

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5813093号
(P5813093)

(45) 発行日 平成27年11月17日(2015.11.17)

(24) 登録日 平成27年10月2日(2015.10.2)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/57 (2006.01)	A 6 1 K 31/57
A 6 1 K 31/567 (2006.01)	A 6 1 K 31/567
A 6 1 K 9/00 (2006.01)	A 6 1 K 9/00
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38

請求項の数 7 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-502703 (P2013-502703)
 (86) (22) 出願日 平成23年3月28日 (2011. 3. 28)
 (65) 公表番号 特表2013-523745 (P2013-523745A)
 (43) 公表日 平成25年6月17日 (2013. 6. 17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/030222
 (87) 国際公開番号 W02011/126810
 (87) 国際公開日 平成23年10月13日 (2011.10.13)
 審査請求日 平成26年1月29日 (2014. 1. 29)
 (31) 優先権主張番号 61/318, 376
 (32) 優先日 平成22年3月28日 (2010. 3. 28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 512252892
 エベストラ・インコーポレイテッド
 EVESTRA, INC.
 アメリカ合衆国78227-5301テキ
 サス州サン・アントニオ、ノースウエスト
 ・ループ410、7620番
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100156144
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腔内薬物送達デバイス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

コーティングされていない熱可塑性マトリックス、ここで、該コーティングされていない熱可塑性マトリックスは、エチレンビニルアセテート共重合体および1種類以上のヒドロキシアルキルセルロースを含み；

前記熱可塑性マトリックス中に均一に分散されたプロゲスチンおよびエストロゲン化合物；

を含む、腔内薬物送達デバイスであって、該プロゲスチンおよびエストロゲンが、雌性動物に投与した後、1ヶ月間または30日間以下、腔内デバイスから一定の速度で放出される、腔内薬物送達デバイス。

【請求項 2】

前記プロゲスチン化合物がエトノゲストレルである、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 3】

前記プロゲスチン化合物がレボノルゲストレルである、請求項 1 に記載のデバイス。

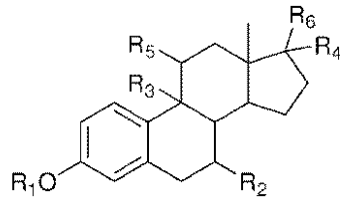
【請求項 4】

前記エストロゲン化合物がエチニルエストラジオールである、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 5】

前記エストロゲン化合物が、次の構造：

【化 1】



{ 式中、 R_1 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、シクロアルキル、または $C_1 \sim C_8$ アシルであり；

R_2 は、水素または $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

R_3 は、水素、ヒドロキシまたは $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

R_4 は、水素または $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

R_5 と R_6 はそれぞれ、独立して、水素または硝酸基であり； R_5 と R_6 の少なくとも一つは硝酸基である }

を有するニトロ化エストロゲン誘導体を含む、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 6】

前記デバイスが環状の形態を有する、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の腔内薬物送達デバイスの製造方法であって、
エチレンビニルアセテート共重合体、1 種類以上のヒドロキシアルキルセルロース、プロゲスチンおよびエストロゲンの混合物を形成する工程と；

前記エチレンビニルアセテート共重合体の少なくとも一部が軟化または溶融して加熱混合物が形成されるように、前記混合物を加熱する工程と；

前記加熱混合物を固体として凝固させる工程と；

を含む、製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、薬物送達システムに関する。より詳細には、本発明は、長時間にわたり 1 種類以上の薬理活性物質を実質的に一定の割合で放出する、腔内薬物送達システムに関する。

【背景技術】

【0002】

女性の正常な妊孕性を抑制する混合型経口避妊薬（例えば、プロゲスチンとエストロゲン成分の組み合わせを含む経口避妊薬）が開発された。このような避妊薬は、その主要な作用機序として卵胞の発育を抑制し、排卵を防止する。混合型経口避妊薬は、破綻出血や様々な副作用の発生が少ないため、1 回量（例えば、ゲスターゲン）を含む経口避妊薬より好ましい。

【0003】

経口避妊薬に伴う副作用の多くは、女性の生殖機能を調節するホルモンの使用によるものである。起こり得る副作用の幾つかには、うつ病、膈帯下、月経の変化、破綻出血、悪心、嘔吐、頭痛、乳房の変化、血圧の変化、頭髪の脱毛、皮膚トラブルおよび皮膚改善、深部静脈血栓症（DVT）および肺塞栓症のリスク増大、卒中ならびに心筋梗塞（心臓発作）が挙げられる。様々な副作用の発生は、ある程度、ゲスターゲン成分とエストロゲン成分の両方の用量に関連しているように思われる。投与されるこれらの化合物の一方または両方の量を最小限にすることにより、既知の副作用の多くを低減するまたはなくすることができる。

【0004】

腔内送達により薬理活性物質がよく吸着されると共に、肝臓での初回通過効果が回避さ

10

20

30

40

50

れる場合がある。その結果、腔内送達は、多くの種類の薬理活性物質を投与するのに有効な方法であると考えられてきた。腔内投与される薬理活性物質は、直接、腔組織を通して拡散し、局所作用または全身作用を提供し、それによりホルモン機能不全、炎症、感染症、疼痛、および失禁などの腔および/または尿生殖路内外の多くの症状を治療することができる。腔組織を通して薬理活性物質が迅速に吸収され、初回通過時の薬理活性物質の肝臓および胃での変化が回避されるため、腔組織を通じた薬理活性物質（特に、ホルモン）の投与により、ホルモンの経口投与に伴う副作用の幾つかを低減するまたはなくすることができる。

【0005】

治療効果を有する2種類以上の物質を長時間にわたり互いに実質的に一定の速度で放出できる腔送達システムは、例えば、特定の用途に有用である。特に、このようなデバイスは避妊およびホルモン補充療法に有用となるであろう。多くの腔内送達システムが提案されてきたが、これらは全て比較的複雑な傾向があるため、それらの製造費用が高くなる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

当該技術分野では、子宮または腔に薬理活性物質を送達することができ、高い物理的一体性、安全性および快適さを有する改善された腔内デバイスが必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0007】

一実施形態では、腔内薬物送達デバイスは、コーティングされていない熱可塑性マトリックスと；熱可塑性マトリックス中に分散されたプロゲスチンとを含む。一実施形態では、プロゲスチン化合物はエトノゲストレルである。別の実施形態では、プロゲスチン化合物はレボノルゲストレルである。一実施形態では、デバイスは実質的に環状の形態を有する。デバイスは、有効量のプロゲスチンを少なくとも30日間送達することができる。

【0008】

幾つかの実施形態では、熱可塑性マトリックスは、熱可塑性マトリックス中に分散されたエストロゲン化合物をさらに含む。一実施形態では、エストロゲン化合物はエチニルエストラジオールである。一実施形態では、エストロゲン化合物はニトロ化エストロゲン誘導体である。

【0009】

幾つかの実施形態では、熱可塑性マトリックスは、エチレン酢酸ビニル共重合体を含む。熱可塑性マトリックスはまた、1種類以上の親水性マトリックス材料および/または1種類以上の疎水性マトリックス材料から構成されてもよい。一実施形態では、熱可塑性マトリックスは、エチルビニルアセテート共重合体と1種類以上の親水性マトリックス材料とを含む。

【0010】

幾つかの実施形態では、熱可塑性マトリックスは、1種類以上の機能性医薬品添加剤を含む。機能性医薬品添加剤の例としては、細孔形成成分と生分解性ポリマーが挙げられる。抗真菌化合物および抗黄体ホルモン剤を含むその他の薬理活性物質が熱可塑性マトリックス中に存在してもよいが、これらに限定されるものではない。

【0011】

一実施形態では、腔内薬物送達デバイスの製造方法は、熱可塑性ポリマーとプロゲスチンとの混合物を形成する工程と；熱可塑性ポリマーの少なくとも一部が軟化または溶融して熱可塑性ポリマーとプロゲスチンとの加熱混合物が形成されるように、熱可塑性ポリマー/プロゲスチン混合物を加熱する工程と；加熱混合物を固体として凝固させる工程とを含む。一実施形態では、加熱混合物を金型に入れて固体を成形する。

【0012】

一実施形態では、本方法は、エストロゲン化合物をプロゲスチンおよび熱可塑性ポリマーとブレンドする工程をさらに含む。エストロゲン化合物は、一実施形態では、エチニル

10

20

30

40

50

エストラジオールである。別の実施形態では、エストロゲン化合物は、ニトロ化エストロゲン誘導体である。

【0013】

一実施形態では、腔内薬物送達デバイスは、熱可塑性マトリックスと、熱可塑性マトリックス中に分散されたプロゲスチン（熱可塑性マトリックス中に分散されたプロゲスチンの濃度は、熱可塑性マトリックスに対するプロゲスチンの飽和濃度の約6倍より高い）と；熱可塑性マトリックス中に分散されたエストロゲンとを含む。

【0014】

別の実施形態では、腔内薬物送達デバイスは、熱可塑性マトリックスと、熱可塑性マトリックス中に分散されたプロゲスチンと；熱可塑性マトリックス中に分散されたエストロゲンとを含み；熱可塑性マトリックスは、所定の日数にわたりプロゲスチンとエストロゲンを放出制御することを可能にする非環状の幾何学的形状を有する。非環状の幾何学的形状としては、複数の幾何学的形状のセグメントを連結したストランドまたは半円環体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

【0015】

対象に避妊状態を作り出す方法は、前述のいずれかの腔内デバイスを雌性動物の腔または子宮内に配置する工程を含む。

【0016】

以下の実施形態の詳細な説明を読み、添付の図面を参照することにより、当業者には本発明の利点が明らかになるであろう。

20

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】環状の幾何学的形状を有する腔内薬物送達デバイスの図である。

【図2】複数の幾何学的形状のセグメントを連結したストランドの形態の幾何学的形状を有する腔内薬物送達デバイスの図である。

【図3】半楕円形の幾何学的形状を有する腔内薬物送達デバイスの図である。

【図4】中空円筒状の幾何学的形状を有する腔内薬物送達デバイスの図である。

【図5】モノリシック型フィルムの幾何学的形状を有する腔内薬物送達デバイスの図である。

【発明を実施するための形態】

30

【0018】

本発明には様々な変更および代替の形態が可能であるが、本発明の特定の実施形態を例として図面に示し、本明細書に詳細に説明する。図面は縮尺通りに描かれない場合もある。しかし、図面およびその詳細な説明は、本発明を開示される特定の形態に限定することを意図したものではなく、それとは反対に、本発明は、添付の特許請求の範囲により定義される本発明の精神および範囲に入る全ての変更、均等物、および代替物を包含するものであることを理解すべきである。

【0019】

本発明は特定のデバイスに限定されるものではなく、それはもちろん変わり得ることを理解されたい。また、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明することを目的としているに過ぎず、限定することを意図したものではないことも理解されたい。本明細書および添付の特許請求の範囲で使用する場合、単数形の「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」は、特記しない限り、単数および複数の指示対象を含むものとする。従って、例えば、「1種類のプロゲスチン」は、1種類以上のプロゲスチンを含む。

40

【0020】

本明細書で使用する場合、「腔内デバイス」は、薬理活性物質を対象の腔管および/または尿生殖路（例えば、雌性動物の腔、子宮頸部、または子宮を含む）に投与または適用する物体を指す。

【0021】

50

一実施形態では、腔内薬物送達デバイスは、コーティングされていない熱可塑性マトリックス、熱可塑性マトリックス中に分散されたプロゲスチンを含む。任意選択により、エストロゲンも熱可塑性マトリックス中に分散されてもよい。

【0022】

様々な材料を熱可塑性マトリックスとして使用することができる。一般に、腔内デバイスに使用される材料は、腔管または子宮に長時間留置されるのに適している。一実施形態では、腔内薬物送達デバイスの形成に使用される熱可塑性材料は、対象の体内で無毒性且つ非吸収性である。他の実施形態では、腔内薬物送達デバイスは生分解性材料から形成されてもよい。幾つかの実施形態では、材料は適切に成形され、腔内投与を可能にする可撓性を有するものであってもよい。

10

【0023】

腔内薬物送達デバイスの形成に使用するのに適した材料としては、ポリシロキサン類（例えば、ポリ（ジメチルシロキサン））；ジメチルシロキサン類とメチルビニルシロキサン類との共重合体；エチレン/酢酸ビニル共重合体（EVA）；ポリエチレン；ポリプロピレン；エチレン/プロピレン共重合体；アクリル酸重合体；エチレン/アクリル酸エチル共重合体；ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）；ポリウレタン類；ポリエステル類；ポリブタジエン；ポリイソブレン；ポリ（メタクリレート）；ポリメチルメタクリレート；スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体；ポリ（ヒドロキシエチルメタクリレート）（pHEMA）；ポリ塩化ビニル；ポリ酢酸ビニル；ポリエーテル類；ポリアクリロニトリル類；ポリエチレングリコール類；ポリメチルペンテン；ポリブタジエン；ポリヒドロキシアルカノエート類；ポリ（乳酸）；ポリ（グリコール酸）；ポリ酸無水物；ポリオルトエステル類；親水性ハイドロゲル；架橋ポリビニルアルコール；ネオプレンゴム；ブチルゴム；またはこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

【0024】

一実施形態では、腔内薬物送達デバイスはエチレン/酢酸ビニル共重合体（EVA）から形成される。低メルトインデックス、高メルトインデックス、低酢酸ビニル含有量または高酢酸ビニル含有量を有するグレードを含む様々なグレードのものを使用してもよい。本明細書で使用する場合、「低メルトインデックス」を有するEVAとは、ASTM試験1238を使用して測定した場合、約100g/10分未満のメルトインデックスを有するものである。「高メルトインデックス」を有するEVAとは、ASTM試験1238を使用して測定した場合、約100g/10分より高いメルトインデックスを有するものである。「低酢酸ビニル含有量」を有するEVAとは、約20重量%未満の酢酸ビニル含有量を有するものである。「高酢酸ビニル含有量」を有するEVAとは、約20重量%より高い酢酸ビニル含有量を有するものである。腔内薬物送達デバイスの熱可塑性マトリックスは、低メルトインデックス、高メルトインデックス、低酢酸ビニル含有量または高酢酸ビニル含有量を有するEVAから形成されてもよい。幾つかの実施形態では、熱可塑性マトリックスは、低メルトインデックスEVAと高メルトインデックスEVAとの混合物、または低酢酸ビニル含有量EVAと高酢酸ビニル含有量EVAとの混合物を含んでもよい。

30

40

【0025】

一実施形態では、1種類以上の適した材料の組み合わせを使用して、熱可塑性マトリックスを形成してもよい。（1種類以上の）材料は、外側の放出制御コーティングを必要とすることなく、熱可塑性マトリックスから有効成分が長時間放出されるように選択されてもよい。さらに、マトリックス材料と組み合わせられる薬理活性物質の濃度は、所望の効果を提供するように選択されてもよい。

【0026】

一実施形態では、熱可塑性マトリックスは、エチルビニルアセテート共重合体と疎水性ポリマーとの組み合わせから構成されてもよい。本開示の目的では、マトリックス材料は、米国薬局方29/国民医薬品集24により定義されるような「低溶解性」または「実質

50

的に不溶性」または「不溶性」である場合、疎水性または水不溶性であると見なされる。

【 0 0 2 7 】

疎水性ポリマーの例としては、アクリル酸系重合体、メタクリル酸系重合体、およびアクリル酸 - メタクリル酸系共重合体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。本明細書で使用する場合、「アクリル酸系重合体」という語句は、アクリル酸を含むおよび/またはアクリル酸から誘導される1種類以上の繰り返し単位を含む任意の重合体を指す。本明細書で使用する場合、「メタクリル酸系重合体」という語句は、メタクリル酸を含むおよび/またはメタクリル酸から誘導される1種類以上の繰り返し単位を含む任意の重合体を指す。アクリル酸およびメタクリル酸の誘導体としては、アルキルエステル誘導体、アルキルエーテルエステル誘導体、アミド誘導体、アルキルアミン誘導体、酸無水物誘導体、シアノアルキル誘導体、およびアミノ酸誘導体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。アクリル酸系重合体、メタクリル酸系重合体、およびアクリル酸 - メタクリル酸系共重合体の例としては、Eudragit (登録商標) L100、Eudragit (登録商標) L100-55、Eudragit (登録商標) L30D-55、Eudragit (登録商標) S100、Eudragit (登録商標) 4135F、Eudragit (登録商標) RS、アクリル酸とメタクリル酸との共重合体、メタクリル酸メチル重合体、メタクリル酸メチル共重合体、ポリエトキシエチルメタクリレート、ポリシアノエチルメタクリレート、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミン共重合体、ポリメチルメタクリレート、ポリメタクリル酸無水物、ポリアルキルメタクリレート、ポリアクリルアミド、およびポリメタクリル酸無水物およびグリシジルメタクリレート共重合体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 2 8 】

疎水性ポリマーの他の例としては、アルキルセルロース類(エチルセルロースなど)、カルボキシメチルセルロースカルシウム、特定の置換セルロースポリマー(ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートフタレート、およびセルロースアセテートトリマレエートなど)、ポリビニルアセテートフタレート、ポリ酢酸ビニル、ポリエステル、シェラック、またはゼインなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 2 9 】

一実施形態では、熱可塑性マトリックスは、エチルビニルアセテート共重合体と親水性ポリマーとの組み合わせから構成されてもよい。本開示の目的では、マトリックス材料は親水性と見なされ、ポリマーは、米国薬局方29/国民医薬品集24により定義されるような低溶解性より溶解性が高い場合、即ち、米国薬局方29/国民医薬品集24によりマトリックス材料またはポリマーが「可溶性」または「高溶解性」と分類される場合、水溶性であると見なされる。熱可塑性マトリックス材料に使用される場合、親水性ポリマーは、好ましくは熱可塑性マトリックス材料の約1重量%~約50重量%、より好ましくは熱可塑性マトリックスの約30重量%未満、約20重量%未満、または約10重量%未満である。

【 0 0 3 0 】

親水性ポリマーの例としては、ポリエチレンオキサ이드(PEO)、エチレンオキサイド - プロピレンオキサイド共重合体、ポリエチレン - ポリプロピレングリコール(例えば、ポロキサマー)、カルボマー、ポリカルボフィル、キトサン、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリビニルアルコール(PVA)、ヒドロキシアルキルセルロース類(ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)など)、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリレート類(カルボマーなど)、ポリアクリルアミド類、ポリメタクリルアミド類、ポリ

10

20

30

40

50

ホスファジン類、ポリオキサゾリジン類、ポリヒドロキシアルキルカルボン酸類、アルギン酸およびその誘導体（アルギン酸カラギーナン類、アルギン酸アンモニウム、およびアルギン酸ナトリウムなど）、デンプンおよびデンプン誘導体、多糖類、カルボキシポリメチレン、ポリエチレングリコール、天然ガム（グアーガム、アカシアガム、トラガカントガム、カラヤガム、およびキサンタンガムなど）、ポビドン、またはゼラチンなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0031】

幾つかの実施形態では、熱可塑性マトリックスは、1種類以上の生分解性ポリマーを含んでもよい。生分解性ポリマーの例としては、ポリ乳酸（PLA）、ポリグリコール酸（PGA）、グリコール酸乳酸共重合体（PGA）、およびポリカプロラクトンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

【0032】

一実施形態では、薬理活性物質、例えば、プロゲステン、および任意選択によりエストロゲンは、熱可塑性マトリックス中に分散される。本明細書で使用する場合、ポリマーマトリックスに関する「分散される」という用語は、化合物が、ポリマー中に固体を懸濁した懸濁液として、またはポリマーマトリックス中に溶解されて、ポリマー中に実質的に均一に分布することを意味する。「粒子分散」という用語は、本明細書で使用する場合、化合物粒子がポリマー中に均質に分布した懸濁液を指す。「分子分散」という用語は、本明細書で使用する場合、化合物がポリマーに溶解していることを指す。本開示の目的では、通常の光および偏光下にて約100倍の倍率でポリマー中に化合物の粒子が見える場合、分散は粒子分散と特徴付けることができる。分子分散は、通常の光および偏光下にて約100倍の倍率でポリマー中に化合物の粒子が実質的に見えない分散と特徴付けられる。

20

【0033】

熱可塑性マトリックスおよび1種類以上の治療剤の他に、1種類以上の機能性医薬品添加剤が熱可塑性マトリックス中に配合されてもよい。医薬品添加剤の例としては、酸化防止剤、緩衝剤、アルカリ化剤、崩壊剤、キレート剤、着色剤、界面活性剤、溶解補助剤、湿潤剤、安定剤、ワックス、親油性材料、吸収促進剤、保存剤、吸収剤、架橋剤、生体接着性ポリマー、遅延剤（retardants）、細孔形成剤、浸透圧調節剤（osmotic agents）および香料が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0034】

一実施形態では、1種類以上の細孔形成成分が熱可塑性マトリックス中に分散されてもよい。例示的細孔形成成分としては、ラクトース、硫酸カルシウム、およびリン酸カルシウムなどの結合剤；塩化ナトリウムおよび塩化マグネシウムなどの塩、ポロキサマー類およびこれらの組み合わせ、ならびに当該技術分野で周知の他の類似のまたは同等の材料が挙げられる。

30

【0035】

一実施形態では、腔内薬物送達デバイスは、雌性哺乳動物に避妊状態を作り出すのに使用される。避妊状態は、プロゲステンを含む腔内薬物送達デバイスを投与することにより作り出すことができる。他の実施形態では、避妊状態は、プロゲステンとエストロゲン成分を含む腔内薬物送達デバイスを投与することにより作り出すことができる。

40

【0036】

本明細書で使用する場合、「プロゲステン」は、プロゲステゲン、プロゲステロン様物質、または一般にプロゲステロン作用を有するステロイド類の中で薬学的に許容される任意の物質（プロゲステロン作用を有する合成ステロイドを含む）を指す。使用に適したプロゲステンは、天然由来であってもまたは合成由来であってもよい。プロゲステンとしては、17-17-ヒドロキシ-11-メチレン-19-ノルプレグナ-4,15-ジエン-20-イン-3-オン、17-エチニル-19-ノルテストステロン、17-エチニルテストステロン、17-デアセチルノルゲステメート、19-ノル-17-ヒドロキシプロゲステロン、19-ノルプロゲステロン、3-ヒドロキシデソゲストレル、3-ケトデソゲストレル（エトノゲストレル）、アセトキシプレグネノロン、アルゲストン

50

アセトフェニド、アリルエストレノール、アムゲストン (amgestone)、酢酸アナゲストン、クロルマジノン、酢酸クロルマジノン、シプロテロン、酢酸シプロテロン、
 d-17 - アセトキシ - 13 - エチル - 17 - エチニルゴン - 4 - エン - 3 - オン
 オキシム、デメゲストン、デソゲストレル、ジエノゲスト、ジヒドロゲストロン、ジメチ
 ステロン、ドロスピレノン、ジドロゲストロン、エチステロン (プレグネニロン、17
 - エチニルテストステロン)、二酢酸エチノジオール、酢酸フルオロゲストン、ガスト
 リノン (gastrinone)、ゲスタデン (gestadene)、ゲストデン、ゲ
 ストノロン、ゲストリノン、ヒドロキシメチルプロゲストロン、酢酸ヒドロキシメチルプ
 ロゲストロン、ヒドロキシプロゲストロン、酢酸ヒドロキシプロゲストロン、カブロン酸
 ヒドロキシプロゲストロン、レボノルゲストレル (1 - ノルゲストロール)、リネストレ
 ノール (リノエストレノール)、メシロゲストン (mecirogestone)、メド
 ロゲストン、メドロキシプロゲストロン、酢酸メドロキシプロゲストロン、メゲストロー
 ル、酢酸メゲストロール、メレンゲストロール、酢酸メレンゲストロール、ネストロン、
 ノメゲストロール、ノレルゲストロミン、ノルエチンドロン (ノルエチステロン) (19
 - ノル - 17 - エチニルテストステロン)、酢酸ノルエチンドロン (酢酸ノルエチステ
 ロン)、ノルエチノドレル、ノルゲスチメート、ノルゲストレル (d - ノルゲストレルお
 よび dl - ノルゲストレル)、ノルゲストリエノン、ノルメチステロン (normeth
 isterone)、プロゲストロン、プロメゲストン、キングスタノール、チボロン、
 およびトリメゲストンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。幾つかの実施
 形態では、プロゲスチンは、プロゲストロン、エトノゲストレル、レボノルゲストレル、
 ゲストデン、ノルエチステロン、ドロスピレノン、またはこれらの組み合わせである。

10

20

【0037】

本明細書で使用する場合、「エストロゲン」は、雌性動物の第二性徴の発現を促し、
 雌性動物の生殖系の成長および維持を促進する様々な天然もしくは合成化合物のいずれか
 、または天然エストロゲンの生理学的作用を模倣する他の任意の化合物を指す。エストロ
 ゲンには、子宮環境で薬理活性を持つエストロゲン化合物に変換することができる化合物
 も含まれる。エストロゲンとしては、エストラジオール (17 - エストラジオール)、
 酢酸エストリジオール (estradiol acetate)、安息香酸エストラジオ
 ール、シビオン酸エストリジオール、デカン酸エストリジオール、二酢酸エストラジオ
 ール、ヘプタン酸エストラジオール、吉草酸エストラジオール、17 - エストラジオール
 、エストリオール、コハク酸エストリオール、エストロン、酢酸エストロン、硫酸エスト
 ロン、エストロピペート (ピペラジンエストロンサルフェート)、エチニルエストラジオ
 ール (ethynylestradiol) (17 - エチニルエストラジオール、エチ
 ニルエストラジオール (ethynylestradiol)、エチニルエストラジオ
 ール (ethynylestradiol)、エチニルエストラジオール (ethyny
 l estradiol))、エチニルエストラジオール 3 - アセテート、エチニルエスト
 ラジオール 3 - ベンゾエート、メストラノール、キネストロールおよびニトロ化エスト
 ロゲン誘導体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

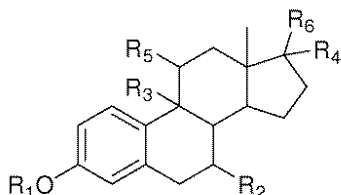
30

【0038】

ニトロ化エストロゲン誘導体は、米国特許第 5,554,603 号明細書 (Kimらに
 付与) に記載されており、この特許文献は参照により本明細書に援用される。プロゲスチ
 ンと併用することができるニトロ化エストロゲン誘導体としては、次の構造：

40

【化1】



50

{ 式中、 R_1 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、シクロアルキル、または $C_1 \sim C_8$ アシルであり；

R_2 は、水素または $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

R_3 は、水素、ヒドロキシまたは $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

R_4 は、水素または $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

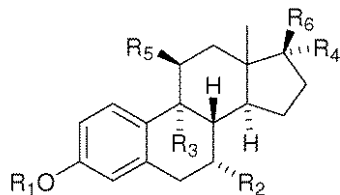
R_5 と R_6 はそれぞれ、独立して、水素または硝酸基であり； R_5 と R_6 の少なくとも一つは硝酸基である }

を有する化合物が挙げられる。

【0039】

幾つかの実施形態では、ニトロ化エストロゲン誘導体は、次の構造：

【化2】



{ 式中、 R_1 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、シクロアルキル、または $C_1 \sim C_8$ アシルであり；

R_2 は、水素または $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

R_3 は、水素、ヒドロキシまたは $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

R_4 は、水素または $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

R_5 と R_6 はそれぞれ、独立して、水素または硝酸基であり； R_5 と R_6 の少なくとも一つは硝酸基である }

を有する。

【0040】

雌性対象の排卵を抑制する経口避妊薬中にプロゲステンと併用することができる具体的な化合物としては、その構造を有する化合物 (+) - 3, 11, 17 - トリヒドロキシエストラ - 1, 3, 5 (10) - トリエン 3 - アセテート - 11, 17 - ジナイトレート

【0041】

抗黄体ホルモン剤、抗生物質および抗真菌化合物を含む、他の薬理活性物質を腔内薬物送達デバイスに配合してもよい。本明細書で使用する場合、「抗黄体ホルモン剤」とは、プロゲステロンアンタゴニストとして作用する化合物である。このような化合物は、避妊薬として、ならびに様々な種類の癌の治療に特に有用な可能性がある。腔内薬物送達デバイスに配合された場合、このような化合物は、子宮頸癌または乳癌などの癌の治療に役立つ可能性がある。抗黄体ホルモン剤の例としては、ミフェプリストン、オナプリストン、ORG - 33628、プロエレックス (Proellex) およびロナプリサン (ZK - 230211) が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0042】

腔内薬物送達デバイスに配合することができる他の抗黄体ホルモン剤としては、「Progesterone Antagonists」と題された、米国特許出願公開第2010/0273759号明細書に記載されている抗黄体ホルモン剤が挙げられ、この特許文献は参照により本明細書に援用される。腔内薬物送達デバイスに配合することができる例示的プロゲステロンアンタゴニストとしては、次の構造：

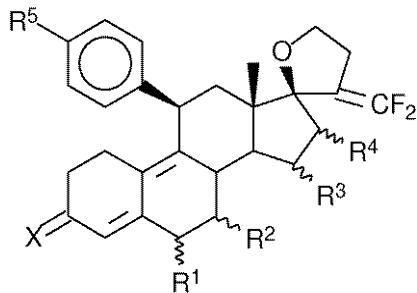
10

20

30

40

【化3】



10

{ 式中、

R¹ は、水素原子、直鎖 C₁ ~ C₅ アルキル基、分岐鎖 C₁ ~ C₅ アルキル基、C₃ ~ C₅ シクロアルキル基、もしくはハロゲン原子であり；

R² は、水素原子、直鎖 C₁ ~ C₅ アルキル基、分岐鎖 C₁ ~ C₅ アルキル基、C₃ ~ C₅ シクロアルキル基、もしくはハロゲン原子であるか；または

R¹ と R² は一緒にメチレン基となり；

R³ は、水素原子、直鎖 C₁ ~ C₅ アルキル基、分岐鎖 C₁ ~ C₅ アルキル基、C₃ ~ C₅ シクロアルキル基、もしくはハロゲン原子であり；

R⁴ は、水素原子、直鎖 C₁ ~ C₅ アルキル基、分岐鎖 C₁ ~ C₅ アルキル基、C₃ ~ C₅ シクロアルキル基、もしくはハロゲン原子であるか；または

R³ と R⁴ は一緒に追加の結合もしくはメチレン基となり；

R⁵ は、Y 基、または任意選択により Y で置換されているアリール基であり、ここで、Y は、水素原子、ハロゲン原子、-OR⁶、-NO₂、-N₃、-CN、-NR^{6a}R^{6b}、-NH₂SO₂R⁶、-CO₂R⁶、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₁ ~ C₁₀ 置換アルキル、C₁ ~ C₁₀ シクロアルキル、C₁ ~ C₁₀ アルケニル、C₁ ~ C₁₀ アルキニル、C₁ ~ C₁₀ アルコキシ、C₁ ~ C₁₀ アルカノイルオキシ、ベンゾイルオキシ、アリールアシル、C₁ ~ C₁₀ -アルキルアシル、C₁ ~ C₁₀ -シクロアルキルアシル、C₁ ~ C₁₀ ヒドロキシアルキル、アリールまたはアリールアルキル、3 個以下のヘテロ原子を含有する 5 員または 6 員の複素環基であり；

R^{6a} と R^{6b} は同じであるかまたは異なり、水素原子または C₁ ~ C₁₀ アルキル基を表し、R⁶ は水素原子または C₁ ~ C₁₀ アルキルであり、

Y が -NR^{6a}R^{6b} 基である場合、Y は、酸の反応により生成する生理学的に適合性のある塩の形態であってもよく；

Y が -CO₂R⁶ である場合、R⁶ は塩基の反応により生成する生理学的に適合性のある塩のカチオンを表してもよく；

波線は、置換基が 位にあってもまたは 位にあってもよいことを表す }

を有する化合物が挙げられる。

【0043】

抗真菌化合物の例としては、ナタマイシン、リモシジン、フィリピン、ナイスタチン、
 アムホテリシン B、カンジシン、およびハマイシンなどのポリエン系抗真菌薬；ミコナゾール (Micatin (登録商標))、ケトコナゾール (Nizoral (登録商標))、
 Fungoral (登録商標) および Sebizole (登録商標)、クロトリマゾール (Lotrimin (登録商標))、Lotrimin AF (登録商標) および Canesten (登録商標)、
 エコナゾール、オモコナゾール、ピフォナゾール、プトコナゾール、
 フェンチコナゾール、イソコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール (Ertaczo (登録商標))、
 スルコナゾール、およびチオコナゾールなどのイミダゾール系抗真菌薬；フルコナゾール、
 イトラコナゾール、イサブコナゾール、ラブコナゾール、ポサコナゾール、
 ポリコナゾール、テルコナゾール、およびアルバコナゾールなどの
 トリアゾール系抗真菌薬；アバファンギン (abafungin) などのチアゾール系抗

40

50

真菌薬；テルビナフィン（Lamisil（登録商標））、ナフチフィン（Naftin（登録商標））およびブテナフィン（Lotrimin Ultra（登録商標））などのアリルアミン系抗真菌薬；ならびにアニデュラファンギン、カスポファンギン、およびミカファンギンなどのエキノカンジン系抗真菌薬が挙げられるが、これらに限定されるものではない。抗真菌特性を有する他の化合物としては、ポリゴジアル、安息香酸、シクロピロクス、トルナフテート（Tinactin（登録商標）、Desenex（登録商標））およびAftate（登録商標）、ウンデシレン酸、フルシトシンまたは5-フルオロシトシン、グリセオフルビン、およびハロプロジンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0044】

抗生物質化合物の例としては、ベンザチンペニシリン、ベンジルペニシリン（ペニシリンG）、フェノキシメチルペニシリン（ペニシリンV）、プロカインペニシリン、メチシリン、オキサシリン、ナフシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、テモシリン、アモキシシリン、アンピシリン、合剤であるアモキシクラブ（アモキシシリン+クラブラン酸）、アズロシリン、カルペニシリン、チカルシリン、メズロシリン、ピペラシリン、セファロスポリン、セファレキシン、セファロチン、セファゾリン、セファクロル、セフロキシム、セファマンドール、セフォテタン、セフォキシチン、セフトリアキソン、セフォタキシム、セフポドキシム、セフィキシム、セフトジジム、セフェピム、セフピロム、カルバペネム、イミペネム（シラスタチンと併用）、メロペネム、エルタペネム、ファロペネム、ドリペネム、アズトレオナム（Azactam（登録商標））、チゲモナム（tigemonam）、ノカルジシンA、タブトキシニン-ラクタム、クラブラン酸、タゾバクタム、およびスルバクタムなどのβ-ラクタム系抗生物質；アミノグリコシド、アミカシン、アプラマイシン、アルベカシン、アストロマイシン、ベカナマイシン、カブレオマイシン、ジベカシン、ジヒドロストレプトマイシン、エルサミトルシン、G418、ゲンタマイシン、ハイグロマイシンB、イセパマイシン、カイナマイシン、カスガマイシン、マイクロノマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、硫酸パロモマイシン、リボスタマイシン、シソマイシン、ストレプトデュオシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、ベルダマイシン（verdamicin）などのアミノグリコシド系抗生物質；スルファメトキサゾール、スルフィソミジン（スルファイソジミジンとしても知られる）、スルファセタミド、スルファドキシム、ジクロルフェナミド（DCP）、およびドルゾラミドなどのスルホンアミド系；シノキサシン（cinobac）、フルメキン、ナリジクス酸、オキサリン酸、ピロミド酸、ピペミド酸、ロソキサシン、シプロフロキサシン、エノキサシン、フレロキサシン、ロメフロキサシン、ナジフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、ペフロキサシン、ルフロキサシン、バロフロキサシン、グレバフロキサシン、レボフロキサシン、バズフロキサシン、スパルフロキサシン、テマフロキサシン、トスフロキサシン、クリナフロキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、モキシフロキサシン、シタフロキサシン、トロバフロキサシン、プルリフロキサシン、ガレノキサシン、およびデラフロキサシンなどのキノロン系抗生物質；ならびに、リネゾリド、トレゾリド、エペレゾリド、ボシゾリド、およびラデゾリドなどのオキサゾリドン系抗生物質が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0045】

腔内送達デバイスは、使用者に過度の不快感を引き起こすことなく、腔管に挿入および留置するのに適した任意の形状であってもよい。例えば、腔内デバイスは可撓性であってもよい。本明細書で使用する場合、「可撓性」とは、損傷または破壊することなく屈曲するまたは応力や歪みに耐える腔内薬物送達デバイスの能力を指す。例えば、腔内は、例えば、指圧を使用して変形したまたは曲がり、圧力を取り除くとその元の形状に戻ることができる。腔内薬物送達デバイスの可撓性は、使用者の快適さを向上させるのに、ならびに腔管への投与および/または腔管からのデバイスの抜去を容易にするのにも有用である。

【0046】

一実施形態では、腔内薬物送達デバイスは形状が環状であってもよい。本明細書で使用

10

20

30

40

50

する場合、「環状」とは、環の形状、環に関連する形状、または環を形成する形状を指す。使用に適した環状の形状としては、環形、楕円形、長円形およびトロイド形などが挙げられる。幾つかの実施形態では、腔内薬物送達デバイスは、図1に示すような腔リングである。

【0047】

腔内薬物送達デバイスは、非環状の幾何学的形状を有してもよい。非環状の幾何学的形状の例を図2～図4に示す。一実施形態では、腔内薬物送達デバイスの形成に使用される熱可塑性マトリックスは、複数の幾何学的形状のセグメントを連結したストランドの形態の幾何学的形状を有する。例えば、図1に示すように、複数の六角形の形状の単位を連結してストランドを形成してもよい。正方形、三角形、長方形、五角形、七角形、八角形などを含む、他の幾何学的形状の単位をストランドに形成してもよいが、これらに限定されるものではない。幾つかの実施形態では、異なる幾何学的形状の単位の混合物を接合してストランドにしてもよい。幾何学的形状の単位からなるストランドを接合して、環状の構造を形成してもよい。

10

【0048】

図3は、別の、半楕円形の形状の腔内薬物送達デバイスの実施形態を示す。半楕円形のデバイスは、完全な環形よりも製造しやすい場合がある。一実施形態では、半楕円形の形状は、挿入前および/または挿入後に使用者が環状の構造を形成することを可能にすることができる。図4は、別の、中空円筒状の形状の腔内薬物送達デバイスの実施形態を示す。中空円筒を使用することにより、腔内送達デバイスの挿入をより容易にすることができる。中空円筒状の幾何学的形状は、腔内薬物送達デバイスを圧縮した形態で腔管に挿入することを可能にすることができ、それは配備されると腔管内で拡大し、デバイスの留置が改善される。図5は、モノリシック型フィルムの幾何学的形状を示す。このようなフィルムは、腔管への付着が改善されるように粘膜付着性物質から形成されても、または粘膜付着性物質を含んでもよい。

20

【0049】

腔内薬物送達デバイスは、既知のいずれかの方法で製造されてもよい。幾つかの実施形態では、治療効果を有する(1種類以上の)薬剤を熱可塑性マトリックス材料中に混合し、射出成形、回転/射出成形、注型、押出成形、または他の適切な方法により所望の形状に加工してもよい。一実施形態では、腔内薬物送達デバイスは、ホットメルト押出成形法により製造される。

30

【0050】

一実施形態では、腔内薬物送達デバイスの製造方法は、
a. 熱可塑性ポリマーとプロゲスチンとの混合物を形成する工程と；
b. 熱可塑性ポリマーの少なくとも一部が軟化または溶融して熱可塑性ポリマーとプロゲスチンとの加熱混合物が形成されるように、熱可塑性ポリマー/プロゲスチン混合物を加熱する工程と；
c. 加熱混合物を冷却し、固体として凝固させる工程と；
d. 任意選択により、固体を所定の幾何学的形状に成形する工程と；
を含む。

40

【0051】

本開示の目的では、混合物は、混合物を部分的にまたは実質的に完全に溶融させるのに十分な熱エネルギーまたは機械的エネルギーを加えることにより「軟化」または「溶融」される。例えば、マトリックス材料を含む混合物では、混合物を「溶融」する工程は、混合物中に存在する他の1種類以上の材料(例えば、治療薬および1種類以上の医薬品添加剤)を実質的に溶融させることなく、マトリックス材料を実質的に溶融する工程を含んでもよい。ポリマーに関して、「軟化」または「溶融」されたポリマーとは、ポリマーのガラス転移温度以上の温度に加熱されているポリマーである。一般に、混合物は、連続ロッドとして押し出すことができるとき、または射出成形することができるとき、十分に溶融または軟化されている。

50

【 0 0 5 2 】

任意の適切な手段を使用して、熱可塑性ポリマーとプロゲスチンとの混合物を製造することができる。当業者に知られている周知の混合手段としては、乾式混合、乾式造粒、湿式造粒、熔融造粒、高剪断混合、および低剪断混合が挙げられる。

【 0 0 5 3 】

造粒は、一般に、粉末の粒子を互いに付着させて、通常 0 . 2 ~ 4 . 0 mm の粒度範囲の顆粒を形成するプロセスである。造粒により、粒度の異なる粒子が比較的均質に混合されるため、医薬製剤では造粒を行うことが望ましい。

【 0 0 5 4 】

乾式造粒は、高い圧縮荷重で粉末を凝集させることを必要とする。湿式造粒は、水、溶媒（アルコールなど）、または水/溶媒ブレンドを含む造粒液を使用して顆粒を形成することを必要とし、この溶剤は、後で乾燥することにより除去される。熔融造粒は、加熱しながら粉末を固体凝集体または凝集塊に変化させるプロセスである。熔融造粒は、結合剤が熔融して初めて湿潤剤の役割を果たすということ以外、湿式造粒に類似している。造粒はさらに、粉碎および/または篩い分けを使用して所望の粒度またはその範囲を得た後に達成される。医薬製剤を混合するこれらの方法および他の方法は全て、当該技術分野で周知である。

【 0 0 5 5 】

混合後または混合と同時に、熱可塑性ポリマーとプロゲスチンとの混合物を軟化または熔融して、混合物の成形を可能にするのに十分な流動性のある液体にする、および/または混合物の成分の混合を行う。次いで、軟化または熔融した混合物を実質的に固体として凝固させる。混合物は任意選択により、軟化もしくは熔融工程中に、または凝固工程中に適切なサイズに成形または切断することができる。幾つかの実施形態では、混合物は、軟化もしくは熔融工程の前に、または軟化もしくは熔融工程中に均質な混合物になる。混合物を熔融および成形する方法としては、ホットメルト押出成形、射出成形、および圧縮成形が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 5 6 】

ホットメルト押出成形は、通常、押出装置の使用を必要とする。このような装置は当該技術分野で周知である。このような装置は、混合物を適切な温度に加熱し、熔融した供給材料を圧力をかけてダイから押し出し、断面積が一定のロッド、シートまたは他の所望の形状を製造するための機構を備える。ダイから押し出した後またはダイから押し出すのと同時に、押出物を経口剤形として使用するのに適切な、より小さいサイズに切断することができる。当業者に既知の任意の適した切断装置を使用することができ、まだ少なくとも幾分柔軟な時に、または押出物が凝固した後に、混合物を適切なサイズに切断することができる。凝固する前に、押出物を所望の経口剤形に適切な形状およびサイズに切断、粉碎、もしくは他の方法で成形してもよく、または凝固後に切断、粉碎、もしくは他の方法で成形してもよい。幾つかの実施形態では、経口剤形は、非圧縮ホットメルト押出物として製造されてもよい。他の実施形態では、経口剤形は圧縮錠の形態ではない。

【 0 0 5 7 】

射出成形は、通常、射出成形装置の使用を必要とする。このような装置は当該技術分野で周知である。射出成形装置は、熔融混合物を適切なサイズおよび形状の金型に圧入する。混合物は金型内で少なくとも部分的に凝固した後、離型される。

【 0 0 5 8 】

圧縮成形は、通常、圧縮成形装置の使用を必要とする。このような装置は当該技術分野で周知である。圧縮成形は、混合物を任意選択により予備加熱した後、加熱された金型キャビティに入れる方法である。金型を閉鎖し、圧力を加える。通常、成形材料が硬化するまで熱および圧力を加える。次いで、成形された経口剤形を金型から離型する。

【 0 0 5 9 】

腔内薬物送達デバイスを製造する方法の最終工程は、混合物を固体として凝固させる工程である。任意選択により凝固前または凝固後に混合物を成形してもよい。凝固は、一般

10

20

30

40

50

に、溶融混合物の冷却の結果として、または混合物の硬化の結果として起こるが、固体剤形を製造する任意の適した方法を使用してもよい。

【0060】

好ましい実施形態では、腔内薬物送達デバイスはプロゲステンを、熱可塑性マトリックス中に実質的に均一に分散した分散体として含む。しかし、代替の実施形態では、熱可塑性マトリックス中でのプロゲステンの分布は実質的に不均一であってもよい。プロゲステンの不均一な分布を作り出す方法の1つは、水不溶性ポリマーまたは水溶性ポリマーの1種類以上のコーティングを使用する方法である。別の方法は、ポリマー、またはポリマーとプロゲステンとの2種類以上の混合物を圧縮成形または射出成形の異なるゾーンに供給する方法である。これらの方法は例として記載するものであり、それらに限定するものではない。当業者には、乱用防止経口剤形中に治療剤の不均一な分布を作り出す他の方法が明らかであろう。

10

【0061】

実際には女性用に、環状腔内薬物送達デバイスのリング外径は、35 mm ~ 70 mm、35 mm ~ 60 mm、45 mm ~ 65 mm、または50 mm ~ 60 mmである。断面の直径は、1 mm ~ 10 mm、2 mm ~ 6 mm、3.0 mm ~ 5.5 mm、3.5 mm ~ 4.5 mm、または4.0 mm ~ 5.0 mmであってもよい。

【0062】

腔内薬物送達デバイスから放出される薬理活性物質の量は、有資格医療従事者により決定されてもよく、例えば、薬理活性物質、治療される症状、治療を受ける対象の年齢および/または体重などの多くの要因に依存する。幾つかの実施形態では、薬理活性物質は、*in situ*で24時間あたり約0.01 mg ~ 約10 mg、*in situ*で24時間あたり約0.05 mg ~ 約5 mg、または*in situ*で24時間あたり約0.1 mg ~ 約1 mgの平均速度でデバイスから放出される。幾つかの実施形態では、薬理活性物質は、*in situ*で24時間あたり約1 mg ~ 約100 mg、*in situ*で24時間あたり約5 mg ~ 約50 mgの平均速度でデバイスから放出される。

20

【0063】

幾つかの実施形態では、2種類以上の薬理活性物質を*in situ*で異なる24時間当たりの速度でデバイスから放出することができる。例えば、エストロゲンを24時間あたり約0.01 mg ~ 約0.1 mgの平均速度でデバイスから放出することができ、プロゲステンを*in situ*で24時間あたり約0.08 mg ~ 約0.2 mgの平均速度でデバイスから放出することができる、またはエストロゲンを*in situ*で24時間あたり約0.1 mg ~ 約1 mgの平均速度でデバイスから放出することができ、プロゲステンを*in situ*で24時間あたり約0.05 mg ~ 約5 mgの平均速度でデバイスから放出することができる、またはエストロゲンを*in situ*で24時間あたり約0.05 mg ~ 約5 mgの平均速度でデバイスから放出することができ、プロゲステンを*in situ*で24時間あたり約1 mg ~ 約100 mgの平均速度でデバイスから放出することができる。

30

【0064】

放出速度は、*in vitro*で、例えば、米国薬局方装置パドル2法 (USP Apparatus Paddle 2 method) を使用して測定することができる。(1種類以上の)薬理活性物質は、当該技術分野で公知の方法で、例えば、HPLCで分析試験することができる。

40

【0065】

本発明の幾つかの実施形態では、(1種類以上の)薬理活性物質は、雌性動物に投与した後、約1ヶ月間または約30日間以下、雌性動物に投与した後、約25日間以下、雌性動物に投与した後、約21日間以下、雌性動物に投与した後、約15日間以下、雌性動物に投与した後、約10日間以下、雌性動物に投与した後、約7日間以下、または雌性動物に投与した後、約4日間以下、腔内デバイスから一定の速度で放出される。

【0066】

50

本明細書で使用する場合、「一定の速度」とは、*in situ*で24時間当たり放出される薬理活性物質の量の70%より大きく変化しない、*in situ*で24時間当たり放出される薬理活性物質の量の60%より大きく変化しない、*in situ*で24時間当たり放出される薬理活性物質の量の50%より大きく変化しない、*in situ*で24時間当たり放出される薬理活性物質の量の40%より大きく変化しない、*in situ*で24時間当たり放出される薬理活性物質の量の30%より大きく変化しない、*in situ*で24時間当たり放出される薬理活性物質の量の20%より大きく変化しない、*in situ*で24時間当たり放出される薬理活性物質の量の10%より大きく変化しない、*in situ*で24時間当たり放出される薬理活性物質の量の5%より大きく変化しない放出速度である。

10

【0067】

幾つかの実施形態では、薬理活性物質はプロゲスチンであり、*in situ*で24時間当たり約80 μ g～約200 μ g、24時間当たり約90 μ g～約150 μ g、24時間当たり約90 μ g～約125 μ g、24時間当たり約95 μ g～約120 μ gの一定の薬理活性物質放出速度を有する。

【0068】

幾つかの実施形態では、薬理活性物質はエストロゲンを含み、*in situ*で24時間当たり約10 μ g～約100 μ g、24時間当たり約10 μ g～約80 μ g、24時間当たり約10 μ g～約60 μ g、24時間当たり約10 μ g～約40 μ g、24時間当たり約10 μ g～約20 μ g、24時間当たり約10 μ g～約15 μ gの一定の薬理活性物質放出速度を有する。

20

【0069】

プロゲスチンを含みエストロゲンを含まない腔内薬物送達デバイスの使用は、プロゲスチン/エストロゲン混合型デバイスより有利である。エストロゲンに対する忍容性のない女性もいる。例えば、母乳育児中の女性は、エストロゲンを含む避妊薬を摂取することができない。プロゲスチンのみを含む腔内薬物送達デバイスを使用することにより、このような女性に、エストロゲン含有製剤を摂取できないが有効な受胎調節を行いたいという要望に対する安全な解決が提供される。

【0070】

本発明の好ましい実施形態を実証するために、以下の実施例を記載する。以下の実施例に開示される方法は、本発明の実施においてうまく機能するように、本発明者により見出された方法であり、従って、その好ましい実施方法を構成するものと見なすことができることを当業者は理解すべきである。しかし、当業者は、本開示に鑑みて、開示される特定の実施形態に多くの変更を行うことができ、本発明の精神および範囲から逸脱することなく同様のまたは類似の結果を依然として得ることができることを理解すべきである。

30

【実施例】**【0071】**

実施例1

下記の配合表1に記載の濃度を使用し、溶融押出機を使用してプロゲスチンとエストロゲンをエチレン酢酸ビニル(EVA)マトリックス中に包埋する：

40

【0072】

【表 1】

材料	%	量
プロゲスチン	0.175	2.520
エストロゲン	0.021875	0.315
EVA	99.803125	1,437.165
合計	100	1,440

10

表 1

【 0 0 7 3 】

組成物は平坦なモノリシック型シートとして押し出され、これは、メスフラスコ内の pH 7.4 のリン酸緩衝液中での薬物放出により測定した場合、21 日間にわたり両方の薬物を徐放するのに必要な表面積を提供する。

【 0 0 7 4 】

実施例 2

下記の配合表 1 に記載の濃度を使用し、溶融押出機を使用してプロゲスチンをエチレン酢酸ビニル (EVA) マトリックス中に包埋した：

20

【 0 0 7 5 】

【表 2】

材料	%	量
プロゲスチン	0.175	2.52
EVA	99.825	1,437.48
合計	100	1,440

30

表 1

【 0 0 7 6 】

組成物を押し出し、リングに成形する。得られるデバイスは、EVA マトリックス中にプロゲステロンを含むコーティングされていないリングである。メスフラスコ内の pH 7.4 のリン酸緩衝液中での薬物放出により測定した場合、リングは 21 日間にわたりプロゲスチンを送達した。

【 0 0 7 7 】

実施例 3

溶融押出機を使用してプロゲスチンとエストロゲンをエチレン酢酸ビニル (EVA) マトリックス中に包埋する。下記の配合表 2 に記載の濃度を使用して、追加の細孔形成剤を配合した：

40

【 0 0 7 8 】

【表 3】

材料	%	量
プロゲスチン	0.175000	2.520
エストロゲン	0.021875	0.315
ポビドン K 29/32	10.000000	144.000
EVA	89.803125	1,293.165
合計	100	1,440

10

表 2

【 0 0 7 9 】

組成物は平坦なモノリシック型シートとして押し出され、これは、メスフラスコ内の pH 7.4 のリン酸緩衝液中での薬物放出により測定した場合、21 日間にわたり両方の薬物を徐放するのに必要な表面積を提供する。

【 0 0 8 0 】

実施例 4

20

溶融押出機を使用してプロゲスチンとエストロゲンをエチレン酢酸ビニル (EVA) マトリックス中に包埋する。下記の配合表 3 に記載の濃度を使用して、追加の細孔形成剤を配合した：

【 0 0 8 1 】

【表 4】

材料	%	量
プロゲスチン	1.500	21.6
エストロゲン	0.1875	2.7
ポビドン K 29/32	10.0000	144.0
EVA	88.3125	1,271.7
合計	100	1,440.0

30

表 3

【 0 0 8 2 】

組成物は平坦なモノリシック型シートとして押し出され、これは、メスフラスコ内の pH 7.4 のリン酸緩衝液中での薬物放出により測定した場合、21 日間にわたり両方の薬物を徐放するのに必要な表面積を提供する。

40

【 0 0 8 3 】

本特許に、特定の米国特許、米国特許出願、および他の資料（例えば、論文）を参照により援用した。しかし、このような米国特許、米国特許出願、および他の資料の本文は、このような本文と本明細書に記載の他の記述および図面との間に矛盾が存在しない範囲のみ参照により援用される。このような矛盾がある場合、参照により援用されるこのような米国特許、米国特許出願、および他の資料中のこのような矛盾するテキストはいずれも、特に参照により本特許に援用されないものとする。

【 0 0 8 4 】

50

この詳細な説明に鑑みて、当業者には本発明の様々な態様のさらなる変更および代替の実施形態が明らかであろう。従って、この詳細な説明は、説明のためのものであるに過ぎず、本発明を実施する一般的な方法を当業者に教示することを目的としている。本明細書に示し、説明する本発明の形態は、実施形態の例と見なすべきであることを理解されたい。本明細書に示し、説明する要素および材料の代わりに、他の要素および材料を使用することもでき、部品および方法を逆にすることもでき、本発明の特定の特徴を独立して使用することもできるが、これらは全て、本発明のこの詳細な説明を読めば当業者には明らかであろう。以下の特許請求の範囲に記載の本発明の精神および範囲から逸脱することなく、本明細書に記載の要素に変更を行うことができる。

【図1】

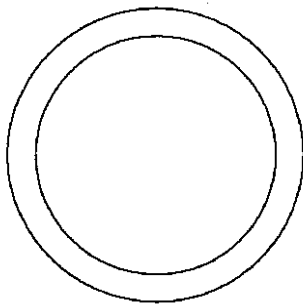


FIG. 1

【図4】

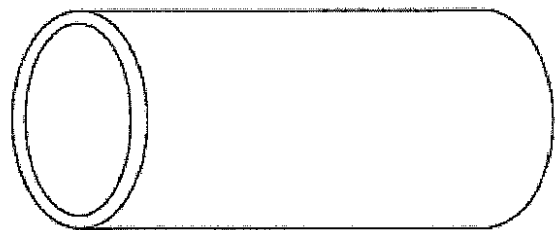


FIG. 4

【図2】

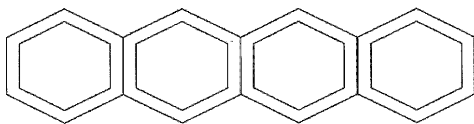


FIG. 2

【図5】

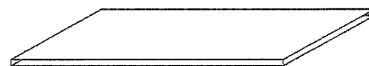


FIG. 5

【図3】



FIG. 3

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 15/18 (2006.01) A 6 1 P 15/18
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 2 1

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ジープ・シェイクト

アメリカ合衆国78257テキサス州サン・アントニオ、アーノルド・パーマー・ドライブ20番

(72)発明者 クラウス・ニキッシュ

ドイツ12307ベルリン、ツェッシャー・シュトラッセ14番

(72)発明者 ジム・ディナンジオ

アメリカ合衆国テキサス州オースティン

(72)発明者 フェン・ジャン

アメリカ合衆国テキサス州フラッグービル

(72)発明者 マルチェロ・オメルチュク

アメリカ合衆国テキサス州オースティン

審査官 加藤 文彦

(56)参考文献 特表2007-525461(JP,A)

国際公開第2010/019226(WO,A1)

特表平09-505802(JP,A)

国際公開第2006/013851(WO,A1)

特表2012-510828(JP,A)

International Journal of Pharmaceutics, 2002年, Vol.232, p.163-173

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 5 7

A 6 1 K 3 1 / 5 6 7

A 6 1 K 9 / 0 0

A 6 1 K 4 7 / 3 2

A 6 1 K 4 7 / 3 8

A 6 1 P 1 5 / 1 8

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)