種々のサイズが利用可能であり、現在のタンポンの構成に適合させることを容易に達成させる。

10

【0119】

本発明に適切な徐放性薬物送達系の別の例は、腔リングである。腔リングは、通常、送達される薬物を含有するエラストマーの別の層によってコーティングされた不活性なエラストマーのリングから構成される。リングは、容易に挿入され、最高で7日間までの所望の期間所定の場所に置かれ得、次いで使用者によって除かれ得る。リングは、薬物を含む固体もしくは中空体であっても、リングから薬物を放出する多孔性材料であってもよい。リングは、薬物を含まない第三の外部速度制御エラストマー層を必要に応じて含み得る。第三のリングは、二重放出リングのための第二の薬物を必要に応じて含み得る。薬物は、シリコンエラストマーリング全体で、ポリエチレングリコールへ組み込まれて、送達される薬物のリザーバとして作用し得る。

20

【0120】

ペッサリー、子宮頸部カップ、錠剤および坐剤は、本発明に使用され得る薬物送達系の他の例である。これらの系は、腔避妊薬の送達のために使用され、そして文献に頻繁に記載されている。

【0121】

送達系の別の例は、腔スポンジである。所望の薬学的な薬剤は、文献に記載されるような、薬物を含まない円筒状のポリウレタン腔スポンジにコーティングされる、シリコンマトリクスに組み込まれ得る。

【0122】

生体接着性錠剤は、別の薬物送達系である。これらの生体接着性の系は、ヒドロキシプロピルセルロースおよびポリアクリル酸を使用する。これらは、一旦適切な処方で配置されると、最大5日間薬物を放出する。本発明の錠剤は、腔壁と錠剤表面との間で最大の接触が達せられるように、坐剤またはタンポンの形態を有する。

30

【0123】

生体接着性微粒子は、本発明での使用に適するなお別の薬物送達系を構成する。この系は、多相の液体または半液体の調製物であり、大部分の現行の坐剤処方物は漏出するが、これは、腔からの漏出がない。この物質は、腔壁へ固着し、そして数時間の間にわたって薬物を放出する。これらの系の多くは、米国特許第4,756,907号（参考として本明細書中に援用される）のように、鼻での使用のために設計されたが、腔粘膜においても有利に使用され得る。この系は、活性な薬物および薬物の取り込みを高めるための界面活性剤を含むミクロスフェアを含み得る。この微粒子は、10~100 μmの直径を有し、そしてデンプン、ゼラチン、アルブミン、コラーゲン、またはデキストランから、当該分野で公知の方法によって調製され得る。

40

【0124】

薬物はまた、クリーム、ローション、泡、パスタ剤、軟膏、およびゲルに組み込まれ得、アプリケーションを使用して腔へ適用され得る。薬剤を、クリーム形態、ローション形態、泡形態、パスタ剤形態、軟膏形態およびゲル形態に調製するためのプロセスは、上記に議論されており、そして文献全体にわたって見出され得る。適切な系の例は、グリセロール、セラミド、鉱油、ワセリン、パラベン、芳香剤および商標JERGENS（登録商標）

50

(Andrew Jergens Co., Cincinnati, OH) 下で市販されている製品のような水を含む、標準的な無香性のローション処方物である。この処方物の使用は、エストラジオールおよびプロゲステロンの経皮送達について、Abstract No. 97.051, North American Menopause Society, Boston, MA, Sept. (1997) (参考として本明細書中に援用される) に記載された。

#### 【0125】

本発明の組成物での使用のために適切な無毒性の薬学的に受容可能な賦形剤は、薬学的処方物の当業者には明らかであり、REMINGTON'S Pharmaceutical Sciences、第19版、A. R. Gennaro編(1995)に例が記載されている。適切なキャリアの選択は、所望される特定の腔投薬形態の正確な性質(例えば、活性成分が、クリームに処方されたか、ローションに処方されたか、泡に処方されたか、軟膏に処方されたか、パスタ剤に処方されたか、溶液に処方されたか、またはゲルに処方されたかどうか)および活性成分の同一性に依存する。

10

#### 【0126】

上記組成物は、代表的には、真菌感染、ウイルス感染、細菌感染または寄生生物感染の処置のための1つのみの薬学的に活性な薬剤を含むが、このような組成物は、さらに他の薬学的な薬剤またはその組み合わせ(例えば、鎮痛剤、かゆみ止め、コルチコステロイドおよび主薬の治療効果を高め得る他の薬剤)を含み得る。

#### 【0127】

実際に、本発明の薬物送達系は、腔感染または子宮感染の症状が発症したら適用される。代表的には、処置は、数時間から最大14日間まで続けられるか、または必要である場合、腔および子宮の痛みのある感染を緩和および予防するために続けられる。

20

#### 【0128】

本発明の他の特徴は、本発明の例示のために提供され、かつ本発明を限定することを意図しない以下の例示的な実施形態の説明の間に明らかになる。

#### 【0129】

##### (実施例1)

(経腔送達のための薬物含有腔タンポン様デバイスの調製)

本実施例は、アモキシシリンの経腔送達のためのタンポンの調製プロセスを記載する。

30

#### 【0130】

アモキシシリン(250mg)をSigma/Aldrich、St. Louis、MOから入手し、放射標識した<sup>3</sup>Hアモキシシリン(4~7μCi)と混合した。腔坐剤を、それぞれの使用の24時間前に処方し、そして調製した。

#### 【0131】

アモキシシリン処方物のための3つの基本成分は、Gattefosse、Westwood、NJから入手した親油性キャリアSUPPOCIRE(登録商標)AS2(75重量%)；粘膜接着性ヒドロキシプロピルメチルセルロース(例えば、METHOCEL(登録商標)K、HPMC K15M)(Dow Chemical、Midland、MIから入手)(10重量%)；およびGattefosseから入手した透過性増強剤TRANS CUTOL(登録商標)(15重量%)であった。これらの成分を、示された量の割合で混合した。8個の坐剤を作製するために、4.5gのSUPPOCIRE、600mgのHPMC、900mgのTRANS CUTOL、計算した用量の薬物(250mg/坐剤)、その標識された対応物を秤量した。SUPPOCIREを、50の水中に吊り下げ、使い捨て可能な100mLのポリプロピレンビーカー中で融解した。この溶体を、完全に融解するまで攪拌した。次にHPMCとTRANS CUTOLとを加えて、混合した。最後に、非標識の薬物および放射標識した薬物を、温かい溶液に添加した。温かい混合物を、迅速にTYGON(登録商標)チュービング(Fisher Scientific、Pittsburgh、PAから入手可能)型(2×0.5cm寸法)に注ぎ、このチュービングを氷冷したガラスの厚板に直立状態で保った。坐剤を、使用まで冷蔵

40

50

庫で保存した。坐剤を、各実験前に秤量し、実際の薬物用量を決定した。

# 【0132】

次いで、調製された坐剤を、本発明に従って、薬物が徐放性様式で坐剤の先端から放出されるように腔タンポンへ組み込んだ。

# 【0133】

代替的な配置において、タンポンを、250mgのアンピシリンを含む処方物中に浸し、乾燥させ、使用までカートン製挿入器により保護した。

# 【0134】

(実施例2)

(腔内適用のためのメトロニダゾール含有ゲルの調製)

本実施例は、トリコモナス症の処置のための腔内処方物の調製を記載する。

# 【0135】

250mLの等張な生理食塩水を、80℃まで加熱し、1.5gのMETHOCYL(登録商標)を攪拌しながら添加した。生じた混合物を、室温で2時間、静置させた。次に、150mgのメトロニダゾールを、250mgのクリンダマイシンと一緒に混合し、10mgのTween 80を添加した。混合物を攪拌し、そして500mLの総容量になるのに十分な量の等張生理食塩水をゲルに添加した。全ての成分を、完全に混合し、ゲルが形成されるまで静置させた。

# 【0136】

腔壁と接触した際に孔を介して放出する、多孔性腔スポンジにゲルを組み込んだ。

# 【0137】

(実施例3)

(腔内適用のためのアシクロビル含有ローションの調製)

アシクロビル(50mg/1ml)を、Sigma/Aldrich、St. Louis、MO.から入手し、1mlのJERGENS(登録商標)の標準的な無香性ローションへ添加した。このローションを、腔内送達のためのタンポンに組み込んだ。

# 【0138】

(実施例4)

(腔内適用のためのメトロニダゾール含有ゲルの調製)

メトロニダゾール(7.5mg/ゲル1g)を、Sigma/Aldrich、St. Louis、MO.から入手し、以下の成分を含むゲル1gへ添加した：グリセリン、メチルパラベンおよびプロピルパラベン、鉱油、ポリカーボフィル、カーボマー940、934P、プロピレングリコール、水素化パーム油、グリセリド、水酸化ナトリウム、ソルビン酸、エデト酸二ナトリウム(edelate disodium)、および精製水。このゲルを、腔タンポンへ組み込んだ。

# 【0139】

(実施例5)

(腔坐剤の調製)

腔坐剤を、以下の薬物各1つを示された用量で腔内投与するために、調製する：ミコナゾール(100mg)、テルコナゾール(80mg)、イソコナゾール(80mg)、フェンチコナゾール(100mg)、フルコナゾール(150mg)、ケトコナゾール(200mg)、クロトリマゾール(100~500mg)、プトコナゾール(2%)、エコナゾール、メトロニダゾール(150μg)、クリンダマイシン(100mg)、5-フルオラシル(5-fluoracil)(50mg)、アシクロビル(400mg)、AZTまたはファモビル(famovir)(250mg)。

# 【0140】

薬物坐剤の調製の全ての工程は、放射標識した化合物を使用せず、そしてアンピシリンの代わりに示された量の薬物を使用する以外は、実施例1の工程と同じである。

# 【0141】

所望の用量を送達するために必要な腔投薬形態の量は、もちろん、組成物中の活性成分の

10

20

30

40

50

濃度に依存する。本発明の組成物の腔投与のための治療的投薬量の範囲は、患者の大きさ、症状の重篤度、および医者によって指示されたレジメンによって変化する。

【0142】

(実施例6)

(カンジダ症の処置のための腔薬物添加タンポンの調製)

タンポンまたは他の腔デバイスを、ヒドロキシメチルセルロース、親油性キャリア、所望である場合には、吸収促進剤をも含む腔内処方物を組み込むことによって、調製する。この処方物は、ブトコナゾール、フルコナゾール、ケトコナゾール、エコナゾール、フェンチコナゾール、チオコナゾール、テルコナゾール、ナイスタチン、イトラコナゾール、クロトリマゾールまたはミコナゾールから選択され、クリーム、軟膏、散剤、溶液、懸濁液、ゲル、泡またはエマルジョンとして処方され、そしてタンポンを組み立てる前か、または予め組み立てたタンポンを、溶液、懸濁液、エマルジョン、もしくは他の流体調製物中に浸漬する前のいずれかで、材料に添加される抗真菌剤を含む。

10

【0143】

腔タンポンによって投与される用量が、Monistat (ミコナゾール) について PDR で示された用量と少なくとも同じ多さ (600 mg) であり、かつ用量が直線的な様式で腔粘膜に送達されることを確実にするように、薬物の量は、0.1 mg と 2000 mg との間である。

【0144】

本発明を種々の好ましい実施形態に関して記載してきたが、種々の改変、置換、省略、および付加が、本発明の精神から逸脱することなしになされ得ることが、当業者に明らかである。従って、本発明の範囲が、上記特許請求の範囲の範囲によってのみ制限されることが意図される。

20

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、垂直方向の子宮および腔を含む女性生殖器部分の断面図である。

【図2】

図2は、子宮および腔を含む女性生殖器部分の断面の側面図である。

【図3】

図3は、本発明による薬物送達システムの腔デバイスの配置を示している図1を示す。

30

【図4】

図4は、環状の送達組成物を組み込んだタンポンデバイスの配置を示す子宮頸部に近接する腔領域の断面の側面図である。

【図5】

図5は、本発明に従うタンポンデバイスの配置を示している図2を示す。

【図6】

図6は、遠位多孔性発泡体切片を組み込んだタンポンデバイスの配置を示している図2を示す。

【図7】

図7は、遠位多孔性発泡体カップを組み込んだタンポンデバイスの配置を示している図2を示す。図7Aは、図7中で7Aを付した矢印によって示される方向で取った、図7に示される実施形態の断面図である。

40

【図8】

図8は、図7に示された配置に対する代替的な配置である。ここで、薬剤は、多孔性発泡体カップ全体に含まれる。

【図9】

図9は、遠位坐剤またはゲル状カプセルを組み込んだタンポンデバイスの配置を示している図2を示す。図9Aは、図9中で9Aを付した矢印によって示される方向で取った、図9に示される実施形態の断面図である。

【図10】

50

図 10 は、「指 ( f i n g e r ) 」を有する遠位発泡体カップを組み込んだタンポンデバイスの配置を示している図 2 を示す。図 10 A は、遠位多孔性発泡体カップの側面図である。

【図 11】

図 11 は、匙形態の遠位多孔性発泡体切片を組み込んだタンポンデバイスの配置を示している図 2 を示す。

【図 12】

図 12 は、図 11 に示される実施形態の側面図である。

【図 13】

図 13 は、図 11 に示される実施形態の正面図である。

10

【図 14】

図 14 は、濃縮された薬剤を含有する遠位線維を組み込んだタンポン様デバイスの配置を示している図 2 を示す。

【図 15】

図 15 は、遠位開口を有する非吸着性の管を組み込んだタンポン様デバイスの配置を示している図 2 を示す。

【図 16】

図 16 は、脱水され、鞘に収められた状態の図 15 のタンポン薬物送達システムである。

【図 17】

図 17 は、タンポンの配置を示している図 16 のタンポン薬物送達システムである。

20

【図 18】

図 18 A および図 18 B は、スカート状の設計および傘状の設計の鞘に収められたタンポンのいくつかの構成を、ボール紙のアプリーターの中および外の両方について、薬剤ありおよびなしで、使用後のデバイス外観をシュミレートするように広がった形態で示す。

【図 19】

図 19 は、現在販売されている、異なるサイズおよびスタイルのタンポン挿入器を示す。右側のボール紙の管状挿入器が図 18 の設計に最も適している。

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
17 January 2002 (17.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/03896 A1

- (51) International Patent Classification: A61F 6/06, 13/02, 13/00, A61L 15/16
- (21) International Application Number: PCT/US01/41128
- (22) International Filing Date: 25 June 2001 (25.06.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 09/613,441 11 July 2000 (11.07.2000) US
- (71) Applicant: UMD, INC. [US/US]; Suite 412, 4480 Lake Forest Drive, Cincinnati, OH 45242 (US).
- (72) Inventors: D'AUGUSTINE, Merida, A.; 7413 Pinehurst Drive, Cincinnati, OH 45244 (US). LIU, James, H.; 6252 Spyglass Ridge, Cincinnati, Oh 45230 (US). HARRISON, Donald, C.; 9250 Old Indian Hill Road, Cincinnati, OH 45243 (US).
- (74) Agent: VERNY, Hana; Peters, Verny, Jones & Bilksa, LLP, Suite 6, 385 Sherman Avenue, Palo Alto, CA 94306 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:  
— with international search report  
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/03896 A1

(54) Title: DEVICE AND METHOD FOR INTRAVAGINAL OR TRANSVAGINAL TREATMENT OF FUNGAL, BACTERIAL, VIRAL OR PARASITIC INFECTIONS

(57) Abstract: Devices, methods, and compositions for treating vaginal fungal, bacterial, viral and parasitic infections by intravaginal or transvaginal administration of therapeutic and/or palliative antifungal, antibacterial, antiviral or parasiticidal drugs to the vagina or to the uterus.



WO 02/03896

PCT/US01/41128

1

DEVICE AND METHOD FOR INTRAVAGINAL OR TRANSVAGINAL  
TREATMENT OF  
FUNGAL, BACTERIAL, VIRAL OR PARASITIC INFECTIONS

5 BACKGROUND OF THE INVENTIONField of the Invention

The present invention concerns devices, methods and compositions for intravaginal or transvaginal treatment of vaginal fungal, bacterial, viral or parasitic infections by administration of therapeutic and/or palliative antifungal, antibacterial, antiviral or parasiticidal drugs intravaginally to the vaginal mucosa or transvaginally to the uterus and general blood circulation. In particular, the invention concerns a targeted site delivery of drugs to the vagina for treatment of fungal, viral, bacterial or parasitic infection using a medicated intravaginal device. The medicated intravaginal device allows delivery of the drug into the vagina and provides a continuous contact with the vaginal mucosa and epithelium thereby asserting its therapeutic effect topically on the vaginal mucosa and/or transvaginally into the uterus or to the systemic circulation. The medicated intravaginal device of the invention permits administration of lower concentrations of the drug than those needed for systemic treatment, prevents leaking of the drug out of the vagina, provides better and longer bioavailability of the drug by maintaining the continuous contact with the vaginal mucosa and improves sanitary conditions of vaginal treatments.

Background and Related Disclosures

Vaginitis, vaginosis and other conditions caused by yeast, bacteria, viruses or parasites are common medical problems in women that are associated with substantial discomfort, particularly due to a copious pathologic discharge which is often accompanied by irritation, pruritus, odor or urinary symptoms. Several commonly known infections, such as yeast infection, bacterial vaginosis, trichomonas, chlamydia

WO 02/03896

PCT/US01/41128

2

or gonococcal infections are common causes of the vaginal discharge.

Currently available treatments of vaginitis or other vaginal conditions include a systemic oral administration therapy or topically intravaginally introduced intravaginal 5 creams, intravaginal suppositories, ointments or tablets which, in order to release the drug from these formulations, melt or dissolve in the vagina. The drug and other formulation components which are released during this process leak from 10 the vagina creating unsanitary conditions and discomfort and also, more importantly, resulting in delivery of unpredictable amount of the drug.

One of the most recent studies, described in J. Reprod. Med., 44:543 (1999), reports that at this time, oral therapy 15 is still preferred over intravaginal therapy. This is no doubt due to problems associated with vaginally delivered pharmaceutical agents. These problems include a discharge and leaking from the vagina which occurs during the treatment period, loss of drug due to such leaking, uncertainty of the amount of the drug delivered and general feeling of 20 nonsanitary conditions which occur during such treatment.

Systemic treatment of vaginitis, which seems to be currently preferred, however, leads to the use of much higher doses of drugs which are potentially dangerous and typically 25 cause severe secondary symptoms and complications. For example, local treatment of vaginal candiditis, a yeast infection, requires the use of antifungal drugs, such as nystatin, clotrimazole, miconazole and such similar drugs, administered as a cream via applicator, as suppository, or as 30 a tablet, at bedtime. Due to a leakage encountered with such local treatment, once-a-day at bedtime treatment is recommended.

Once-a-day local administration of the drug does not provide continuous level of drug to treat the vaginal 35 conditions, to deliver the drug to the uterus or to the

WO 02/03896

PCT/US01/41128

3

general blood circulation and may lead to development of drug-resistance.

Thus it would be advantageous to have available treatment which would provide a continuous and predictable delivery of the drug to the vaginal mucosa and/or which would deliver the drug transvaginally into uterus or to the general blood circulation to avoid a necessity to administer the drug in high doses and to avoid a deactivation of the drug by the gastrointestinal tract.

Transvaginal delivery of a drug via a vaginal device has been disclosed by inventors and is described in the patent application Serial No. 09/079,897, allowed, and in US patent 6,086,909, both incorporated herein by reference.

It is therefore a primary object of this invention to provide a device, composition and a method for topical and local treatment of vaginal infections by providing an intravaginal device comprising an antifungal, antibacterial, antiviral, trichomonicidal or parasiticidal agents incorporated within the device. The method of the invention provides a treatment of vaginal candidiasis, bacterial vaginosis, genital herpes, chlamydiosis, trichomoniasis, gonorrhea and human papilloma virus which eliminates the need for systemic treatment, which permits continuous delivery of the drug to the vaginal mucosa locally and topically and, where appropriate, which permits transvaginal delivery of the drug to the uterus and/or to the general circulation.

All references, patents and patent applications cited herein are hereby incorporated by reference in their entirety.

#### SUMMARY OF THE INVENTION

One aspect of the present invention is a device, method and a composition for intravaginal or transvaginal delivery of effective doses of a pharmaceutical agent to the vagina, uterus or to the general blood circulation.

Another aspect of this invention is a medicated device containing a pharmaceutical agent suitable for treatment of

WO 02/03896

PCT/US01/41128

4

vulvovaginal candidiasis, bacterial vaginosis, chlamydiosis, genital herpes, gonorrhea, human papilloma virus or trichomoniasis.

Yet another aspect of this invention is an intravaginal device for intravaginal delivery of a pharmaceutical agent selected from the group consisting of an intravaginal tampon, tampon-like device, intravaginal ring, intravaginal pessary, intravaginal sponge, intravaginal tablet or intravaginal suppository comprising a pharmaceutical agent formulated as a cream, lotion, foam, ointment, solution or gel incorporated within said device.

Still yet another aspect of this invention is an intravaginal device for delivering an effective amount of a pharmaceutical agent to the vaginal mucosa for treating a human female suffering from vaginitis, vaginosis or other infection or disease, wherein the device is an absorbent intravaginal tampon or tampon-like device comprising a proximal and a distal end wherein a means for delivery of the pharmaceutical agent to the vaginal epithelium and/or to the uterus through the vaginal mucosa is situated at the distal end of the tampon and wherein a means for conveying fluid discharged from the vagina is situated near the proximal end of the tampon thereby preventing contact and dilution of the agent with the fluid.

Still another aspect of this invention is a method for treating a human female patient suffering from vaginal or uterine infections, conditions or diseases, said method comprising contacting the vaginal epithelium of the female with a pharmaceutical agent selected from the group consisting of an antifungal agent, antibacterial agent, parasitocidal agent, antiviral agent and/or trichomonicidal agent.

Still another aspect of this invention is a composition comprising an antifungal, antibacterial, antiviral, parasitocidal or trichomonicidal agent alone or in combination with other therapeutical agents in admixture with a

WO 02/03896

PCT/US01/41128

5

biocompatible, pharmaceutically acceptable excipient for application of said agent(s) to the vaginal epithelium or for the transvaginal delivery through the vaginal mucosa, said agent(s) present in an amount sufficient to attain a therapeutically effective amount of the agent(s) in the vagina or in the uterus upon insertion of intravaginal device comprising said composition incorporated thereto.

Still yet another aspect of this invention is a pharmaceutically acceptable composition, in dosage unit form, for intravaginal or transvaginal delivery to a human female via a device of the invention, said composition comprising a combination of an effective amount of a pharmaceutical agent with components promoting adhesion of the composition to the vaginal mucosa or promoting a transport of the drug through the vaginal mucosa to the uterus.

#### BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG. 1 is a cross-sectional representation of a portion of the female reproductive organs including the uterus and vagina in the upright orientation.

FIG. 2 is a cross-sectional side view representation of a portion of the female reproductive organs including the uterus and vagina.

FIG. 3 is the representation of FIG. 1 showing placement of a vaginal device of a drug delivery system according to the present invention.

FIG. 4 is a cross-sectional side view representation of the vaginal area adjacent the cervix showing placement of a tampon device incorporating an annular delivery composition.

FIG. 5 is the representation of FIG. 2 showing placement of a tampon device according to the present invention.

FIG. 6 is the representation of FIG. 2 showing placement of a tampon device incorporating a distal porous foam section.

FIG. 7 is the representation of FIG. 2 showing placement of a tampon device incorporating a distal porous foam cup.

FIG. 7A is a cross-sectional view of the embodiment shown in

WO 02/03896

PCT/US01/41128

6

FIG. 7, taken in the direction indicated by the arrows labeled 7A in FIG. 7.

FIG. 8 is an alternate arrangement to the one shown in FIG. 7 in which medication is contained in the entire porous foam cup.

FIG. 9 is the representation of FIG. 2 showing placement of a tampon device incorporating a distal suppository or gel capsule. FIG. 9A is a cross-sectional view of the embodiment shown in FIG. 9, taken in the direction indicated by the arrows labeled 9A in FIG. 9.

FIG. 10 is the representation of FIG. 2 showing placement of a tampon device incorporating a distal foam cup having "fingers." FIG. 10A is a side view of the distal porous foam cup.

FIG. 11 is the representation of FIG. 2 showing placement of a tampon device incorporating a scoop-shaped distal porous foam section.

FIG. 12 is a side view of the embodiment shown in FIG. 11.

FIG. 13 is a front view of the embodiment shown in FIG. 11.

FIG. 14 is the representation of FIG. 2 showing placement of a tampon-like device incorporating distal fibers containing concentrated medication.

FIG. 15 is the representation of FIG. 2 showing placement of a tampon-like device incorporating non-absorbent tubing having a distal opening.

FIG. 16 is the tampon drug delivery system of FIG. 15 in a dehydrated and sheathed state.

FIG. 17 is the tampon drug delivery system of FIG. 16 showing deployment of the tampon.

FIG. 18A and 18B show several configurations of a sheathed tampon of the skirt and umbrella design, with and without medication, both in and out of a cardboard applicator, and in expanded form to simulate device appearance after use.

WO 02/03896

PCT/US01/41128

7

FIG. 19 illustrates the different sizes and styles of tampon inserters currently on the market, the cardboard tube inserters on the right are most appropriate for the Fig. 18 design.

5

DEFINITIONS

As used herein,

"Drug" or "agent" means a therapeutically effective compound suitable for treatment of infections, conditions or diseases described herein.

10

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

This invention concerns intravaginal and transvaginal treatments for fungal, bacterial, viral or parasitic diseases. These vaginal infections and diseases typically result in a pathological discharge from the vagina causing an affected female patient a great discomfort.

15

Treatments of various vaginal infections, such as vaginitis, vaginal candidiasis, bacterial vaginosis, or other diseases and conditions, such as human papilloma virus, gonorrhea, chlamydiosis, genital herpes, or trichomoniasis are limited due to severe side-effects observed with systemic administration of pharmaceutical agents used for their treatment. Moreover, when treated systemically, these medical conditions may require administration of higher drug levels than necessary and when treated locally intravaginally, these treatments lead to uncertain dosage, leaking from the vagina, discomfort and unsanitary conditions.

20

25

The invention concerns a discovery that these problems could be overcome by focusing the delivery of drug therapy directly to the vaginal mucosa and epithelium using an intravaginal device comprising a specially formulated composition containing an appropriate therapeutical agent, which composition promotes adhesion of the drug released from the device to the vaginal epithelium for intravaginal delivery and treatment of surface vaginal infection, or which promote transvaginal delivery of the drug through vaginal mucosa to

30

35

WO 02/03896

PCT/US01/41128

8

the uterus or to the general circulation for treatment of cervical or uterine infections and conditions. By contacting the vaginal mucosa with the drugs incorporated into the device according to this invention, greatly increased concentrations of therapeutic drugs suitable for treating vaginal infections are obtained.

The drug is delivered intravaginally either to the vaginal epithelium for treatment of topical vaginal conditions, such as, for example for treatment of candidiasis, trichomoniasis or genital herpes, or transvaginally through the vaginal mucosa to the uterus for treatment of uterine or cervical conditions, such as, for example, for treatment of cervicitis caused by chlamydia or gonococcus, or to the systemic circulation for treatment of conditions, such as gonorrheal infection of urethra, rectum, or pharynx, or for treatment of underlying systemic disease, such as, for example, herpes virus or human immunodeficiency virus (HIV).

Two delivery routes, that is the intravaginal and transvaginal route, may be combined by formulating the drug for both vaginal topical and transvaginal delivery and the drug may thus be conveniently delivered to the vaginal epithelium as well as, at the same time, transvaginally to the uterus, cervix and/or to the circulation. Additionally, more than one drug may be present in the composition permitting intravaginal treatment of vaginal epithelium with one drug, for example, acyclovir, for treatment of herpes, and at the same time, transvaginal treatment of the primary disease, for example, AZT for treatment of AIDS patients.

The transvaginal delivery of the drugs into the uterus is based on the discovery described in applications Ser.Nos.: 09/079,897 and 09/249,963 (US patent 6,086,909), incorporated herein by reference, that a special circulation exists between the vagina and the uterus, which permits preferential uptake of the drug into the uterus when the drug is administered intravaginally or transvaginally using a device of the



WO 02/03896

PCT/US01/41128

9

invention. Such device is, preferably, a medicated tampon, vaginal ring, medicated pessary, medicated cervical cup, medicated tablet, medicated suppository or any other device, as described below, which is suitable for intravaginal insertion.

I. Treatment of Vaginal and Uterine Infections and Other Conditions

Treatment of vaginitis, vaginosis, and other bacterial, viral and parasitic infections according to the invention is based on contacting the vaginal epithelium directly with the therapeutic agent. Such direct contact permits an immediate, continuous and efficacious treatment of the treated infections or conditions and eliminates inactivation of the agent by GI tract or by liver metabolism. Such direct treatment also permits use of only such a dosage of the agent as is therapeutically required for treatment of the affected tissue, as in the case of a yeast infection (candidiasis), which is a fungal infection solely of vaginal epithelium. For the uterine infection, the transvaginal treatment also provides general advantages. The transvaginally administered drug is directly transferred from the vagina to the uterus without the need of being digested or processed. The drug is transported to the target organ, namely the uterus, in therapeutic dose which is often only a fraction of a dose administered orally. This manner of administration eliminates secondary symptoms associated with oral or intravenous systemic administration.

A. Treatment of Genital Candidiasis

Genital candidiasis, generally known as yeast infection, is the infection of the genital tract caused by *Candida albicans*, a Gram-positive organism. Women suffering from yeast infection usually develop vulval irritation, itching and vaginal discharge, the vaginal wall is covered with a white cheesy material, vulva is reddish and swollen.

The currently available treatments include orally administered fluconazole and ketoconazole or a locally

WO 02/03896

PCT/US01/41128

10

administered nystatin, clotrimazole or miconazole tablets inserted high into the vagina for 7-14 nights before retiring to prevent leakage of the drug from vagina during the day activity.

- 5 The treatment of yeast infection according to the current invention comprises inserting once, twice or as many times/day as needed, a medicated device, preferably a tampon or tampon-like device. The device is medicated with an intravaginal formulation comprising an antifungal agent, such as,
- 10 butoconazole, fluconazole, ketoconazole, econazole, fenticonazole, tioconazole, terconazole, nystatin, clotrimazole, miconazole, itraconazole and other azole derivatives and antifungal agents as are now known or will become known in the future for their antifungal activities,
- 15 with a broad spectrum of activity against fungal infections.

The antifungal agent is typically present in amount from about 0.1 to about 2000 mg, preferably from about 1 to about 100 mg per one dose, and most preferably in a dose recommended by PDR and/or drug manufacturer for treatment of candidiasis.

- 20 The anti-candidiasis formulation is formulated as intravaginal composition comprising essentially a mucoadhesive agent.

#### B. Treatment of Trichomoniasis

- Trichomoniasis is caused by a flagellate anaerobic protozoan *Trichomonas vaginalis*. The trichomoniasis is
- 25 accompanied by a copious, greenish-yellow, frothy vaginal discharge associated with irritation, itching and soreness of the vulva and thighs. The vaginal walls and cervix surface show punctuate red spots.

- The current treatment of trichomoniasis comprises orally
- 30 administered metronidazole in 2 grams/day dose. This dose may have to be repeated 3 to 5 times in some cases. Alternatively, metronidazole is administered orally in doses of 500 mg twice a day for 7 days. However, because metronidazole is a very potent drug, such large doses may, and
- 35 have been shown to, cause leukopenia or candidal

WO 02/03896

PCT/US01/41128

11

superinfection. Additionally, metronidazole is available for local treatment of trichomoniasis as a gel formulation to be given for 7 days at bedtime.

The treatment of trichomoniasis according to the current invention comprises inserting intravaginally once, twice or several times/day a device, preferably a tampon or tampon-like device, preferably medicated with a combination of a topical intravaginal and transvaginal formulation comprising an antiprotozoan and/or antifungal and/or antibacterial agent, alone or in any combination, such as, for example, metronidazole and/or clotrimazole and/or clindamycin and any other antiprotozoan, antifungal and/or antibacterial agents as are now known or will become known in the future for their antitrichomonas activities. The antiprotozoan agent is present in amount from about 10 to about 750 mg, preferably from about 50 to about 200 mg per one daily dose. The antibacterial agent is present in amount from about 5 to about 500 mg a day dose. The antifungal agent is present in amount from about 10 to about 500 mg a day dose. Other dosages may be substituted according to PDR recommendation.

The composition typically consists essentially of mucoadhesive agents for intravaginal treatment and, additionally, of penetration enhancer or sorption promoter.

#### C. Treatment of Bacterial Vaginosis

Bacterial vaginosis is caused by anaerobic bacteria *Gardnerella vaginalis* or *Mycoplasma hominus*. Bacterial vaginosis, also referred to as *Haemophilus vaginitis*, nonspecific vaginitis, *Corynebacterium vaginitis* or anaerobic vaginosis typically causes a fishy vaginal odor and thin white vaginal discharge which adheres to the vaginal wall.

The currently available treatment for bacterial vaginosis comprises oral administration of metronidazole 500 mg for several days or oral administration of clindamycin of 600 mg/day. Both metronidazole and clindamycin have been administered intravaginally as a cream or gel as 2% cream or

WO 02/03896

PCT/US01/41128

12

gel comprising 37.5 mg of Metronidazole and 100 mg of clindamycin.

The treatment of bacterial vaginosis according to the current invention comprises inserting once, twice or several  
5 times/day a device, preferably a tampon or tampon-like device, preferably medicated with an intravaginal formulation consisting of a mucoadhesive and an antibacterial agent metronidazole and/or clindamycin.

Additionally, if the bacterial infection also affects  
10 deep tissues, the treatment comprises administration of transvaginal formulation comprising the mucoadhesive and penetration enhancer agents and the antibacterial agent, such as metronidazole and/or clindamycin and any other antibacterial agent as is now or will become in future known  
15 for its antibacterial activity and suitable for treatment of bacterial vaginosis. The antibacterial agent is present in amount from about 5 to about 1000 mg per day dose or in such amount as recommended by PDR.

D. Treatment of Chlamydial Infections

20 Chlamydial infections are sexually transmitted nongonococcal infections caused by *Chlamydia trachomatis*. These infections include nongonococcal urethritis, mucopurulent cervicitis and nonspecific genital infections. Typically, the affected individual suffers from vaginal  
25 discharge, dysuria and cervicitis with yellow, mucopurulent secretion.

The current treatment of chlamydial infections comprises oral administration of broad-spectrum antibiotics, such as tetracycline (2000 mg/day), doxycycline (100 mg/day) or  
30 erythromycin (2000 mg/day) for at least 7 days.

For the treatment of the chlamydial infections according to the invention, any known antibiotic which effectively acts upon chlamydial infections is formulated within a device of the invention in an intravaginal and transvaginal formulation  
35 comprising from about 10 to about 2000 mg of the antibiotic

WO 02/03896

PCT/US01/41128

13

per daily dose to be delivered transvaginally to the cervix, and through the systemic circulation to other affected organs. The transvaginal formulation comprises a penetration enhancer and/or sorption promoter and/or mucoadhesive agent and may or  
5 may not be supplemented with the topical intravaginal formulation depending on the type and extent of the infection.

The antibiotics dose depends on the antibiotic anti-chlamydial activity and is typically within 100-2000 mg/day dose administered for at least seven days, unless otherwise  
10 indicated.

#### E. Treatment of Gonorrhea

Gonorrhea is a sexually transmitted acute gonococcal infection caused by *Neisseria gonorrhoeae*. This infection effect epithelium of urethra, cervix, rectum, pharynx and  
15 eyes. Typically, the affected female suffers from vaginal discharge, dysuria and cervicitis with purulent or mucopurulent discharge.

Currently, treatment of gonorrhea consists of oral administration of antibiotics in conjunction with anesthetics  
20 such as procaine, and adjuvant, such as probenecid. There is no known topical treatment for gonorrhea.

For the transvaginal treatment of gonorrhea according to the invention, known antibiotics are formulated within a device of the invention in a transvaginal formulation which  
25 comprises the penetration enhancer, sorption promoter, the mucoadhesive agent and the antibiotic. Antibiotics are lomefloxacin (400 mg), norfloxacin (800 mg), afloxam (400 mg), ciproflaxin (500 mg), azitromycin (1000 mg), cefitoxime (400 mg) and doxycycline (100 mg) twice a day/7 days in doses as  
30 needed to alleviate the symptoms and to effectively eliminate gonococcus from the individual organism in daily doses from about 400 mg to about 3000 mg. The formulation may, additionally, contain about 500-1000 mg of probenecid.

#### F. Treatment of Human Papilloma Virus

35 Human papilloma virus causes genital warts, a painful and

unpleasant condition. The warts are formed on the vaginal wall, the vulva, the cervix and also on perineum. Symptoms include soreness, tenesmus, blood or pus coating, inflammation or ulceration or lesions of the mucosa with mucopurulent  
5 secretions.

The current treatment includes electrocanterization, freezing with cryprobe. These treatments often lead to inflammation, lesion healing, ulceration and the pain needs to be treated with topical and systemic drugs.

10 The treatment according to the invention comprises intravaginal insertion of the soft intravaginal device, such as a foam soaked with a formulation of the invention comprising any drug which is known, or will become known, for treatment of human papilloma virus.

15 G. Treatment of Genital Herpes

Genital herpes is infection of skin and mucosa of the genital area by herpes simplex virus type 2 and type 1. Symptoms include primary lesions, itching, soreness, erythema, painful vesicles, ulceration and red areola.

20 The current treatment consists of administration of the oral acyclovir (400 mg 3x/day/7-10 days) and topical administration of acyclovir, famciclovir or valacyclovir.

The topical treatment of genital herpes according to the invention comprises administration of intravaginal and  
25 transvaginal preparation of ointment, cream, gel, fluid or powder, preferably incorporated into the intravaginal device. The intravaginal and transvaginal formulation provides contact with the vaginal wall where it treats the epithelium and mucosa herpetic lesions with an antiviral agent combined with,  
30 for example, antiprurient agents, emollients and other soothing agents. For eradication of herpes simplex, the antiviral drug, such as acyclovir (200-1200 mg/day), famciclovir (100-1200 mg/day) or famciclovir (100-1200 mg/day) is administered for at least 7 days in a combination  
35 of transvaginal and intravaginal formulation.

## II. A Method for Topical Treatment of Infection

The method of the invention, suitable for treatment of fungal, bacterial, viral and parasitic infections and conditions, comprises of inserting into vagina an intravaginal medicated device comprising a drug formulated for treatment of these conditions. The drug may be therapeutically active topically by acting directly on vaginal epithelium or mucosa or it may be transported transvaginally into the uterus, cervix and even into the general circulation.

For each of these three treatments, the drug is formulated differently, as described below. Briefly, the intravaginally active drug is formulated to adhere to and act directly on the vaginal epithelium and mucosa without components which promote its transport or transfer through the vaginal wall. For transvaginal delivery to the uterus and/or to the general circulation, the additives which promote transport and penetration of the drug through the vaginal mucosa are added.

The method for intravaginal treatment is a typical topical treatment comprising contacting the vaginal epithelium directly with the drug for extended periods of time by providing a device comprising a formulation of the drug in combination with at least a mucoadhesive agent to promote adherence of the drug to the vaginal wall.

The method for transvaginal treatment is based on the concept that the upper vagina and the uterus have specific blood flow characteristics, either by a portal type circulation or by venous and lymphatic channels, permitting transport and delivery of the pharmacological agents from the vagina to the uterus and to the blood. This permits higher concentrations of pharmacological agents to be delivered directly to and accumulated in the uterus than can be accomplished by oral administration. This concept has been confirmed in the rabbit model utilizing several drugs as described in US patent 6,086,909, incorporated herein by

WO 02/03896

PCT/US01/41128

16

reference. The rabbit is the classic model for studying transvaginal drug delivery and extrapolations to people have generally be accepted.

5 The most specific demonstration of the transvaginal concept has been achieved with the drug ketorolac, a nonsteroidal, non-inflammatory drug, as described in patent 6,086,909, but other drugs, when properly formulated, are transported through the vaginal wall similarly.

10 In general, the method of the invention comprises intravaginal insertion of a medicated device comprising a therapeutic agent for treatment of vaginal, fungal, viral, bacterial or parasitic infection in a pharmaceutically acceptable, non-toxic carrier incorporated into a suitable delivery device which assures the contact with the vaginal  
15 mucosa.

The medicated device is applied, that is, inserted intravaginally once, twice or several times a day, as needed, or according to a treatment regimen. The device is typically provided in dry or wet form or may be wetted prior insertion.

20 The method of the invention provides several advantages over oral administration of drugs or over currently available intravaginal creams or tablets.

First, there is a continuous concentration of drug delivered to the vaginal epithelium and the mucosa to the  
25 uterus or to the blood. This provides for higher bioavailability of the drug. Second, there is reduction of first-pass metabolism of the drug in the liver by avoiding the gastrointestinal system. Third, the device of the invention provides a continuous drug depot which allows continuous and  
30 uninterrupted delivery of drug to the vaginal epithelium and mucosa over a long period of time. Fourth, and very important, is the reduction of side effects due to avoidance of high concentrations of the drug.

### III. Drug Delivery Device and/or System

35 The vaginal drug delivery device and/or system provides



WO 02/03896

PCT/US01/41128

17

a sustained delivery of the drug to the vaginal epithelium and mucosa for the treatment of vaginal infection or diseases. The delivery system comprises a device such as a tampon, tampon-like device, vaginal ring, pessary, cup, vaginal ring, cervical cup or vaginal sponge, containing a drug in the form of a paste, cream, ointment, microcapsules, solution, powder, or gel having a sufficient thickness to maintain prolonged vaginal epithelium and mucosa contact.

Alternatively, the drug can be incorporated into a coating on a tampon or tampon-like device, sponge, suppository or other absorbent material impregnated with a liquid, drug containing solution, lotion, or suspension of bioadhesive particles, shaped into a tampon-fitting device. The devices of the invention are described in greater detail below in section III. C. Any form of drug delivery system which will effectively deliver the agent to the vaginal epithelium and mucosa or transvaginally through the vaginal mucosa is intended to be included within the scope of this invention.

For purposes of simplifying the description of the invention and not by way of limitation, tampon or tampon-like devices, such as a suppository, for drug delivery will be described hereinafter, it being understood that all effective delivery systems are intended to be included within the scope of this invention.

A. Pharmaceutical Agents

A pharmaceutical agent suitable for intravaginal or transvaginal delivery is any drug which may be formulated into a device according to the invention which is suitable to treat fungal, viral, bacterial and parasitic infections.

Pharmaceutical agents for use in the invention are active on the vaginal epithelium, mucosa or on the uterine epithelium or cervix. The pharmaceutical agent is preferably selected from the group consisting of antifungal, antiviral, antibacterial or antiparasitic agents. Non-limiting examples of anti-fungal drugs suitable for use in the composition of

WO 02/03896

PCT/US01/41128

18

the invention include miconazole, terconazole, isoconazole, fenticonazole, fluconazole, ketoconazole, clotrimazole, butoconazole, econazole, metronidazole, clindamycin, and 5-fluoracil. Anti-viral drugs comprise acyclovir, AZT, famciclovir and valacyclovir. Antibacterial agents suitable for treatment of bacterial vaginosis are metronidazole, clindamycin, ampicillin, amoxicillin, tetracycline, doxycycline and other antibiotics. The anti-trichomonas agent suitable for treatment of trichomoniasis caused by *Trichomonas vaginalis* is metronidazole.

B. Pharmaceutical Compositions and Formulations

In order to achieve desirable drug release, that is, to act either directly on the vaginal epithelium and mucosa or to be transported through the vaginal wall to the uterus and general circulation, the active ingredient is incorporated into a pharmaceutically acceptable excipient. Any excipient used in formulations of this invention needs to be approved for human use and acceptable for use in the vagina. Excipients approved for oral use may not be approved and/or suitable for vaginal use.

Primary excipients are vehicles or carriers, for which the drug has low affinity. In this respect, hydrophilic drugs are incorporated into lipophilic carriers, and lipophilic drugs are incorporated into hydrophilic carriers.

Preferred lipophilic carriers for use with hydrophilic drugs include any hard fat and/or semi-synthetic glycerides of saturated fatty acids, particularly those having carbon chain of from 8 to 18C. Examples of the lipophilic carrier are SUPPOCIRE® AS2 and related compounds commercially available, for example, from Gattefosse, Westwood, NJ.

Preferred hydrophilic carriers, for promoting synergistic drug delivery, include polyethylene glycol or mixtures thereof, such as PEG 6000/PEG 1500, or PEG 6000/PEG 1500/PEG 400, or PEG 6000/PEG 400, commercially available from, for example, Sigma/Aldrich, St. Louis, MO.

WO 02/03896

PCT/US01/41128

19

For intravaginal delivery, the formulation of the invention preferably comprises a mucoadhesive agent to bring the released drug into prolonged, close contact with the mucosal surface. The mucoadhesive agent is preferably a polymer such as an alginate, pectin, or a cellulose derivative. Hydroxypropyl methylcellulose (METHOCEL®) is particularly preferred for use in the present invention.

For transvaginal delivery, the formulation of the invention comprises either the lipophilic or the hydrophilic carrier, (60-90%, by weight), depending on the pharmaceutical agent, the mucoadhesive agent (5-25%, by weight) and additionally includes from about 5-30%, by weight, of a penetration enhancer or sorption promoter to enhance transport and/or permeation of the drug across the uterine mucosal barrier. Preferred sorption promoters and penetration enhancers include nonionic surface active agents, bile salts, organic solvents, particularly ethoxydiglycol commercially available as TRANSCUTOL®, from Gattefosse, (10-30%, by weight) or interesterified stone oil, for example LABRAFIL® M 1944CS, commercially available from Gattefosse.

Preferred formulations for hydrophilic drugs comprise between about 0.1-10%, by weight, of the drug, about 60 - 90%, by weight, lipophilic carrier, between about 5-25%, by weight, mucoadhesive agent, and between about 5-20%, by weight, sorption promoter.

In a general method for preparing a formulation including a hydrophilic drug, the lipophilic carrier is melted at 45-50°C in a heated vessel. The mucoadhesive agent is added to the carrier with stirring. The preferred hydrophilic drug is dissolved in the sorption promoter, and the drug/sorption promoter solution is added to the carrier/mucoadhesive agent solution. The final formulation is poured into molds of the desired size and shape or incorporated into a device of the invention, which are then placed in a refrigerator at 4-6°C.

Preferred formulations for the lipophilic drugs comprise

WO 02/03896

PCT/US01/41128

20

between about 0.1-10%, by weight, of the drug, about 50-90%, by weight, hydrophilic carrier, between about 5-20%, by weight, mucoadhesive agent, and between about 5-25%, by weight, sorption promoter. The later added only to  
5 transvaginal formulations.

In a general method for preparing a formulation including a lipophilic drug, the hydrophilic carrier is melted in a heated vessel at an appropriate temperature recommended by manufacturer for the particular PEG used. The mucoadhesive  
10 agent is added to the carrier with stirring. The preferred lipophilic drug is dissolved in the sorption promoter, and the drug/sorption promoter solution is added to the carrier/mucoadhesive agent solution. The final formulation is poured into molds of the desired size and shape or  
15 incorporated into a device of the invention, which are then placed in a refrigerator at 4-6°C.

The drug may be formulated for controlled sustained release. The controlled release drug delivery system must be capable of controlled release of a drug into the vagina over  
20 several hours or more. This is achieved by the addition of time release additives such as microcapsules, matrices, etc., known in the art.

During the menstrual cycle, the pH of the vagina changes. Therefore, drug delivery systems additionally may contain  
25 buffers to stabilize pH to enhance absorption. Since the delivery system that is the device of the invention must be capable of functioning in the presence of menstrual blood, the blood should be easily removable, for example, by absorption into porous material of a tampon, tampon-like device, the  
30 device foam, etc.

Solid phase drug carriers that dissolve or can be diluted can be carried away by menstrual blood. Consequently, the invention preferably provides a device or system that does not dissolve or that is not diluted. The device of the invention  
35 is typically a tampon, tampon-like device ring, pessary, cup

WO 02/03896

PCT/US01/41128

21

or foam which has a solid structure into which the intravaginal or transvaginal formulation is incorporated and from which it is released in a timely fashion over a period of time. The time period is typically limited to 2-24 hours, preferably 4-8 hours, which is a hygienically acceptable time to leave the device in place.

Advantages of the medicated intravaginal device include: 1) no increase in messiness; 2) device will not promote bacterial overgrowth with menstrual blood present; 3) device may be washable or reusable, such as, vaginal ring or pessary, 4) continuous delivery of a predictable amount of the drug.

In the preferred embodiment, the delivery system can be a controlled release drug delivery system.

In another preferred embodiment of the invention, the excipient comprises between about 60 to 90% by weight lipophilic carrier, between about 5 to 25% mucoadhesive agent, and between about 5 to 20% penetration enhancer.

In another preferred embodiment of the invention, the excipient comprises between about 60 to 90% by weight hydrophilic carrier, between about 5 to 25% mucoadhesive agent, and between about 5 to 20% penetration enhancer.

In still another preferred embodiment of the invention, the drug delivery system comprises a standard fragrance free lotion formulation sold under the trademark JERGENS® lotion.

In yet another preferred embodiment of the invention, the biocompatible excipient includes glycerin, mineral oil, polycarbophil, carbomer 934P or 940, hydrogenated palm oil, glyceride, sodium hydroxide, sorbic acid, and purified water.

In another preferred embodiment of the invention, the drug delivery system is a vaginal suppository which includes 1-10% of a hydrophilic drug, a lipophilic carrier, 75% SUPPOCIRE® AS2, 10% hydroxypropyl methylcellulose, and 15% TRANSCUTOL®. The suppository may be a stand-alone device or be incorporated into a tampon or tampon-like device.

In another preferred embodiment of the invention, the

WO 02/03896

PCT/US01/41128

22

drug delivery system is a vaginal suppository which includes 1-10% of a hydrophilic drug, a lipophilic carrier, 75% PE6 6000/PEG 1500/PEG 400, 10% hydroxypropyl methylcellulose, and 15% TRANSCUTOL®. The suppository may be a stand-alone device  
5 or be incorporated into a tampon or tampon-like device.

C. Devices for Intravaginal Drug Delivery

The controlled release drug delivery system can be in the form of, for example, a tampon, tampon-like device, vaginal ring, vaginal cup, cervical cup, pessary, vaginal sponge,  
10 bioadhesive device or bioadhesive device formed of microparticles. The drug is incorporated into these devices as a cream, lotion, foam, solution, paste, ointment, or gel.

In one embodiment, the invention provides a tampon device for delivering a pharmaceutical agent to the uterus comprising  
15 an absorbent vaginal tampon having a proximal end and a distal end. A cup-shaped porous foam portion at the distal end fits around the cervix of the uterus and contains a pharmaceutical agent for delivery to the cervix. The device may also include a nonabsorbing axial tube having a distal opening and  
20 extending through the porous foam cup into the tampon for conducting blood flow to the absorbent material. Optionally, a retrieval string or tape connected to the tampon device is also included. The absorbent vaginal tampon contains any of the above-mentioned drugs or be coated with the drug and be  
25 used as a medicated tampon for individual drug or drug combination delivery.

In another embodiment of a tampon device, the distal porous foam cup has a rim which encircles the cervix. The rim has high concentrations of medication and is positioned away  
30 from the direct flow of blood which exudes from the cervix during menstruation.

In another embodiment of a tampon device, the distal porous foam cup has a rim which encircles the cervix. The rim has fingers extending into the fornix areas around the cervix  
35 and the tips of the fingers have high concentrations of

WO 02/03896

PCT/US01/41128

23

medication and are positioned away from the direct flow of menstrual blood.

In another embodiment of a tampon device, a distal porous foam section is in the shape of a scoop, which only partially encircles the cervix. The porous foam scoop has a nib-like shape which is designed to wedge itself into the posterior fornix. The porous foam scoop is designed to deliver medication to the vaginal wall along the entire length of the porous foam scoop.

In another embodiment, a tampon device is sheathed in a thin, supple, non-porous material such as a plastic film or a coated gauze that surrounds the absorbent tampon material like a skirt and opens like an umbrella when it comes in contact with the vaginal environment. A band of drug, ideally suspended in a wax-like carrier that melts at body temperature, encircles the sheathed tampon. Contact with vaginal fluids or menstrual flow causes the tampon to swell, forcing the skirt to open like an umbrella and to press tightly against the vaginal wall, putting the drug in contact with the vaginal mucosa while effectively preventing the drug from being absorbed into the tampon.

In another embodiment of a tampon device, distal fibers of the tampon which contact the cervix have high concentrations of pharmaceutical agent for delivery of the agent to the cervical tissue.

In another embodiment of a tampon device, the tampon device has an outer tubing having perforations, the outer tubing is concentric around an axial tube. The device has a distal porous foam section which in its dehydrated state is tight around the outer tubing. A bladder is located proximally to the porous foam and filled with liquid pharmaceutical agent. The bladder is connected to the outer tubing. An outer sheath covers the tampon. The sheath has an annular constriction distal to the bladder such that deployment of the tampon through the distal end of the sheath

WO 02/03896

PCT/US01/41128

24

causes the liquid in the bladder to be forced out distally through the perforated outer tubing and into the porous foam.

In another embodiment of a tampon device, the tampon device has an annular delivery composition around the distal  
5 end. The composition contacts the vaginal epithelium for delivery of the agent. A non-absorbing axial tube opens distally and extends into the tampon for conducting blood flow to the absorbent material proximal to the porous foam. The annular composition can be a suppository, foam,  
10 microparticles, paste, or gel.

Embodiments of the invention may include tampon devices of a standard length, or may be longer or shorter than standard tampons to facilitate positioning the tampon device closer to or in contact with the vaginal wall or with the  
15 cervix.

Particular device embodiments of the invention are described in greater detail in Figures 1-19. Figures 1 and 2 show anatomical arrangement of the vagina, uterus and other organs. Figures 3-19 show various devices inserted into the  
20 vagina.

FIG. 1 is a cross-sectional representation of a portion of the female reproductive organs, including the uterus 2 and the vagina 8 in the upright orientation.

FIG. 2 is a cross-sectional side view representation thereof. The uterus 2 is a muscular organ enclosing the womb 4, and opening at the cervix 5 via the cervical canal or cervical os 6. The vagina 8 is defined by a muscular tube 10 leading from the labia minora 12 and labia majora 14 to the cervix 5.  
25

FIG. 3 is a cross-sectional representation of FIG. 1 showing placement of a drug delivery system 16 in the vagina 8 which drugs are introduced intravaginally to the vaginal wall 10 or transvaginally to the uterus 2 by way of the vaginal blood vascular and lymphatic systems.  
30

Referring now to FIGS. 4-12, there being depicted  
35



WO 02/03896

PCT/US01/41128

25

various embodiments of tampon-like devices which can be used to deliver drugs for treatment of vaginal infections according to the invention. If a tampon-like device is used, there are numerous methods by which a drug can be incorporated into the device. For example, the drug can be incorporated into a gel-like bioadhesive reservoir in the tip of the device. Alternatively, the drug can be in the form of a powdered material positioned at the tip of the tampon. The drug can also be absorbed into fibers at the tip of the tampon, for example, by dissolving the drug in a pharmaceutically acceptable carrier and absorbing the drug solution into the tampon fibers. The drug can also be dissolved in a coating material which is applied to the tip of the tampon. This arrangement permits simultaneous drug delivery from the upper part of the device and absorption of the discharge or menstrual blood in the lower porous part of the tampon or tampon-like device. Alternatively, the drug can be incorporated into an insertable suppository which is placed in association with the tip of the tampon.

The tampon-like device can be constructed so as to improve drug delivery. For example, the tampon can be shaped to fit in the area of the posterior fornix and pubic symphysis and constructed so as to open up to have maximum surface area of contact for drug delivery. If the drug is in a reservoir on the surface of the device, the shape of the device should be such that it can maintain the reservoir towards a vaginal mucosal orientation for best predictable drug release characteristics.

The tampon device can also be constructed so as to have a variable absorption profile. For example, the drug area at the tip of the tampon device could be different from that of the more proximal area in order to force the drug to diffuse out into tissue, as opposed to down into the absorbent part of the tampon. Alternatively, there could be a non-absorbing channel around the cervix for the first centimeter or so in

WO 02/03896

PCT/US01/41128

26

order to minimize menstrual flow from washing away the drug composition.

The release of drug from the tampon device should be timed to provide proper uterine concentration of the drug over  
5 a typical length of use of a tampon device, usually 1-8 hours.

FIG. 4 is a cross-sectional representation of the vaginal area, adjacent the cervix 5, with a first embodiment of a tampon drug delivery system according to the invention. The tampon device 22 comprises an absorbent cylindrical tampon 24  
10 comprised of fibrous material, for example cotton, having around its distal end 26 an annular delivery composition 28. The tampon device 22 places the annular delivery composition 28, supported around the distal end 26 of the tampon device 22, against the upper epithelium 18 of the vagina 8 and  
15 posterior fornix 20 for delivery through the vaginal surfaces in which the annular composition 28 is in contact. The annular composition 28 can be an annular suppository, foam, paste, or gel composed of suitable delivery components. The uterine discharge is absorbed by the tampon 24 and is prevented from  
20 carrying away the treatment composition.

FIG. 5 is a cross-sectional representation of the vaginal area adjacent the cervix 5 with a second embodiment of a tampon drug delivery system according to the invention. In this embodiment, tampon device 32 includes a non-porous tube  
25 34 which communicates with the cervical os 6 for delivery of the menstrual discharge from the cervical os to an absorbent cylindrical tampon 36 comprised of fibers, for example cotton, for absorbing the discharge. The tube 34 prevents contact of the discharge with an annular drug delivery composition 38.

FIG. 6 is a cross-sectional representation of the vaginal area adjacent the cervix 5 with a third embodiment of a tampon drug delivery system according to the invention. In FIG. 6, the tampon device 42 includes a distal porous foam section 43  
30 which is in the shape of a cup in the expanded state. In the center of the porous foam section 43 is a non-porous tube 44  
35

WO 02/03896

PCT/US01/41128

27

which will conduct blood flow to absorbent tampon 45 proximal to the porous foam section 43. The porous foam is preferably a soft, light weight, physiologically inert foam material of polyurethane, polyester, polyether, such as described in U.S. Patent No. 4,309,997, or other material such as collagen as described in U.S. Patent No. 5,201,326, both incorporated herein by reference. The axial tube is preferably a non-absorptive physiologically inert material, such as rubber or plastic, and can be coated on its inner surface with an anticoagulant. The proximal end 46 of the tube 44 has a plastic loop 47 to which a string 48 may be tied for removal of the tampon device 42. The cup-shaped porous foam section 43 fits around the cervix 5 of the uterus 2 and contains medication which may be delivered to the cervical tissue.

FIG. 7 is a cross-sectional representation of the vaginal area adjacent the cervix 5 with a fourth embodiment of a tampon drug delivery system according to the invention. In FIG. 7, the tampon device 52 includes a distal porous foam cup 54 and a proximal absorbent tampon 56. The porous foam cup 54 has a rim 58 which encircles the cervix 5, and which contains high concentrations of medication. The rim 58 area of the porous foam cup 54 is away from the direct flow of blood. The tampon device 52 includes a string 59 for removal of the tampon device 52. FIG. 7A is a cross-sectional view of the embodiment shown in FIG. 7, taken in the direction indicated by the arrows labeled 7A in FIG. 7. As illustrated in FIG. 7A, the rim 58 area forms a ring which contains a high concentration of medication. Alternatively, as illustrated in FIG. 8, the entire porous foam cup 55 may contain medication, not just in the ringed tip area 59 near the cervix 5.

FIG. 9 is a cross-sectional representation of the vaginal area adjacent the cervix 5 with a fifth embodiment of a tampon drug delivery system according to the invention. In FIG. 9, the tampon device 62 includes a proximal absorbent tampon 64 and a distal section 66 which includes a dissolvable

WO 02/03896

PCT/US01/41128

28

suppository or gel capsule 67 filled with liquid medication. The medication prior to dissolution or release of the liquid has a "doughnut" shape to allow for blood to pass through the center of the tampon 64. The tampon device 62 includes a  
5 string 68 attached to the tampon 64 for removal of the tampon device 62. FIG. 9A is a cross-sectional view of the of the embodiment shown in FIG. 9, taken in the direction indicated by the arrows labeled 9A in FIG. 9, and illustrates the doughnut shape of the medication filled suppository or gel  
10 capsule 67.

FIG. 10 is a cross-sectional representation of the vaginal area adjacent the cervix 5 with a sixth embodiment of a tampon drug delivery system according to the invention. In FIG. 10, the tampon device 72 includes a porous foam distal  
15 section 74 which is in the shape of a cup with "fingers" 76 which extend into the fornix areas 20 around the cervix 5. The tips of the fingers 76 contain high concentrations of medication which may be delivered to areas away from the direct flow of blood or discharge as the blood or discharge  
20 moves into absorbent tampon 78 proximal to the cup-shaped porous foam distal section 74. The tampon device 72 includes a string 79 for removal of the tampon device 72. FIG. 10A is a side view of the porous foam cup 74 and illustrates the fingers 76 which extend into the fornix areas 20 around the  
25 cervix 5 (FIG. 10).

It will be readily apparent to a person skilled in the art that the characterization of the drug delivery device as having an annular shape is only an approximate description of the shape formed by fluid or semisolid drug delivery devices  
30 positioned around a cylinder and in contact with adjacent vaginal wall epithelium, and all shapes which conform to the vaginal epithelium and external cervical surfaces are intended to be included within and indicated by the term "annular". Moreover, use of the term "annular" does not restrict the  
35 invention to the use of such devices which encircle the entire

WO 02/03896

PCT/US01/41128

29

cervix (i.e. 360 degrees). Devices which span an angle of less than 360 degrees, but which make sufficient contact with the vaginal epithelium to deliver sufficient quantity of the drug are within the scope of the invention.

5       The annular drug delivery composition (FIG. 4 or 5) can be an absorbent material which expands in the presence of fluid or body heat to completely fill the space between the tampon 22, 32 and the vaginal epithelium 18.

10       FIG. 11 illustrates such a drug delivery device having an annular shape which does not completely encircle the entire cervix. FIG. 11 is the representation of FIG. 2 showing placement of a seventh embodiment of a tampon device 80 incorporating a scoop-shaped porous foam section 85. FIG. 12 is a side view of the tampon device 80 and FIG. 13 is a front view of the tampon device 80. The scoop-shaped porous foam section 85 is annular in shape, but does not completely encircle the cervix 5. Instead, the scoop-shaped porous foam section has a nib-shaped tip 81 which is designed to wedge itself into the posterior fornix 20. The scoop-shaped porous foam section 85 is designed to deliver medication to the vaginal wall along the entire length of the scoop-shaped porous foam section 85.

15       FIG. 14 is a cross-sectional representation of the vaginal area adjacent the cervix 5 with an eighth embodiment of a tampon drug delivery system according to the invention. In FIG. 14, the tampon device 82 comprises an absorbent tampon 84. The section 86 of the tampon 84 which rests against the cervix 5 contains high concentrations of medication. As the fibers absorb fluid, the tampon 84 expands around the cervix 5 and delivers medication to the tissue. The blood will be drawn to proximal sections of the tampon 84 as fibers become more absorbent in this area. The tampon device 82 includes a string 88 for removal of the tampon device 82.

20       Suitable cylindrical cartridge containers or inserter tubes which assist in the insertion and storage of the tampon

WO 02/03896

PCT/US01/41128

30

systems of the present invention will be apparent to those skilled in the art of tampon construction. Examples are described in U.S. Patents Nos. 4,3178,447; 3,884,233; and 3,902,493, incorporated herein by reference.

5 In general practice, a drug delivery tampon device as described herein is placed into the vagina and the inserter tube is removed. The tampon device contacts the inner wall of the vagina where the mucoadhesive agents facilitate adhesion of the drug released from the device to the vaginal wall where  
10 it is therapeutically effective. For transvaginal delivery, the penetration enhancers and mucoadhesive agents act to facilitate the adhesion of the drug to the vaginal mucosa and/or adsorption of the drug into the local vasculature. This results in a higher concentration of the drug being delivered  
15 to the uterine muscle where it acts to treat vaginal or uterine infections or uterine conditions.

FIG.15 is a cross-sectional representation of the vaginal area adjacent the cervix 5 with another embodiment of a tampon drug delivery system according to the invention. In FIG. 15,  
20 the tampon device 92 includes a distal porous foam section 93 which, in its dehydrated, sheathed state (FIG. 16), is tight around a perforated outer tube 94. The perforated outer tube 94 is connected to a bladder 96 located proximally which is filled, for example, with liquid medication. Within the  
25 perforated outer tube 94 is a concentric inner tube 95 which provides a pathway for blood to flow into an absorbent tampon 97 which is proximal to the porous foam section 93. Prior to insertion, the tampon device 92 is enveloped in a sheath 98 which is necked down at site 99 between the porous foam  
30 section 93 and the bladder 96 so that, when the tampon device 92 is deployed and the sheath 98 moves over the bladder 96, the medication is forced out seen as 101, through the perforated outer tube 94 into the porous foam section 93 (FIG. 17). The tampon device 92 includes a string 102 for removal of  
35 the tampon device 92.

WO 02/03896

PCT/US01/41128

31

Figure 18A and 18B show an alternative tampon-like device of a skirt and umbrella design, wherein the tampon packaged for use is sheathed in a nonporous gauze-like material attached to the proximal end of a tampon in skirt-like fashion (110) with a band encircling the device, said band comprising the drug formulated in SUPPOCIRE®, PEG or another carrier configuration and, depending whether the intended drug delivery is intravaginal or transvaginal, further comprising a mucoadhesive and/or sorption promoter. Tampon with skirt and medication fits into a standard cardboard device (112) used for vaginal insertion. When the tampon is inserted into the vagina, the skirt 110 opens up in the umbrella like fashion. The open umbrella pushes the medicated surface band against the vaginal mucosa and as the tampon absorbs vaginal moisture, discharge and menstrual flow it swells to hold the outer surface of the tampon tightly against the mucosal surface. The skirt is typically made of a plastic film similar to cling wraps or bags used in food storage but may be made of any thin, supple nonporous material such as a cloth or gauze, plastic, or cloth or plastic netting material, such as soft organza, tulle or cotton including those that are nonporous due to a coating. Any other suitable material may be used as the skirt material.

Figure 19 shows a typical plastic inserter design (left) with a tapered tip, which is readily useable for the sheathed tampon device. The cardboard inserters on the right have a wide, open tip that is not likely to dislodge the sheath and medication. Cardboard applicators are available in a variety of sizes, making adaptation of current tampon configurations easily accomplished.

Another example of a suitable controlled release drug delivery system for the present invention is the vaginal ring. Vaginal rings usually consist of an inert elastomer ring coated by another layer of elastomer containing the drug to be delivered. The rings can be easily inserted, left in place for

WO 02/03896

PCT/US01/41128

32

the desired period of time, up to 7 days, then removed by the user. The ring may be solid or hollow containing the drug or it may be a porous material releasing the drug therefrom. The ring can optionally include a third, outer, rate-controlling elastomer layer which contains no drug. Optionally, the third

5 ring can contain a second drug for a dual release ring. The drug can be incorporated into polyethylene glycol throughout the silicone elastomer ring to act as a reservoir for drug to be delivered.

10 Pessaries, cervical cups, tablets and suppositories are other examples of drug delivery systems which can be used in the present invention. These systems have been used for delivery of vaginal contraceptives, and have been described extensively in the literature.

15 Another example of a delivery system is the vaginal sponge. The desired pharmaceutical agent can be incorporated into a silicone matrix which is coated onto a cylindrical drug-free polyurethane vaginal sponge, as described in the literature.

20 Bioadhesive tablets are another drug delivery system. These bioadhesive systems use hydroxypropyl cellulose and polyacrylic acid. They release drugs for up to five days once they are placed in the appropriate formulation. The tablet of the invention will have the shape of a suppository or a tampon

25 so that the maximum contact is achieved between the vaginal wall and the tablet surface.

Bioadhesive microparticles constitute still another drug delivery system suitable for use in the present invention. This system is a multi-phase liquid or semi-solid preparation

30 which does not seep from the vagina as do most current suppository formulations. The substances cling to the wall of the vagina and release the drug over a several hour period of time. Many of these systems were designed for nasal use, such as U.S. Patent No. 4,756,907, incorporated herein by

35 reference, but can be advantageously used on the vaginal



WO 02/03896

PCT/US01/41128

33

mucosa. The system may comprise microspheres with an active drug and a surfactant for enhancing uptake of the drug. The microparticles have a diameter of 10-100 nm and can be prepared from starch, gelatin, albumin, collagen, or dextran by methods known in the art.

The drug can also be incorporated into creams, lotions, foams, paste, ointments, and gels which can be applied to the vagina using an applicator. Processes for preparing pharmaceuticals in cream, lotion, foam, paste, ointment and gel forms were discussed above and can be found throughout the literature. An example of a suitable system is a standard fragrance free lotion formulation containing glycerol, ceramides, mineral oil, petrolatum, parabens, fragrance and water such as the product sold under the trademark JERGENS® (Andrew Jergens Co., Cincinnati, OH). The use of this formulation was described in Abstract No. 97.051, North American Menopause Society, Boston, MA, Sept. (1997), incorporated herein by reference, for transcutaneous delivery of estradiol and progesterone.

Suitable nontoxic pharmaceutically acceptable excipients for use in the compositions of the present invention will be apparent to those skilled in the art of pharmaceutical formulations and examples are described in REMINGTON'S Pharmaceutical Sciences, 19<sup>th</sup> Edition, A.R. Gennaro, ed., (1995). The choice of suitable carriers will depend on the exact nature of the particular vaginal dosage form desired, e.g., whether the active ingredient(s) is/are to be formulated into a cream, lotion, foam, ointment, paste, solution, or gel, as well as on the identity of the active ingredient(s).

Although the compositions described above typically contain only one pharmaceutically active agent for treatment of fungal, viral, bacterial or parasitic infections, such compositions may additionally contain other pharmaceutical agents or a combination thereof, such as, for example, pain killers, antipruritics, corticosteroids and other agents which

may enhance the therapeutic effect of the primary drug.

In practice, the drug delivery systems of the invention are applied upon appearance of symptoms of vaginal or uterine infections. Typically, the treatment is continued for a few  
5 hours up to 14 days, or as needed, to alleviate and prevent painful infections of the vagina and uterus.

Other features of the invention will become apparent in the course of the following descriptions of exemplary embodiments which are given for illustration of the invention  
10 and are not intended to be limiting thereof.

#### EXAMPLE 1

##### Preparation of Drug Containing Vaginal Tampon-like Device for Transvaginal Delivery

This example describes a process for preparation of  
15 tampon for transvaginal delivery of amoxicillin.

Amoxicillin (250 mg) obtained from Sigma/Aldrich, St. Louis, MO was mixed with radioactively labeled  $^3\text{H}$  amoxicillin (4-7  $\mu\text{Ci}$ ). Vaginal suppositories were formulated and prepared 24 hours prior to each use.

20 The three basic ingredients for the amoxicillin formulation were the lipophilic carrier SUPPOCIRE® AS2 obtained from Gattefosse, Westwood, NJ (75% wt); a mucoadhesive hydroxypropyl methylcellulose (e.g. METHOCEL® K, HPMC K15M) obtained from Dow Chemical, Midland, MI, (10%  
25 wt); and penetration enhancer TRANSCUTOL® obtained from Gattefosse (15% wt). These ingredients were mixed in percent amounts as shown. To make eight suppositories, 4.5 grams of SUPPOCIRE, 600 mg of HPMC, 900 mg of TRANSCUTOL, the calculated dose of the drug (250 mg/suppository), and its  
30 labeled counterpart were weighed out. SUPPOCIRE was melted in a disposable 100 mL polypropylene beaker suspended in water at 50°C. The solution was stirred until completely melted. HPMC and TRANSCUTOL were then added and mixed. Finally, the unlabeled drug and the radioactively-labeled drug were added  
35 to the warm solution. The warm mixture was quickly poured

WO 02/03896

PCT/US01/41128

35

into TYGON® tubing (available from Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) molds (2x0.5 cm dimensions), the tubing was kept upright on an ice-cold glass slab. Suppositories were kept refrigerated until use. The suppository was weighed prior to each experiment to determine the actual drug dose.

The prepared suppository was then incorporated into a vaginal tampon according to the invention in such a way that the drug was released from the tip of the suppository in a sustained time-release manner.

In an alternative arrangement, the tampon was soaked in the formulation comprising 250 mg of ampicillin, dried and protected by the carton inserter until used.

#### EXAMPLE 2

##### Preparation of a Gel Containing Metronidazole For Intravaginal Application

This example describes the preparation of intravaginal formulation for treatment of trichomoniasis.

250 mL of isotonic saline was heated to 80°C and 1.5 grams of METHOCEL® were added, with stirring. The resultant mixture was allowed to stand at room temperature for 2 hours. Then 150 mg of metronidazole was mixed together with 250 mg of clindamycin and 10 mg of Tween 80 was added. The mixture was stirred and a quantity of isotonic saline sufficient to bring the total volume to 500 mL were added to the gel. All ingredients were thoroughly mixed and let stand until the gel was formed.

The gel was incorporated into the porous vaginal sponge for release through the pores upon contact with the vaginal wall.

#### EXAMPLE 3

##### Preparation of Acyclovir Containing Lotion for Intravaginal Application

Acyclovir (50 mg/1 ml) obtained from Sigma/Aldrich, St. Louis, MO., was added to one ml of JERGENS® standard fragrance free lotion. The lotion was incorporated into the tampon for

intravaginal delivery.

EXAMPLE 4

Preparation of Metronidazole Containing Gel  
for Intravaginal Application

5 Metronidazole (7.5 mg/g of gel) obtained from Sigma/Aldrich, St. Louis, MO., was added to one gram of gel comprised of the following ingredients: glycerin, methyl and propyl parabens, mineral oil, polycarbophil, carbomer 940 934P, propylene glycol, hydrogenated palm oil, glyceride, 10 sodium hydroxide, sorbic acid, edelate disodium and purified water. The gel was incorporated into the vaginal tampon.

EXAMPLE 5

Preparation of Vaginal Suppositories

A vaginal suppository is prepared for intravaginal 15 administration of each one of the following drugs at the indicated dose: miconazole (100 mg), terconazole (80 mg), isoconazole (80 mg), fenticonazole (100 mg), fluconazole (150 mg), ketoconazole (200 mg), clotrimazole (100-500 mg), butoconazole (2%), econazole, metronidazole (150 µg), 20 clindamycin (100 mg), 5-fluoracil (50 mg), acyclovir (400 mg), AZT or famovir (250 mg).

All of the steps in the preparation of the drug suppository are identical to those of Example 1 except that no radiolabeled compound is used and the indicated amount of drug 25 is used in place of ampicillin.

The quantity of vaginal dosage form needed to deliver the desired dose will of course depend on the concentration of the active ingredient in the composition. The therapeutic dosage range for vaginal administration of the compositions of the 30 present invention will vary with the size of the patient, the severity of symptoms and regimen prescribed by the physician.

EXAMPLE 6

Preparation of Vaginal Medicated Tampons  
For Treatment of Candidiasis

35 The tampon or other vaginal device is prepared by

WO 02/03896

PCT/US01/41128

37

incorporating an intravaginal formulation comprising hydroxymethyl cellulose, lipophilic carrier and, if desired, also a sorption promoter. The formulation comprises an antifungal agent selected from butoconazole, fluconazole, 5 ketoconazole, econazole, fenticonazole, tioconazole, terconazole, nystatin, itraconazole, clotrimazole, or miconazole formulated as a cream, ointment, powder, solution, suspension, gel, foam or emulsion and added to the material either before the tampon is fabricated or the prefabricated 10 tampon is soaked in the solution, suspension, emulsion or other fluid preparation.

The amount of the drug is between 0.1 and 2000 mg, such that it assures that the dose administered by vaginal tampon is at least as high (600 mg) as the one indicated in PDR for 15 Monistat (miconazole) and is delivered to the vaginal mucosa in a dose linear manner.

While the invention has been described in terms of various preferred embodiments, the skilled artisan will appreciate that various modifications, substitutions, 20 omissions and additions may be made without departing from the spirit thereof. Accordingly, it is intended that the scope of the present invention be limited solely by the scope of the following claims.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method for treating a human female suffering from vaginal or uterine fungal, bacterial, viral or parasitic infection, said method comprising step of contacting the vaginal epithelium of said female with an intravaginal device medicated with intravaginal or transvaginal composition comprising a pharmaceutical agent and a pharmaceutically acceptable, non-toxic excipient,
- wherein the pharmaceutical agent is selected from the group consisting of the antifungal agent, parasitocidal agent, antibacterial agent, antiviral agent and trichomonicide;
- wherein said excipient comprises a lipophilic or hydrophilic carrier and a mucoadhesive agent for intravaginal composition and wherein said excipient comprises the lipophilic or hydrophilic carrier, the mucoadhesive agent and a penetration enhancer or sorption promoter; and
- wherein the amount of said composition applied to the vaginal epithelium is sufficient to deliver a therapeutically effective dose of the pharmaceutical agent intravaginally to the vaginal mucosa or epithelium or transvaginally to the uterus, cervix or uterine muscle of said female.
2. The method of claim 1 wherein said anti-fungal agent is selected from the group consisting of butoconazole, fluconazole, ketoconazole, econazole, fenticonazole, tioconazole, terconazole, nystatin, clotrimazole, miconazole and itraconazole;
- wherein said antibacterial agent is selected from the group consisting of metronidazole, clindamycin, tetracycline, erythromycin, doxycycline, lumefloxacin, norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, azithromycin, ceftiofloxime and doxycycline;
- wherein said selected parasitocidal agent is metronidazole and clotrimazole; and
- wherein said antiviral agent is acyclovir or AZT.

WO 02/03896

PCT/US01/41128

39

3. The method of claim 1 wherein said device for delivery of said agent is selected from the group consisting of a medicated tampon device, medicated vaginal ring, medicated vaginal tampon-like device, medicated vaginal pessary, medicated vaginal sponge and medicated vaginal cup, wherein said agent is incorporated into said device as a cream, lotion, foam, paste, ointment, solution, or gel.
4. The method of claim 4 wherein said drug delivery system is a controlled release drug delivery system.
5. The method of claim 1 wherein said excipient comprises a lipophilic carrier or a hydrophilic carrier.
6. The method of claim 3 wherein said device is the medicated vaginal tampon or tampon-like device comprising any of the pharmaceutical agents, or a combination thereof, of Claim 2.
7. The method of claim 6 wherein said pharmaceutical agent is ketoconazole.
8. The method of claim 6 wherein said pharmaceutical agent is nystatin.
9. The method of claim 6 wherein said pharmaceutical agent is metronidazole.
10. The method of claim 6 wherein said pharmaceutical agent is clindamycin.
11. The method of claim 6 wherein said pharmaceutical agent is acyclovir.
12. A pharmaceutically acceptable composition, in dosage unit form, for intravaginal or transvaginal delivery to a human female for treatment of fungal, viral, bacterial or parasitological infections:
- said composition consisting essentially of a combination of an effective amount of a pharmaceutical agent selected from the group consisting of miconazole, terconazole, isoconazole, fenticonazole, fluconazole, nystatin, ketoconazole, clotrimazole, butoconazole, econazole, metronidazole, clindamycin, 5-fluoracil, acyclovir, AZT,

WO 02/03896

PCT/US01/41128

40

famovir, penicillin, tetracycline, erythromycin, with a nontoxic pharmaceutically acceptable carrier therefor,

said composition formulated as a vaginal suppository, bioadhesive tablet, bioadhesive microparticle, cream, lotion, 5 foam, ointment, paste, solution, and gel incorporated into a vaginal device.

13. The composition of claim 12 wherein said composition comprises a lipophilic or hydrophilic carrier and a mucoadhesive agent for intravaginal delivery and the 10 lipophilic or hydrophilic carrier, the mucoadhesive agent and a penetration enhancer or sorption promoter for transvaginal delivery.

14. The composition of claim 13 wherein the lipophilic carrier is a semi-synthetic glyceride of saturated fatty acids of 8-18 carbon atoms, wherein the hydrophilic carrier is 15 polyethylene glycol of a molecular weight from 400 to 6000, wherein the mucoadhesive agent is alginate, pectin or hydroxypropyl methylcellulose; and

wherein the penetration enhancer or sorption promoter is 20 a nonionic surfactant, bile salt or ethoxyglycol.

15. The composition of claim 14 comprising about 0.1 to about 10%, by weight, of the antifungal agent, about 60 to about 90%, by weight, the polyethylene glycol and about 5 to about 20% of hydroxypropyl methylcellulose.

25 16. A device for intravaginal or transvaginal delivery of antifungal, antiviral, antibacterial or antiparasiticidal pharmaceutical agent to a female vagina or uterus, wherein the device is a tampon, tampon-like device, vaginal ring, vaginal pessary, vaginal cup, vaginal tablet, vaginal suppository, 30 vaginal sponge, vaginal bioadhesive tablet, vaginal bioadhesive microparticle, comprising said pharmaceutical agent formulated as a cream, lotion, foam, ointment, solution or gel.

17. The device of claim 16 wherein the device is the 35 tampon or tampon-like device incorporating the antifungal



WO 02/03896

PCT/US01/41128

41

agent selected from the group consisting of miconazole, terconazole, isoconazole, fenticonazole, fluconazole, nystatin, ketoconazole, clotrimazole, butoconazole, econazole and metronidazole.

5       18. The device of claim 17 wherein the antifungal agent is formulated as a cream, ointment or gel.

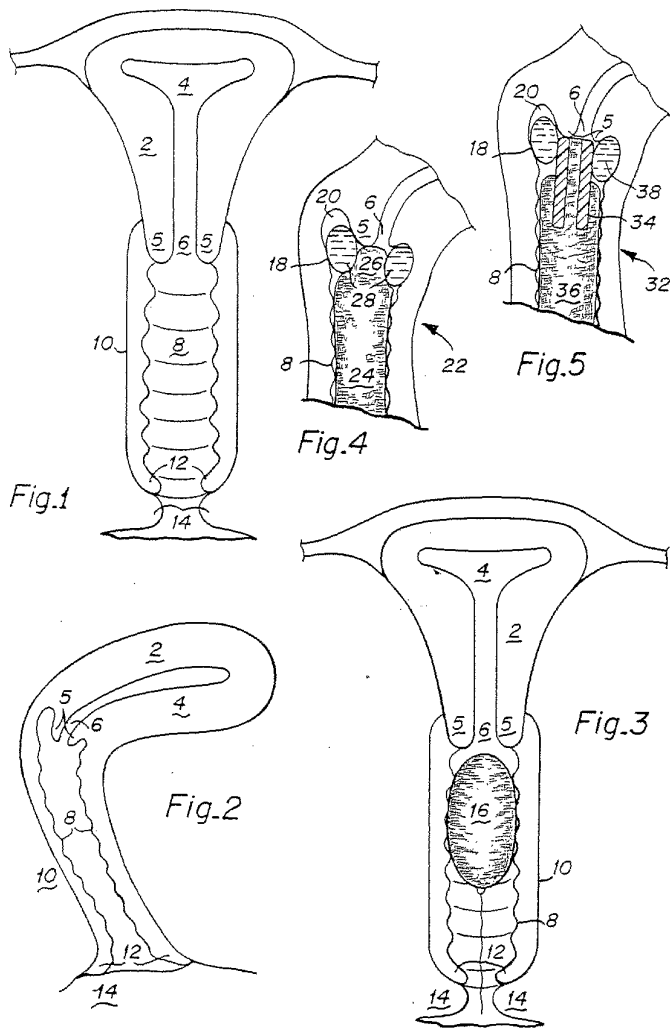
      19. The device according to claim 18, wherein the antifungal agent is nystatin, ketoconazole or metronidazole.

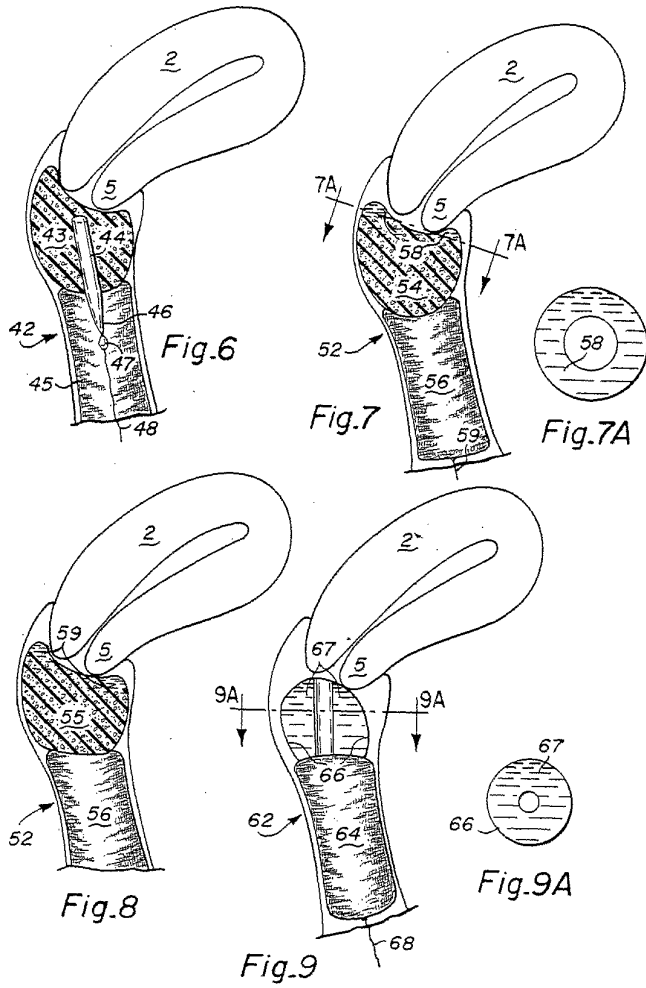
10       20. The device according to claim 19 wherein the medicated tampon is configured for intravaginal delivery of the antifungal agent to the vaginal epithelium and mucosa.

WO 02/03896

1/6

PCT/US01/41128





WO 02/03896

3/6

PCT/US01/41128

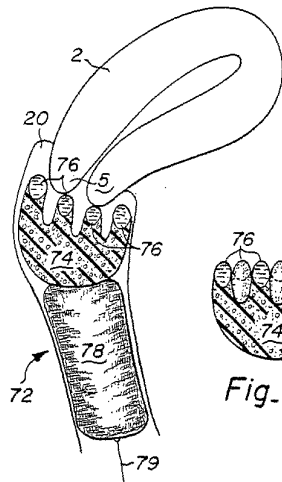


Fig. 10

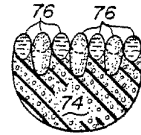


Fig. 10A

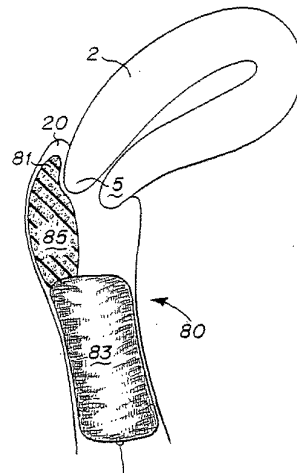


Fig. 11

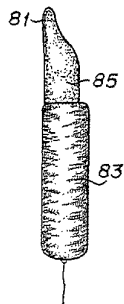


Fig. 12

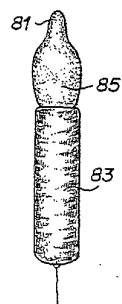


Fig. 13

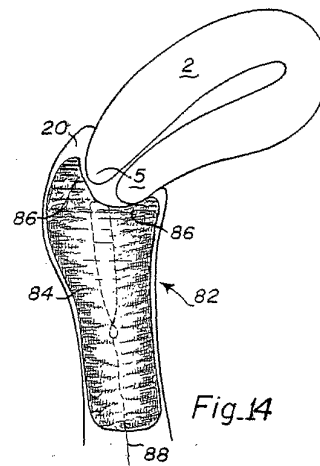


Fig. 14

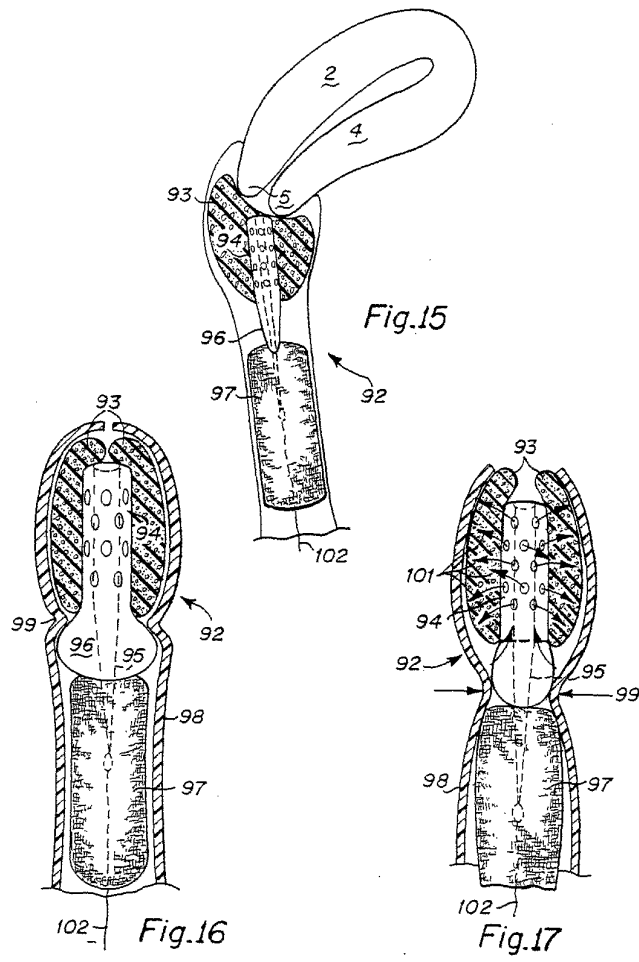


FIG. 18A

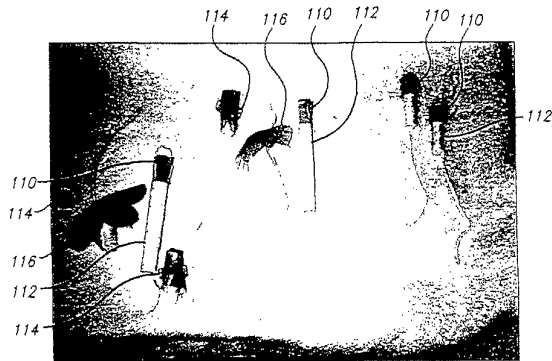
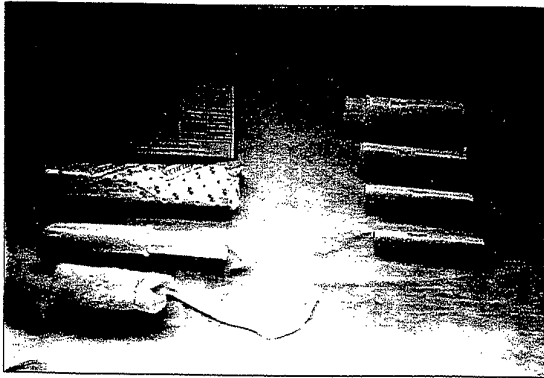


FIG. 18B



FIG. 19



## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/US01/41128
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A61F 6/06, 13/02, 13/00; A61L 15/16 US CL : 424/430,431,432,433,434,444 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) U.S. : 424/430,431,432,433,434,444 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) CAS ONLINE, MEDLINE, EAST		
<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	US 5,741,525 A (LARSEN) 21 April 1998 (21.04.1998), see whole document.	16-20
Y		1-15
X,P	US 6,086,909 A (HARRISON et al) 11 July 2000 (11.07.2000), see whole document.	16
Y,P		1-15, 17-20
Y	US 5,985,319 A (EMBIL et al) 16 November 1999 (16.11.1999), see whole document.	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 "B" earlier application or patent published on or after the international filing date "C" 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 28 August 2001 (28.08.2001)		Date of mailing of the international search report 05 NOV 2001
Name and mailing address of the ISA/IUS Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20531 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Rachel M. Bennett Telephone No. (703) 305-1234

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/10	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 9/12	A 6 1 K 9/12	
A 6 1 K 9/14	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 9/20	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 31/4164	A 6 1 K 31/4164	
A 6 1 K 31/4174	A 6 1 K 31/4174	
A 6 1 K 31/4178	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/4196	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/43	A 6 1 K 31/43	
A 6 1 K 31/496	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/513	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 31/52	A 6 1 K 31/52	
A 6 1 K 31/522	A 6 1 K 31/522	
A 6 1 K 31/7048	A 6 1 K 31/7048	
A 6 1 K 31/7056	A 6 1 K 31/7056	
A 6 1 K 31/7072	A 6 1 K 31/7072	
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/14	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/28	A 6 1 K 47/28	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/36	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/38	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 M 31/00	A 6 1 M 31/00	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/10	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 31/12	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 33/02	A 6 1 P 33/02	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 リウ, ジェイムズ エイチ.

アメリカ合衆国 オハイオ 4 5 2 3 0, シンシナティ, スパイグラス リッジ 6 2 5 2

(72)発明者 ハリソン, ドナルド シー.

アメリカ合衆国 オハイオ 4 5 2 4 3, シンシナティ, オールド インディアン ヒル ロード 9 2 5 0

F ターム(参考) 4C066 AA04 BB03 BB05 CC01

4C076 AA03 AA06 AA09 AA11 AA17 AA27 AA29 AA51 BB30 CC17

CC32 CC34 CC35 DD39N DD46A DD70N EE02A EE30 EE32 EE36

FF31 FF67 FF70

4C086 AA01 BC38 BC43 BC50 BC60 CB07 CC04 DA29 EA03 EA13

EA17 GA02 GA07 GA12 MA02 MA05 MA56 NA06 NA12 ZB32

ZB33 ZB35 ZB38