

(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2004-505931

(P2004-505931A)

(43) 公表日 平成16年2月26日(2004.2.26)

(51) Int.Cl.⁷

A61K 47/08

A61K 9/06

A61K 9/08

A61K 45/00

A61K 47/10

F I

A61K 47/08

A61K 9/06

A61K 9/08

A61K 45/00

A61K 47/10

テーマコード (参考)

4C076

4C084

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 134 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-517102 (P2002-517102)
 (86) (22) 出願日 平成13年8月3日 (2001.8.3)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年1月30日 (2003.1.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2001/009007
 (87) 国際公開番号 W02002/011768
 (87) 国際公開日 平成14年2月14日 (2002.2.14)
 (31) 優先権主張番号 PCT/EP00/07533
 (32) 優先日 平成12年8月3日 (2000.8.3)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

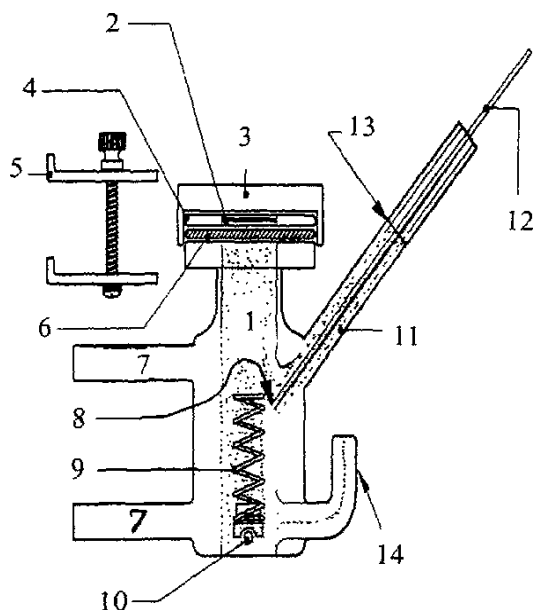
(71) 出願人 503041801
 アンタレス ファルマ アイビーエル アク
 チェンゲゼルシャフト
 スイス国、シーエイチ-6301 ズグ、
 バッセルシュトラッセ 95、トレウハン
 ド フォン フリュアー アクチェンゲゼル
 シャフト内
 (74) 代理人 100065385
 弁理士 山下 穰平
 (72) 発明者 カッララ・ダリオ
 スイス国、シーエイチ-4123 アルス
 チウィル、ジュエールベシュトラッセ 1
 8、アンタレス ファルマ アクチェンゲ
 ゼルシャフト内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 適切な治療水準を保証する活性化化合物の経皮投与及び／又は経粘膜投与のための新規組成物

(57) 【要約】

本発明が言及するものはゲル又は溶液の形態をとり、経皮又は経粘膜投与に適した医薬組成物である。そのものは、透過促進剤として、a) n が整数 $8 \div 22$ 、好ましくは $8 \div 12$ 、最も好ましくは 10 である、式 $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_n - \text{CH}_2\text{OH}$ の飽和脂肪族アルコールもしくは飽和脂肪酸 $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_n - \text{CH}_2\text{COOH}$ 、又は n が整数 $8 \div 22$ である、式 $\text{CH}_3 (\text{C}_n \text{H}_{2(n-1)}) - \text{OH}$ もしくは $\text{CH}_3 (\text{C}_n \text{H}_{2(n-1)}) - \text{COOH}$ の不飽和脂肪族アルコール又は不飽和脂肪酸、b) $\text{C}_1 \div \text{C}_4$ アルカノール、ポリアルコール、特にプロピレン・グリコール、及び水、c) 必要に応じてジエチレングリコールのモノアルキルエーテルから構成される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも一種の活性剤の経皮投与又は経粘膜投与に適し、ゲルまたは溶液の形態をとる医薬組成物であって、透過促進剤として

a) n が整数 $8 \div 22$ 、好ましくは $8 \div 12$ 、最も好ましくは 10 である、式 $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_n - \text{CH}_2\text{OH}$ の飽和脂肪族アルコールもしくは飽和脂肪酸 $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_n - \text{CH}_2\text{COOH}$ 、又は n が整数 $8 \div 22$ である、式： $\text{CH}_3 (\text{C}_n \text{H}_{2(n-1)}) - \text{OH}$ もしくは $\text{CH}_3 (\text{C}_n \text{H}_{2(n-1)}) - \text{COOH}$ の不飽和脂肪族アルコールもしくは脂肪酸、

b) $\text{C}_1 \div \text{C}_4$ アルコール、ポリアルコール、特にプロピレン・グリコール、及び水から構成される三元ビヒクル又はキャリアー、

c) 必要に応じて同様にジエチレングリコールのモノアルキルエーテルの組み合わせからなることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 2】

前記活性剤がエストロゲン・ホルモンに分類される請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記活性剤がアンドロゲン・ホルモンに分類される請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記活性剤がベンゾジアゼピン型の鎮静薬及び抗不安薬、又はブトクタミド、ジエチルプロモアセタミド、イソヴァレリル・ジエチルアミドのようなアミドである請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記活性剤が抗甲状腺機能低下ホルモンである請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記活性剤が抗高血圧薬である請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記活性剤が、カルシトニン、カルシフェジオール、副甲状腺・ホルモンのようなカルシウム調整剤である請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

- 前記成分 a) が量的に 0.1 重量% ~ 20 重量% の範囲 (好ましくは $0.2 \div 3$ % の範囲) にあり、
 - 前記成分 b) が、全組成物に対して、アルコールの 5 重量% ~ 75 重量% 及びグリコールの 0.5 % ~ 50 % からなり、
 - 前記成分 c) が量的に最大 40 重量% (好ましくは $2 \div 8$ %) である、
 請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

ゲル化剤としてゲルの形態をとる請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物であって、

- カルボボルのようなポリアクリル酸
 - ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースのようなセルロース誘導体
 - ポリビニルピロリドン
 - ポリオキシエチレン / ポリオキシプロピレン・コポリマー
 - ポリビニルアルコール
 - 天然ゴム、アルギン酸塩、ペクチン

からなる医薬組成物。

【請求項 10】

前記ゲル化剤の量が 0.2 重量% と 30 重量% の範囲内にある請求項 3 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

[発明の分野]

本発明は、異なる活性化合物又はそれらの混合物を経皮投与するための新規な組成物に関する。本発明は、良好な化粧特性と低炎症可能性を有する医薬処方を開示する。そのものは経皮ルート又は経粘膜ルートでの様々な病気の全身治療に適している。活性薬剤（類）を投与する処方には、治療上効果的な全身濃度を保証する透過速度において、角質層の最上層のバリア特性を最小化し、一定の透過速度を提供する定められた量の化学物質が含有される。。前記化学物質は：ラウリル・アルコール、n - デカノール、オレイル・アルコール、等の脂肪族アルコール、及びエタノール、プロピレン・グリコール及び水から構成される三元ビヒクル複合体中における、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル

10

【 0 0 0 2 】

[発明の背景]

経口から摂取される多くの薬剤が肝臓において第一回目の通過をする際に破壊されることは公知である。多くの薬剤が経口から摂取される場合、体内への吸収速度が一定でないことも公知である。かかる困難性を鑑みて、様々な薬剤の投与システムの多くが開発されてきた。

【 0 0 0 3 】

薬剤を投与するための経皮ルート又は経粘膜ルートにより多くの利点が提供され、広範囲の薬剤を投与するための経皮ルート又は経粘膜ルートが、米国特許番号 5 , 7 8 5 , 9 9 1 号、4 , 7 6 4 , 3 8 1 号、4 , 9 5 6 , 1 7 1 号、4 , 8 6 3 , 9 7 0 号、5 , 4 5 3 , 2 7 9 号、4 , 8 8 3 , 6 6 0 号、5 , 7 1 9 , 1 9 7 号、又は E P 特許出願番号 0 2 7 1 9 8 3 号、0 2 6 7 6 1 7 号、0 2 6 1 4 2 9 号、0 5 2 6 5 6 1 号に記述され、例えば、そのうちのいくつかが以下に述べるものに記述されている。

20

【 0 0 0 4 】

しかしながらこの治療の主たる欠点は、多くの場合に、皮膚を通して移送される薬剤の量が制限されていることである。経皮投与にとって理想的な候補と見られる薬剤が経皮デバイスから治療上有効な量だけ移送されることがないほど、傷のない皮膚からの透過性が低いと見られている。係る制限はいくつかの因子による。皮膚は、本来、保護バリアである。皮膚を通しての、大概の化合物の移送速度は極めて低い。一般に 5 0 - 1 0 0 s q c m を超えるパッチ面は適用が困難であると見られている。それゆえに、ゲル、クリーム、軟膏、液状薬、等のような経皮半固体投薬形態の適用は、患者の遵守事項を厳格なものとし、適用範囲は拡大される。

30

【 0 0 0 5 】

薬剤が治療上有効な量だけ治療上有効な速度で移送されるように皮膚透過性を高めるために、透過促進剤の存在下にその薬剤（類）が移送される様々なシステム又はデバイス又はメカニズムが提案されてきた。通常、浸透促進化合物を用いることにより、薬剤浸透を増加させるプロセス又はデバイスがこの問題を解決する。

【 0 0 0 6 】

この目的のために、種々のシステムが示唆された。そのものは、米国特許第 5 , 7 8 5 , 9 9 1 号、4 , 7 6 4 , 3 8 1 号、4 , 9 5 6 , 1 7 1 号、4 , 8 6 3 , 9 7 0 号、5 , 4 5 3 , 2 7 9 号、4 , 8 8 3 , 6 6 0 号、5 , 7 1 9 , 1 9 7 号、もしくは国際特許番号第 9 7 / 2 9 7 3 5 号、9 8 / 1 7 3 1 6 号のような様々な特許に開示され、又は “ 調合薬皮膚浸透促進 ” (P h a r m a c e u t i c a l S k i n P e n e t r a t i o n E n h a n c e m e n t) 、 J . ハドグラフト (H a d g r a f t) 、マーセル・デッカー株式会社 (M a r c e l D e k k e r , I n c .) 1 9 9 3 、 “ 経皮吸収 (P e r c u t a n e o u s A b s o r p t i o n) 、 R . ブロノー (B r o n a u g h) 、 H . マイバフ (M a i b a c h) 、マーセル・デッカー株式会社 (M a r c e l D e k k e r , I n c .) 1 9 8 9 ” 、等の文献において開示されている。

40

【 0 0 0 7 】

50

受け入れるべきことは、透過促進剤又はその組み合わせには、薬剤に対する皮膚の透過性を促進する能力があることであり、繰り返し触れても無毒であり、刺激がなく、又患者を過敏にしないことである。

【0008】

どの化合物が透過促進剤として働き、又どの透過促進剤が特定の薬剤のために働くかを予測することは困難であることが多い。経皮薬剤移送アプリケーションにおいて、一種の薬剤又は一群の薬剤の透過性を促進する化合物が必ずしも他の一種の薬剤又は一群の薬剤の透過性を促進することにはならない。“経皮吸収治療システム薬物療法 (Transdermal Therapeutic Systemic Medications)、マーセル・デッカー株式会社 (Marcel Dekker, Inc.) 1989” (第3 10
頁の表を参照せよ) のような、この特定のトピックスに関連する科学文献を丹念に分析した後においても係る結論が得られる。

【0009】

それゆえに特殊な化合物 (類) 又はその混合物の透過促進剤としての有用性は、実験に基づいて丹念に分析し、又、実証しなければならない。

【0010】

EPA 0 279 977号には、プロゲステロン及びエストラジオール・エステル単独又はそれを用いる組み合わせを投与するための経皮デバイスが記述されている。そこでは、薬剤 (類) をスクロース・モノココエート (sucrose monocoate)、グリセロール・モノオレエート、スクロース・モノラウレート、グリセロール・モノラウレート、等のような浸透促進剤と共に含有する高分子マトリックスを用いている。 20

【0011】

EPA 0 367 431号は、局所経皮処方に共通して用いられ、このようにしてステロイド薬の経皮移送の速度を高めるイソプロピル・アルコール及びイソブチル・アルコールのような脂肪族アルコールを開示している。

【0012】

WO 90/11 064は、経皮投与された薬理活性剤のための皮膚浸透促進組成物を開示している。その組成物にはプロピレン・グリコール・モノラウレート、メチル・ラウレート又はその類似物のようなエステル化合物に加えてジエチレン・グリコール・モノエチル又はモノメチル・エーテルが含まれる。 30

【0013】

US 5, 785, 991号は、活性剤を経皮投与するための組成物、デバイス及び方法を開示している。そこでは、ラウリル・アセテート及びモノグリセライド、グリセロール・モノラウレートからなる、新規な、二元透過促進剤混合物が用いられている。

【0014】

US 4, 764, 381号は調合薬活性成分とキャリアーからなる調合薬処方を開示している。その成分は2-エチル-1, 3ヘキサジオール単独又はオレイン酸との組み合わせからなる皮膚浸透促進剤から構成されている。

【0015】

US 4, 863, 970号は局所経上皮性及び経皮アプリケーションのための浸透促進調合薬組成物を開示している。その組成物は、皮膚を刺激することがない。又、そこにはオレイン酸又はアルコール及び低級アルコールの二元系が記述されている。 40

【0016】

US 5, 453, 279号には、プロゲステロン及び必要に応じて避妊薬用エストロゲン又はHRTを含むプロゲステンの経皮吸収に有用な、強化された経皮吸収組成物が記述されている。その強化組成物は、ポリカルボキシル酸の低級アルキル・エステル、脂肪族モノヒドロキシ・アルコール及び脂肪族ジオールの組み合わせから構成される。

【0017】

EP 0 526 561号B1は、皮膚を経由して薬物の経皮移送を促進する、化学浸透促進剤の使用に関するものであり、その化学促進剤はアルコールである。 50

【0018】

上記した発明又は出版物のいずれにおいても、半固体薬物形態をとる三元ビヒクル複合体において、ラウリル・アルコールとジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテルとの組み合わせにかかる研究が報告されていない。その複合体は、経皮又は粘膜を経由して本発明において言及された活性剤のグループを投与するように設計されている。上記した発明又は出版物のいずれにおいても、本発明において開示されているように、治療上有効な血漿水準で様々なタイプの活性化合物を移送するための好適な経皮又は経粘膜処方が記述されていない。

【0019】

本発明の目的の一つは、管理された速度で、活性化合物又はそれを含む混合物を適正な浸透促進剤と組み合わせて移送することが出来る経皮処方を得ることである。本分野の文献においてひんぱんに記述されているように、経皮ルートにより薬剤（類）を投与するための浸透促進剤を使用することは自明ではない。“経皮及び局所薬物移送システム”、インターファーム・プレス株式会社（Interpharm Press Inc.）、バッファロー・グループ・イリノイス、1997、33-112頁において、“経皮及び皮膚治療システム：現状”に係る章においてW. R. プフィスター（Pfister）が述べているように、経皮デバイスから移送される特定の薬剤のための好適な促進剤を選択するに際して成功を保証する一般的なガイドラインは存在しない（シー（Hsieh）1994）。局所処方を最適化するための科学は一種の薬剤から他の薬剤を予測するものではない。透過促進剤により様々な物理化学特性を有する薬剤の中で広範囲な促進因子を生み出すことが出来る。むしろこれは広大な実験作業を要するプロセスである。

【0020】

同様に重要なことは、経皮透過性は主として透過剤の物理化学特性と透過剤と促進剤との相互作用により影響を受けるということである。それ故に所与の促進剤は薬剤に対して極めて好適であることを証明できるが、同時に他の化合物の透過性を増進することはないだろう。このことは、経皮管理システム薬物療法（Transdermal Controlled Systemic Medications）、マーセル・デッカー株式会社（Marcel Dekker Inc.）、ニューヨーク、1987、25～81頁において、“経皮吸収治療システムにおける概念と実践の発展”（Developmental Concepts and Practice in Transdermal Therapeutic Systems）に係る章において、チエン（Chien）の手で十分に例示されている。彼は、浸透促進剤は様々な化合物の透過性を様々な程度に増進する、と述べている。

【0021】

いずれかの活性剤又は薬剤のために経皮浸透促進効果を示す促進剤又はそれを含む組み合わせは知られていなかった。一例として以下に示すようなこの著者の結果を引用することが出来る。

【0022】

【表1】

様々なタイプの促進剤による種々の薬剤の皮膚透過性の促進				
薬剤	促進因子 (a)			
	プロピル・ミリ ステート	プロピル・オレ エート	アゾーン	デシメチル・ス ルフォキシド
プロゲステロン	4. 5 6	5. 3 6	5. 9 6	1 1. 0 4
エストラジオール	9. 3 3	1 4. 6 2	2 0. 1 7	1 2. 5 9
ヒドロコチゾン	4. 5 7	5. 0 1	6 1. 3	2 5. 2 3
インドメタシン	3. 7 7	4. 6 7	1 4. 4 9	1 5. 6 7
(a) 促進因子=促進剤を伴う(正規化皮膚透過速度) / 促進剤を伴わない(正規化皮膚透過速度)				

10

更に、チエンによって報告された結果を分析した場合に、われわれの立場に有利なもう一つの主張が確認される。彼は、“経皮管理システム薬物療法”において、プロゲステロンの皮膚透過のための促進因子が飽和脂肪酸のアルキル鎖の長さに依存していることを公表した。彼はカプロン酸(C 8)を用いて主要な促進効果を発見した。しかしながらその著者はUS特許第5, 145, 682号において、エストラジオールのためのより良い促進剤はデカン酸(C 10)であることを開示している。我々は、これらの結果から、“経皮管理システム薬物療法”、マーセル・デッカー、ニューヨーク1987、25～81頁におけるチエンの結論と同一のものに達することができる。そこでは、特定の活性剤のための皮膚浸透促進剤の効能は、タイプ、濃度及び、その浸透促進剤がいかにしてそのデバイスから放出されるかの結果であるという結論が得られる。

20

【0023】

ここで提示された先行技術は、本特許出願において示されているように、少なくともある種の化合物にとって、普遍的な浸透促進組成物は存在しないこと、及び皮膚を経由する適正な透過速度は様々な濃度において様々なタイプの化合物を試験することによってのみ達成できることを明瞭に示している。先行技術は理論的なアプローチにとって有用であるが、ここにおいて開示された結果は多くの変数を注意深く調査して出てきたものである。

【0024】

[発明の概要]

本発明の組成物は浸透促進システムに関連する。そのものは局所又は経皮アプリケーション用の多くの生成物に利用される。その生成物には溶液、クリーム、ローション、スプレイ、軟膏、ゲル、アエロゾル及びパッチデバイスが含まれるが、これらのものに限定されることはない。

30

【0025】

この分野では透過促進剤を結合することは知られているが、本発明では脂肪族アルコール(ラウリル・アルコール)及びジエチレン・グリコール・モノアルキル・エーテル(ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル)の新規な組み合わせを用いており、又、その結合効果はラウリル・アルコール又はジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテルを単独で使用した場合に比べて重大な且つ驚くほどの進歩である。

40

【0026】

本発明は浸透促進特性を有する局所アプリケーション用の組成物に関連し、その組成物は活性剤又はそれを含む混合物から構成される。浸透促進システムは、純水、C₁～C₄アルコール及びグリコールから構成される複合三元ビヒクルと組み合わせた、ラウリル・アルコール及び好ましくはジエチレン・グリコール・モノアルキル・エーテルから構成される。その組成物はさらに必要に応じてゲル化剤及び中和剤から構成される。好ましい態様としてそのゲル化剤はカルボマー(保湿剤、carbomer)(登録商標 カルボボル)であり、それはポリアクリル酸及び/又はポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン・コポリマーであり、又、その中和剤はトリエタノールアミン又はトロメタミン(tromethamine)のようなアミンである。防腐剤、香味剤、サボリザント(sabo

50

rizants)、人工甘味料、及び他の可溶化剤を同様に添加することができる。

【0027】

ここで示された促進組成物は皮膚や粘膜を経由して生理学的に活性な物質の移送及び吸収を効果的に促進することを証明した。上記のことは、先ず生体外での研究を実行して所定の活性薬剤(類)への適用可能性を評価し、又、次いでヒト・ボランティアの中での生体内研究において有効であることを確認することにより、適正に実証された。本発明の浸透促進システムは粘膜移送にとっても利用できる。

【0028】

従って、驚くべきことに、本発明の手段により多様な活性物質を皮膚の中へ治療上有効な、持続され且つ管理された移送速度で投与できることが発見された。

10

【0029】

驚くべきことに、本発明を含まない処方と比べた場合に、ここで開示された処方はより高い透過速度を示すことが発見された。

【0030】

驚くべきことに、ここで開示された本発明の促進組成物としてラウリル・アルコール及びジエチレン・ゴルコール・モノエチル・エーテル(トランスカトル(Transcutol)(登録商標)P)を用いて、好適な浸透促進因子及び活性剤の持続されたフラックスが確保され、その後、処方の1日1回の服用によってのみ活性薬剤の、治療上有効な、管理され及び持続された水準が達成される際に反映されている。

【0031】

20

他の点において本発明は様々な活性物質(類)を局所的に又か系統的に投与する方法に関連する。

【0032】

[発明の詳細な記述]

どの化合物が透過促進剤として作用するか及びどの透過促進剤が特定の薬剤のために作用するかを予測することは困難であることが多い。皮膚を経由して薬剤を移送する場合に、一種の薬剤または一群の薬剤の透過性を促進する化合物は、必ずしも他の薬剤又は一群の薬剤の透過性を促進するものではない。

【0033】

それ故に透過促進剤としての特定の化合物(類)又はそれを含む混合物を注意深く分析しなければならない。

30

【0034】

本発明の目的は処方を提供することであり、そのものは様々なグループに分類された様々な治療上有効な化合物のための、好適な皮膚浸透促進効果を示す。

【0035】

本発明の主たる目的は、半固体薬物形態をとるものを提供することであり、そのものは様々な活性薬剤のために好適な及び効果的な皮膚浸透促進効果を示す。

【0036】

従って、本発明の目的は、第一化合物、第二化合物、ポリアルコール及び純水から構成される皮膚透過促進組成物を提供することである。第一化合物とは、それぞれ、式 $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_n - \text{CH}_2\text{OH}$ 又は $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_n - \text{CH}_2\text{COOH}$ によって与えられる飽和脂肪族アルコール又は脂肪酸である。前記式において、 n は8~22の整数であり、好ましくは8~12の整数であり、最も好ましくは10である。又はその化合物とは、それぞれ、式 $\text{CH}_3(\text{C}_n\text{H}_{2(n-x)}) - \text{OH}$ もしくは $\text{CH}_3(\text{C}_n\text{H}_{2(n-x)}) - \text{COOH}$ によって与えられる不飽和脂肪族アルコール又は脂肪酸であり、前記式において n は8~22の整数である。同様に第二化合物とは、ビヒクル又はキャリアー組成物において、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルカノールによって統合された、ジエチレン・グリコールのモノアルキル・エーテルであり、好ましくはジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル又はジエチレン・グリコール・モノメチル・エーテルである。ポリアルコールとは好ましくはプロピレン・グリコールである。その組成物は同様にゲル化剤、pH調整剤、防腐剤

40

50

、香味剤、サボリザント (s a b o r i z a n t s)、人工甘味料、安定剤、抗酸化剤、及び他の可溶化剤並びに類似物から構成される。

【 0 0 3 7 】

本発明の経皮移送システムは以下のものから構成される。

1 . 少なくとも一つの活性剤又はそれを含む混合物。このデバイスの主要な活性成分を記述するために用いる“薬剤”又は“活性薬剤”又は“活性剤”又は“調合薬活性薬剤”という用語は、生物学的活性化合物又は複合化合物を意図したものであり、本デバイスの使用者に対して治療上有効な、予防上の又は他の有益な薬理学的及び/又は生理学的効果を有する。薬剤のタイプの例は：

a) ホルモン：17ベータ-エストラジオール、エストラジオール、エストラジオール・ベンゾエート、エストラジオール17ベータ-サイピオネート、エストリオール、エストロン、エチニル・エストラジオール、メストラノール、マクセストロール、ミタトリエンジオール、ポリエストラジオール・フォスフェート、キネストラジオール、キネストロール、等のエストロゲン；アリルエストレノール、アナゲストン、クロルマジノン・アセテート、デルマジノン・アセテート、デメゲストン、デソゲストレル、ジメシステロン、ジロゲステロン、エチニルエストレノール、エチステロン、エチノジオール、エチノジオール・ジアセテート、フルロゲストン・アセテート、ゲストデン、ゲストノロン・カプロエート、ハロプロゲステロン、17-ヒドロキシ-16-メチレン-プロゲステロン、17アルファ-ヒドロキシプロゲステロン、17アルファ-ヒドロキシゲステロン・カプロエート、リネストレノール、メドロゲストン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール・アセテート、メレンゲストロール、ノレシンドロン、ノレシンドロン・アセテート、ノレシノドレル、ノルゲステロン、ノルゲステメート、ノルゲステレル、ノルゲストリエノン、19-ノルプロゲステロン、ノルヴィニステロン、ペンタゲストロン、プロゲステロン、天然プロゲステロン、プロメゲストン、キングストロン、トレンゲストン、等のプロゲステゲン；フルオキシメステロン、テストステロンのようなアンドロゲン、17-メチルテストステロン、テストステロン17ベータ-サイピオネート、テストステロン・エナンセート、テストステロン・ニコチネート、テストステロン・フェイニルアセテート、テストステロン・プロピオネート、等のテストステロン誘導体。

b) アルブラゾラム、プロマゼパム、フルタゾラム、ケタゾラム、ロラゼパム、プラゼパム、等の症例ベンゾジアゼピン誘導体のための鎮静剤及び抗高血圧剤；ブトクタミド、ジエチルプロモアセタミド、イプロタミド、イソヴァレリル・ジエチルアミド、ニアブラジン、トリセタミド、トリメトジン、ゾルピデム、ゾピクロン、等のアミド；バスピロン、等のアリルピペラジン。

c) リヴォチロキシン、チロイド、チロキシン、等の抗甲状腺低下剤。

d) カプトプリル、シラザプリル、エナラプリル、リシノプリル、ペリンドプリル、ラミプリルのような症例ベンゾチアジジン誘導体用抗高血圧剤；ガネチジンのようなガニジン誘導体；アルフゾシンのようなキナゾリン誘導体；レサピンのようなレサピン誘導体、フロセミドのようなスルフォナミド誘導体；ミノキシジル、アムロジピン、ドクサゾシン・メシレート、フェロジピン、モクソニジン、ニカルジピン塩酸塩、ニフェジピン、プラゾシン塩酸塩、等のような他のもの、及びベプリジル、ジチアゼム、フェンジリン、ガロパミル、テロジリン、ヴェラパミルのようなアリルアルキルアミンの如きカルシウム・チャンネル遮断薬；フェロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルヴァジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ピペラジンのようなジヒドロピリジン誘導体；フルナリシンのような誘導体；カルシフェジオール、カルシトニン、カルシトリオール、クロドニン酸、ジヒドロタチステロール、エルカトニン、エチドロニン酸、イプリフラヴォン、パミドロニン酸、パラチロイド・ホルモン、テリパラチド・アセテート、等のようなペルヘキシリン・カルシウム調整剤の如き他のもの。

【 0 0 3 8 】

本発明は、例えば、ブドララジン、クロニジン、エピネフリン、フェノクサゾリン、ナファゾリン、フェニルエフリン、フェニルプロパノラミンのようなアルファ-交感神経作動

10

20

30

40

50

薬、フォルモテロール、メトキシフェナミンのようなベータ - 交感神経作動薬、ドクサゾシン、ブラゾシン、テラゾシン、トリマゾシン、ヨヒムビンのようなアルファ - 交感神経遮断薬、アテノロール、ピソプロロール、カルテオロール、カルヴェジロール、メトロプロロール、ナドロール、ペンブトロロールのようなベータ - 交感神経遮断薬、プブレノルフィン、ジヒドロモルフィン、メタゾシン、メタドン、モルフィン、モルフィン誘導体、ニコモルフィン、オキシモルフォン、等のような鎮痛薬（麻酔薬）；ニコチン、ニコチン・サイトレート及びニコチン・タルトレートのような、すなわち、喫煙中断のための神経薬；5 - フルオロウラシル等のような抗腫瘍薬；鎮痛薬（非麻酔薬）、鎮痛及び抗炎症薬；麻酔薬；抗男性ホルモン；抗口峡炎薬；抗コリン作用薬；抗コンバルサント薬；抗抑制薬；タモキシフェン、4 - OHタモキシフェンのような抗エストロゲン；抗ヒスタミン薬；抗パーキンソン症薬；気管支拡張剤；利尿薬；グルココルチコイド；筋弛緩薬；麻酔拮抗薬；等のための調合薬活性剤の他の群に適用される。

10

【0039】

ここでは活性剤は一つの活性剤というよりは単一の活性剤又は複数の活性剤の組み合わせであることを意味している。

【0040】

処方に含まれる系統的及び／又は局所的活性剤の量は浸透促進が達成される程度に依存する。

【0041】

好ましい態様では、活性剤は以下のとおりである：組成物中に約0.05～約10.0% w/w、好ましくは約0.1～約5.0% w/w、及びより好ましくは0.6～4.0% w/w存在するテストステロン；組成物中に約0.02～約3.0% w/w、好ましくは約0.04～約2.0% w/w、及びより好ましくは0.06～0.12% w/w存在するエストラジオール；組成物中に約0.02～約3.0% w/w、好ましくは約0.04～約0.5% w/w、及びより好ましくは0.06～0.12% w/w存在するエチニル；組成物中に約0.02～約3.0% w/w、好ましくは約0.04～約0.5% w/w、及びより好ましくは0.06～0.12% w/w存在するレヴォノルゲストレル；組成物中に約0.1～約10.0% w/w、好ましくは約0.1～約5.0% w/w、及びより好ましくは1.0～3.0% w/w存在するプロゲステロン；組成物中に約0.02～約6.0% w/w、好ましくは約0.1～約3.0% w/w、及びより好ましくは0.5～2.0% w/w存在するアルブラゾラム；組成物中に約0.02～約4.0% w/w、好ましくは約0.04～約2.0% w/w、及びより好ましくは0.2～1.0% w/w存在するL - チロキシン；組成物中に約0.05～約5.0% w/w、好ましくは約0.2～約3.0% w/w、及びより好ましくは0.5～2.0% w/w存在するアムロジピン又はアムロジピン・ベシテート。

20

30

2. エタノール、イソプロパノール、n - プロパノール、ブタノール、好ましくはエタノールのようなC₂ - C₄ アルカノール；プロピレン・グリコール、ブチレン・グリコール、ヘキシレン・グリコール、エチレン・グリコール、好ましくはプロピレン・グリコールのようなポリアルコール又はグリコール及び最後に純水から構成される三元ビヒクル複合体。本発明に適合する組成物にはアルコール、好ましくはエタノールが約5.0～約75.0% w/w；好ましくは約15.0%～約65.0% w/w及びより好ましくは20.0～55.0% w/w含まれる。更に本発明の組成物にはグリコール、好ましくはプロピレン・グリコールが約0.5～約50.0% w/w、好ましくは約3.0～20.0% w/w及びより好ましくは4.0～10.0% w/w含まれる。

40

3. 第一成分及び好ましくは第二成分から構成される透過促進システム。第一成分は、それぞれ、式CH₃ - (CH₂)_n - CH₂OH又はCH₃ - (CH₂)_n - CH₂COOHで与えられる飽和脂肪族アルコール又は脂肪酸であり、nは8～22の整数であり、好ましくは8～12の整数であり、最も好ましくは10であるか、又はそれぞれ式CH₃ (C_nH_{2(n-x)}) - OHもしくはCH₃ (C_nH_{2(n-x)}) - COOHで与えられる不飽和脂肪族アルコール又は脂肪酸であり、nは8～22の整数である。第二の成

50

分はジエチレン・グリコールのモノアルキル・エーテルであり、好ましくはジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル又はジエチレン・グリコール・モノメチルである。本発明に適合する組成物には脂肪族アルコール、好ましくはラウリル・アルコール又はドデカノールが含まれ、その量は組成物全体に対して約 0.1 ~ 約 20.0 % w / w、好ましくは約 0.4 ~ 10.0 % w / w 及びより好ましくは 0.2 ~ 3.0 % w / w であり、必要に応じてジエチレン・グリコール・モノアルキル・エーテルが、最大 40.0 % w / w、好ましくは約 0.2 ~ 25.0 % w / w 及びより好ましくは 2.0 ~ 8.0 % w / w 含まれる。

4. 例えばカルボマー、カルボボル 980 又は 940 NF、981 又は 941 NF、1382 又は 1342 NF、5984 又は 934 NF、ETD 2020、2050、934 P NF、971 P NF、974 P NF、ノヴェオン AA-1 USP、等のようなカルボキシエチレン又はポリアクリル酸；エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、エチルヒドロキシセルロース (HEC)、カルボキシメチルセルロース (CMC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) (クルセル異グレード)、ヒドロキシエチルセルロース (HEC) (ナトロソルグレード)、HPMCP 55、メトセル・グレード、等のようなセルロース誘導体；アラビア・ゴム、キサンタン・ゴム、グアル・ゴム、アルギン酸塩、等のような天然ゴム；コリドン・グレードのようなポリビニルピロリドン誘導体；ルトロル F グレード 68、127、等のようなポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン共重合体；キトサン、ポリビニル・アルコール、ペクチン、ヴィーガン (vee gun) グレード、等のような他のものである、ゲル化剤又は増粘剤 (viscosant)。本発明ではルトロル F グレード及びカルボボル・グレードが好ましい。当業者には本発明を實踐するのに好適な他のゲル化剤又は増粘剤が知られているはずである。本発明を適用するのに好適なゲル化剤にはカルボボル 980 NF、ルトロル F 127、ルトロル F 68 及びノヴェオン AA-1 USP が含まれるが、これらに限定されるものではない。ゲル化剤は高分子のタイプによるが、約 0.2 ~ 約 30.0 % w / w 存在する。

5. pH 調整剤、通常、中和剤は必要に応じて架橋機能、例えば、トリエタノールアミン、トロメタミン、テトラヒドロキシプロピルエチレンジアミン、等のような第三アミン；NaOH 溶液、等を含む。pH 調整剤は本処方中に約 0.05 ~ 約 2.0 % w / w 存在する。

6. 他の成分は必要に応じて含まれる。例えば、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、エチレンジアミンテトラ酢酸、及びそのナトリウム塩、DL-アルファ・トコフェロール、抗酸化剤複合体、等のような防腐剤及び / 又は抗酸化剤；グリセロール、ポリエチレン・グリコール、ポリエチレン・グリコール誘導体、ポリエチレングリコール 660 ヒドロキシステアリン酸塩 (ソルトル HS 15 パスフ製)、ブチレン・グリコール、ヘキシレン・グリコール、等のような共存溶媒又は可溶化剤。

【0042】

本発明が添加される処方には多数の調合薬形態のいずれかが想定される。ゲル、クリーム、ローション、スプレー、軟膏、アエロゾル、パッチ、頬及び舌下錠剤、座薬、腔調合薬形態、及び皮膚又は粘膜を経由して吸収するための様々な受動又は / 及び活性経皮デバイスが例示される。

【0043】

他の場合にもそうであるように、本発明は局所的又は系統的活性剤を投与する方法に関する。その活性剤は、1. 活性剤 (類)；2. 三元ビヒクル複合体 (C₁ ~ C₄ アルカノール、グリコール及び水から構成される)；3. 浸透促進剤の組み合わせ (脂肪族アルコール又は酸及びジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル)；4. ゲル化剤及び 5. pH 調整剤から構成される。

【0044】

エタノール、プロピレン・グリコール及び純水から構成される三元ビヒクル中において、活性剤としての様々なグループの薬剤、浸透促進剤としてのラウリル・アルコール及びジ

10

20

30

40

50

エチレン・グリコール・モノエチル・エーテルから構成される経皮処方において、アクリル酸のポリマー又はコポリマー、好ましくはゲル形成剤としてのカルボマーを用いることにより、少なくとも24時間を通して各活性剤の治療上有効な漿液濃度が得られる。上記処方の生体利用性がボランテアのヒトで実施された場合にその結論が得られる。

【0045】

本発明に付随する主要な目標は、皮膚又は粘膜との接触において、透過促進剤及びビヒクルを注意深く組み合わせて達成される、高濃度の薬剤（類）を急速に作ることである。

【0046】

当業者に熟知されていることは、2つ以上の浸透促進剤を組み合わせ又は処方に取り込んだ場合に、総合効果（sumatary）又は相乗効果が期待できることである。しかしながら、好適な浸透促進因子及び活性剤（類）の持続的なフラックスを得て、普段の処方のアプリケーションだけで治療上有効な水準、且つ管理され、持続された水準を達成することは断じて自明ではない。

10

【0047】

従って、我々は、処方の動向が特に角質層上にいくつかの現象を追加すると仮定することができる。

【0048】

本発明における係る角質効果のメカニズムが今日までの科学知識により十分に解明されていないにもかかわらず、以下のように理解することが出来る：

脂肪族アルコールは、その脂肪親和性により主として角質層に分布し、角質層の脂質と相互作用する。

20

【0049】

ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテルはそこでは親水活性剤と脂肪親和活性剤を共に溶解し、活性剤の皮膚への浸透を促進する。

【0050】

エタノールのようなアルカノールにも角質層液流動性を増加する機能又は角質層から脂質を取り出す機能がある。

【0051】

それゆえ、プロピレン・グリコール、つまり広範囲の調合剤ビヒクル、が薬剤の共存溶媒として作用し、処方中において活性剤の溶解を促し、角質層の細胞間ケラチンを溶媒和し、かくして薬剤の移動性及び皮膚の水和を促進する。

30

【0052】

水は、本処方において水和活性剤の溶解を促進するのに役立ち、処方からの親油性活性剤の放出を加速する。

【0053】

カルボマーのようなアクリル酸のポリマー又はコポリマーはゲル形成剤として作用し、親油性活性剤と浸透促進剤の放出を促進する。

【0054】

トリエタノールアミン又はトロルアミンのような第三アミンには系を濃縮し又中和する機能がある。

40

【0055】

本発明の好ましい態様では、活性剤及び浸透速度を高める化合物（ラウリル・アルコール及びジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル）は、炭素原子数1～4のアルカノール、好ましくはエタノール；ポリアルコール、好ましくはプロピレン・グリコール及び純水により統合された三元ビヒクル複合体において溶解する。

【0056】

本発明は、最適な調合薬形態をとる、ヒトへの、経皮又は粘膜アプリケーション用の新規組成物及びそこから様々なグループの薬剤が管理され、持続された投与法を提供する方法に関する。

【0057】

50

本発明の目的はホルモン用に適用性を実証するだけでなく様々なグループの調合薬活性剤の適用性を実証することにある。

【 0 0 5 8 】

[用語の定義]

ここで用いられる“浸透促進”又は“透過促進”は、例えば、薬剤が皮膚を経由して透過し血液流中に入り込む速度を増加させるために、薬理活性剤に対する皮膚の透過性を高めることに関連する。係る促進剤を用いて、特に本発明の促進剤組成物を用いて得られた高い透過性は、ここで記述された拡散細胞装置を用いて、動物又はヒトの皮膚を経由して薬剤が拡散する速度を測定して観察される。

【 0 0 5 9 】

ここで用いられる“効果的な”又は“好適な”透過促進剤は、皮膚透過性において所望の増加をもたらす、これに付随して所望の深さの浸透、投与速度、及び移行される薬剤の量をもたらす。

【 0 0 6 0 】

“経皮”移行により、被投与者は経皮 (t r a n s d e r m a l) (又は“経皮” (p e r c u t a n e o u s)) 及び経粘膜投与を勘定に入れること、すなわち、皮膚又は粘膜組織を経由して又血液流中へ薬剤を透過させることによる移行を意図している。

【 0 0 6 1 】

ここで用いられる“キャリアー”又は“ビヒクル”は、経皮薬剤投与に適したキャリアー材料に言及し、それには本技術で公知の材料、すなわち、いずれかの液状物、ゲル、溶媒、液状希釈剤、可溶化剤、又は類似物が含まれる。その類似物は無毒であり、有害な方法でその組成物中の他の成分と相互作用しない。ここで用いられる適正なビヒクルの例には水、アルコール、ポリアルコール、及びグリコールが含まれる。

【 0 0 6 2 】

ここで用いられる“薬理活性剤”又は“薬剤”という用語は、所望の系統的効果を誘発する経皮又は経粘膜投与に適したいずれかの化学材料又は化合物を意味する。

【 0 0 6 3 】

“管理された”という用語は薬理活性剤を投与する、ある種のルートに普通に存在するピーク又は谷を減少させ又は最小化することを意味する。

【 0 0 6 4 】

“持続された”という用語は安定した状態の血漿水準が長く維持されていることを意味する。

【 0 0 6 5 】

薬理活性剤の“治療上有効な”量という用語は、所望の治療効果を提供し、高い又は低い血漿水準を回避し、それ故に治療期間内に活性剤の血漿水準が得られる化合物の十分な量を意味している。

【 0 0 6 6 】

[実施例]

本発明及びその利点を更に例示すれば、以下の特定の例が付与される。ここで開示された例は単なる例示であり、本発明を少しも限定するものではない。

【 0 0 6 7 】

例はすべて基本的に以下のように調製される：水相（水中でのカルボマーの分散状態）及びアルコール相（活性剤、ラウリル・アルコール、ジエチレン・グリコール・モノメチル・エーテル（トランスカトル P）、及びエチル・アルコール、又は本処方に従ったそのうちのいくつかを含む溶液）がそれぞれ調製された。プロピレン・グリコール及びジソジウム E D T A は、カルボマーの分散後、その水相に添加された。最後に、水相及びアルコール相が混合され、トリエタノールアミンが添加され、カルボマーが中和され、ゲルが形成された。除去すべきものはヒドロキシプロピル・セルロースを含むゲルであり、成分の残分を含むヒドロアルコール性 (h y d r o a l c o h o l i c) 溶液中にヒドロキシプロピル・セルロースを分散して製造する。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 8 】

その溶液は、添加剤の残分中に活性剤を溶解させ、全分解するまで振り混ぜることにより調製する。

【 0 0 6 9 】

例中において用いられ又は表中もしくは図中において言及される様様な処方に含まれる活性物質は、以下の表の頭文字により定義される：

L N E g = レヴォノルゲストレル + エストラジオール・ゲル

T g = テストステロン・ゲル

N E g = ノレチンドロン・アセテート + エストラジオール・ゲル

P g = プロゲステロン・ゲル

E E L N g = エチニル・エストラジオール + レヴォノルゲストレル・ゲル

A l g = アルブラゾラム・ゲル

T 4 s = L - チロキシシン溶液

T 4 g = L - チロキシシン・ゲル

A l p s = アルブラゾラム溶液

T E g = テストステロン + エストラジオール・ゲル

A m s = アムロジピン溶液

A m B s s = アムロジピン・ベシレート溶液

次いで、同一の活性薬剤（類）及び同一の調合薬形態を具備する様様な処方を表わす多くのものがその頭文字に続く。

【 0 0 7 0 】

実施例 1 (T g 0 1 7 - 0 4)

テストステロン 1 . 2 5 % w / w、ラウリル・アルコール 2 . 0 0 % w / w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル（トランスカトル P）4 . 9 9 % w / w、プロピレン・グリコール 6 . 0 0 % w / w、エチル・アルコール 4 2 . 1 0 % w / w、蒸留水 4 2 . 0 1 % w / w、カルボマー（カルボボル 9 8 0 N F）1 . 2 1 % w / w、トリエタノールアミン 0 . 3 8 % w / w、ジソジウム E D T A 0 . 0 6 % w / w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【 0 0 7 1 】

実施例 2 (T g 0 2 8 - 0 1)

テストステロン 1 . 2 5 % w / w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル（トランスカトル P）5 . 0 0 % w / w、プロピレン・グリコール 5 . 9 5 % w / w、エチル・アルコール 4 3 . 0 9 % w / w、蒸留水 4 3 . 0 7 % w / w、カルボマー（カルボボル 9 8 0 N F）1 . 2 0 % w / w、トリエタノールアミン 0 . 3 8 % w / w、ジソジウム E D T A 0 . 0 5 9 % w / w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【 0 0 7 2 】

実施例 3 (T g 0 2 9 - 0 1)

テストステロン 1 . 2 5 % w / w、ラウリル・アルコール 2 . 0 1 % w / w、プロピレン・グリコール 6 . 0 5 % w / w、エチル・アルコール 4 4 . 5 3 % w / w、蒸留水 4 4 . 5 8 % w / w、カルボマー（カルボボル 9 8 0 N F）1 . 2 3 % w / w、トリエタノールアミン 0 . 3 8 % w / w、ジソジウム E D T A 0 . 0 6 0 % w / w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【 0 0 7 3 】

実施例 4 (T g 0 1 4 - 0 1)

テストステロン 2 . 5 0 % w / w、ラウリル・アルコール 2 . 0 2 % w / w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル（トランスカトル）5 . 0 0 % w / w、プロピレン・グリコール 6 . 0 2 % w / w、エチル・アルコール 4 5 . 5 7 % w / w、蒸留水 3 7 . 2 9 % w / w、カルボマー（カルボボル 9 8 0 N F）1 . 2 0 % w / w、トリエタノールアミン 0 . 3 5 % w / w、ジソジウム E D T A 0 . 0 6 % w / w から構成されるゲルが、

10

20

30

40

50

ここで記述された製造技術に従って調製された。

【0074】

実施例5 (Tg 018 - 01)

テストステロン 3.50% w/w、ラウリル・アルコール 2.00% w/w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル (トランスカトル) 5.01% w/w、プロピレン・グリコール 5.93% w/w、エチル・アルコール 49.22% w/w、蒸留水 32.73% w/w、カルボマー (カルボポル 980 NF) 1.20% w/w、トリエタノールアミン 0.35% w/w、ジソジウム EDTA 0.06% w/w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【0075】

実施例6 (Tg 019 - 01)

テストステロン 0.60% w/w、ラウリル・アルコール 2.00% w/w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル (トランスカトル) 5.02% w/w、プロピレン・グリコール 5.94% w/w、エチル・アルコール 42.41% w/w、蒸留水 42.41% w/w、カルボマー (カルボポル 980 NF) 1.20% w/w、トリエタノールアミン 0.36% w/w、ジソジウム EDTA 0.06% w/w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【0076】

実施例7 (Tg 020 - 01)

テストステロン 0.30% w/w、ラウリル・アルコール 2.00% w/w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル (トランスカトル) 4.96% w/w、プロピレン・グリコール 5.95% w/w、エチル・アルコール 42.64% w/w、蒸留水 42.52% w/w、カルボマー (カルボポル 980 NF) 1.20% w/w、トリエタノールアミン 0.36% w/w、ジソジウム EDTA 0.06% w/w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【0077】

実施例8 (Tg 021 - 01)

テストステロン 1.25% w/w、ラウリル・アルコール 2.11% w/w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル (トランスカトル) 5.07% w/w、プロピレン・グリコール 6.01% w/w、エチル・アルコール 46.19% w/w、蒸留水 37.78% w/w、カルボマー (カルボポル 980 NF) 1.20% w/w、トリエタノールアミン 0.33% w/w、ジソジウム EDTA 0.06% w/w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【0078】

実施例9 (Tg 030 - 01)

テストステロン 1.25% w/w、プロピレン・グリコール 5.95% w/w、エチル・アルコール 46.46% w/w、蒸留水 45.67% w/w、カルボマー (カルボポル 980 NF) 1.21% w/w、トリエタノールアミン 0.39% w/w、ジソジウム EDTA 0.06% w/w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【0079】

実施例10 (Tg 035 - 02)

テストステロン 1.25% w/w、ラウリル・アルコール 2.02% w/w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル (トランスカトル P) 5.01% w/w、プロピレン・グリコール 6.00% w/w、エチル・アルコール 46.25% w/w、蒸留水 37.91% w/w、カルボマー (カルボポル 980 NF) 1.21% w/w、トリエタノールアミン 0.35% w/w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【0080】

実施例11 (Tg 036 - 01)

10

20

30

40

50

テストステロン 2 . 5 0 % w / w、ラウリル・アルコール 2 . 0 0 % w / w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル（トランスカトル P）5 . 0 0 % w / w、プロピレン・グリコール 6 . 0 0 % w / w、エチル・アルコール 4 7 . 2 7 % w / w、蒸留水 3 5 . 6 7 % w / w、カルボマー（カルボポル 9 8 0 N F）1 . 2 0 % w / w、トリエタノールアミン 0 . 3 5 % w / w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【 0 0 8 1 】

実施例 1 2（T g 0 3 7 - 0 1）

テストステロン 1 . 2 5 % w / w、ラウリル・アルコール 2 . 0 0 % w / w、プロピレン・グリコール 5 . 9 9 % w / w、エチル・アルコール 4 9 . 0 0 % w / w、蒸留水 4 0 . 1 9 % w / w、カルボマー（カルボポル 9 8 0 N F）1 . 2 1 % w / w、トリエタノールアミン 0 . 3 5 % w / w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

10

【 0 0 8 2 】

実施例 1 3（T g 0 3 8 - 0 1）

テストステロン 1 . 2 5 % w / w、ラウリル・アルコール 1 . 9 9 % w / w、オレイル・アルコール 1 . 5 0 % w / w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル（トランスカトル P）5 . 0 0 % w / w、プロピレン・グリコール 6 . 0 2 % w / w、エチル・アルコール 4 5 . 4 2 % w / w、蒸留水 3 7 . 2 3 % w / w、カルボマー（カルボポル 9 8 0 N F）1 . 2 0 % w / w、トリエタノールアミン 0 . 3 6 % w / w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

20

【 0 0 8 3 】

実施例 1 4（T g 0 3 9 - 0 1）

テストステロン 1 . 2 5 % w / w、ラウリル・アルコール 1 . 0 1 % w / w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル（トランスカトル P）5 . 0 1 % w / w、プロピレン・グリコール 6 . 0 0 % w / w、エチル・アルコール 4 4 . 2 4 % w / w、蒸留水 4 0 . 9 3 % w / w、カルボマー（カルボポル 9 8 0 N F）1 . 2 1 % w / w、トリエタノールアミン 0 . 3 5 % w / w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【 0 0 8 4 】

実施例 1 5（T g 0 4 0 - 0 1）

テストステロン 2 . 5 0 % w / w、ラウリル・アルコール 1 . 0 0 % w / w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル（トランスカトル P）5 . 0 2 % w / w、プロピレン・グリコール 5 . 9 9 % w / w、エチル・アルコール 4 6 . 0 2 % w / w、蒸留水 3 7 . 9 2 % w / w、カルボマー（カルボポル 9 8 0 N F）1 . 2 0 % w / w、トリエタノールアミン 0 . 3 5 % w / w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

30

【 0 0 8 5 】

実施例 1 6（T E g 0 0 2 - 0 1）

テストステロン 0 . 1 8 3 % w / w、1 7 - エストラジオール 0 . 0 6 0 % w / w、ラウリル・アルコール 1 . 9 9 % w / w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル（トランスカトル）5 . 1 0 % w / w、プロピレン・グリコール 6 . 0 9 % w / w、エチル・アルコール 4 5 . 0 0 % w / w、蒸留水 3 9 . 9 6 % w / w、カルボマー（カルボポル 9 8 0 N F）1 . 2 1 % w / w、トリエタノールアミン 0 . 3 5 % w / w、ジソジウム E D T A 0 . 0 6 % w / w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

40

【 0 0 8 6 】

実施例 1 7（T E g 0 0 5 - 0 1）

テストステロン 0 . 6 0 % w / w、1 7 - エストラジオール 0 . 0 6 2 % w / w、ラウリル・アルコール 2 . 0 1 % w / w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル（

50

トランスカトル) 5.13% w/w、プロピレン・グリコール 5.99% w/w、エチル・アルコール 46.54% w/w、蒸留水 38.08% w/w、カルボマー (カルボボル 980NF) 1.20% w/w、トリエタノールアミン 0.34% w/w、ジソジウム EDTA 0.06% w/w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【0087】

実施例 18 (TEg 006 - 01)

テストステロン 0.20% w/w、17 - エストラジオール 0.06% w/w、ラウリル・アルコール 2.00% w/w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル (トランスカトル) 5.00% w/w、プロピレン・グリコール 5.99% w/w、エチル・アルコール 45.11% w/w、蒸留水 40.03% w/w、カルボマー (カルボボル 980NF) 1.20% w/w、トリエタノールアミン 0.35% w/w、ジソジウム EDTA 0.06% w/w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

10

【0088】

実施例 19 (TEg 008 - 01)

テストステロン 0.10% w/w、17 - エストラジオール 0.06% w/w、ラウリル・アルコール 2.00% w/w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル (トランスカトル) 5.00% w/w、プロピレン・グリコール 6.00% w/w、エチル・アルコール 45.16% w/w、蒸留水 40.07% w/w、カルボマー (カルボボル 980NF) 1.20% w/w、トリエタノールアミン 0.35% w/w、ジソジウム EDTA 0.06% w/w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

20

【0089】

実施例 20 (TEg 009 - 01)

テストステロン 0.06% w/w、17 - エストラジオール 0.058% w/w、ラウリル・アルコール 2.00% w/w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル (トランスカトル P) 5.00% w/w、プロピレン・グリコール 6.00% w/w、エチル・アルコール 45.18% w/w、蒸留水 40.09% w/w、カルボマー (カルボボル 980NF) 1.20% w/w、トリエタノールアミン 0.35% w/w、ジソジウム EDTA 0.06% w/w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

30

【0090】

実施例 21 (EELNg 001 - 01)

エチニル・エストラジオール 0.060% w/w、レヴォノルゲストレル 0.089% w/w、ラウリル・アルコール 1.99% w/w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル (トランスカトル) 4.98% w/w、プロピレン・グリコール 6.13% w/w、エチル・アルコール 45.20% w/w、蒸留水 39.94% w/w、カルボマー (カルボボル 980NF) 1.21% w/w、トリエタノールアミン 0.34% w/w、ジソジウム EDTA 0.06% w/w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

40

【0091】

実施例 22 (EELNg 002 - 01)

エチニル・エストラジオール 0.090% w/w、レヴォノルゲストレル 0.090% w/w、ラウリル・アルコール 2.02% w/w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル (トランスカトル) 5.00% w/w、プロピレン・グリコール 6.00% w/w、エチル・アルコール 45.13% w/w、蒸留水 40.06% w/w、カルボマー (カルボボル 980NF) 1.20% w/w、トリエタノールアミン 0.34% w/w、ジソジウム EDTA 0.06% w/w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

50

【 0 0 9 2 】

実施例 2 3 (A 1 g 0 0 4 - 0 2)

アルブラゾラム 1 . 0 0 % w / w、ラウリル・アルコール 2 . 0 8 % w / w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル (トランスカトル) 5 . 0 1 % w / w、プロピレン・グリコール 6 . 1 2 % w / w、エチル・アルコール 4 4 . 6 5 % w / w、蒸留水 3 9 . 5 8 % w / w、カルボマー (カルボポル 9 8 0 N F) 1 . 2 0 % w / w、トリエタノールアミン 0 . 3 6 % w / w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【 0 0 9 3 】

実施例 2 4 (A 1 g 0 0 5 - 0 1)

アルブラゾラム 1 . 8 0 % w / w、ラウリル・アルコール 1 . 9 9 % w / w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル (トランスカトル) 5 . 0 0 % w / w、プロピレン・グリコール 6 . 1 1 % w / w、エチル・アルコール 4 4 . 3 2 % w / w、蒸留水 3 9 . 2 5 % w / w、カルボマー (カルボポル 9 8 0 N F) 1 . 2 0 % w / w、トリエタノールアミン 0 . 3 4 % w / w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【 0 0 9 4 】

実施例 2 5 (A 1 g 0 0 6 - 0 1)

アルブラゾラム 1 . 0 0 % w / w、オレイン酸 1 . 0 1 % w / w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル (トランスカトル) 5 . 0 0 % w / w、プロピレン・グリコール 5 . 9 9 % w / w、エチル・アルコール 4 5 . 3 0 % w / w、蒸留水 4 0 . 0 9 % w / w、カルボマー (カルボポル 9 8 0 N F) 1 . 2 6 % w / w、トリエタノールアミン 0 . 3 5 % w / w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【 0 0 9 5 】

実施例 2 6 (A 1 g 0 0 7 - 0 1)

アルブラゾラム 1 . 8 0 % w / w、ラウリル・アルコール 2 . 0 3 % w / w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル (トランスカトル) 5 . 0 3 % w / w、プロピレン・グリコール 6 . 0 0 % w / w、エチル・アルコール 4 6 . 8 1 % w / w、蒸留水 3 6 . 7 7 % w / w、カルボマー (カルボポル 9 8 0 N F) 1 . 2 1 % w / w、トリエタノールアミン 0 . 3 6 % w / w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【 0 0 9 6 】

実施例 2 7 (A 1 g 0 0 8 - 0 1)

アルブラゾラム 0 . 5 0 % w / w、ラウリル・アルコール 1 . 9 9 % w / w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル (トランスカトル P) 2 1 . 9 4 % w / w、プロピレン・グリコール 1 1 . 0 4 % w / w、ソルトル 1 1 . 0 1 % w / w、ルトロル F 1 2 7 7 . 0 0 % w / w、ルトロル F 6 8 3 . 0 0 % w / w、蒸留水 4 2 . 2 3 % w / w、ノヴェオン A A - 1 1 . 0 1 % w / w、トリエタノールアミン 0 . 3 0 % w / w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【 0 0 9 7 】

実施例 2 8 (A 1 g 0 0 9 - 0 1)

アルブラゾラム 0 . 5 0 % w / w、ラウリル・アルコール 2 . 0 1 % w / w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル (トランスカトル P) 1 3 . 5 2 % w / w、プロピレン・グリコール 1 3 . 5 2 % w / w、ルトロル F 1 2 7 6 . 9 9 % w / w、ルトロル F 6 8 3 . 0 0 % w / w、エチル・アルコール 2 5 . 1 3 % w / w、蒸留水 3 3 . 9 7 % w / w、ノヴェオン A A - 1 1 . 0 1 % w / w、トリエタノールアミン 0 . 3 0 % w / w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【 0 0 9 8 】

実施例 2 9 (A 1 g 0 1 0 - 0 1)

アルブラゾラム 0 . 5 0 % w / w、プロピレン・グリコール 1 5 . 1 6 % w / w、ルトロ

10

20

30

40

50

ル F 1 2 7 7 . 0 0 % w / w、ルトロル F 6 8 3 . 0 0 % w / w、ソルトル H S 1 5 1 5 . 1 7 % w / w、蒸留水 5 7 . 9 0 % w / w、ノヴェオン A A - 1 0 . 9 9 % w / w、トリエタノールアミン 0 . 3 0 % w / w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【 0 0 9 9 】

実施例 3 0 (A l g 0 1 6 - 0 1)

アルブラゾラム 1 . 0 0 % w / w、ラウリル・アルコール 1 . 0 1 % w / w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル (トランスカトル P) 5 . 0 1 % w / w、プロピレン・グリコール 6 . 0 2 % w / w、エチル・アルコール 4 5 . 2 8 % w / w、蒸留水 4 0 . 1 3 % w / w、カルボマー (カルボポル 9 8 0 N F) 1 . 2 0 % w / w、トリエタノールアミン 0 . 3 5 % w / w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

10

【 0 1 0 0 】

実施例 3 1 (T 4 s 0 0 5 - 0 2)

L - チロキシリン Na 塩 0 . 4 0 % w / w、ラウリル・アルコール 1 . 9 7 % w / w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル (トランスカトル P) 5 . 0 3 % w / w、プロピレン・グリコール 6 . 0 4 % w / w、エチル・アルコール 4 5 . 9 2 % w / w、蒸留水 4 0 . 6 4 % w / w から構成される透明な溶液が調製された。

【 0 1 0 1 】

実施例 3 2 (T 4 s 0 0 6 - 0 1)

L - チロキシリン Na 塩 0 . 4 0 % w / w、プロピレン・グリコール 5 . 9 4 % w / w、エチル・アルコール 4 9 . 6 8 % w / w、蒸留水 4 3 . 9 8 % w / w から構成される透明な溶液が調製された。

20

【 0 1 0 2 】

実施例 3 3 (T 4 g 0 0 5 - 0 1)

L - チロキシリン Na 塩 0 . 4 1 % w / w、ラウリル・アルコール 2 . 0 6 % w / w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル (トランスカトル P) 5 . 1 3 % w / w、プロピレン・グリコール 6 . 1 0 % w / w、エチル・アルコール 4 5 . 8 1 % w / w、蒸留水 3 5 . 5 8 % w / w、ヒドロキシプロピル・セルロース 1 . 9 0 % w / w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

30

【 0 1 0 3 】

実施例 3 4 (N E g 0 9 8 - 0 5)

1 7 - エストラジオール 0 . 0 6 0 % w / w、ノレチンドロン・アセテート 1 . 2 0 % w / w、ラウリル・アルコール 2 . 0 0 % w / w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル (トランスカトル P) 5 . 0 0 % w / w、プロピレン・グリコール 6 . 0 0 % w / w、エチル・アルコール 4 4 . 5 7 % w / w、蒸留水 3 9 . 5 5 % w / w、カルボマー (カルボポル 9 8 0 N F) 1 . 2 1 % w / w、トリエタノールアミン 0 . 3 5 % w / w、ジソジウム EDTA 0 . 0 6 0 % w / w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【 0 1 0 4 】

実施例 3 5 (N E g 0 9 8 - 0 6)

1 7 - エストラジオール 0 . 0 6 0 % w / w、ノレチンドロン・アセテート 1 . 2 0 % w / w、ラウリル・アルコール 2 . 0 0 % w / w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル (トランスカトル P) 5 . 0 0 % w / w、プロピレン・グリコール 5 . 9 7 % w / w、エチル・アルコール 4 4 . 5 8 % w / w、蒸留水 3 9 . 5 7 % w / w、カルボマー (カルボポル 9 8 0 N F) 1 . 2 0 % w / w、トリエタノールアミン 0 . 3 5 % w / w、ジソジウム EDTA 0 . 0 6 1 % w / w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

40

【 0 1 0 5 】

実施例 3 6 (A m s 0 0 1 - 0 1)

50

アムロジピン・ベース（基体、base）1.00% w/w、プロピレン・グリコール 99.00% w/w から構成される溶液が、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【0106】

実施例 37 (AmBss001-01)

アムロジピン・ベシレート 1.00% w/w、プロピレン・グリコール 99.00% w/w から構成される溶液が、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【0107】

実施例 38 (AmS002-01)

アムロジピン・ベース 1.00% w/w、ラウリル・アルコール 2.06% w/w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル（トランスカトル P）5.15% w/w、プロピレン・グリコール 91.79% w/w から構成される溶液が、ここで記述された製造技術に従って調製された。

10

【0108】

実施例 39 (AmBss002-01)

アムロジピン・ベシレード 1.00% w/w、ラウリル・アルコール 2.07% w/w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル（トランスカトル P）5.15% w/w、プロピレン・グリコール 91.78% w/w から構成される溶液が、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【0109】

実施例 40 (Pg001-01)

プロゲステロン 1.00% w/w、ラウリル・アルコール 2.00% w/w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル（トランスカトル P）5.02% w/w、プロピレン・グリコール 6.01% w/w、エチル・アルコール 44.78% w/w、蒸留水 39.77% w/w、カルボマー（カルボポール 980 NF）1.21% w/w、トリエタノールアミン 0.38% w/w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

20

【0110】

実施例 41 (Pg002-01)

プロゲステロン 2.00% w/w、ラウリル・アルコール 2.01% w/w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル（トランスカトル P）5.00% w/w、プロピレン・グリコール 6.02% w/w、エチル・アルコール 44.18% w/w、蒸留水 39.21% w/w、カルボマー（カルボポール 980 NF）1.20% w/w、トリエタノールアミン 0.39% w/w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

30

【0111】

実施例 42 (LNEg011-01)

レヴォノルゲストレル 0.05% w/w、17 - エストラジオール 0.100% w/w、ラウリル・アルコール 2.00% w/w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル（トランスカトル P）5.00% w/w、プロピレン・グリコール 6.01% w/w、エチル・アルコール 45.18% w/w、蒸留水 40.05% w/w、カルボマー（カルボポール 980 NF）1.20% w/w、トリエタノールアミン 0.35% w/w、ジソジウム EDTA 0.06% w/w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

40

【0112】

実施例 43 (LNEg002-01)

レヴォノルゲストレル 0.090% w/w、17 - エストラジオール 0.060% w/w、ラウリル・アルコール 2.00% w/w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル（トランスカトル）5.00% w/w、プロピレン・グリコール 6.00% w/w、エチル・アルコール 45.18% w/w、蒸留水 40.07% w/w、カルボマー（カ

50

ルボボル 980NF) 1.20% w/w、トリエタノールアミン 0.35% w/w、ジソジウム EDTA 0.06% w/w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【0113】

実施例 44 (LNE g 003 - 01)

レヴォノルゲストレル 0.030% w/w、17 - エストラジオール 0.061% w/w、ラウリル・アルコール 2.01% w/w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル (トランスカトル) 4.98% w/w、プロピレン・グリコール 5.95% w/w、エチル・アルコール 45.30% w/w、蒸留水 40.03% w/w、カルボマー (カルボボル 980NF) 1.22% w/w、トリエタノールアミン 0.36% w/w、ジソジウム EDTA 0.06% w/w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

10

【0114】

実施例 45 (LNE g 012 - 01)

レヴォノルゲストレル 0.090% w/w、17 - エストラジオール 0.060% w/w、ラウリル・アルコール 2.02% w/w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル (トランスカトル) 5.00% w/w、プロピレン・グリコール 6.01% w/w、エチル・アルコール 45.20% w/w、蒸留水 40.07% w/w、カルボマー (カルボボル 980NF) 1.20% w/w、トリエタノールアミン 0.35% w/w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

20

【0115】

実施例 46 (LNE g 015 - 01)

レヴォノルゲストレル 0.090% w/w、17 - エストラジオール 0.061% w/w、プロピレン・グリコール 6.03% w/w、エチル・アルコール 48.82% w/w、蒸留水 43.42% w/w、カルボマー (カルボボル 980NF) 1.20% w/w、トリエタノールアミン 0.36% w/w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【0116】

実施例 47 (LNE g 013 - 01)

レヴォノルゲストレル 0.091% w/w、17 - エストラジオール 0.100% w/w、ラウリル・アルコール 2.00% w/w、ジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテル (トランスカトル) 5.00% w/w、プロピレン・グリコール 6.00% w/w、エチル・アルコール 45.16% w/w、蒸留水 40.07% w/w、カルボマー (カルボボル 980NF) 1.20% w/w、トリエタノールアミン 0.36% w/w から構成されるゲルが、ここで記述された製造技術に従って調製された。

30

【0117】

実施例 48 (Alps 001)

アルブラゾラム 1.09% w/w、プロピレン・グリコール 98.91% w/w から構成される溶液が、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【0118】

実施例 49 (Alps 002)

アルブラゾラム 1.06% w/w、ラウリン酸 0.99% w/w、プロピレン・グリコール 97.95% w/w から構成される溶液が、ここで記述された製造技術に従って調製された。

40

【0119】

実施例 50 (Alps 003)

アルブラゾラム 0.98% w/w、オレイン酸 1.59% w/w、プロピレン・グリコール 97.44% w/w から構成される溶液が、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【0120】

50

実施例 5 1 (A l p s 0 0 4)

アルブラゾラム 1 . 0 2 % w / w、オレイル・アルコール 1 . 1 1 % w / w、プロピレン・グリコール 9 7 . 8 9 % w / w から構成される溶液が、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【 0 1 2 1 】

実施例 5 2 (A l p s 0 0 9)

アルブラゾラム 1 . 0 0 % w / w、ラウリル・アルコール 1 . 0 1 % w / w、プロピレン・グリコール 9 7 . 9 9 % w / w から構成される溶液が、ここで記述された製造技術に従って調製された。

【 0 1 2 2 】

生体外薬剤透過研究及び生体内生体利用性研究

テンジクネズミの腹部皮膚を経由する生体外薬剤透過実験は、図 1 (フランツ鉛直拡散セル) に概要を示した拡散室を用いて行った。

【 0 1 2 3 】

メスのテンジクネズミ (8 月 ~ 1 6 月の年齢) を頸部脱臼により殺す 7 2 時間前に、その腹部皮膚の体毛をそり落とした。病変のない動物のみを用いた。腹部皮膚の全厚みの断片が外科的に切除され、表面積 1 . 7 7 s q c m の鉛直拡散セルのセクション間に搭載された。その表皮は上向きとした。これまでに例示された所与の量 (1 0、2 5、5 0 又は 4 0 0 m g 又は 2、3 m l) の経皮デバイスが表皮上に適用され、一方、皮膚層は、P B S (リン酸緩衝生理食塩水) の存在下に又は不存在に、p H 7 . 4 にて、レセプター溶液 : 2 . 0 % w / w ポリオキシエチレン 2 0 オレイル・エーテル (オレス 2 0)、と接触した。レセプター室は 3 5 に維持され、又、その研究は、閉塞条件下、又は非閉塞条件下に攪拌速度 6 0 0 r p m で実施された。所与の時間において、サンプルがレセプター溶液から取り出され、又、レセプター室は直ちに新鮮な溶液で再度満たされた。サンプルは全て高速液体クロマトグラフィー (H P L C) を用いて分析された。

【 0 1 2 4 】

フラックスの定量 : 経皮フラックス (m c g / s q c m / h) は、単位時間当たり皮膚を経由して透過する薬剤 (類) の累積量の図表における定常状態のスロープから定量した。定常状態が確立した後、図表の線形部分が用いられ、そのスロープからフラックスが計算された。

【 0 1 2 5 】

本発明がここで開示するものを適用する透過パフォーマンスにおける改良を示すために、革新的手段を用いる例の生体外透過研究を、本発明を用いずに (透過促進剤を用いることなく) なされた例と比較した。

【 0 1 2 6 】

本発明がここで開示するものを適用して得られた結果を実証することは一つの目的である。生体外薬剤透過研究において本発明によりここで特許請求する例が本発明を用いることなく (透過促進剤を添加せずに) なされた例と比較された。同様に、例示された群のいくつかの活性薬剤を用いて、比較生成物、コムビ・ゲル^{T M} N E T A (エストラジオール + ノレチンドロン・アセテート) に対する比較生体外透過研究がなされた。かかる生成物は広範囲にわたっていくつかのヒト薬物動態研究において試験された (P r o c e e d . I n t ' l S y m p . C o n t r o l . R e l . B i o a c t . M a t e r . , 2 5 , C R S , I n c . p o s t e r # 5 5 1 3 , 5 5 1 4 a n d P r o c e e d . I n t ' l S y m p . C o n t r o l . R e l . B i o a c t . M a t e r . , 2 6 , C R S , I n c . p o s t e r # 5 1 6 0) 。それ故に比較生体外結果は、他の活性薬剤のための生体外血漿水準プロフィールを一貫して予測することを可能にする。更に、予備的な生体利用性は、本発明を含むいくつかの処方求めて実施された。コムビ・ゲル^{T M} はここで特許請求された発明から構成される登録商標であり、そのものは浸透促進剤の組み合わせを意味する。

【 0 1 2 7 】

10

20

30

40

50

本発明がここで記述するものを更に例示すれば、活性薬剤の群における区分けを行い、どの事例においても、本発明をサポートする、最も関連のある生体外及び生体内結果を記述した。表や図は、更に、生体外研究プロトコルにおいて得られた結果を例示し、又、得られた対応結果が開示されている。

【0128】

グループA：ホルモン

1) コムビ・ゲル^{T M} L N + E 2 :

A) 我々の発明(コムビ・ゲル^{T M} L N + E 2)を含むE 2 + L Nゲルに対して、本発明の手段を用いないE 2 + L Nヒドロアルコール性ゲルを比較する生体外浸透研究

研究条件：フランチ鉛直拡散セル(ハンソン開発株式会社(Hanson Research Inc.))；予め体毛をそり落としたテンジクネズミの腹部皮膚を実験モデルとして用いた。そのレセプター溶液は2% w/wポリオキシエチレン20オレイル・エーテル(オレス20)、PBS 10 mM、pH 7.4であった。実験は非閉塞条件下、35、600 rpmの攪拌速度で行った。本研究の開始に先立ち、皮膚の断片を透過セルに搭載し、レセプター溶液との接触下35に維持した。指示された時間毎に皮膚の上に各処方方を50 mg 載せ、その後、1 ml のレセプター溶液を取り出し、レセプター室は直ちに新鮮な溶液で再度満たされた。

【0129】

【表2】

表1

エストラジオールの生体外フラックス

(12時間及び24時間における透過薬剤の蓄積量のスロープ)

平均 ± S. D.

生体外フラックス ($\mu\text{g}/\text{h} \cdot \text{cm}^2$)	
エストラジオール	
実施例45 (LNEg 012-01) (*)	実施例46 (LNEg 015-01) (**)
0.31±0.04	0.10±0.03

(*) 0.06% w/w の17βエストラジオール；0.09% w/w の

レヴォノルゲストレル；透過促進システムを用いること

【0130】

【表3】

10

20

30

表 2

エストラジオール生体外透過

時間 (h)	エストラジオール蓄積量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) 平均 \pm S. D.	
	実施例 4 5 (LNE g 0 1 2)	実施例 4 6 (LNE g 0 1 5)
0	0	0
1 2	4. 4 2 \pm 0. 9 8	3. 1 4 \pm 0. 5 6
1 8	6. 3 1 \pm 0. 9 8	3. 8 6 \pm 0. 2 8
2 4	8. 1 3 \pm 1. 1 4	4. 2 9 \pm 0. 8 7

10

(**) 0. 0 6 %w/wの17 β エストラジオール；0. 0 9 %w/wの
レヴォノルゲストレル；透過促進システムを用いないこと

【 0 1 3 1 】

【 表 4 】

表 3

20

レヴォノルゲストレルの生体外フラックス

(1 2 時間及び2 4 時間における透過薬剤の蓄積量のスロープ)

平均 \pm S. D.

生体外フラックス ($\mu\text{g}/\text{h} \cdot \text{cm}^2$)	
実施例 4 5 (LNE g 0 1 2 - 0 1) (*)	実施例 4 6 (LNE g 0 1 5 - 0 1) (**)
0. 2 6 \pm 0. 1 0	0. 1 4 \pm 0. 0 7

30

(*) 0. 0 6 %w/wの17 β エストラジオール；0. 0 9 %w/wの
レヴォノルゲストレル；透過促進システムを用いること

(**) 0. 0 6 %w/wの17 β エストラジオール；0. 0 9 %w/wの
レヴォノルゲストレル；透過促進システムを用いないこと

【 0 1 3 2 】

【 表 5 】

表 4

レヴォノルゲストレル生体外透過

時間 (h)	レヴォノルゲストレル蓄積量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)、平均 \pm S. D.	
	実施例 4 5 (LNE g 0 1 2)	実施例 4 6 (LNE g 0 1 5)
0	0	0
1 2	7. 1 0 \pm 2. 8 1	5. 1 9 \pm 1. 2 9
1 8	8. 4 9 \pm 2. 1 1	5. 8 5 \pm 0. 6 0
2 4	1 0. 1 7 \pm 2. 4 2	6. 8 2 \pm 1. 2 2

10

本発明が処方中に（約 2 倍又は 3 倍高濃度で）存在する場合、2 つの活性剤の透過蓄積量において増加が認められることをこれらの結果は示している。更に、より多くの持続的フラックスの薬剤がこの場合の E 2 について観察される。これまでに開示されたように、この挙動は本発明の透過促進剤の相乗作用的組み合わせに原因があるとされている。

【 0 1 3 3 】

次に、仮に 2 つの活性剤の治療上有効な及び持続的血漿水準が達成されとした場合、さらに確証を得るために予備的な生体利用性研究が実施された。

20

B) コムビ・ゲル^{T M} - L N の生体利用性研究（実験プロトコル E C 0 0 6 ）

目的

本研究の目的は、6 名の健康な閉経期後の女子ボランティアについて、最適化されたコムビ・ゲル（登録商標）- L N に由来する E 2 及び L N の生体利用性を評価することであった。

【 0 1 3 4 】

研究目標設計

- 開標識 (o p e n l a b e l e d)、生体利用性研究
- 研究薬剤：E 2 及び L N
- 開発生成物：コムビ・ゲル^{T M} - L N

30

製造元：パーマテック・ラボラトリオス S A

ロット番号：LNE g 0 0 2 - 0 1（実施例 4 3）

調合薬形態：ゲル

- 経路：経皮
- ボランティア：合計 6 名の健康な閉経期後の女子が選ばれた。全ての者がこの研究を最後まで行い分析にまわされた。

【 0 1 3 5 】

- 処理：6 日間、大腿部の外面（4 0 0 s q c m の各大腿上に 1 . 2 5 g）に 1 日当たり 2 . 5 g のコムビ・ゲル^{T M} - L N を一様に適用した。

【 0 1 3 6 】

- 生体サンプリング・スケジュール：静脈血サンプルが、コムビ・ゲル^{T M} - L N の第 1 回目の適用直前（基礎値）、適用後 1 2、2 4、3 6、4 8、6 0、7 2、8 4、9 6、1 0 8、1 2 0、1 3 2、1 6 8 時間後に採取された。

40

【 0 1 3 7 】

- 評価分析法：放射標識免疫定量測定法を用いて E 2 及び L N 漿液水準を評価した。

結果

【 0 1 3 8 】

【 表 6 】

表 5

エストラジオールの血漿水準 (pg/ml)

時間 (h)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	168
平均	14	19	25	27	30	30	26	38	37	36	37	27	21
SEM	5	6	7	9	10	8	6	8	10	10	10	6	9

【 0 1 3 9 】

【 表 7 】

10

20

30

40

表 6

レゾノノルゲストレルの血漿水準 (pg/ml)													
時間 (h)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	168
平均	42	98	96	91	152	174	212	224	252	256	300	286	300
SEM	4	35	20	16	31	31	36	37	37	33	46	36	45

10

20

30

ここで開示された結果は、試験された経皮ゲルをたった 1 日適用するだけで治療上有効な及び持続された血漿水準が 2 つの活性剤で達成されたことを明瞭に実証している。

40

【 0 1 4 0 】

2) コムビ・ゲル^{T M} テストステロン :

A) 我々の発明 (コムビ・ゲル^{T M} テストステロン) : ラウリル・アルコールとジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテルの組み合わせを含むテストステロン・ゲルに対して、ここで開示された発明を含むことなくテストステロン・ヒドロアルコール性ゲルを比較する生体外透過研究。更に 2 つのサンプルが試験された。一つは透過促進剤としてラウリル・アルコールのみを含むもの、及び他の一つはジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテルを含むものとした。全てのサンプルに 1 . 2 5 % w / w のテストステロンが含まれていた。

【 0 1 4 1 】

50

研究条件：フランチ鉛直拡散セル（ハンソン開発株式会社（Hanson Research Inc.））；予め体毛をそり落としたテンジクネズミの腹部皮膚を実験モデルとして用いた。そのレセプター溶液は2% w/w ポリオキシエチレン20オレイル・エーテル（オレス20）、PBS 10 mM、pH 7.4であった。実験は非閉塞条件下、35、600 rpmの攪拌速度で行った。本研究の開始に先立ち、皮膚の断片を透過セルに搭載し、レセプター溶液との接触下35に維持した。指示された時間毎に皮膚の上に各処方方を50 mg 載せ、その後、1 ml のレセプター溶液を取り出し、レセプター室は直ちに新鮮な溶液で再度満たされた。

【0142】

【表8】

表7

テストステロン 生体外フラックス ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$) * 平均 \pm S. D.			
実施例1 (Tg017-04)	実施例2 (Tg028-01)	実施例3 (Tg029-01)	実施例9 (Tg030-01)
3.27 \pm 0.66	1.12 \pm 0.36	2.86 \pm 1.51	0.70 \pm 0.09

* (12時間及び24時間における透過薬剤の蓄積量のスロープ)

実施例1には透過促進システムとしてラウリル・アルコール及びジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテルが含まれる。

実施例2にはジエチレン・グリコール・モノエチル・エーテルだけが含まれる。

実施例3にはラウリル・アルコールだけが含まれる。

実施例9には透過促進剤が含まれない。

【0143】

【表9】

表8

時間 (h)	テストステロン蓄積量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) 平均 \pm S. D.			
	実施例1 (Tg017-04)	実施例2 (Tg028-01)	実施例3 (Tg029-01)	実施例9 (Tg030-01)
0	0	0	0	0
6	19.50 \pm 2.30	10.25 \pm 4.97	28.49 \pm 1.92	3.82 \pm 2.04
12	41.20 \pm 6.77	20.40 \pm 6.75	55.38 \pm 5.34	10.90 \pm 3.22
18	62.84 \pm 11.79	27.84 \pm 8.70	77.31 \pm 14.49	15.83 \pm 2.94
24	80.44 \pm 14.61	33.80 \pm 10.45	89.76 \pm 22.42	19.28 \pm 3.16

B) コムビ・ゲル^{T M} - テストステロンの生体利用性研究 (実験プロトコル EC009) 目的

本研究の目的は、8名の性腺機能が低下したボランティアについて、最適化されたコムビ・ゲル^{T M} テストステロンに由来するテストステロンの生体利用性を評価することであった。

【0144】

研究目標設計

- 開標識 (open labeled)、生体利用性研究
- 研究薬剤：テストステロン
- 開発生成物：コムビ・ゲル^{T M} - テストステロン
- ロット番号：Tg021-02 (実施例8と同一処方)

- 製造元：パーマテック・ラボラトリオス S A

調合薬形態：ゲル、テストステロン 1 . 2 5 % w / w

- 経路：経皮

- ボランテア：性腺機能が低下した 8 名のボランテアを選択した。そのうち 7 名が研究を最後まで行い分析にまわされた。

【 0 1 4 5 】

- 処理：1 2 日間、肩及び腕（各肩及び腕上に 2 . 5 0 g ）に 1 日当たり 5 . 0 g のコムビ・ゲル^{T M} - テストステロンを一様に適用した。

【 0 1 4 6 】

- 生体サンプリング・スケジュール：血液サンプルが 2 4 時間毎に採取された。1 日目と 1 2 日目に圧迫（s t r e s s e d）サンプリングを行った。 10

【 0 1 4 7 】

- 評価分析法：R I A を用いてテストステロン漿液濃度を評価した。

結果

【 0 1 4 8 】

【表 1 0 】

表 9

テストステロンの漿液水準（n g / m l）

時間(h)	0	2 4	1 6 8	1 9 2	2 6 4	2 8 8
平均	1 . 6 8	3 . 3 6	3 . 7 7	4 . 2 0	3 . 6 0	3 . 3 7
SD	1 . 3 0	1 . 6 9	1 . 2 2	2 . 0 2	2 . 0 6	1 . 4 7

20

定常状態は 2 日目に達成された。テストステロンの定常状態は 4 8 時間から 2 8 8 時間まで維持された。この期間内の平均テストステロン漿液水準は 3 . 7 3 + / - 1 . 7 0 n g / m l であった。

【 0 1 4 9 】

【表 1 1 】

表 1 0

7 名の健康なボランテアに対してテストステロンを含む経皮ゲルを

反復投与した後での薬物動態パラメーター（平均値）

AUC（n g * h / m l）	7 9 . 6 + / - 3 3 . 7
Cmax（n g / m l）	6 . 1 + / - 2 . 7
Tmax（h）	1 . 9 + / - 1 . 5
1 日当たりの投薬量（m g）	4 . 3 + / - 1 . 8

研究の最後の 2 4 時間に行われた計算

30

40

3) コムビ・ゲル^{T M} テストステロン / エストラジオール：

A) ここで開示された発明を含むテストステロン + エストラジオール含有コンビネーション・ゲルの実現可能性を更に評価するために、米国特許第 5 , 8 9 1 , 4 6 2 号で開示されたノレチンドロン・アセート + エストラジオール組成物に対してコムビ・ゲル・テストステロン + エストラジオールを比較する生体外透過研究が実施された。

【 0 1 5 0 】

研究条件：フランチ鉛直拡散セル（ハンソン開発株式会社（H a n s o n R e s e a r c h I n c .））；予め体毛をそり落としたテンジクネズミの腹部皮膚を実験モデルとして用いた。そのレセプター溶液は 2 % w / w ポリオキシエチレン 2 0 オレイル・エーテル（オレス 2 0）、P B S 1 0 m M、p H 7 . 4 であった。実験は非閉塞条件下、3 5

50

、600rpmの攪拌速度で行った。本研究の開始に先立ち、皮膚の断片を透過セルに搭載し、そのレセプター溶液との接触下35に維持した。指示された時間毎に皮膚の上に各処方50mg載せ、その後、1mlのレセプター溶液を取り出し、そのレセプター室は直ちに新鮮な溶液で再度満たされた。

【0151】

【表12】

表11

エストラジオールの生体外フラックス

(6時間及び24時間における透過薬剤の蓄積量のスロープ)

平均 ± S. D.

生体外フラックス ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)		
エストラジオール		
実施例34 (N g 0 9 8 - 0 5) (*)	実施例17 (T E g 0 0 5 - 0 1) (*)	実施例16 (T g 0 0 2 - 0 1) (*)
0.27±0.03	0.31±0.01	0.27±0.03

(*) 0.06%w/wの17βエストラジオールを含有すること

10

20

【0152】

【表13】

表12

エストラジオール生体外透過

時間 (h)	蓄積量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) 平均 ± S. D.		
	実施例34 (N E g 0 9 8 - 0 5)	実施例17 (T E g 0 0 5 - 0 1)	実施例16 (T E g 0 0 2 - 0 1)
0	0	0	0
6	1.39±0.36	1.38±0.53	1.80±0.19
12	3.73±0.35	3.71±1.12	4.12±0.23
18	5.57±0.81	5.43±1.30	5.74±0.41
24	7.46±n. a.	7.48±1.26	7.37±0.47

n. a. は利用できないことを意味する。

30

【0153】

【表14】

表 1 3

テストステロンとノレチンドロン・アセテートの生体外フラックス

(6時間及び24時間における透過薬剤の蓄積量のスロープ)

平均 ± S. D.

生体外フラックス ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)		
ノレチンドロン・アセテート	テストステロン	
実施例 3 4 (NEg 0 9 8-0 5) (1)	実施例 1 7 (TEg 0 0 5-0 1) (2)	実施例 1 6 (TEg 0 0 2-0 1) (3)
1. 2 1±0. 1 2	3. 3 5±0. 0 4	0. 6 5±0. 3 4

10

(1) ノレチンドロン・アセテート 1. 2 0 %w/w を含む。

(2) テストステロン 0. 6 0 %w/w を含む。

(3) テストステロン 0. 1 8 %w/w を含む。

【 0 1 5 4 】

【 表 1 5 】

表 1 4

テストステロン及びノレチンドロン・アセテートの生体外透過

20

時間 (h)	蓄積量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) 平均 ± S. D.		
	ノレチンドロン・ アセテート 実施例 3 4 (NEg 0 9 8-0 5)	テストステロン 実施例 1 7 (TEg 0 0 5-0 1)	テストステロン 実施例 1 6 (TEg 0 0 2-0 1)
0	0	0	0
6	7. 3 7±2. 7 6	2 7. 9 6±6. 0 4	1 0. 4 4±0. 4 1
1 2	1 6. 0 0±3. 4 1	4 9. 5 8±7. 5 1	1 7. 3 1±1. 7 3
1 8	2 1. 9 0±3. 6 8	6 7. 2 1±9. 8 7	2 1. 7 5±3. 0 9
2 4	2 5. 5 3±4. 6 9	8 9. 7 7±7. 9 6	2 5. 1 0±5. 8 3

30

テストステロン 0. 6 0 %w/w 及びエストラジオール 0. 0 6 0 %w/w を含む処方 (実施例 1 7) が、予備的な生体利用性研究における評価のために選択された。

【 0 1 5 5 】

B) コムビ・ゲル^{T M} - テストステロン + エストラジオールの生体利用性研究 (実験プロトコル E C 0 1 2)

目的

本研究の目的は、6名の健康な閉経期後の女子ボランティアについて、最適化されたコムビ・ゲル^{T M} テストステロン + エストラジオールに由来するテストステロン + エストラジオールの生体利用性を評価することであった。

40

【 0 1 5 6 】

研究目標設計

- 開標識 (open labeled)、生体利用性研究
- 研究薬剤：テストステロン + エストラジオール
- 開発生成物：コムビ・ゲル^{T M} - テストステロン + エストラジオール
- 製造元：パーマテック・ラボラトリオス S A

ロット番号：TEg 0 0 7 - 0 2、実施例 1 7 (TEg 0 0 5 - 0 1) と同一組成物 (TEg 0 0 5 - 0 1)

50

調合薬形態：ゲル、テストステロン 0.60% w/w + エストラジオール 0.060% w/w

- 経路：経皮

- ボランティア：全体で6名の健康な閉経期後の女子ボランティアを選択した。全ての者が研究を最後まで行い分析にまわされた。

【0157】

- 処理：6日間、肩及び腕（各肩及び腕上に2.50g）に1日当たり5.0gのコムビ・ゲルTM - テストステロン + エストラジオールを一様に適用した。

【0158】

- 生体サンプリング・スケジュール：静脈血サンプルが、第1回目のコムビ・ゲルTM テストE2の適用直前（基礎値）、適用24、48、72、96、120、144、146、150、156、168時間後に採取された。 10

【0159】

- 評価分析法：免疫蛍光法を用いてE2漿液水準が評価され、テストステロン漿液水準が放射標識免疫定量法を用いて評価された。

結果

【0160】

【表16】

表 15

エストラジオールの凝液水準 (p g / m l)

時間 (h)	0	2 4	4 8	7 2	9 6	1 2 0	1 4 4	1 4 6	1 5 0	1 5 6	1 6 8
平均	25.00	144.50	133.41	105.91	168.96	157.87	162.60	133.12	116.25	72.17	155.38
S E M	..	41.59	33.05	16.43	27.80	30.73	43.11	29.13	19.19	16.10	32.47

【 0 1 6 1 】
【 表 1 7 】

表 16

テストステロンの漿液水準 (pg/ml)

時間 (h)	0	24	48	72	96	120	144	146	150	156	168
平均	0.31	2.70	2.32	2.30	2.85	2.80	2.82	3.45	2.88	2.28	2.50
SEM	0.09	0.30	0.17	0.28	0.09	0.18	0.14	0.36	0.27	0.20	0.19

10

20

30

40

50

ここで特許請求された発明手段を用いて、2つの活性剤は持続され、管理された血漿水準を達成した。とはいえ、2つの活性剤の血漿水準は治療上有効な投与量のほぼ上限に近いものである。それ故に、より少ない投薬量又はより低い濃度の活性剤が招来の臨床研究において試験されよう。

【0162】

4) コムビ・ゲル^{T M} レヴォノルゲストレル/エチニル・エストラジオール
 する生体外透過研究が実施された。

【0163】

A) L-ノルゲストレル+エチニル・エストラジオール及びここで開示された発明を含むコンビネーション・ゲルの実現可能性を更に評価するために、米国第特許5,891,462号で既に関示されたコムビ・ゲル・ノレチンドロン・アセテート+エストラジオールに対して2つのコムビ・ゲル・L-ノルゲストレル+エチニル・エストラジオールを(エチニル・エストラジオールの量を変えて)比較する生体外透過研究が実施された。

【0164】

研究条件：フランチ鉛直拡散セル（ハンソン開発株式会社（Hanson Research Inc.））；予め体毛をそり落としたテンジクネズミの腹部皮膚を実験モデルとして用いた。そのレセプター溶液は2% w/wポリオキシエチレン20オレイル・エーテル（オレス20）であった。実験は閉塞条件下、35、600rpmの攪拌速度で行った。本研究の開始に先立ち、皮膚の断片を透過セルに搭載し、そのレセプター溶液との接触下35に維持した。指示された時間毎に皮膚の上に各処方方を400mg載せ、その後、1mlのレセプター溶液を取り出し、そのレセプター室は直ちに新鮮な溶液で再度満たされた。

【0165】

10

【表18】

表17

エストロゲンの生体外フラックス

（16時間及び32時間における透過薬剤の蓄積量のスロープ）

平均 ± S. D.

生体外フラックス ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)		
エストラジオール	エチニル・エストラジオール	エチニル・エストラジオール
実施例34 (NEg098-05)(1)	実施例21 (EELNg001-01)(2)	実施例22 (EELNg002-01)(3)
0.36±0.03	0.62±0.07	0.80±0.03

20

(1) エストラジオール0.06%w/wを含む。

(2) エチニル・エストラジオール0.60%w/wを含む。

(3) エチニル・エストラジオール0.90%w/wを含む。

30

【0166】

【表19】

表18

エストロゲン生体外透過

時間 (h)	エストロゲン蓄積量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)、平均 ± SD		
	エストラジオール	エチニル・エストラジオール	エチニル・エストラジオール
	実施例34 (NEg098-05)(1)	実施例21 (EELNg001-01)(2)	実施例22 (EELNg002-01)(3)
0	0	0	0
8	2.03±0.12	1.42±0.22	2.58±0.81
16	6.00±0.49	8.36±0.50	12.40±2.41
24	8.83±0.65	12.90±0.99	18.54±3.06
32	11.82±0.89	18.28±1.56	25.21±2.82

40

【0167】

50

【表 2 0】

表 1 9

プロスタゲンの生体外フラックス

(16時間及び32時間における透過薬剤の蓄積量のスロープ)

平均 ± S. D.

生体外フラックス ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)		
ノレチンドロン・アセテート	レヴォノルゲストレル	レヴォノルゲストレル
実施例 3 4 (NEg098-05)(4)	実施例 2 1 (EELNg001-01)(5)	実施例 2 2 (EELNg002-01)(6)
5.95±0.59	1.14±0.09	0.98±0.03

(4) 1.2%w/wのノレチンドロン・アセテートを含む。

(5) 0.09%w/wのレヴォノルゲストレルを含む。

(6) 0.09%w/wのレヴォノルゲストレルを含む。

10

【0168】

【表 2 1】

表 2 0

プロゲスタゲン生体外透過

20

時間 (h)	プロゲスタゲン蓄積量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)、平均 ± SD		
	ノレチンドロン・ アセテート	レヴォノルゲストレル	レヴォノルゲストレル
	実施例 3 4 (NEg098-05)(1)	実施例 2 1 (EELNg001-01)(2)	実施例 2 2 (EELNg002-01)(3)
0	0	0	0
8	11.06±1.59	3.02±0.39	3.91±0.93
16	70.42±5.80	18.07±1.19	17.72±2.70
24	113.18±10.71	26.86±1.84	25.79±3.28
32	165.67±15.22	36.36±2.16	33.42±2.73

30

これらの結果から、レヴォノルゲストレル及びエストラジオールを含む、前述した他の実施例と比較して、同様な挙動及び透過プロフィールが示される。次に、促進因子は本発明においても同様に得られたと結論をだすことができる。

【0169】

同様に、これらの結果から示唆されるものは、コムビ・ゲルNETA+E2(実施例34)と比較した場合、2つの活性剤の生体外フラックスの予想値は、推薦された日常の投薬量に極めて近いと結論付けられることである。このことはエチニル・エストラジオールが1日当たり50 μg 及びレヴォノルゲストレルが1日当たり200~300 μg であることを意味する。

40

【0170】

5) コムビ・ゲル^{T M} プロゲステロン

A) 天然のプロゲステロンを含みここで開示された本発明を利用するゲルの利用可能性を更に評価するために、天然のプロゲステロン(エメリタの手で商業化されたプロ-ゲスト(登録商標))30mgを含むクリームに対して、(含量の異なるプロゲステロンを含む)2種類のコムビ・ゲル・プロゲステロンを比較する生体外研究が実施された。

【0171】

プロ-ゲスト(登録商標)は、本来の天然プロゲステロン30mgを含むクリームであり、商業的規模で入手可能である。プロ-ゲスト(登録商標)は生産物として特許請求され

50

、女性の生命のバランスを維持し、その感情を肉体と調和させて維持する。閉経期後の女性に対するプロ・ゲスト（登録商標）経皮プロゲステロン・ボデー・クリームの影響の結果を示す２種類の独立した臨床研究が公開されている（“経皮エストロゲンで処置した閉経期後の女性におけるプロゲステロンの経皮吸収”、ケンニス（Kenneth）A. , ブリー（Burry）MD、フィリップ E.、パットン、MD.、及びケント・ヘルメスマイヤー（Kent Hermesmeyer）PhD、ポートランド、オレゴン）。“血管運動症状及び閉経期後骨損失のための経皮プロゲステロン・クリーム”、ヘレン B. レオネッチ、MD、サント・ロンゴ、MD、及びジェームズ N. アナスチ、MD。

【0172】

研究条件：フランチ鉛直拡散セル（ハンソン開発株式会社（Hanson Research Inc.））；予め体毛をそり落としたテンジクネズミの腹部皮膚を実験モデルとして用いた。そのレセプター溶液は2% w/w ポリオキシエチレン20オレイル・エーテル（オレス20）、PBS 10 mM、pH 7.4であった。その実験は非閉塞条件下、35、600 rpmの攪拌速度で行った。本研究の開始に先立ち、皮膚の断片を透過セルに搭載し、そのレセプター溶液との接触下35に維持した。指示された時間毎に皮膚の上に各処方50 mg載せ、荷重を50 mgとし、その後、1 mlのレセプター溶液を取り出し、そのレセプター室は直ちに新鮮な溶液で再度満たされた。

【0173】

【表22】

表21

プロゲステロンの生体外フラックス

（6時間及び24時間における透過薬剤の蓄積量のスロープ）

平均 ± S. D.

プロゲステロンの生体外フラックス ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)		
実施例40 (Pg001-01)(1)	実施例41 (Pg002-01)(2)	プローゲスト（登録商標） (3)
3.29±0.48	2.23±0.51	0.58±0.29

（1）天然プロゲステロン1.0% w/wを含む。

（2）天然プロゲステロン2.0% w/wを含む。

（3）天然プロゲステロン3.0% w/wを含む。

【0174】

【表23】

10

20

30

表 2 2

プロゲステロン生体外透過

時間 (h)	プロゲステロン蓄積量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)、平均 \pm S、D.		
	実施例 4 0 (P g 0 0 1 - 0 1)	実施例 4 1 (P g 0 0 2 - 0 1)	プローゲスト (登録商標)
0	0	0	0
6	20.86 \pm 5.66	21.51 \pm 7.41	1.96 \pm 1.50
12	40.42 \pm 10.87	43.34 \pm 12.88	6.29 \pm 2.02
18	64.56 \pm 14.95	55.44 \pm 14.95	9.95 \pm 3.79
24	78.54 \pm 13.69	61.98 \pm 16.69	12.43 \pm 4.07

10

これらの結果によれば、ここで開示された本発明を用いるコムビ・ゲル^{T M} プロゲステロンはかなり利用できると考えられる。

【0175】

グループ B : ベンゾジアゼピン

20

6) コムビ・ゲル^{T M} アルプラゾラム

I. アルプラゾラム経皮システム

生体外研究を行い、アルプラゾラム透過プロフィールに対する透過促進剤の影響を評価した。その後、生体内研究において、既に記述したコムビ・ゲル N E T A に対して、1.0 % w / w のアルプラゾラムを含むコムビ・ゲル・アルプラゾラムを比較し、理論的にアルプラゾラム・ゲルの利用可能性を評価した。

【0176】

最後に、生体利用性研究を実施した。

【0177】

A) 生体外結果

次の表やグラフが意図するものは、ここで開示された透過促進剤のいくつかは 1.0 % w / w の活性剤を含む、プロピレン・グリコール溶液中に存在する場合、透過性の期間でアルプラゾラムの挙動を例示することにある。

30

【0178】

【表 2 4】

表 2 3

透過したアルプラゾラム [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]					
時間 (h)	Alps001	Alps002 (LA)	Alps003 (OA)	Alps004 (OAL)	Alps009 (LAOL)
24	5.40	245.32	300.06	159.05	302.72

40

LA : ラウリル酸を含む。

OA : オレイン酸を含む。

OAL : オレイル・アルコールを含む。

LAOL : ラウリル・アルコールを含む。

活性剤としてアルプラゾラムを含む溶液に透過促進剤を添加する効果は明らかに的を射ている。透過促進剤の添加により明らかに透過した活性剤のフラックスが毎回増加するにもかかわらず、透過促進剤を含まない溶液で得られた、極めて低い蓄積量値をもって、この

50

活性剤の極めて低い透過速度を期待することができる。

【0179】

B) コムビ・ゲル^{T M} アルプラゾラムの生体利用性研究(実験プロトコルEC008)

目的

本研究の目的は健康な成人ボランティアに対して7日間、毎日、最適化されたコムビ・ゲル・アルプラゾラムを適用した後、アルプラゾラムの生体利用性を評価することであった。

【0180】

研究目標設計

- 開標識(open labeled)、生体利用性研究

- 研究薬剤: アルプラゾラム

10

- 開発生成物: コムビ・ゲル^{T M} アルプラゾラム

製造元: パーマテック・ラボラトリオスSA

ロット番号: Alg004-03(実施例43と同一の処方)

調合薬形態: ゲル

- 経路: 経皮

- ボランティア: 合計4名の健康なボランティアが選ばれた。全ての者がこの研究を最後まで行った。

【0181】

- 処理: 7日間、肩(各肩の面積400cm²上に1g)に1日当たり2.0gのコムビ・ゲル(登録商標)アルプラゾラムを一様に適用した。

20

【0182】

- 生体サンプリング・スケジュール: 静脈血サンプルが、第1回目のゲルの適用直前(基礎値)、適用後1、3、6、12、24、72、73、75、78、84、96、144、145、147、150、156及び168時間後に採取された。

【0183】

- 評価分析法: アルプラゾラム漿液水準はHPLCを用いて評価した。

【0184】

【表25】

表 24

アルプラゾラムの血漿水準 (ng/ml)

時間 (h)	0	1	3	6	12	24	72	73	75	78	84	96	144	145	147	150	156	168
平均	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.8	5.1	5.0	4.6	4.5	5.5	7.0	6.1	6.1	6.6	6.2	7.5	7.8
SEM	0.4	0.8	0.9	0.7	0.8	1.2	1.0	1.6	1.7	1.7	2.1	1.4	1.3

これらの結果が示すものは、コムビ・ゲル・アルプラゾラム 1 mg の、一様な口腔投与のために文献に記述された治療上有効な漿液水準 (2 ~ 10 ng/ml の間) に到達したということである (J. Clin. Pharmacol. 1989; 29: 543 - 549、放出が持続された処方単一及び複数の調合薬に続くアルプラゾラムの薬物動態学及び薬力学)。更に、ここで特許請求された発明を利用して、コムビ・ゲル・アルプラゾラムをたった一日適用するだけで“ピークと谷”を回避して、持続された血漿水準を達成することができる。

10

20

30

40

50

【 0 1 8 5 】

I I . アルブラゾラム・経粘膜（類）システム

A) 生体外研究を行い、活性薬剤の透過プロフィールに対する、本発明の手段を追加した場合の影響を評価した。類粘膜で投与できるコムビ・ゲル・アルブラゾラムを試験した。活性薬剤 0 . 5 % w / w 及びここに記述された本発明を含むコムビ・ゲル・アルブラゾラムは、本発明を用いない、0 . 5 % w / w アルブラゾラム・ゲルに対して比較された。

【 0 1 8 6 】

研究条件：フランチ鉛直拡散セル（ハンソン開発株式会社（H a n s o n R e s e a r c h I n c . ））；ハムスター頬部嚢を実験モデルとして用いた。そのレセプター溶液は 2 % w / w ポリオキシエチレン 2 0 オレイル・エーテル（オレス 2 0 ）、P B S 1 0 m M、p H 7 . 4 であった。その実験は閉塞条件下、3 7 、6 0 0 r p m の攪拌速度で行った。各処方 2 0 0 m g がセル毎に搭載された。レセプター溶液の一つのサンプルが 0 . 5 時間後に取り出され、アルブラゾラム含量の分析を行った。

【 0 1 8 7 】

結果

【 0 1 8 8 】

【表 2 6 】

表 2 5

アルブラゾラム生体外経粘膜透過

時間 (h)	アルブラゾラム 蓄積量 ($\mu g / c m^2$)、 平均 \pm S D	
	実施例 2 7 (A l g 0 0 8 - 0 1) (1)	実施例 2 9 (A l g 0 1 0 - 0 1) (2)
0	0	0
0 . 5	6 . 4 3 \pm 3 . 5 9	0 . 6 3 \pm 0 . 4 7

(1) 本発明を伴った 0 . 5 % w / w アルブラゾラム

(2) 本発明を伴わない 0 . 5 % w / w アルブラゾラム

B) 生体外比較生体利用性の研究がラビットに関しても行われた（E A 0 0 5 / 9 9 ）。 30

【 0 1 8 9 】

研究目標設計

上市されているアルブラゾラム丸剤に対してパーマテック・ラボラトリオス（L a b . ）S A が開発したアルブラゾラム類ゲルが比較された。本研究の第 1 期間において動物（大人のメスのラビット 3 体、重量は約 2 K g ）にアルブラゾラム 1 . 0 m g 入り丸剤が与えられた。第 2 期間においてその同じ動物に、（1 . 0 m g のアルブラゾラム含有）アルブラゾラム類ゲル 2 0 0 m g が 1 回投与された。血液サンプルは表やグラフに示されている時間に採取された。アルブラゾラムは H P L C で分析された。

結果

【 0 1 9 0 】

【表 2 7 】

40

表 2 6

アルプラゾラム丸剤

時間 (h)	アルプラゾラム漿液水準 (ng/ml)				
	ラビット 1	ラビット 2	ラビット 3	平均	SEM
				漿液 (ng/ml)	漿液 (ng/ml)
0	0	0	0	0	0
0.5	154.86	119.95	196.33	157.05	22.10
1	159.68	141.14	186.42	162.41	13.16
1.5	150.95	117.00	N.A.	133.98	13.88
2	167.46	143.01	158.09	156.19	7.13

N. A. 利用不可である。

【0191】

【表 2 8】

表 2 7

アルプラゾラム・ゲル

時間 (h)	アルプラゾラム漿液水準 (ng/ml)				
	ラビット 1	ラビット 2	ラビット 3	平均	SEM
				漿液 (ng/ml)	漿液 (ng/ml)
0	0	0	0	0	0
0.5	237.22	212.62	142.55	197.46	28.39
1	195.45	228.24	160.54	194.74	19.57
1.5	189.23	317.11	197.82	234.72	41.32
2	182.12	218.43	208.73	203.09	10.87

これらの結果から明らかなことは、ここで開示され、頬ゲル剤に含まれ、ここに開示されている本発明は、経口投与された丸剤と比べて、より高い水準の漿液水準のアルプラゾラムを活性化することである。これまでに示された結果全体により実証されているように、比較生成物（例えば、コムビ・ゲルNETA）に対する比較生体外研究により、意図するプロジェクトの利用可能性が予測可能になる。

【0192】

その理由ゆえに、以下に記述される薬剤のグループは、比較生成物に対して生体外試験で評価され、ここで記述された本発明を用いる経皮又は経粘膜から投与するのが可能であると結論付けられた。

【0193】

グループ C：抗ヒポチロイド

7) コムビ・ゲルTM L - チロキシン

A) 生体外透過研究が行われ、本発明の手段の追加による、L - チロキシン透過プロフィールに対する影響を評価した。かくして、本発明の手段を伴う場合及び伴わない場合の、活性薬剤の溶液が生体外で試験された。

【0194】

研究条件：

フランチ鉛直拡散セル（ハンソン開発株式会社（Hanson Research Inc.））；予め体毛をそり落としたテンジクネズミの腹部皮膚を実験モデルとして用いた。そのレセプター溶液は 2 % w / w ポリオキシエチレン 20 オレイル・エーテル（オレス 20）、PBS 10 mM、pH 7.4 であった。その実験は閉塞条件下、37、600 rpm の攪拌速度で行った。各処方 2 ml がセル毎に搭載された。レセプター溶液のサンプルが様々な時間に採取された。

10

20

30

40

50

結果

【 0 1 9 5 】

【 表 2 9 】

表 2 8

L-チロキシンの生体外フラックス

(6時間及び24時間における透過薬剤の蓄積量のスロープ)

平均 ± S. D.

L-チロキシンの生体外フラックス ($\mu\text{g}/\text{h} \cdot \text{cm}^2$)	
実施例 3 1 (T 4 s 0 0 5-0 2) (1)	実施例 3 2 (T 4 s 0 0 6-0 1) (2)
6. 44±0. 9 1	0. 26±0. 0 8

10

(1) 本発明を含み、L-チロキシンを0. 40%w/w含む。

(2) 本発明を含まず、L-チロキシンを0. 40%w/w含む。

【 0 1 9 6 】

【 表 3 0 】

表 2 9

L-チロキシンの生体外透過

時間 (h)	L-チロキシン蓄積量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)、平均±SD	
	実施例 3 1 (T 4 s 0 0 5-0 1) (1)	実施例 3 2 (T 4 s 0 0 5-0 1) (2)
0	0	0
6	61. 19±21. 39	0. 00±0. 00
12	115. 21±25. 12	0. 30±0. 28
18	149. 89±20. 30	1. 91±0. 96
24	178. 36±27. 40	4. 65±1. 31

20

30

本発明が本処方(24時間で約24倍)内にある場合、これらの結果から、透過したL-チロキシンの蓄積量において大きな増加が認められる。

【 0 1 9 7 】

次に、結論付けられることは、好適な透過速度で抗ヒポチロイド薬剤を投与する処方本発明を用いることで達成されるということである。

【 0 1 9 8 】

グループD：抗高血圧/カルシウム・チャンネル・遮断薬

8) コムビ・ゲル・^{T M}・アムロジピン

40

A) 生体外透過研究が行われ、本発明の手段の追加による、アムロジピン・ベシレート及びアムロジピン(基本形態)透過プロフィールに対する影響を評価した。かくして、本発明の手段を伴う場合及び伴わない場合の、活性薬剤の溶液が生体外で試験された。

【 0 1 9 9 】

研究条件：

フランツ鉛直拡散セル(ハンソン開発株式会社(Hanson Research Inc.))；予め体毛をそり落としたテンジクネズミの腹部皮膚を実験モデルとして用いた。そのレセプター溶液は2%w/wポリオキシエチレン20オレイル・エーテル(オレス20)、PBS 10mM、pH 7.4であった。その実験は閉塞条件下、35、600rpmの攪拌速度で行った。各処方3mlがセル毎に搭載された。レセプター溶液のサン

50

ルが様々な時間に採取された。

結果

【 0 2 0 0 】

【表 3 1】

表 3 0

アムロジピン及びアムロジピン・ベシレート生体外透過

蓄積量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)、平均 \pm SD

時間 (h)	実施例 3 9 (AmBss002-01) (1)	実施例 3 7 (AmBss001-01) (2)	実施例 3 8 (Ams002-01) (3)	実施例 3 6 (Ams001-01) (4)
0	0.00	0. 0 0	0. 0 0	0. 0 0
2 4	44.61 \pm 18.59	0.54 \pm 0.10	963.13 \pm 588.62	4.35 \pm 1.51

10

(1) 本発明の手段を含めてアムロジピン・ベシレート 1. 0 0 % w / w を含む。

(2) 本発明の手段を含まずにアムロジピン・ベシレート 1. 0 0 % w / w を含む。

(3) 本発明の手段を含めてアムロジピン 1. 0 0 % w / w を含む。

(4) 本発明の手段を含まずにアムロジピン 1. 0 0 % w / w を含む。

これらの結果から明らかなものは、本発明が本処方（ベシレートの約 8 5 倍及びベースの 4 5 0 倍を超えるもの）内に含まれる場合、2 つのアムロジピン形態（ベース及びベシレート）の透過した蓄積量において極めて顕著な増加が認められることである。促進効果はベース（基本）形態の場合により明瞭である。

20

【 0 2 0 1 】

次に、結論付けられることは、好適な透過速度で抗高血圧剤を投与する処方が本発明を用いて達成されるということである。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

装置 “ハンソン P / N 5 7 - V C（鉛直拡散セル）3 を表わす図であり、その概要が示されている。

30

代表的なセル寸法はオリフィス 1 5 m m、容積 7 m l である。

【図 2】

表 I I のデータに相当するグラフ I である。

【図 3】

表 I V のデータに相当するグラフ I I である。

【図 4】

表 V のデータに相当するグラフ I I I である。

【図 5】

表 V I のデータに相当するグラフ I V である。

【図 6】

表 V I I のデータに相当するグラフ V である。

40

【図 7】

表 V I I I のデータに相当するグラフ V I である。

【図 8】

表 X のデータに相当するグラフ V I I である。

【図 9】

表 I X のデータに相当するグラフ V I I I である。

【図 1 0】

表 X I I のデータに相当するグラフ I X である。

【図 1 1】

50

表 X I V のデータに相当するグラフ X である。

【図 1 2】

表 X V のデータに相当するグラフ X I である。

【図 1 3】

表 X V I のデータに相当するグラフ X I I である。

【図 1 4】

表 X V I I I のデータに相当するグラフ X I I I である。

【図 1 5】

表 X X のデータに相当するグラフ X I V である。

【図 1 6】

表 X X I I のデータに相当するグラフ X V である。

【図 1 7】

表 X X I I I のデータに相当するグラフ X V I である。

【図 1 8】

表 X X I V のデータに相当するグラフ X V I I である。

【図 1 9】

表 X X V のデータに相当するグラフ X V I I I である。

【図 2 0】

アルブラゾラム・ビル用の表 X X V I のデータ及びアルブラゾラム・ゲル用の表 X X V I I のデータに相当するグラフ X I X である。

【図 2 1】

表 X X I X のデータに相当するグラフ X X である。

【図 2 2】

表 X X X のデータ、実施例 3 7 及び 3 9 に相当するグラフ X X I である。

【図 2 3】

表 X X X のデータ、実施例 3 6 及び 3 8 に相当するグラフ X X I I である。

【符号の説明】

- | | | |
|-----|--------------------------------|--|
| 1 | セル・レセプター | |
| 2 | ドナー室（薬物エリヤ） | |
| 3 | トップ・プレート | |
| 4 | 薬物水 | |
| 5 | クランプ | |
| 6 | 膜 | |
| 7 | 水ジャケット | |
| 8 | サンプル・ポイント | |
| 9 | 攪拌ヘリックス | |
| 1 0 | 磁気攪拌機 | |
| 1 1 | サンプル管 | |
| 1 2 | マイクロエッテ（microette）からのサンプル・プローブ | |
| 1 3 | セル水準線 | |
| 1 4 | メデア・リプレース管 | |

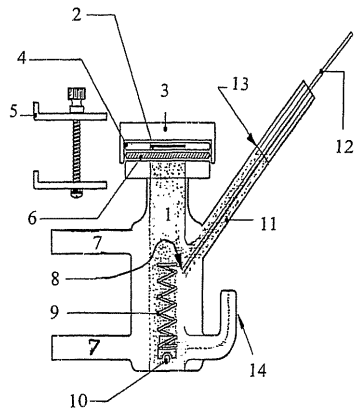
10

20

30

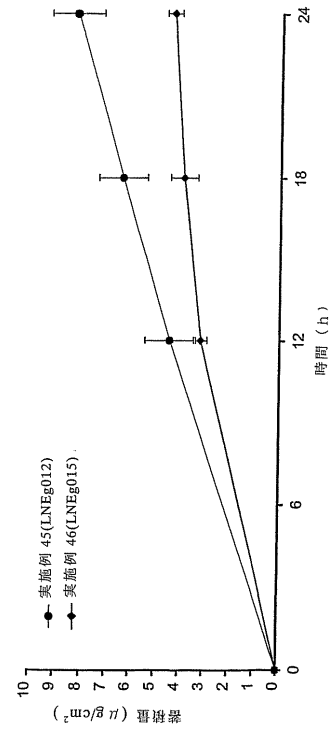
40

【図 1】



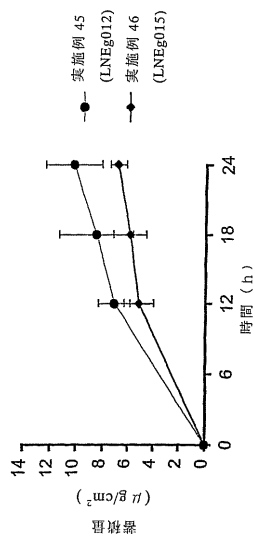
【図 2】

グラフ I
エストロジオール生体外透過



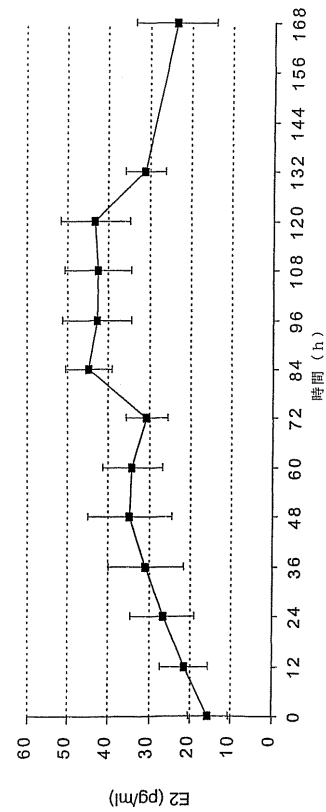
【図 3】

グラフ II
レヴォノルゲストレル生体外透過

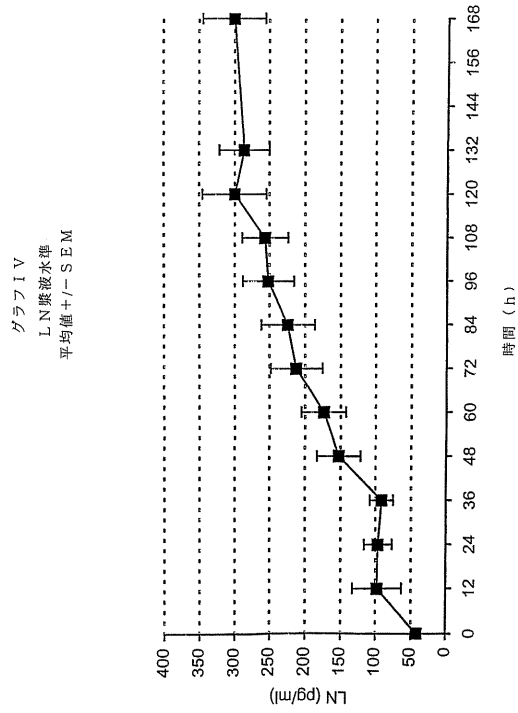


【図 4】

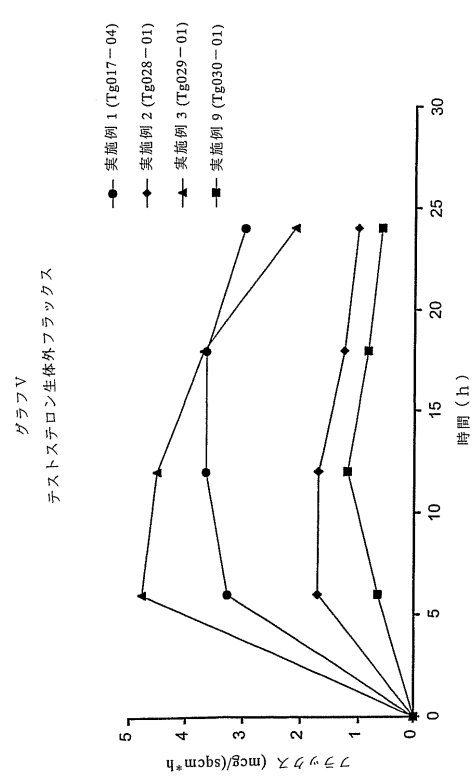
グラフ III
E2 濃度水準
平均値 ± SEM



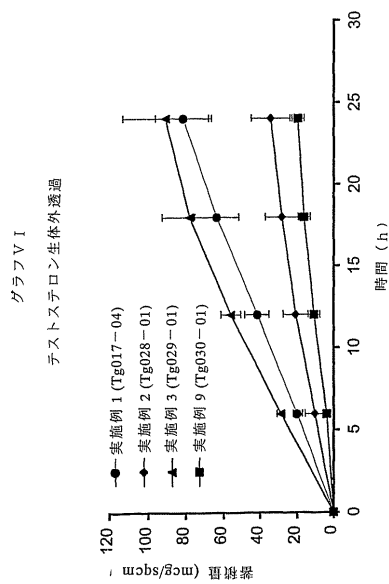
【図 5】



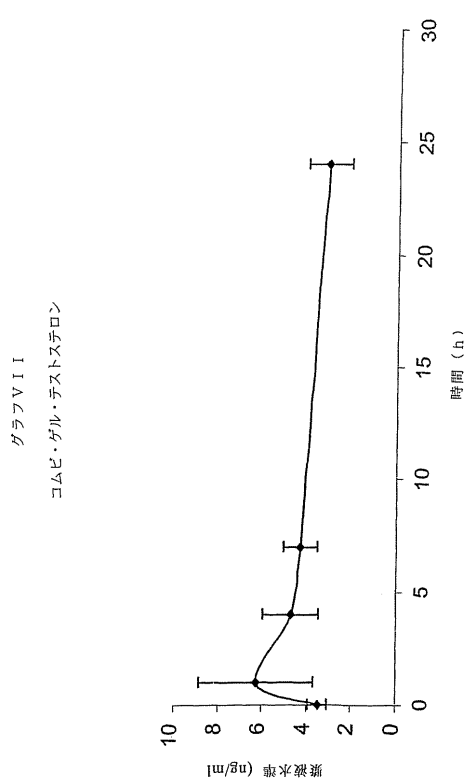
【図 6】



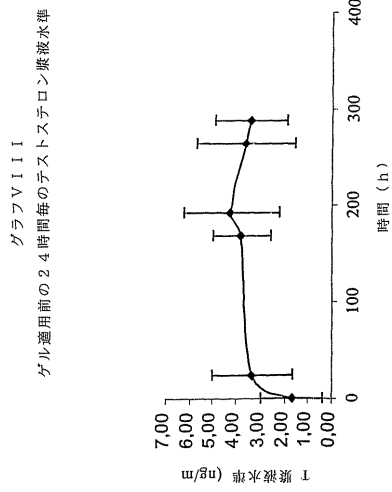
【図 7】



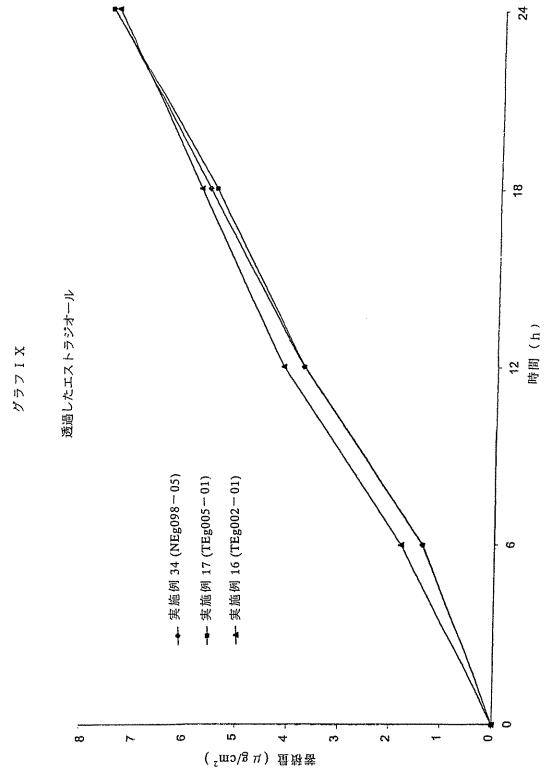
【図 8】



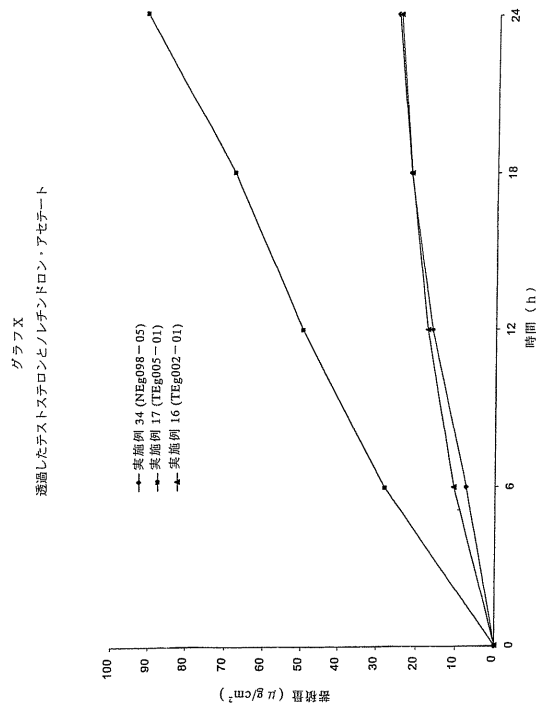
【図 9】



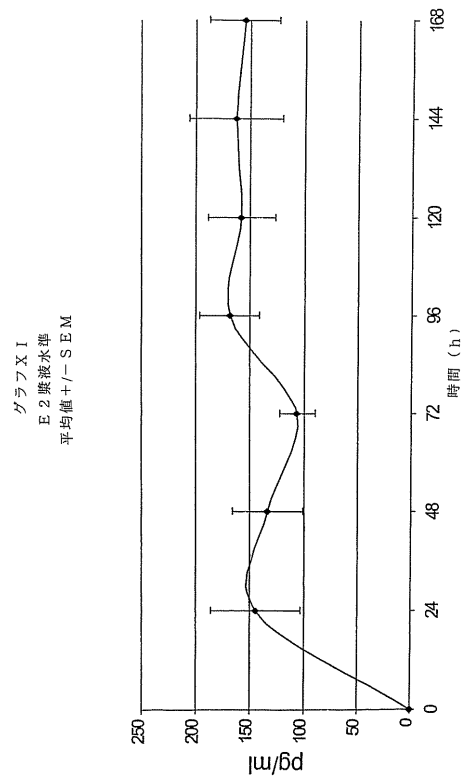
【図 10】



【図 11】

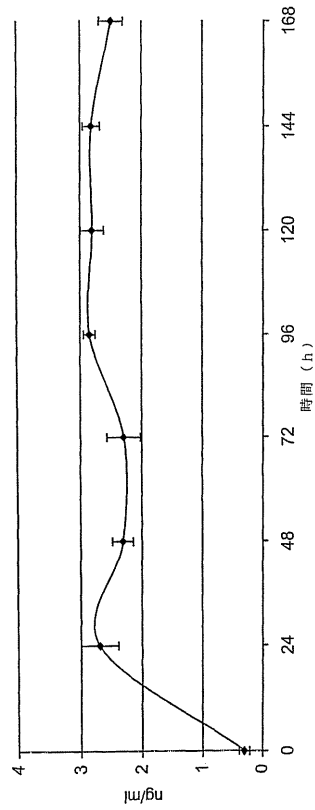


【図 12】



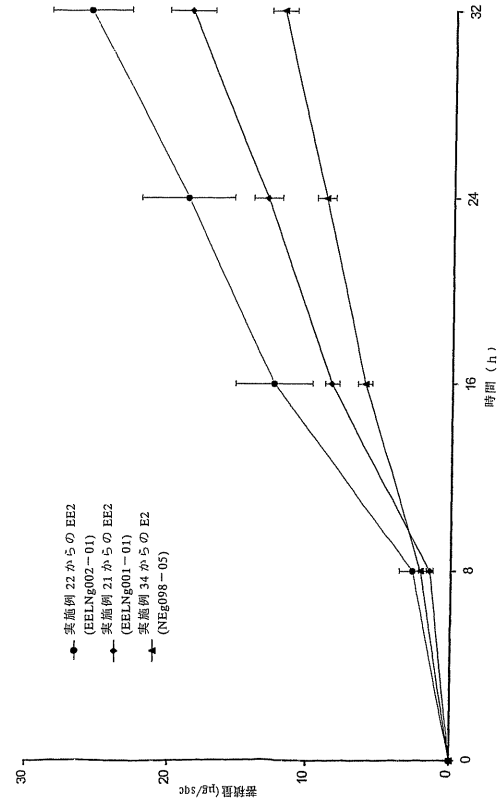
【図 13】

グラフXII
テストステロン濃度水準
平均値 \pm SEM



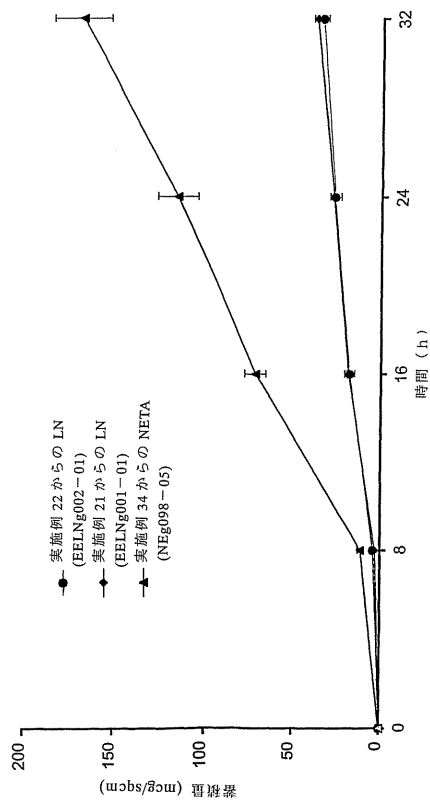
【図 14】

グラフXIII
エストロゲン生体外透過



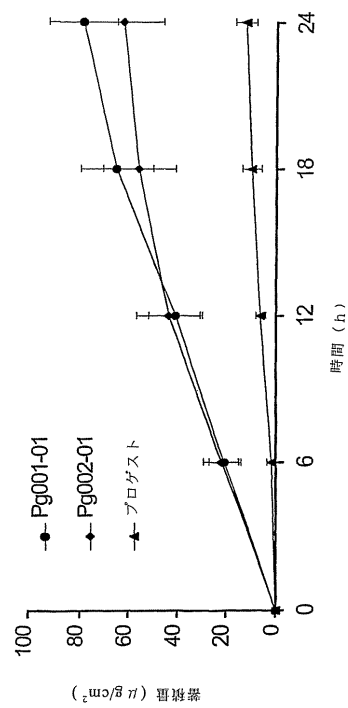
【図 15】

グラフXIV
プロゲステロン生体外透過



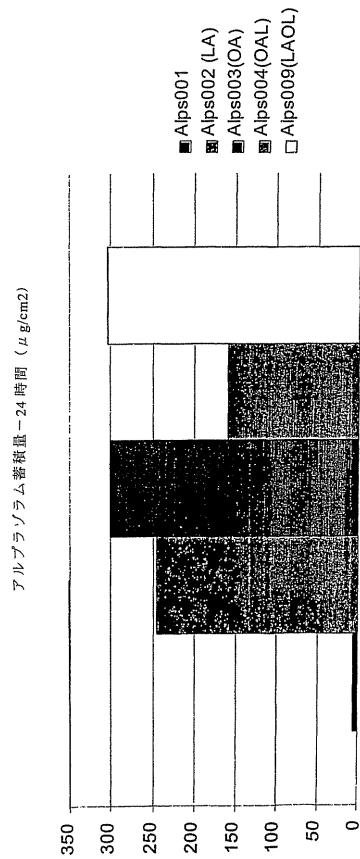
【図 16】

グラフXV
プロゲステロン生体外透過



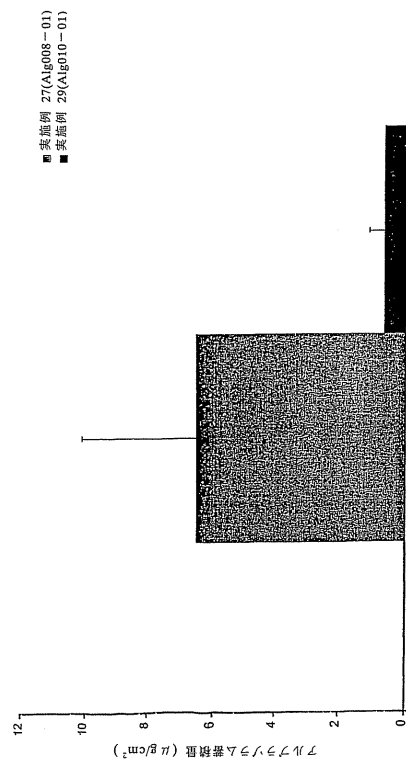
【図 17】

グラフXVI



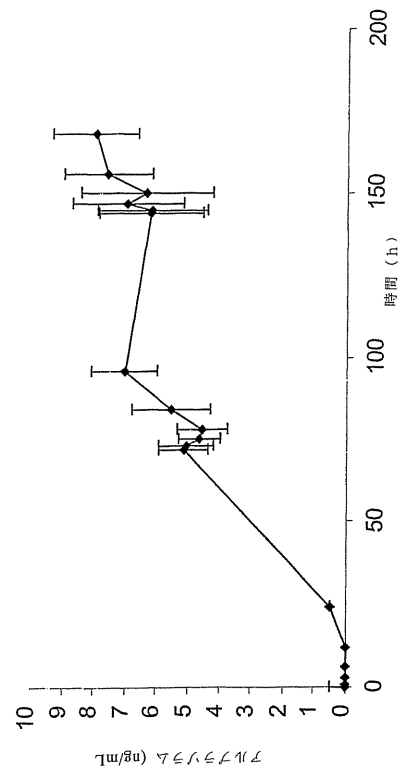
【図 19】

グラフXVII
アルブトラゾラム生体外細胞膜透過



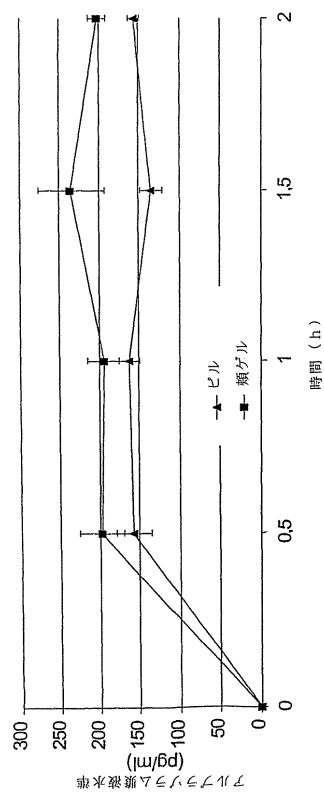
【図 18】

グラフXVIII
アルブトラゾラム血漿水準
平均値 \pm SEM



【図 20】

グラフXIX
アルブトラゾラム：類ゲル対照剤
ラビットでの生体内研究



【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
14 February 2002 (14.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/11768 A1(51) International Patent Classification⁷: A61K 47/10,
47/12CH-4123 Allschwil (CH). PORTO, Gabriel [AR/CH];
Antares Pharma AG, Gewerbestrasse 18, CH-4123
Allschwil (CH). RODRIGUEZ, Jorge [AR/CH]; Antares
Pharma AG, Gewerbestrasse 18, CH-4123 Allschwil (CH).

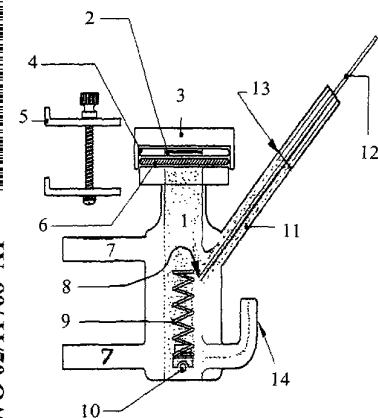
(21) International Application Number: PCT/EP01/09007

(22) International Filing Date: 3 August 2001 (03.08.2001)

(74) Agent: GERVASI, Gemma; Notarbartolo & Gervasi
S.p.A., Corso di Porta Vittoria, 9, I-20122 Milano (IT).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PCT/EP00/07533 3 August 2000 (03.08.2000) EP(71) Applicant (for all designated States except US):
ANTARES PHARMA IPL AG [CH/CH]; Treuhand
von Flue AG, Baarerstrasse 95, CH-6301 Zug (CH).(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, EC, 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, US, 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,
[Continued on next page](72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): CARRARA, Dario
[AR/CH]; Antares Pharma AG, Gewerbestrasse 18,(54) Title: NOVEL COMPOSITION FOR TRANSDERMAL AND/OR TRANSMUCOSAL ADMINISTRATION OF ACTIVE
COMPOUNDS THAT ENSURES ADEQUATE THERAPEUTIC LEVELS

(57) Abstract: The present invention refers to a pharmaceutical composition suitable for the transdermal or transmucosal administration of one or more active agents, in form of a gel or a solution, comprising as a permeation enhancers a combination of: a) saturated fatty alcohol of formula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$ or saturated fatty acid $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{COOH}$ wherein n is an integer number $8 \div 22$, preferably $8 \div 12$, most preferably 10, or unsaturated fatty alcohol or fatty acid of formula: $\text{CH}_3(\text{C}_n\text{H}_{2n-1})\text{OH}$ or $\text{CH}_3(\text{C}_n\text{H}_{2n-1})\text{COOH}$ wherein n is an integer number $8 \div 22$, b) a ternary vehicle or carrier consisting of a $\text{C}_1 \div \text{C}_4$ alkanol, a polyalcohol in particular propylene glycol and water, c) optionally also a monoalkylether of diethyleneglycol.

WO 02/11768 A1

WO 02/11768 A1

CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Published:
— with international search report

Declaration under Rule 4.17:

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

1

**NOVEL COMPOSITION FOR TRANSDERMAL AND/OR
TRANSMUCOSAL ADMINISTRATION OF ACTIVE COMPOUNDS THAT
ENSURES ADEQUATE THERAPEUTIC LEVELS**

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to a novel composition for transdermal
administration of different active compounds or a mixture thereof. The invention
reveals a pharmaceutical formulation with good cosmetic properties and low
irritation potential, useful for the systemic treatment of diverse diseases by
transdermal or transmucosal route. A formulation that administers the active drug (s),
10 at a permeation rate that would ensure therapeutically effective systemic
concentration, containing defined amounts of chemicals that minimize the barrier
characteristics of the most uppermost layer of the epidermis and provide sustained
permeation rate. Said chemicals are: fatty alcohols such as lauryl alcohol, n-decanol,
oleyl alcohol, etc. and diethylene glycol monoethyl ether in a ternary vehicle
15 composite consisting of ethanol, propylene glycol and water.

BACKGROUND OF THE INVENTION

It is well known that many drugs taken orally, are destroyed on the first pass
through the liver. It is also well known that when many drugs are taken orally, their
rate of absorption into the body is not constant. In view of such difficulties, a number
20 of different drug delivery systems have been developed.

The transdermal or transmucosal route for delivery of drugs provides many
advantages, and transdermal or transmucosal systems for delivering a wide variety of
drugs are described in U.S. patents number 5,785,991; 4,764,381; 4,956,171;
4,863,970; 5,453,279; 4,883,660; 5,719,197 or EP patent application number 0 271
25 983; 0 267 617; 0 261 429; 0 526 561; as an example, some of which are mentioned
hereinafter.

A major drawback of this therapy however, is the limitation of the amount of
drug that can be transported across the skin, in many cases, drugs which would
appear to be ideal candidates for transdermal delivery are found to have such low
30 permeability through intact skin that they cannot be delivered in therapeutically
effective amounts from transdermal devices. This limitation is due to several factors.
Since the skin is a protective barrier by nature, the rates of transport of most

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

2

compounds through the skin is quite slow. It is generally accepted that a surface of patch beyond 50-100 sqcm would result in difficulty of application. Therefore the application of a transdermal semisolid dosage form such as a gel, cream, ointment, liquid, etc., augments the patient's compliance and the surface of application can be extended.

In order to increase skin permeability so that drugs can be delivered in therapeutically effective amounts at therapeutically effective rates, it has been proposed different systems or devices or mechanisms one of which is deliver the drug (s) in presence of permeation enhancers. Usually, using penetration enhancing compounds, processes or devices to increase drug penetration solve this problem.

Various systems were suggested for this purpose, as described in different patents such as U.S. patents number 5,785,991; 4,764,381; 4,956,171; 4,863,970; 5,453,279; 4,883,660; 5,719,197 or W.O. patents number 97/29735; 98/17316 or in the literature "Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement", J. Hadgraft, Marcel Dekker, Inc. 1993; "Percutaneous Absorption", R. Bronaugh, H. Maibach, Marcel Dekker, Inc. 1989, etc.

To be accepted, a permeation enhancer or a combination thereof should have the ability to enhance the permeability of the skin for the drug, should be non-toxic, non-irritant and non-sensitizing on repeated exposure.

It is often difficult to predict which compounds will work as permeation enhancers and which permeation enhancers will work for particular drugs. In transdermal drug delivery applications, a compound that enhances the permeability of one drug or a family of drugs may not necessarily enhance the permeability of another drug or family of drugs. That is also concluded after careful analysis of the scientific literature relating to this specific topics, such as "Transdermal Therapeutic Systemic Medications, Marcel Dekker Inc., New York, 1989" (see table on page 3).

Therefore, the usefulness of a particular compound(s) or mixture thereof as a permeation enhancer must be carefully analyzed and demonstrated by empirical work.

EPA 0 279 977 describes a transdermal device for administering progesterone and an estradiol ester alone or in combination, utilizing a polymer matrix which has

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

3

the drug(s) with a penetration enhancer such as sucrose monococoate, glycerol monooleate, sucrose monolaurate, glycerol monolaureate, etc.

EPA 0 367 431 discloses that aliphatic alcohols such as isopropyl alcohol and isobutyl alcohol that are commonly used in topical transdermal formulation, thus, enhance the rate of transdermal delivery of steroid drugs.

WO 90/11 064 discloses a skin penetration enhancer composition for transdermally administered pharmacologically active agents. The composition contains diethylene glycol monoethyl or monomethyl ether in addition to an ester component such as propylene glycol monolaurate, methyl laurate or the like.

US 5,785,991 discloses a composition, device and method for transdermal administration of an active agent using a novel dual permeation enhancer mixture comprising lauryl acetate and a monoglyceride, glycerol monolaurate.

US 4,764,381 discloses pharmaceutical preparations comprised of a pharmaceutically active ingredient and a carrier which comprises a percutaneous penetration enhancer comprised of 2-ethyl-1,3 hexanediol alone or in combination with oleic acid.

US 4,863,970 discloses penetration-enhancing pharmaceutical compositions for topical transepidermal and percutaneous application which are non-irritating to the skin and describes a binary system of oleic acid or alcohol and a lower alcohol.

US 5,453,279 describes an enhancing transdermal absorption composition useful in transdermal absorption of progestins including progesterone and optionally an estrogen for contraceptive or HRT. The enhancing composition comprise a combination of a lower alkyl ester of a polycarboxylic acid, an aliphatic monohydroxy alcohol and an aliphatic diol.

EP 0 526 561 B1 relates to the use of chemical penetration enhancers to enhance the transdermal delivery of medicaments through the skin, said chemical enhancers are alcohols.

None of the above mentioned inventions or publications report a study of lauryl alcohol together with diethylene glycol monoethyl ether in a ternary vehicle composite in a semisolid dosage form, designed to administer transdermally or through the mucosal membrane the group of active agents mentioned in the present invention. None of the above mentioned inventions or publications describe an

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

4

adequate transdermal or transmucosal formulation to deliver therapeutic plasma levels of different types of active compounds, as it is disclosed in the present invention.

One object of the present invention is to obtain a transdermal formulation that
5 could deliver, at controlled rates, an active compound or a mixture thereof, combined with appropriate permeation enhancers. As it is well described in the literature of the art, there is not obviousness regarding the use of penetration enhancers to administer a drug (s) by transdermal route. As it is mentioned by W. R. Pfister in its chapter on
10 "Transdermal and Dermal Therapeutic Systems: Current Status" in "Transdermal and Topical Drug Delivery Systems", Interpharm Press Inc., Buffalo Grove Illinois, 1997, pages 33-112, no general guidelines exist that will ensure success in selecting an appropriate enhancer for a specific drug to be delivered from a transdermal device (Hsieh 1994). The science of optimizing topical formulations is not predictive from one drug to another and permeation enhancers can produce a wide range of
15 enhancement factors across drugs having different physicochemical properties. Rather, this is a process that requires extensive experimental work.

It is also important to mention that transdermal permeability is mainly influenced by both physicochemical properties of the permeants and by the interaction of the permeants with the enhancers. Therefore a given enhancer could
20 prove to be very adequate for a drug and simultaneously would not increase the permeability of the other compound. This is well illustrated by Chien, in its chapter on "Developmental Concepts and Practice in Transdermal Therapeutic Systems" in Transdermal Controlled Systemic Medications, Marcel Dekker Inc., New York, 1987, pages 25-81, who states that a penetration enhancer increases the permeation
25 of different compound to different degree.

There has not been known an enhancer or combination thereof which shows the transdermal penetration enhancement effect for any active agent or drug. As an example we can quote results of this author as wherein below indicated:

Enhancement of skin permeability of various drugs by different types of enhancers				
Drugs	Enhancement factor (a)			
	Propyl myristate	Propyl oleate	Azone	Decymethyl sulfoxide
Progesterone	4.56	5.36	5.96	11.04
Estradiol	9.33	14.62	20.17	12.59
Hydrocortisone	4.57	5.01	61.3	25.23
Indomethacin	3.77	4.67	14.49	15.67
(a) Enhancement factor = (Normalized skin permeation rate) with enhancer/(Normalized skin permeation rate) without enhancer				

5 Additionally, another argument in favor of our position is sustained when the results reported by Chien are analyzed. He published the dependence of the enhancement factor for the skin permeation of progesterone on the alkyl chain length of saturated fatty acid in "Transdermal Controlled Systemic Medications". He found the major enhancement effect using caproic acid (C8), however the same author discloses in US patent 5,145,682 that the better enhancer for estradiol is decanoic acid (C10). These results lead us to attain the same conclusion of Chien in "Transdermal Controlled Systemic Medications", Marcel Dekker, New York 1987, pages 25-81, that concludes that the efficacy of skin penetration enhancer for a specific active agent, is function of the type, concentration and, how the penetration enhancer release from the devices.

15 The prior art presented herein clearly prove that at least for some compounds, as shown in the present patent application, there is no such an universal penetration enhancer composition and the adequate permeation rate across the skin can be achieved only by testing different types of compounds at different concentrations. Although prior art was useful for the theoretical approach, the results herein disclosed emerged from the careful investigation of multiple variables.

20

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

6

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1 represents an apparatus "Hanson P/N 57-VC (vertical diffusion cell) 3, is schematically represented wherein:

- 1 = cell receptor
- 5 2 = donor chamber (dosage area)
- 3 = top plate
- 4 = dosage water
- 5 = clamp
- 6 = membrane
- 10 7 = water jacket
- 8 = sample point
- 9 = stirring helix
- 10 = magnetic stirrer
- 11 = sample tube
- 15 12 = sample probe from microette
- 13 = cell level line
- 14 = media replace tube

Typical cell dimensions are: orifice 15 mm, volume 7 ml.

- Figure 2 represents Graphic I relevant to the data from Table II.
- 20 Figure 3 represents Graphic II relevant to the data from Table IV
- Figure 4 represents Graphic III relevant to the data from Table V
- Figure 5 represents Graphic IV relevant to the data from Table VI
- Figure 6 represents Graphic V relevant to the data from Table VII
- Figure 7 represents Graphic VI relevant to the data from Table VIII
- 25 Figure 8 represents Graphic VII relevant to the data from Table X
- Figure 9 represents Graphic VIII relevant to the data from Table IX
- Figure 10 represents Graphic IX relevant to the data from Table XII
- Figure 11 represents Graphic X relevant to the data from Table XIV
- Figure 12 represents Graphic XI relevant to the data from Table XV
- 30 Figure 13 represents Graphic XII relevant to the data from Table XVI
- Figure 14 represents Graphic XIII relevant to the data from Table XVIII
- Figure 15 represents Graphic XIV relevant to the data from Table XX

Figure 16 represents Graphic XV relevant to the data from Table XXII

Figure 17 represents Graphic XVI relevant to the data from Table XXIII

Figure 18 represents Graphic XVII relevant to the data from Table XXIV

Figure 19 represents Graphic XVIII relevant to the data from Table XXV

5 Figure 20 represents Graphic XIX relevant to the data from Table XXVI for Alprazolam pill and from Table XXVII for Alprazolam gel

Figure 21 represents Graphic XX relevant to the data from Table XXIX

Figure 22 represents Graphic XXI relevant to the data from Table XXX, Examples 37 and 39

10 Figure 23 represents Graphic XXII relevant to the data from Table XXX, Examples 36 and 38

SUMMARY OF THE INVENTION

The composition of the present invention relates to a penetration enhancing system that can be utilized in many types of products for topical or transdermal application, that include, but are not limited to, solutions, creams, lotions, sprays, ointment, gels, aerosols and patch devices.

15 While it is known in the art to combine permeation enhancers, this invention utilizes a novel combination of fatty alcohol (lauryl alcohol) and diethylene glycol monoalkyl ether (diethylene glycol monoethyl ether), and the combined effect is a significant and surprising improvement over use of lauryl alcohol or diethylene glycol monoethyl ether alone.

20 The present invention relates to a composition for topical application having penetration-enhancing properties, the composition comprising an active or a mixture thereof; and a penetration enhancing system that comprises lauryl alcohol and preferably also diethylene glycol monoalkyl ether in combination with a complex ternary vehicle comprising purified water, a C₁-C₄ alcohol and a glycol. The composition further comprises a gelling agent and a neutralizing agent when necessary. In preferred embodiments, the gelling agent is a carbomer (Carbopol®) which is a polyacrylic acid and/or a polyoxyethylene polyoxypropylene copolymer and the neutralizing agent is an amine like triethanolamine or tromethamine. Preservatives, flavor agents, savorizants, sweeteners any other solubilizants can be added as well.

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

8

The enhancing composition herein presented has proven to effectively enhance delivery and absorption of physiologically active substances through the skin and mucosa. That was properly demonstrated by first carrying out *in vitro* studies to evaluate its applicability to a determined active drug(s) and then to further confirm its effectiveness in *in vivo* studies in human volunteers. The penetration enhancing system of the present invention can also be used for mucosal delivery.

Hence, it has been surprisingly discovered that it is possible to achieve a therapeutically effective, sustained and controlled penetration rate of diverse active substances into the skin with the aid of the inventive means.

It has been discovered surprisingly that the formulation discloses herein, exerts higher permeation rate when is compared with a formulation without containing the invention.

It has been surprisingly discovered also that by utilizing lauryl alcohol and diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol®P) as enhancing composition for the invention herein disclosed, an adequate penetration enhancement factor and a sustained flux of the active agent is attained, thereafter reflected in achieving therapeutic effective, controlled and sustained levels of the active drugs by only once-a-day application of the formulation.

In another aspect, the present invention relates to a method for administering topically or systemically different active substance(s).

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

It is often difficult to predict which compounds will work as permeation enhancers and which permeation enhancers will work for particular drugs. In transdermal drug delivery applications, a compound that enhances the permeability of one drug or a family of drugs may not necessarily enhance the permeability of another drug or family of drugs.

Therefore, the usefulness of a particular compound(s) or mixture thereof as a permeation enhancer must be carefully analyzed.

An objective of this invention is to provide a formulation, which shows adequate transdermal penetration enhancement effect for different therapeutical compounds classified in different groups.

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

9

The main objective of this invention is to provide a semisolid dosage form, which shows adequate and effective transdermal penetration enhancement for different active drugs.

Accordingly, it is an object of the present invention to provide a skin permeation enhancer composition comprising of a first component that is a saturated fatty alcohol or fatty acid given by the formula $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$ or $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{COOH}$ respectively, in which n is an integer from 8 to 22, preferably 8 to 12, most preferably 10 or an unsaturated fatty alcohol or fatty acid given by the formula $\text{CH}_3-(\text{C}_{n-1}\text{H}_{2(n-1)}-\text{OH})$ or $\text{CH}_3-(\text{C}_{n-1}\text{H}_{2(n-1)}-\text{COOH})$ respectively in which n is an integer from 8 to 22; and preferably also a second component that is a monoalkyl ether of diethylene glycol, preferably diethylene glycol monoethyl ether or diethylene glycol monomethyl ether, in a vehicle or carrier composition, integrated by an $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkanol, preferably ethanol; a polyalcohol, preferably propylene glycol and purified water. The composition may also comprise additional components such as gelling agents, pH regulators, preservatives, flavor agents, savorizants, sweeteners, stabilizers, antioxidants, other solubilizants and the like.

The transdermal delivery system of the present invention comprises:

1. One or more active agents, or a mixture thereof. The term "drug" or "active drug" or "active agents" or "pharmaceutical active drug" as used to describe the principal active ingredient of the device intends a biologically active compound or mixture compounds that has a therapeutic, prophylactic or other beneficial pharmacological and/or physiological effect on the wearer of the device. Examples of types of drugs are:
 - a) Hormones: estrogens such as 17 beta -Estradiol, Estradiol, Estradiol Benzoate, Estradiol 17 beta -Cypionate, Estriol, Estrone, Ethinyl Estradiol, Mestranol, Moxestrol, Mytatrienediol, Polyestradiol Phosphate, Quinestradiol, Quinestrol, etc; progestogens such as Allylestrenol, Anagestone, Chlormadinone Acetate, Delmadinone Acetate, Demegestone, Desogestrel, Dimethisterone, Dydrogesterone, Ethinylestrenol, Ethisterone, Ethynodiol, Ethynodiol Diacetate, Flurogesterone Acetate, Gestodene, Gestonorone Caproate, Haloprogesterone, 17-Hydroxy-16-methylene-progesterone, 17 alpha -Hydroxyprogesterone, 17 alpha -

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

10

- Hydroxygesterone Caproate, Lynestrenol, Medrogestone, Medroxyprogesterone, Megestrol Acetate, Melengestrol, Norethindrone, Norethindrone Acetate, Norethynodrel, Norgesterone, Norgestimate, Norgestrel, Norgestrienone, 19-Norprogesterone, Norvinisterone, Pentagestrone, Progesterone, Natural
- 5 Progesterone, Promegestone, Quingestron, Trengestone, etc; androgens such as Fluoxymesterone, Testosterone, Testosterone derivatives such as: 17-Methyltestosterone, Testosterone 17 beta -Cypionate, Testosterone Enanthate, Testosterone Nicotinate, Testosterone Phenyacetate, Testosterone Propionate, etc.
- b) Sedatives and anxiolytics for instance Benzodiazepine derivatives such as
- 10 Alprazolam, Bromazepam, Flutazolam, Ketazolam, Lorazepam, Prazepam, etc; Amides such as Butoctamide, Diethylbromoacetamide, Ibrotamide, Isovaleryl Diethylamide, Niaprazine, Tricetamide, Trimetozine, Zolpidem, Zopiclone, etc; Arylpiperazines such as Buspirone, etc.
- c) Antihypothyroids such as Levothyroxine, Thyroid, Thyroxine, etc.
- 15 d) Antihypertensives for instance Benzothiadiazine Derivatives such as Captopril, Cilazapril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril, Ramipril; Guanidine Derivatives such as Guanethidine; Quinazoline Derivatives such as Alfuzosin; Reserpine Derivatives such as Reserpine, Sulfonamide Derivatives such as Furosemide; others such as Minoxidil, Amlodipine, Doxazosin Mesylate, Felodipine, Moxonidine, Nicardipine
- 20 Hydrochloride, Nifedipine, Prazosin hydrochloride, etc and Calcium Channel Blockers such as Arylalkylamines such as Bepridil, Diltiazem, Fendiline, Gallopamil, Terodiline, Verapamil; Dihydropyridine Derivatives such as Felodipine, Isradipine, Nicardipine, Nifedipine, Nilvadipine, Nimodipine, Nisoldipine, Nitrendipine, Piperazine; Derivatives such as Flunarizine; others such as Perhexiline
- 25 Calcium Regulator such as Calcifediol, Calcitonin, Calcitriol, Clodronic Acid, Dihydrotychsterol, Elcatonin, Etidronic Acid, Ipriflavone, Pamidronic Acid, Parathyroid Hormone, Teriparatide Acetate, etc.
- The present invention could be applied to other groups of pharmaceutical active agents for instance for alpha -Adrenergic Agonists such as Budralazine,
- 30 Clonidine, Epinephrine, Fenoxazoline, Naphazoline, Phenylephrine, Phenylpropanolamine, beta -Adrenergic Agonists such as Formoterol, Methoxyphenamine, alpha -Adrenergic Blockers such as Doxazosin, Prazosin,

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

11

Terazosin, Trimazosin, Yohimbine, beta -Adrenergic Blockers such as Atenolol, Bisoprolol, Carteolol, Carvedilol, Metoprolol, Nadolol, Penbutolol, Analgesics (Narcotics) such as Buprenorphine, Dihydromorphine, Metazocine, Methadone, Morphine, Morphine Derivatives, Nicomorphine, Oxymorphone, etc.; Nerve Agents for smoking cessation i.e. such as Nicotine, Nicotine Citrate and Nicotine Tartrate, Antineoplastic Agents such as 5-Fluorouracil, etc; Analgesics (Non-Narcotics), Analgesic and Anti-Inflammatory Agents; Anesthetics; Antiandrogens; Antianginals; Anticholinergics; Anticonvulsants; Antidepressants; Antiepileptics; Antiestrogen such as Tamoxifen, 4-OH Tamoxifen; Antihistaminics; Antiparkinsonians; Bronchodilators; Diuretics; Glucocorticoids; Muscle Relaxants; Narcotic Antagonists; etc.

It is to be understood herein that the active agent is intended to mean a single active agent or a combination of more than one active agent.

The amount of the systemically and/or topically active agent included in the formulation is subject to the degree to which penetration enhancement is achieved.

In the preferred embodiments, the active agents are: Testosterone presented in the compositions in about 0.05 to about 10.0 %w/w; preferably from about 0.1 to about 5.0 %w/w and more preferably 0.6 to 4.0 %w/w. Estradiol presented in the compositions in about 0.02 to about 3.0 %w/w; preferably from about 0.04 to 2.0 %w/w and more preferably 0.06 to 0.12 %w/w. Ethinyl Estradiol presented in the compositions in about 0.02 to about 3.0 %w/w; preferably from about 0.04 to 0.5 %w/w and more preferably 0.06 to 0.12 %w/w. Levonorgestrel presented in the compositions in about 0.02 to about 3.0 %w/w; preferably from about 0.04 to 0.5 %w/w and more preferably 0.06 to 0.12 %w/w. Progesterone presented in the compositions in about 0.1 to about 10.0 %w/w; preferably from about 0.1 to 5.0 %w/w and more preferably 1.0 to 3.0 %w/w. Alprazolam presented in the compositions in about 0.02 to about 6.0 %w/w; preferably from about 0.1 to 3.0 %w/w and more preferably 0.5 to 2.0 %w/w. L-Thyroxine presented in the compositions in about 0.02 to about 4.0 %w/w; preferably from about 0.04 to 2.0 %w/w and more preferably 0.2 to 1.0 %w/w. Amlodipine or Amlodipine Besylate presented in the compositions in about 0.05 to about 5.0 %w/w; preferably from about 0.2 to 3.0 %w/w and more preferably 0.5 to 2.0 %w/w.

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

12

2. A ternary vehicle composite comprised of a C₂-C₄ alkanol such as ethanol, isopropanol, n-propanol, butanol, preferably ethanol; a polyalcohol or glycol such as propylene glycol, butylene glycol, hexylene glycol, ethylene glycol, preferably propylene glycol and finally purified water. The compositions in accordance with the present invention contain an alcohol, preferably ethanol, in an amount of about 5.0 to about 75.0 %w/w; preferably from about 15.0 % to about 65.0 %w/w and more preferably 20.0 to 55.0 %w/w. In addition, the compositions of the present invention comprises a glycol, preferably propylene glycol in about 0.5 to about 50.0 %w/w; preferably from about 3.0 to 20.0 %w/w and more preferably 4.0 to 10.0 %w/w.
3. A permeation enhancer system comprising of a first component that is a saturated fatty alcohol or fatty acid given by the formula CH₃-(CH₂)_n-CH₂OH or CH₃-(CH₂)_n-CH₂COOH respectively, in which n is an integer from 8 to 22, preferably 8 to 12, most preferably 10 or an unsaturated fatty alcohol or fatty acid given by the formula CH₃-(C_nH_{2(n-1)})-OH or CH₃-(C_nH_{2(n-1)})-COOH respectively in which n is an integer from 8 to 22; and preferably also a second component that is a monoalkyl ether of diethylene glycol, preferably diethylene glycol monoethyl ether or diethylene glycol monomethyl. The compositions in accordance with the present invention contain a fatty alcohol, preferably lauryl alcohol or dodecanol in about 0.1 to about 20.0 %w/w on the whole composition; preferably from about 0.4 to 10.0 %w/w and more preferably 0.2 to 3.0 %w/w; and, optionally, a diethylene glycol monoalkyl ether in amount up to 40.0 %w/w; preferably from about 0.2 to 25.0 %w/w and more preferably 2.0 to 8.0 %w/w.
4. A gelling agent or viscosant, e.g. carbomer, carboxyethylene or polyacrylic acid such as Carbopol 980 or 940 NF, 981 or 941 NF, 1382 or 1342 NF, 5984 or 934 NF, ETD 2020, 2050, 934P NF, 971P NF, 974P NF, Noveon AA-1 USP, etc; cellulose derivatives such as ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), ethyl-hydroxyethylcellulose (EHEC), carboxymethylcellulose (CMC), hydroxypropylcellulose (HPC) (Klucel different grades), hydroxyethylcellulose (HEC) (Natrosol grades), HPMCP 55, Methocel grades, etc; natural gums such as arabic, xanthan, guar gums, alginates, etc; polyvinylpyrrolidone derivatives such as Kollidon grades; polyoxyethylene polyoxypropylene copolymers such as Lutrol F grades 68, 127, etc; others like chitosan, polyvinyl alcohols, pectins, veegun grades,

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

13

etc. In the present invention, Lutrol F grades and Carbopol grades were preferred. Those of the skill in the art should know of other gelling agents or viscosants that are suitable to practice the present invention. Suitable gelling agents to apply the present invention include, but are not limited to, Carbopol 980 NF, Lutrol F 127, Lutrol F 68 and Noveon AA-1 USP. The gelling agent is present from about 0.2 to about 30.0 %w/w depending on the type of polymer.

5

5. A pH regulator, normally a neutralizant agent, which can optionally have crosslinking function e.g. a ternary amine such as triethanolamine, tromethamine, tetrahydroxypropylethylenediamine, etc; NaOH solution, etc. The pH regulator is present in the formulations in about 0.05 to about 2.0 %w/w.

10

6. Other ingredients can optionally be included, for example, preservatives and/or antioxidants such as butylhydroxytoluene, butylhydroxyanisole, ethylenediaminetetraacetic acid and its sodium salts, DL-alfa tocoferol, antioxidant complexes, etc; co-solvents or solubilizers such as glycerol, polyethylene glycols, polyethylene glycols derivatives, polyethyleneglycol 660 hydroxystearate (Solutol HS15 from Basf), butylene glycol, hexylene glycol, etc.

15

The formulations in which the present invention could be added, assume any of a variety of dosage forms. Examples are gels, creams, lotions, sprays, ointments, aerosols, patches, buccal and sublingual tablets, suppositories, vaginal dosage forms and different passive or/and active transdermal devices for absorption through the skin or mucosa.

20

As such, in another aspect, the present invention relates to a method for administering topically or systemically active agent(s), comprising: 1. An active agent(s); 2. A ternary vehicle composite (composed by a C1-C4 alkanol, a glycol and water); 3. A penetration enhancers combination (fatty alcohol or acid and diethylene glycol monoethyl ether); 4. A gelling agent and 5. A pH regulator.

25

It has been discovered that in a transdermal formulation comprising different group of drugs as active agents; lauryl alcohol and diethylene glycol monoethyl ether as penetration enhancers, in a ternary vehicle composite comprised of ethanol, propylene glycol and purified water, using a polymer or copolymer of acrylic acid, preferably a carbomer as gelling forming, provides therapeutically effective serum concentration of each active agent throughout at least a 24 hours period. As it is

30

concluded when a bioavailability study of the above mentioned formulations were carried out in human beings volunteers.

The main aim followed by the present invention is to rapidly create a high concentration of the drug(s) in contact with the skin or mucosa attained by the careful combination of permeation enhancers and vehicles.

It is well known by the skills in the art that a sumatory or a synergistic effect could be expected when two or more penetration enhancers are combined and included into a formulation. However, it is by no mean obvious to obtain an adequate penetration enhancement factor and a sustained flux of the active agent(s), achieving therapeutic effective levels, also controlled and sustained, by only one daily application of the formulation.

Accordingly, we can postulate that the behavior of our formulation was due to the addition of several phenomena especially on the stratum corneum.

Although the mechanism of such stratum corneum effect in the present invention is not fully clear by the scientific knowledge up to now, it can be understood as follows:

The fatty alcohol is mainly distributed to the stratum corneum because of its lipophilicity and interacts with the stratum corneum lipids.

The diethylene glycol monoethyl ether dissolves both an hydrophilic and a lipophilic active agents therein and facilitates the penetration of the active agents to the skin.

An alkanol, such as ethanol, also has a function to increase the stratum corneum liquid fluidity or a function to extract lipids from the stratum corneum.

Propylene glycol, a widespread pharmaceutical vehicle, acts as a cosolvent of the drugs hence increase the solubility of the active agent in the formulation and solvated the intracellular keratin of the stratum corneum and thus enhanced drug mobility and skin hydration.

Water serves to augment the solubility of a hydrophilic active agent in the formulation and accelerates the release of lipophilic active agent from a formulation.

A polymer or copolymer of acrylic acid, such as a carbomer acts as a gelling forming and facilitates the release of lipophilic active agent and penetration enhancer.

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

15

A tertiary amine, such as triethanolamine or triethylamine, has the function to thicken and neutralize the system.

In the preferred embodiment of the present invention, the active agents and the compounds which enhances their penetration rate (lauryl alcohol and diethylene glycol monoethyl ether) are dissolved in a ternary vehicle composite integrated by an
5 alkanol having 1-4 C atoms, preferably ethanol; a polyalcohol, preferably propylene glycol and purified water.

This invention relates to a novel composition for transdermal or transmucosal application to humans in an optimized dosage form and methods for providing
10 therefrom a controlled and sustained administration of different group of drugs.

It is an object of the present invention to demonstrate its applicability not only for hormones but also for different group of pharmaceutical active agents.

DEFINITION OF TERMS

"Penetration enhancement" or "permeation enhancement" as used herein
15 relates to an increase in the permeability of skin to a pharmacologically active agent, i.e., so as to increase the rate at which the drug permeates through the skin and enters the bloodstream. The enhanced permeation effected through the use of such enhancers, and in particular, through the use of the enhancer composition of the present invention, can be observed by measuring the rate of diffusion of drug through
20 animal or human skin using a diffusion cell apparatus as described in the examples herein.

An "effective" or an "adequate" permeation enhancer as used herein means a permeation enhancer that will provide the desired increase in skin permeability and correspondingly, the desired depth of penetration, rate of administration, and amount
25 of drug delivered.

By "transdermal" delivery, applicants intend to include both transdermal (or "percutaneous") and transmucosal administration, i.e., delivery by passage of a drug through the skin or mucosal tissue and into the bloodstream.

"Carriers" or "vehicles" as used herein refer to carrier materials suitable for
30 transdermal drug administration, and include any such materials known in the art, e.g., any liquid, gel, solvent, liquid diluent, solubilizer, or the like, which is non toxic and which does not interact with other components of the composition in a

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

16

deleterious manner. Examples of suitable vehicles for use herein include water, alcohols, polyalcohols, and glycols.

By the term "pharmacologically active agent" or "drug" as used herein is meant any chemical material or compound suitable for transdermal or transmucosal administration which induces a desired systemic effect.

By "controlled" is meant reduce or minimize peak and valley normally present in some routes of administration of a pharmacologically active agent.

By "sustained" is meant extended maintenance of steady state plasma levels.

By "therapeutically effective" amount of a pharmacologically active agent is meant sufficient amount of a compound to provide the desired therapeutic effect, avoiding high or low plasmatic levels, obtaining, therefore, plasmatic levels of active within the therapeutic window.

EXAMPLES

In order to further illustrate the present invention and the advantages thereof, the following specific examples are given. It being understood that the examples herein disclosed are intended only as illustrative and in nowise limitative.

All the examples were prepared basically as follow: an aqueous phase (dispersion of the carbomer in water) and an alcoholic phase (solution containing the active drugs, Lauryl Alcohol, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol P), and Ethyl Alcohol, or some of them according to the formulation), were prepared separately. The Propylene Glycol and Disodium EDTA, were added to the aqueous phase after the carbomer dispersion. Finally, aqueous and alcoholic phases were mixed and Triethanolamine was added to neutralize the carbomer and form the gel. The exemption was gels containing Hydroxypropyl Cellulose, which were manufactured by dispersing the Hydroxypropyl Cellulose in the hydroalcoholic solution containing the rest of the components.

The solutions were prepared by dissolving the active drugs in the rest of the excipients and shaking up to total dissolution.

The active substances included in the different formulations used in the examples or referred to in tables and graphics are defined through the following list of initials:

LNEg = Levonorgestrel + Estradiol gel

Tg = Testosterone gel

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

17

NEg = Norethindrone Acetate + Estradiol gel

Pg = Progesterone gel

EELNg = Ethynil Estradiol + Levonorgestrel gel

Alg = Alprazolam gel

5 T4s = L-Thyroxine solution

T4g = L-Thyroxine gel

Alps = Alprazolam solution

TEg = Testosterone + Estradiol gel

Ams = Amlodipine solution

10 AmBss = Amlodipine Besylate solution

Then, a numbering that represents different formulations with the same active drug (s) and same dosage form follows the initials.

Example 1(Tg017-04)

15 A gel composed by Testosterone 1.25 % w/w, Lauryl Alcohol 2.00 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol P) 4.99 % w/w, Propylene Glycol 6.00 % w/w, Ethyl Alcohol 42.10 % w/w, Distilled Water 42.01 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.21 % w/w, Triethanolamine 0.38 % w/w, Disodium EDTA 0.06 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 2(Tg028-01)

20 A gel composed by Testosterone 1.25 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol P) 5.00 % w/w, Propylene Glycol 5.95 % w/w, Ethyl Alcohol 43.09 % w/w, Distilled Water 43.07 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.20 % w/w, Triethanolamine 0.38 % w/w, Disodium EDTA 0.059 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

25 Example 3(Tg029-01)

A gel composed by Testosterone 1.25 % w/w, Lauryl Alcohol 2.01 % w/w, Propylene Glycol 6.05 % w/w, Ethyl Alcohol 44.53 % w/w, Distilled Water 44.58 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.23 % w/w, Triethanolamine 0.38 % w/w, Disodium EDTA 0.060 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

30

Example 4 (Tg014-01)

A gel composed by Testosterone 2.50 % w/w, Lauryl Alcohol 2.02 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol) 5.00 % w/w, Propylene Glycol 6.02 % w/w, Ethyl Alcohol 45.57 % w/w, Distilled Water 37.29 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.20 % w/w, Triethanolamine 0.35 % w/w, Disodium EDTA 0.06 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 5 (Tg018-01)

A gel composed by Testosterone 3.50 % w/w, Lauryl Alcohol 2.00 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol) 5.01 % w/w, Propylene Glycol 5.93 % w/w, Ethyl Alcohol 49.22 % w/w, Distilled Water 32.73 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.20 % w/w, Triethanolamine 0.35 % w/w, Disodium EDTA 0.06 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 6 (Tg019-01)

A gel composed by Testosterone 0.60 % w/w, Lauryl Alcohol 2.00 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol) 5.02 % w/w, Propylene Glycol 5.94 % w/w, Ethyl Alcohol 42.41 % w/w, Distilled Water 42.41 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.20 % w/w, Triethanolamine 0.36 % w/w, Disodium EDTA 0.06 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 7 (Tg020-01)

A gel composed by Testosterone 0.30 % w/w, Lauryl Alcohol 2.00 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol) 4.96 % w/w, Propylene Glycol 5.95 % w/w, Ethyl Alcohol 42.64 % w/w, Distilled Water 42.52 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.20 % w/w, Triethanolamine 0.36 % w/w, Disodium EDTA 0.06 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 8 (Tg021-01)

A gel composed by Testosterone 1.25 % w/w, Lauryl Alcohol 2.11 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol) 5.07 % w/w, Propylene Glycol 6.01 % w/w, Ethyl Alcohol 46.19 % w/w, Distilled Water 37.78 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.20 % w/w, Triethanolamine 0.33 % w/w, Disodium EDTA 0.06 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 9 (Tg030-01)

A gel composed by Testosterone 1.25 % w/w, Propylene Glycol 5.95 % w/w, Ethyl Alcohol 45.46 % w/w, Distilled Water 45.67 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.21 % w/w, Triethanolamine 0.39 % w/w, Disodium EDTA 0.06 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 10 (Tg035-02)

A gel composed by Testosterone 1.25 % w/w, Lauryl Alcohol 2.02 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol P) 5.01 % w/w, Propylene Glycol 6.00 % w/w, Ethyl Alcohol 46.25 % w/w, Distilled Water 37.91 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.21 % w/w, Triethanolamine 0.35 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 11 (Tg036-01)

A gel composed by Testosterone 2.50 % w/w, Lauryl Alcohol 2.00 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol P) 5.00 % w/w, Propylene Glycol 6.00 % w/w, Ethyl Alcohol 47.27 % w/w, Distilled Water 35.67 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.20 % w/w, Triethanolamine 0.35 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 12 (Tg037-01)

A gel composed by Testosterone 1.25 % w/w, Lauryl Alcohol 2.00 % w/w, Propylene Glycol 5.99 % w/w, Ethyl Alcohol 49.00 % w/w, Distilled Water 40.19 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.21 % w/w, Triethanolamine 0.35 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 13 (Tg038-01)

A gel composed by Testosterone 1.25 % w/w, Lauryl Alcohol 1.99 % w/w, Oleyl alcohol 1.50 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol P) 5.00 % w/w, Propylene Glycol 6.02 % w/w, Ethyl Alcohol 45.42 % w/w, Distilled Water 37.23 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.20 % w/w, Triethanolamine 0.36 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 14 (Tg039-01)

A gel composed by Testosterone 1.25 % w/w, Lauryl Alcohol 1.01 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol P) 5.01 % w/w, Propylene Glycol 6.00 % w/w, Ethyl Alcohol 44.24 % w/w, Distilled Water 40.93 % w/w, Carbomer

(Carbopol 980 NF) 1.21 % w/w, Triethanolamine 0.35 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 15(Tg040-01)

5 A gel composed by Testosterone 2.50 % w/w, Lauryl Alcohol 1.00 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol P) 5.02 % w/w, Propylene Glycol 5.99 % w/w, Ethyl Alcohol 46.02 % w/w, Distilled Water 37.92 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.20 % w/w, Triethanolamine 0.35 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 16(TEg002-01)

10 A gel composed by Testosterone 0.183 % w/w, 17 β -Estradiol 0.060 % w/w, Lauryl Alcohol 1.99 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol) 5.10 % w/w, Propylene Glycol 6.09 % w/w, Ethyl Alcohol 45.00 % w/w, Distilled Water 39.96 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.21 % w/w, Triethanolamine 0.35 % w/w, Disodium EDTA 0.06 % w/w was prepared according to the manufacturing

15 technique herein described.

Example 17(TEg005-01)

A gel composed by Testosterone 0.60 % w/w, 17 β -Estradiol 0.062 % w/w, Lauryl Alcohol 2.01 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol) 5.13 % w/w, Propylene Glycol 5.99 % w/w, Ethyl Alcohol 46.54 % w/w, Distilled Water 38.08 %
20 w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.20 % w/w, Triethanolamine 0.34 % w/w, Disodium EDTA 0.06 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 18(TEg006-01)

A gel composed by Testosterone 0.20 % w/w, 17 β -Estradiol 0.06 % w/w, Lauryl Alcohol 2.00 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol) 5.00 % w/w, Propylene Glycol 5.99 % w/w, Ethyl Alcohol 45.11 % w/w, Distilled Water 40.03 %
25 w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.20 % w/w, Triethanolamine 0.35 % w/w, Disodium EDTA 0.06 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

30 Example 19(TEg008-01)

A gel composed by Testosterone 0.10 % w/w, 17 β -Estradiol 0.06 % w/w, Lauryl Alcohol 2.00 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol) 5.00 % w/w,

Propylene Glycol 6.00 % w/w, Ethyl Alcohol 45.16 % w/w, Distilled Water 40.07 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.20 % w/w, Triethanolamine 0.35 % w/w, Disodium EDTA 0.06 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

5 Example 20(TEg009-01)

A gel composed by Testosterone 0.06 % w/w, 17 β -Estradiol 0.058 % w/w, Lauryl Alcohol 2.00 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol P) 5.00 % w/w, Propylene Glycol 6.00 % w/w, Ethyl Alcohol 45.18 % w/w, Distilled Water 40.09 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.20 % w/w, Triethanolamine 0.35 % w/w, Disodium EDTA 0.06 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

10 Example 21(EELNg001-01)

A gel composed by Ethynil Estradiol 0.060 % w/w, Levonorgestrel 0.089 % w/w, Lauryl Alcohol 1.99 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol) 4.98 % w/w, Propylene Glycol 6.13 % w/w, Ethyl Alcohol 45.20 % w/w, Distilled Water 39.94 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.21 % w/w, Triethanolamine 0.34 % w/w, Disodium EDTA 0.06 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

15 Example 22(EELNg002-01)

A gel composed by Ethynil Estradiol 0.090 % w/w, Levonorgestrel 0.090 % w/w, Lauryl Alcohol 2.02 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol) 5.00 % w/w, Propylene Glycol 6.00 % w/w, Ethyl Alcohol 45.13 % w/w, Distilled Water 40.06 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.20 % w/w, Triethanolamine 0.34 % w/w, Disodium EDTA 0.06 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

20 Example 23(Alg004-02)

A gel composed by Alprazolam 1.00 % w/w, Lauryl Alcohol 2.08 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol) 5.01 % w/w, Propylene Glycol 6.12 % w/w, Ethyl Alcohol 44.65 % w/w, Distilled Water 39.58 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.20 % w/w, Triethanolamine 0.36 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

25
30

Example 24(Alg005-01)

A gel composed by Alprazolam 1.80 % w/w, Lauryl Alcohol 1.99 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol) 5.00 % w/w, Propylene Glycol 6.11 % w/w, Ethyl Alcohol 44.32 % w/w, Distilled Water 39.25 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.20 % w/w, Triethanolamine 0.34 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 25(Alg006-01)

A gel composed by Alprazolam 1.00 % w/w, Oleic Acid 1.01 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol) 5.00 % w/w, Propylene Glycol 5.99 % w/w, Ethyl Alcohol 45.30 % w/w, Distilled Water 40.09 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.26 % w/w, Triethanolamine 0.35 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 26(Alg007-01)

A gel composed by Alprazolam 1.80 % w/w, Lauryl Alcohol 2.03 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol) 5.03 % w/w, Propylene Glycol 6.00 % w/w, Ethyl Alcohol 46.81 % w/w, Distilled Water 36.77 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.21 % w/w, Triethanolamine 0.36 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 27(Alg008-01)

A gel composed by Alprazolam 0.50 % w/w, Lauryl Alcohol 1.99 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol P) 21.94 % w/w, Propylene Glycol 11.04 % w/w, Solutol 11.01 % w/w, Lutrol F127 7.00 % w/w, Lutrol F68 3.00 % w/w, Distilled Water 42.23 % w/w, Noveon AA-1 1.01 % w/w, Triethanolamine 0.30 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 28(Alg009-01)

A gel composed by Alprazolam 0.50 % w/w, Lauryl Alcohol 2.01 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol P) 13.52 % w/w, Propylene Glycol 13.52 % w/w, Lutrol F127 6.99 % w/w, Lutrol F68 3.00 % w/w, Ethyl Alcohol 25.13 % w/w, Distilled Water 33.97 % w/w, Noveon AA-1 1.01 % w/w, Triethanolamine 0.30 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 29(Alg010-01)

A gel composed by Alprazolam 0.50 % w/w, Propylene Glycol 15.16 % w/w, Lutrol F127 7.00 % w/w, Lutrol F68 3.00 % w/w, Solutol HS15 15.17 % w/w, Distilled Water 57.90 % w/w, Noveon AA-1 0.99 % w/w, Triethanolamine 0.30 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 30(Alg016-01)

A gel composed by Alprazolam 1.00 % w/w, Lauryl Alcohol 1.01 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol P) 5.01 % w/w, Propylene Glycol 6.02 % w/w, Ethyl Alcohol 45.28 % w/w, Distilled Water 40.13 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.20 % w/w, Triethanolamine 0.35 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 31(T4s005-02)

A clear solution composed by Na L-Thyroxine 0.40 % w/w, Lauryl Alcohol 1.97 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol P) 5.03 % w/w, Propylene Glycol 6.04 % w/w, Ethyl Alcohol 45.92 % w/w, Distilled Water 40.64 % w/w was prepared.

Example 32(T4s006-01)

A clear solution composed by Na L-Thyroxine 0.40 % w/w, Propylene Glycol 5.94 % w/w, Ethyl Alcohol 49.68 % w/w, Distilled Water 43.98 % w/w was prepared.

Example 33(T4g005-01)

A gel composed by Na L-Thyroxine 0.41 % w/w, Lauryl Alcohol 2.06 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol P) 5.13 % w/w, Propylene Glycol 6.10 % w/w, Ethyl Alcohol 45.81 % w/w, Distilled Water 38.58 % w/w, Hydroxypropyl Cellulose 1.90 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 34(NEg098-05)

A gel composed by 17 β -Estradiol 0.060 % w/w, Norethindrone Acetate 1.20 % w/w, Lauryl Alcohol 2.00 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol P) 5.00 % w/w, Propylene Glycol 6.00 % w/w, Ethyl Alcohol 44.57 % w/w, Distilled Water 39.55 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.21 % w/w, Triethanolamine 0.35 % w/w, Disodium EDTA 0.060 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 35(Neg098-06)

A gel composed by 17 β -Estradiol 0.060 % w/w, Norethindrone Acetate 1.20 % w/w, Lauryl Alcohol 2.00 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol P) 5.00 % w/w, Propylene Glycol 5.97 % w/w, Ethyl Alcohol 44.58 % w/w, Distilled Water 39.57 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.20 % w/w, Triethanolamine 0.35 % w/w, Disodium EDTA 0.061 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 36(Ams001-01)

A solution composed by Amlodipine base 1.00 % w/w, Propylene Glycol 99.00 % w/w, was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 37(AmBss001-01)

A solution composed by Amlodipine Besylate 1.00 % w/w, Propylene Glycol 99.00 % w/w, was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 38(Ams002-01)

A solution composed by Amlodipine base 1.00 % w/w, Lauryl Alcohol 2.06 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol P) 5.15 % w/w, Propylene Glycol 91.79 % w/w, was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 39(AmBss002-01)

A solution composed by Amlodipine Besylate 1.00 % w/w, Lauryl Alcohol 2.07 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol P) 5.15 % w/w, Propylene Glycol 91.78 % w/w, was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 40(Pg001-01)

A gel composed by Progesterone 1.00 % w/w, Lauryl Alcohol 2.00 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol P) 5.02 % w/w, Propylene Glycol 6.01 % w/w, Ethyl Alcohol 44.78 % w/w, Distilled Water 39.77 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.21 % w/w, Triethanolamine 0.38 % w/w, was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 41(Pg002-01)

A gel composed by Progesterone 2.00 % w/w, Lauryl Alcohol 2.01 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol P) 5.00 % w/w, Propylene Glycol

6.02 % w/w, Ethyl Alcohol 44.18 % w/w, Distilled Water 39.21 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.20 % w/w, Triethanolamine 0.39 % w/w, was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 42(LNEg011-01)

5 A gel composed by Levonorgestrel 0.05 % w/w, 17 β -Estradiol 0.100 % w/w, Lauryl Alcohol 2.00 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol P) 5.00 % w/w, Propylene Glycol 6.01 % w/w, Ethyl Alcohol 45.18 % w/w, Distilled Water 40.05 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.20 % w/w, Triethanolamine 0.35 % w/w, Disodium EDTA 0.06 % w/w was prepared according to the manufacturing
10 technique herein described.

Example 43(LNEg002-01)

A gel composed by Levonorgestrel 0.090 % w/w, 17 β -Estradiol 0.060 % w/w, Lauryl Alcohol 2.00 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol) 5.00 % w/w, Propylene Glycol 6.00 % w/w, Ethyl Alcohol 45.18 % w/w, Distilled Water
15 40.07 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.20 % w/w, Triethanolamine 0.35 % w/w, Disodium EDTA 0.06 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 44(LNEg003-01)

A gel composed by Levonorgestrel 0.030 % w/w, 17 β -Estradiol 0.061 % w/w, Lauryl Alcohol 2.01 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol) 4.98 % w/w, Propylene Glycol 5.95 % w/w, Ethyl Alcohol 45.30 % w/w, Distilled Water
20 40.03 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.22 % w/w, Triethanolamine 0.36 % w/w, Disodium EDTA 0.06 % w/w was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 45(LNEg012-01)

25 A gel composed by Levonorgestrel 0.090 % w/w, 17 β -Estradiol 0.060 % w/w, Lauryl Alcohol 2.02 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol) 5.00 % w/w, Propylene Glycol 6.01 % w/w, Ethyl Alcohol 45.20 % w/w, Distilled Water 40.07 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.20 % w/w, Triethanolamine 0.35 %
30 w/w, was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 46(LNEg015-01)

A gel composed by Levonorgestrel 0.090 % w/w, 17 β -Estradiol 0.061 % w/w, Propylene Glycol 6.03 % w/w, Ethyl Alcohol 48.82 % w/w, Distilled Water 43.42 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.20 % w/w, Triethanolamine 0.36 % w/w, was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 47(LNEg013-01)

A gel composed by Levonorgestrel 0.091 % w/w, 17 β -Estradiol 0.100 % w/w, Lauryl Alcohol 2.00 % w/w, Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol) 5.00 % w/w, Propylene Glycol 6.00 % w/w, Ethyl Alcohol 45.16 % w/w, Distilled Water 40.07 % w/w, Carbomer (Carbopol 980 NF) 1.20 % w/w, Triethanolamine 0.36 % w/w, was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 48(Alps001)

A solution composed by Alprazolam 1.09 % w/w, Propylene Glycol 98.91 % w/w, was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 49(Alps002)

A solution composed by Alprazolam 1.06 % w/w, Lauric Acid 0.99 % w/w, Propylene Glycol 97.95 % w/w, was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 50(Alps003)

A solution composed by Alprazolam 0.98 % w/w, Oleic Acid 1.59 % w/w, Propylene Glycol 97.44 % w/w, was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 51(Alps004)

A solution composed by Alprazolam 1.02 % w/w, Oleyl alcohol 1.11 % w/w, Propylene Glycol 97.89 % w/w, was prepared according to the manufacturing technique herein described.

Example 52(Alps009)

A solution composed by Alprazolam 1.00 % w/w, lauryl alcohol 1.01 % w/w, Propylene Glycol 97.99 % w/w, was prepared according to the manufacturing technique herein described.

IN VITRO DRUG PERMEATION STUDIES AND IN VIVO BIOAVAILABILITY STUDIES

In vitro drug permeation experiments through abdominal guinea pig skin were made using the diffusion chamber that is schematically shown in Figure 1 (Franz Vertical Diffusion Cell).

Female Guinea pigs, 8 to 16 months of age, were shaved on their abdominal skin 72 hours before sacrificing by cervical dislocation. Only animals that shown absence of lesions were used. A section of full thickness abdominal skin was surgically excised and mounted between the sections of a vertical diffusion cell having 1.77 sqcm of surface area, the epidermal facing up. A given amount of the transdermal devices exemplified previously (10, 25, 50 or 400 mg or 2, 3 ml) was applied over the epidermal layer whilst the dermal layer contact with the receptor solution: 2.0 %w/V polyoxyethylene 20 oleyl ether (Oleth 20), with or without PBS, pH 7.4. The receptor chamber was maintained at 35°C and the studies were conducted under occlusive or non-occlusive conditions and at 600 rpm of stirring speed. At given time points, samples were withdrawn from the receptor solution and the receptor chamber was immediately refilled with fresh solution. All samples were analyzed using a high performance liquid chromatography (HPLC) method.

Flux determination: Transdermal flux (mcg/sqcm/h) was determined from the steady-state slope of the plot of the cumulative amount of the drug(s) permeated through the skin versus time. After steady-state had been established, the linear portion of the plot was used to calculate the flux from the slope.

In order to demonstrate the improvements in the permeation performance applying the invention herein discloses, *in vitro* permeation studies of examples using the inventive means were compared with examples made without using this invention (without the addition of permeation enhancers).

It was an objective to demonstrate the results obtained applying the invention herein disclose. In the *in vitro* drug permeation studies the examples using the invention herein claimed were compared with examples made without using this invention (without addition of the permeation enhancers). Also, with some active drugs of the exemplified groups, comparative *in vitro* permeation studies were done against a reference product, *Combi Gel™* NETA (Estradiol + Norethindrone Acetate). Such a product has extensively tested in several human pharmacokinetic studies (Proceed. Int'l Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 25, CRS, Inc, poster #

5513, 5514 and Proceed. Int'l Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 26, CRS, Inc, poster #5160). Therefore, the comparative *in vitro* results allow us to consistently predict the *in vivo* plasmatic level profile for other active agents. Furthermore, preliminary bioavailability studies were carried out for several formulations containing the present invention. *Combi Gel™* is a trademark comprising the invention claimed herein, that means the combination of penetration enhancers.

To further exemplify the invention herein describe, a sorting in groups of active drugs was made, describing in each case the most relevant *in vitro* and *in vivo* results that support the present invention. Tables and graphics illustrate the results obtained, furthermore, *in vivo* studies protocols and the corresponding results obtained are disclosed.

Group A: Hormones

1) ***Combi Gel™ LN+E2***:

A) *In vitro* permeation study comparing a E2 + LN hydroalcoholic gel without using the inventive means against an E2 + LN gel containing our invention (*Combi Gel™ LN+E2*).

Study conditions: Franz Vertical Diffusion Cells (Hanson Research Inc.); Pre-shaved abdominal Guinea pig skin was used as experimental model. The receptor solution was 2 % w/w polyoxyethylene 20 oleyl ether (Oleth 20), PBS 10mM, pH 7.4. The experiments were conducted under non-occlusive conditions, at 35°C and 600 rpm of stirring speed. Prior to the beginning of the study, the skin pieces were mounted in the permeation cells and maintained at 35°C in contact with the receptor solution. After loading 50 mg of each formulation over the skin, at the indicated times, 1 ml of the receptor solution was withdrawn, and the receptor chamber was immediately refilled with fresh solution.

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

29

Table I*In vitro flux of Estradiol**(Slope of cumulative amount of permeated drug vs. time between 12 and 24 h.)**Mean \pm S.D.*

<i>In vitro flux ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)</i>	
Estradiol	
Example 45 (LNEg012-01) (*)	Example 46 (LNEg015-01) (**)
<i>0.31 \pm 0.04</i>	<i>0.10 \pm 0.03</i>

5 (*) 0,06 % w/w of 17 β Estradiol.; 0,09 % w/w of Levonorgestrel; with permeation enhancers system

Table II*Estradiol in vitro permeation*

Time (h)	Estradiol Cumulative Amount ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	
	Mean \pm SD	
	Example 45 (LNEg012)	Example 46 (LNEg015)
0	0	0
12	4.42 \pm 0.98	3.14 \pm 0.56
18	6.31 \pm 0.98	3.86 \pm 0.28
24	8.13 \pm 1.14	4.29 \pm 0.87

10
15 (***) 0,06 % w/w of 17 β Estradiol.; 0,09 % w/w of Levonorgestrel; without permeation enhancers system

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

30

Table III*In vitro flux of Levonorgestrel**(Slope of cumulative amount of permeated drug vs. time between 12 and 24 h.)**Mean \pm S.D.*

<i>In vitro flux ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)</i>	
Example 45 (LNEg012-01) (*)	Example 46 (LNEg015-01) (**)
<i>0.26 \pm 0.10</i>	<i>0.14 \pm 0.07</i>

(*) 0,06 % w/w of 17 β Estradiol.; 0,09 % w/w of Levonorgestrel; with permeation enhancers system

(**) 0,06 % w/w of 17 β Estradiol.; 0,09 % w/w of Levonorgestrel; without permeation enhancers system

Table IV*Levonorgestrel in vitro permeation*

Time (h)	Levonorgestrel Cumulative Amount ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), Mean \pm SD	
	Example 45 (LNEg012)	Example 46 (LNEg015)
0	0	0
12	7.10 \pm 2.81	5.19 \pm 1.29
18	8.49 \pm 2.11	5.85 \pm 0.60
24	10.17 \pm 2.42	6.82 \pm 1.22

These results show an increment in the cumulative amount permeated of both actives when the invention is present in the formulation (about 2 or 3 times higher). In addition, a more sustained flux of drug can be observed for E2 in that case. This behavior can be attributed, as previously disclosed, to the synergistic combination of the permeation enhancers of the present invention.

Then, a preliminary bioavailability study was carried out in order to further confirm if therapeutic and sustained plasmatic levels of both actives are achieved.

B) BIOAVAILABILITY STUDY OF COMBI GEL™ - LN (EXPERIMENTAL PROTOCOL EC006)

Aim

The objective of the study was to evaluate the bioavailability of E2 and LN from an optimized *Combi Gel*® - LN, in 6 healthy postmenopausal female volunteers.

Study Design

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

31

- Open labeled, bioavailability study.
- Study Drugs: E2 and LN
- Product in development: *Combi Gel™ - LN*
Manufactured by: *Permatec Laboratorios SA*.
- 5 Lot.Nº: LNEg002-01 (Example 43)
Pharmaceutical Dosage Form: Gel.
- Route: Transdermal
 - Volunteers: A total of 6 healthy postmenopausal women were selected. All of them completed the study and were submitted to analysis.
- 10 - Treatment: A single, daily 2.5 g of *Combi Gel™ - LN* application on the external face of the thighs (1.25 g on 400 sqcm of each thigh), during 6 days.
- Biological sampling schedule: Venous blood samples were collected immediately prior to (basal value) and at 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 168 h after the first application of *Combi Gel™ - LN*
- 15 - Analytical assay method: E2 and LN serum levels were assayed using radioimmunoassay.

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

32

Results

Table V

Serum Levels of Estradiol (pg/ml)

Time (h)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	168
Mean	14	19	25	27	30	30	26	38	37	36	37	27	21
SEM	5	6	7	9	10	8	6	8	10	10	10	6	9

Table V I

Serum Levels of Levonorgestrel (pg/ml)

Time (h)	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	168
Mean	42	98	96	91	152	174	212	224	252	256	300	286	300
SEM	4	35	20	16	31	31	36	37	37	33	46	36	45

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

33

The results herein disclosed clearly demonstrate that both active agents reached therapeutic and sustained plasmatic levels with only one daily application of the transdermal gel tested.

2) **Combi Gel™ Testosterone:**

- 5 A) *In vitro* permeation study comparing a Testosterone hydroalcoholic gel without including the invention herein disclosed, against a Testosterone gel containing our invention (*Combi Gel™ Testosterone*): a combination of lauryl alcohol and diethylene glycol monoethyl ether. Two more examples were tested, one containing lauryl alcohol alone as permeation enhancer and the other containing Diethylene
10 glycol monoethyl ether. All examples contains 1,25 % w/w of Testosterone.
Study conditions: Franz Vertical Diffusion Cells (Hanson Research Inc.); Pre-shaved abdominal Guinea pig skin was used as experimental model. The receptor solution was 2 % w/w polyoxyethylene 20 oleyl ether (Oleth 20), PBS 10mM, pH 7.4. The experiments were conducted under non-occlusive conditions, at 35°C and 600 rpm of
15 stirring speed. Prior to the beginning of the study, the skin pieces were mounted in the permeation cells and maintained at 35°C in contact with the receptor solution. After loading 50 mg of each formulation over the skin, at the indicated times, 1 ml of the receptor solution was withdrawn, and the receptor chamber was immediately refilled with fresh solution.

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

34

Table VII

<i>Testosterone</i> <i>In vitro flux ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)*</i> <i>Mean \pm S.D.</i>			
Example 1 (Tg017-04)	Example 2 (Tg 028-01)	Example 3 (Tg 029-01)	Example 9 (Tg030-01)
3.27 \pm 0.66	1.12 \pm 0.36	2.86 \pm 1.51	0.70 \pm 0.09

*(Slope of cumulative amount of permeated drug vs. time between 12 and 24 h.)

- 5 Example 1 contains Lauryl alcohol and Diethylene glycol monoethyl ether as permeation enhancers system.
 Example 2 contains Diethylene glycol monoethyl ether alone.
 Example 3 contains Lauryl alcohol alone
 Example 9 contains no permeation enhancers

Table VIII

Time (h)	<i>Testosterone</i> <i>Cumulative Amount ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)</i> <i>Mean \pm S.D.</i>			
	Example 1 (Tg017-04)	Example 2 (Tg028-01)	Example 3 (Tg029-01)	Example 9 (Tg030-01)
0	0	0	0	0
6	19,50 \pm 2.30	10,25 \pm 4.97	28,49 \pm 1.92	3,82 \pm 2.04
12	41,20 \pm 6.77	20,40 \pm 6.75	55,38 \pm 5.34	10,90 \pm 3.22
18	62,84 \pm 11.79	27,84 \pm 8.70	77,31 \pm 14.49	15,83 \pm 2.94
24	80,44 \pm 14.61	33,80 \pm 10.45	89,76 \pm 22.42	19,28 \pm 3.16

- 15 B) BIOAVAILABILITY STUDY OF COMBI GEL™ - TESTOSTERONE
 (EXPERIMENTAL PROTOCOL EC009)

Aim

The objective of the study was to evaluate the bioavailability of Testosterone from an optimized Combi Gel™ TESTOSTERONE in 8 hypogonadal volunteers.

20 Study Design

- Open labeled, bioavailability study.
- Drug studied: Testosterone
- Product in development: Combi Gel™ - Testosterone
- Lot N° : Tg021-02 (same formulation than Example 8)

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

35

-Manufactured by: *Permatec Laboratorios SA.*

-Pharmaceutical Dosage Form: Gel. Testosterone 1,25 % w/w

- Route: Transdermal

5 - Volunteers: A total of 8 hypogonadal volunteers were selected. 7 of them completed the study and were submitted to analysis.

- Treatment: A single, daily 5.0 g of *Combi Gel™ - Testosterone* application on both shoulders and arms (2.50 g on each shoulder and arm), during 12 days.

- Biological sampling schedule: Blood sampling was made each 24 h. During day 1 and 12 a stressed sampling was made.

10 - Analytical assay method: Testosterone serum concentration was determined using RIA.

Results

Table IX
Serum Levels of Testosterone (ng/ml)

15	Time (h)	0	24	168	192	264	288
	Mean	1.68	3.36	3.77	4.20	3.60	3.37
	SD	1.30	1.69	1.22	2.02	2.06	1.47

20 The steady state was reached during the 2nd day. Testosterone steady state were maintained between 48 and 288 h. Mean testosterone serum level within this period was 3.73 +/-1.70ng/mL.

Table X
Pharmacokinetic parameters of testosterone, after repeated administration of a transdermal gel containing testosterone in 7 healthy volunteers (Mean values)

AUC (ng*h/ml)	79.6 +/- 33.7
Cmax (ng/ml)	6.1 +/- 2.7
Tmax (h)	1.9 +/- 1.5
Daily dose (mg)	4.3 +/- 1.8

Calculation made on the last 24 h values of the study

25

3) **Combi Gel™ Testosterone/Estradiol:**

A) In order to further evaluate the feasibility of a combination gel containing Testosterone + Estradiol containing the invention herein disclosed, an *in vitro* permeation study comparing a Combi Gel Testosterone + Estradiol against a Norethindrone Acetate + Estradiol composition disclosed in the US Patent 5,891,462 was carried out.

Study conditions: Franz Vertical Diffusion Cells (Hanson Research Inc.); Pre-shaved abdominal Guinea pig skin was used as experimental model. The receptor solution was 2 % w/w polyoxyethylene 20 oleyl ether (Oleth 20), PBS 10mM, pH 7.4. The experiments were conducted under non-occlusive conditions, at 35°C and 600 rpm of stirring speed. Prior to the beginning of the study, the skin pieces were mounted in the permeation cells and maintained at 35°C in contact with the receptor solution. After loading 50 mg of each formulation over the skin, at the indicated times, 1 ml of the receptor solution was withdrawn, and the receptor chamber was immediately refilled with fresh solution.

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

37

Table XI

In vitro flux of Estradiol*(Slope of cumulative amount of permeated drug vs. time between 6 and 24 h.)**Mean ± S.D.*

<i>In vitro</i> flux ($\mu\text{g/h}\cdot\text{cm}^2$)		
Estradiol		
Example 34 (NEg098-05) (*)	Example 17 (TEg005-01) (*)	Example 16 (TEg002-01) (*)
0.27 ± 0.03	0.31 ± 0.01	0.27 ± 0.03

(*) Contains 0,06 % w/w of 17 β Estradiol.

Table XII

Estradiol in vitro permeation

Time (h)	<i>Cumulative Amount ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)</i>		
	<i>Mean ± SD</i>		
	Example 34 (NEg098-05)	Example 17 (TEg005-01)	Example 16 (TEg002-01)
0	0	0	0
6	1.39 ± 0.36	1.38 ± 0.53	1.80 ± 0.19
12	3.73 ± 0.35	3.71 ± 1.12	4.12 ± 0.23
18	5.57 ± 0.81	5.43 ± 1.30	5.74 ± 0.41
24	$7.46 \pm \text{n.a.}$	7.48 ± 1.26	7.37 ± 0.47

n.a. means not available

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

38

Table XIII

In vitro flux of Testosterone and Norethindrone Acetate
(Slope of cumulative amount of permeated drug vs. time between 6 and 24 h.)
Mean \pm S.D.

In vitro flux ($\mu\text{g/h}\cdot\text{cm}^2$)		
Norethindrone Acetate	Testosterone	
Example 34 (NEg098-05) (1)	Example 17 (TEg005-01) (2)	Example 16 (TEg002-01) (3)
1.21 ± 0.12	3.35 ± 0.04	0.65 ± 0.34

5

- (1) Contains 1,20 % w/w of Norethindrone Acetate.
 (2) Contains 0,60 % w/w of Testosterone
 (3) Contains 0,18 % w/w of Testosterone

10

Table XIV

Testosterone and Norethindrone Acetate in vitro permeation

Time (h)	Cumulative Amount ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) Mean \pm SD		
	Norethindrone Acetate Example 34 (NEg098-05)	Testosterone Example 17 (TEg005-01)	Testosterone Example 16 (TEg002-01)
0	0	0	0
6	7.37 ± 2.76	27.96 ± 6.04	10.44 ± 0.41
12	16.00 ± 3.41	49.58 ± 7.51	17.31 ± 1.73
18	21.90 ± 3.68	67.21 ± 9.87	21.75 ± 3.09
24	25.53 ± 4.69	89.77 ± 7.96	25.10 ± 5.83

- 15 The formulation containing Testosterone 0,60 %w/w and Estradiol 0,060 %w/w
 (Example 17) was selected for its evaluation in a preliminary bioavailability study.

*B) BIOAVAILABILITY STUDY OF COMBI GEL™ - TESTOSTERONE +
 ESTRADIOL (EXPERIMENTAL PROTOCOL EC012)*

20

Aim

The objective of the study was to evaluate the bioavailability of Testosterone and Estradiol from an optimized *Combi Gel™ TESTOSTERONE + ESTRADIOL* in 6 healthy postmenopausal women volunteers.

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

39

Study Design

- Open labeled, bioavailability study.
- Drugs Studied: Testosterone + Estradiol
- Product in development: *Combi Gel™ - Testosterone + Estradiol*
- 5 - Manufactured by: *Permatec Laboratorios SA*
- Lot N°: *Teg007-02, same composition as Example 17 (TEg005-01)*
- Pharmaceutical Dosage Form: Gel. Testosterone 0,60 % w/w + Estradiol 0,060 % w/w.
- Route: Transdermal
- 10 - Volunteers: A total of 6 healthy postmenopausal women were selected. All of them completed the study and were submitted to analysis.
- Treatment: A single, daily 5.0 g of *Combi Gel™ - Testosterone + Estradiol* application on shoulders and arms (2.50 g on each shoulder and arm), during 6 days.
- Biological sampling schedule: Venous blood samples were collected immediately
- 15 prior to (basal value) and at 24, 48, 72, 96, 120, 144, 146, 150, 156, 168 h after the first application of *Combi Gel™ TestoE2*.
- Analytical assay method: E2 serum levels were assayed using immunofluorescence and Testosterone serum levels were assayed using radioimmunoassay.

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

40

Results
Table XV
Serum Levels of Estradiol (pg/ml)

Time (h)	0	24	48	72	96	120	144	146	150	156	168
Mean	25.00	144.50	133.41	105.91	168.96	157.87	162.60	133.12	116.25	72.17	155.38
SEM	--	41.59	33.05	16.43	27.80	30.73	43.11	29.13	19.19	16.10	32.47

Table XVI
Serum Levels of Testosterone (ng/ml)

Time (h)	0	24	48	72	96	120	144	146	150	156	168
Mean	0.31	2.70	2.32	2.30	2.85	2.80	2.82	3.45	2.88	2.28	2.50
SEM	0.09	0.30	0.17	0.28	0.09	0.18	0.14	0.36	0.27	0.20	0.19

Both active agents achieved sustained and controlled plasmatic levels utilizing the invention means herein claimed. Although, the plasmatic levels of both active agents are near to the upper limit of the therapeutic window. Therefore, less dosage or less concentration of the active drugs would be tested in future clinical studies.

5 4) **Combi Gel™ Levonorgestrel/Ethinyl Estradiol**

A) In order to further evaluate the feasibility of a combination gel containing L-Norgestrel + Ethinyl Estradiol and the invention herein disclosed, an *in vitro* permeation study comparing two Combi Gel L-Norgestrel + Ethinyl Estradiol (with different content in Ethinyl Estradiol) against a Combi Gel Norethindrone Acetate + Estradiol already disclosed in the US Patent 5,891,462 was carried out.

10 Study conditions: Franz Vertical Diffusion Cells (Hanson Research Inc.); Pre-shaved abdominal Guinea pig skin was used as experimental model. The receptor solution was 2 % W/W polyoxyethylene 20 oleyl ether (Oleth 20). The experiments were conducted under occlusive conditions, at 35°C and 600 rpm of stirring speed. Prior to the beginning of the study, the skin pieces were mounted in the permeation cells and maintained at 35°C in contact with the receptor solution. After loading 400 mg of each formulation over the skin, at the indicated times, 1 ml of the receptor solution was withdrawn, and the receptor chamber was immediately refilled with fresh solution.

20 **Table XVII**

In vitro flux of Estrogens
(Slope of cumulative amount of permeated drug vs. time between 16 and 32 h.)
Mean \pm S.D.

<i>In vitro flux ($\mu\text{g/h}\cdot\text{cm}^2$)</i>		
Estradiol	Ethinyl Estradiol	Ethinyl Estradiol
Example 34 (NEg098-05) (1)	Example 21 (EELNg001-01) (2)	Example 22 (EELNg002-01) (3)
0.36 \pm 0.03	0.62 \pm 0.07	0.80 \pm 0.03

- 25 (1) Contains 0,06 % w/w of Estradiol
(2) Contains 0,06 % w/w of Ethinyl Estradiol
(3) Contains 0,09 % w/w of Ethinyl Estradiol

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

42

Table XVIII
Estrogens in vitro permeation

Time (h)	Estrogens Cumulative Amount ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), Mean \pm SD		
	Estradiol Example 34 (NEg098-05) (1)	Ethinyl Estradiol Example 21 (EELNg001-01) (2)	Ethinyl Estradiol Example 22 (EELNg002-01) (3)
0	0	0	0
8	2.03 \pm 0.12	1.42 \pm 0.22	2.58 \pm 0.81
16	6.00 \pm 0.49	8.36 \pm 0.50	12.40 \pm 2.41
24	8.83 \pm 0.65	12.90 \pm 0.99	18.54 \pm 3.06
32	11.82 \pm 0.89	18.28 \pm 1.56	25.21 \pm 2.82

5

Table XIX
In vitro flux of Progestagens
(Slope of cumulative amount of permeated drug vs. time between 16 and 32 h.)
Mean \pm S.D.

In vitro flux ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)		
Norethindrone Acetate	Levonorgestrel	Levonorgestrel
Example 34 (NEg098-05) (4)	Example 21 (EELNg001-01) (5)	Example 22 (EELNg002-01) (6)
5.95 \pm 0.59	1.14 \pm 0.09	0.98 \pm 0.03

10

- (4) Contains 1,20 % w/w of Norethindrone Acetate
 (5) Contains 0,09 % w/w of Levonorgestrel
 (6) Contains 0,09 % w/w of Levonorgestrel

15

Table XX
Progestagens *in vitro* permeation

Time (h)	Progestogens Cumulative Amount ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), Mean \pm SD		
	Norethindrone Acetate	Levonorgestrel	Levonorgestrel
	Example 34 (NEg098-05) (1)	Example 21 (EELNg001-01) (2)	Example 22 (EELNg002-01) (3)
0	0	0	0
8	11.06 \pm 1.59	3.02 \pm 0.39	3.91 \pm 0.93
16	70.42 \pm 5.80	18.07 \pm 1.19	17.72 \pm 2.70
24	113.18 \pm 10.71	26.86 \pm 1.84	25.79 \pm 3.28
32	165.67 \pm 15.22	36.36 \pm 2.16	33.42 \pm 2.73

5 These results shown a similar behavior and permeation profile when compared with other examples previously described containing Levonorgestrel and Estradiol, then, we can conclude that an enhancement factor was achieved also in the present examples.

10 Also, these results suggests that a combination Ethynil Estradiol + Levonorgestrel Gel is considered feasible, since a prediction of *in vivo* fluxes for both actives when it was compared with Combi Gel NETA + E2 (example 34) concluded to be very close to the recommended daily doses. That means, about 50 $\mu\text{g}/\text{day}$ for Ethynil Estradiol and 200- 300 $\mu\text{g}/\text{day}$ for Levonorgestrel.

15 5) **Combi Gel™ Progesterone**

A) In order to further evaluate the feasibility of a gel containing natural Progesterone and utilizing the invention herein disclosed, an *in vitro* permeation study comparing two different examples of Combi Gel Progesterone (with different content in Progesterone) against a cream containing 30 mg/g of natural Progesterone (Pro-Gest® commercialized by Emerita) was carried out.

20 Pro-Gest® is a commercially available cream containing 30 mg/g of original natural Progesterone. Pro-Gest® has been claimed as a product to help maintain balance in woman's lives and keep them feeling in harmony with their bodies. There are publications of two independent clinical studies showing the results of the effect of Pro-Gest® percutaneous progesterone body cream on postmenopausal women

25 ("Percutaneous absorption of progesterone in postmenopausal women treated with

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

44

transdermal estrogen", Kenneth A., Burry MD, Phillip E., Patton, MD., and Kent Hermsmeayer PhD, Portland, Oregon. "Transdermal Progesterone Cream for Vasomotor Symptoms and Postmenopausal Bone Loss", Helene B. Leonetti, MD, Santo Longo, MD, and James N. Anastasi, MD.

5 *Study conditions:* Franz Vertical Diffusion Cells (Hanson Research Inc.); Pre-shaved abdominal Guinea pig skin was used as experimental model. The receptor solution was 2 % w/w polyoxyethylene 20 oleyl ether (Oleth 20), PBS 10mM, pH 7.4. The experiments were conducted under non-occlusive conditions, at 35°C and 600 rpm of stirring speed. Prior to the beginning of the study, the skin pieces were mounted in
10 the permeation cells and maintained at 35°C in contact with the receptor solution. After loading 50 mg of each formulation over the skin, at the indicated times, 1 ml of the receptor solution was withdrawn, and the receptor chamber was immediately refilled with fresh solution.

15 **Table XXI**
In vitro flux of Progesterone
(Slope of cumulative amount of permeated drug vs. time between 6 and 24 h.)
Mean \pm S.D.

<i>In vitro flux of progesterone ($\mu\text{g/h}\cdot\text{cm}^2$)</i>		
Example 40 (Pg001-01) (1)	Example 41 (Pg002-01) (2)	Pro-Gest [®] (3)
<i>3.29 \pm 0.48</i>	<i>2.23 \pm 0.51</i>	<i>0.58 \pm 0.29</i>

- 20 (1) Contains 1,0 % w/w of Natural Progesterone.
(2) Contains 2,0 % w/w of Natural Progesterone.
(3) Contains 3,0 % w/w of Natural Progesterone.

Table XXII

Time (h)	Progesterone <i>in vitro</i> permeation		
	Progesterone Cumulative Amount ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), Mean \pm SD		
	Example 40 (Pg001-01)	Example 41 (Pg002-01)	Pro-Gest®
0	0	0	0
6	20.86 \pm 5.66	21.51 \pm 7.41	1.96 \pm 1.50
12	40.42 \pm 10.87	43.34 \pm 12.88	6.29 \pm 2.02
18	64.56 \pm 14.95	55.44 \pm 14.95	9.95 \pm 3.79
24	78.54 \pm 13.69	61.98 \pm 16.69	12.43 \pm 4.07

According to these results, a Combi Gel™ Progesterone using the invention herein described is considered highly feasible.

Group B: BENZODIAZEPINES

6) Combi Gel™ Alprazolam

I. Alprazolam Transdermal System

In vitro studies were performed in order to evaluate the effect of permeation enhancers on alprazolam permeation profile. After that, a Combi Gel Alprazolam containing 1,0 % w/w of Alprazolam was compared in an *in vitro* study against Combi Gel NETA already described in order to theoretically evaluate the feasibility of the Alprazolam gel.

Finally, a bioavailability study was performed.

A) *In vitro* results:

The following tables and graphic intend to illustrate the behavior of Alprazolam in terms of permeability when some of the permeation enhancers herein disclosed are present in a propylene glycol solution containing 1,0 % w/w of the active drug.

Table XXIII

Time (h)	ALPRAZOLAM PERMEATED				
	[$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]				
	Alps001	Alps002 (LA)	Alps003 (OA)	Alps004 (OAL)	Alps009 (LAOL)
24	5,40	245,32	300,06	159,05	302,72

LA: contains Lauric Acid
OA: contains Oleic Acid
OAL: contains Oleyl Alcohol
LAOL: contains Lauryl Alcohol

It is clearly advisable the effect of the addition of the permeation enhancers to a solution containing Alprazolam as active agent. With the extremely low cumulative amount value obtained with the solution without containing permeation enhancers, one can expect very low rate of permeability for this active drug, nevertheless, the addition of the permeation enhancers clearly increase many times the flux of active drug permeated.

*B) BIOAVAILABILITY STUDY OF COMBI GEL™ ALPRAZOLAM
(EXPERIMENTAL PROTOCOL EC008)*

Aim

The objective of the study was to evaluate the bioavailability of alprazolam after daily application of an optimized Combi Gel Alprazolam, during 7 days in 4 adult healthy volunteers.

Study Design

- Open labeled, bioavailability study.
- Drug Studied: Alprazolam
- Product in development: *Combi Gel™* Alprazolam
- Manufactured by: *Permatec Laboratorios SA.*
- Lot.Nº: Alg004-03 (same formulation as Example 23)
- Pharmaceutical Dosage Form: Gel.
- Route: Transdermal
- Volunteers: A total of 4 healthy volunteers were selected. All of them completed the study.
- Treatment: A single daily dose of 2.0 g of Combi Gel® Alprazolam was applied on the shoulders (one gram on a 400 cm² area of each shoulder) during 7 days.
- Biological sampling schedule: Venous blood samples were collected immediately prior to (basal value) and at 1, 3, 6, 12, 24, 72, 73, 75, 78, 84, 96, 144, 145, 147, 150, 156 y 168 h after the first application of gel.
- Analytical assay method: Alprazolam plasma levels were assayed using HPLC.

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

47

Table XXIV
Plasma Levels of Alprazolam (ng/ml)

Time (h)	0	1	3	6	12	24	72	73	75	78	84	96	144	145	147	150	156	168
Mean	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,8	5,1	5,0	4,6	4,5	5,5	7,0	6,1	6,1	6,6	6,2	7,5	7,8
SEM	—	—	—	—	—	0,4	0,8	0,9	0,7	0,8	1,2	1,0	1,6	1,7	1,7	2,1	1,4	1,3

These results show that Combi Gel Alprazolam reached the therapeutic plasmatic levels (between 2-10 ng/ml) described in the literature for a single oral dose of 1 mg Alprazolam (J. Clin. Pharmacol. 1989;29:543-549, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Alprazolam Following Single and Multiple Oral Doses of a Sustained-Release Formulation). Furthermore, utilizing the invention means herein claimed, it is possible to achieve sustained plasmatic levels avoiding "peaks and valleys" with only one daily application of Combi Gel Alprazolam.

II. Alprazolam Transmucosal (Buccal) System

A) An *In vitro* permeation study was performed in order to evaluate the influence of the addition of the invention means, on the active drug permeation profile. A Combi Gel Alprazolam able to be administered by the buccal mucosa, was tested. A Combi Gel Alprazolam containing 0,5 % w/w of the active drug and the invention herein described was compared against a 0,5 % w/w Alprazolam Gel without using the invention.

Study conditions: Franz Vertical Diffusion Cells (Hanson Research Inc.); Hamster cheek pouch was used as experimental model. The receptor solution was 2 % w/w polyoxyethylene 20 oleyl ether (Oleth 20), PBS 10mM, pH 7.4. The experiments were conducted under occlusive conditions, at 37°C and 600 rpm of stirring speed. 200 mg of each formulation were loaded per cell. One sample of receptor solution was taken at 0.5 h and analyzed for alprazolam content.

Results

Table XXV
Alprazolam *in vitro* transmucosal permeation

Time (h)	Alprazolam Cumulative Amount (µg/cm ²), Mean±SD	
	Example 27 (Alg008-01) (1)	Example 29 (Alg010-01) (2)
0	0	0
0.5	6.43±3.59	0.63±0.47

(1) 0,5%w/w Alprazolam with the invention

(2) 0,5%w/w Alprazolam without the invention

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

49

B) An In vivo Comparative bioavailability study in rabbits was also performed (EA 005/99)

Study Design

5 An Alprazolam Buccal Gel developed by Permatec Lab. SA was compared against one marketed alprazolam pill. In the first period of the study the animals (3 adult female rabbits, weighing around 2 Kg) were given one pill containing 1,0 mg of alprazolam. In the second period the same animals received one dose of 200 mg of Alprazolam Buccal Gel (containing 1,0 mg of Alprazolam). Blood samples were taken at the time points indicated in the table and graphic. Alprazolam was analyzed by HPLC.

10

Results

Table XXVI

Alprazolam pill

Time	Alprazolam serum levels (ng/ml)				
(h)	Rabbit 1	Rabbit 2	Rabbit 3	Mean	SEM
				serum(ng/ml)	serum(ng/ml)
0	0	0	0	0	0
0,5	154,86	119,95	196,33	157,05	22,10
1	159,68	141,14	186,42	162,41	13,16
1,5	150,95	117,00	N.A.	133,98	13,88
2	167,46	143,01	158,09	156,19	7,13

N.A. not available

Table XXVII

Alprazolam Gel

Time (h)	Alprazolam serum levels (ng/ml)				
	Rabbit 1	Rabbit 2	Rabbit 3	Mean	SEM
				Serum (ng/ml)	serum(ng/ml)
0	0	0	0	0	0
0,5	237,22	212,62	142,55	197,46	28,39
1	195,45	228,24	160,54	194,74	19,57
1,5	189,23	317,11	197,82	234,72	41,32
2	182,12	218,43	208,73	203,09	10,87

These results clearly show that the invention herein disclosed included in a buccal gel, promotes higher serum levels of Alprazolam than a pill administered perorally.

As demonstrated by all the results presented before, comparatives *in vitro* study against reference products (i.e. Combi Gel NETA) allow us to predict the feasibility of the intended project.

For that reason, the groups of drugs described below, were evaluated on *in vitro* tests against a reference product and concluded to be feasible to be administered by transdermal or transmucosal route using the invention herein described.

Group C: ANTIHYPOTHYROID

7) **Combi Gel™ L-Tiroxine**

A) An *In vitro* permeation study was performed in order to evaluate the influence of the addition of the invention means, on L-Tiroxine permeation profile. Thus, solutions of the active drug, with and without the addition of the invention means, were *in vitro* tested.

Study conditions: Franz Vertical Diffusion Cells (Hanson Research Inc.); Pre-shaved abdominal Guinea pig skin was used as experimental model. The receptor solution was 2 % w/w polyoxyethylene 20 oleyl ether (Oleth 20), PBS 10mM, pH 7.4. The experiments were conducted under occlusive conditions, at 37°C and 600 rpm of

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

51

stirring speed. 2 ml of each formulation was loaded per cell. One sample of receptor solution was taken at different time points.

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

52

Results**Table XXVIII***In vitro flux of L-Tiroxine**(Slope of cumulative amount of permeated drug vs. time between 6 and 24 h.)**Mean \pm S.D.*

<i>In vitro flux of L-Tiroxine</i> ($\mu\text{g/h}\cdot\text{cm}^2$)	
Example 31 (T4s005-02) (1)	Example 32 (T4s006-01) (2)
6.44 \pm 0.91	0.26 \pm 0.08

(1) Contains 0,40 % w/w of L-Tiroxine with the invention.

(2) Contains 0,40 % w/w of L-Tiroxine without the invention.

Table XXIX*L-Tiroxine in vitro permeation*

Time (h)	<i>L-Tiroxine Cumulative Amount</i> ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), Mean \pm SD	
	Example 31 (T4s005-01) (1)	Example 32 (T4s005-01) (2)
0	0	0
6	61.19 \pm 21.39	0.00 \pm 0.00
12	115.21 \pm 25.12	0.30 \pm 0.28
18	149.89 \pm 20.30	1.91 \pm 0.96
24	178.36 \pm 27.40	4.65 \pm 1.31

These results clearly shown a significant increment in the cumulative amount permeated of L-Tiroxine when the invention is present in the formulation (about 24 times at 24 hours).

Then, we can conclude that a formulation to administer the antihypotiroid drug at an adequate permeation rate could be achieved by using the present invention.

Group D: ANTIHYPERTENSIVES/CALCIUM CHANNEL BLOCKERS

8) *Combi Gel™ Amlodipine*

A) *In vitro* permeation studies were performed in order to evaluate the influence of the addition of the invention means, on Amlodipine Besylate and Amlodipine (base form) permeation profile. Thus, solutions of the active drugs, with and without the addition of the invention means, were *in vitro* tested.

Study conditions: Franz Vertical Diffusion Cells (Hanson Research Inc.); Pre-shaved abdominal Guinea pig skin was used as experimental model. The receptor solution was 2 % w/w polyoxyethylene 20 oleyl ether (Oleth 20), PBS 10mM, pH 7.4. The experiments were conducted under occlusive conditions, at 35°C and 600 rpm of stirring speed. 3 ml of each formulation was loaded per cell. One sample of receptor solution was taken at different time points.

Results

Table XXX

*Amlodipine and Amlodipine Besylate in vitro permeation*Cumulative Amounts ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), Mean \pm SD

Time (h)	Example 39 (AmBss002-01) (1)	Example 37 (AmBss001-01) (2)	Example 38 (Ams002-01) (3)	Example 36 (Ams001-01) (4)
0	0.00	0.00	0.00	0.00
24	44.61 \pm 18.59	0.54 \pm 0.10	963.13 \pm 588.62	4.35 \pm 1.51

(1) Contains 1,00% w/w of Amlodipine Besylate with the addition of the invention means

(2) Contains 1,00% w/w of Amlodipine Besylate without the invention means

(3) Contains 1,00% w/w of Amlodipine with addition of the invention means

(4) Contains 1,00% w/w of Amlodipine without the invention means

These results clearly shown a very significant increment in the cumulative amount permeated of both Amlodipine forms (base and Besylate) when the invention is present in the formulation (about 85 times for the Besylate and more than 450 times for the base). The enhancement effect is clearly greater for the base form.

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

54

Then, we can conclude that a formulation to administer the antihypertensive agent at an adequate permeation rate could be achieved by using the present invention.

CLAIMS

1. Pharmaceutical composition suitable for the transdermal or transmucosal administration of one or more active agents, in form of a gel or a solution, comprising as a permeation enhancers a combination of:
 - a) saturated fatty alcohol of formula $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$ or saturated fatty acid $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{COOH}$ wherein n is an integer number 8 ÷ 22, preferably 8 ÷ 12, most preferably 10, or unsaturated fatty alcohol or fatty acid of formula: $\text{CH}_3(\text{C}_n\text{H}_{2(n-1)})-\text{OH}$ or $\text{CH}_3(\text{C}_n\text{H}_{2(n-1)})-\text{COOH}$ wherein n is an integer number 8 ÷ 22,
 - b) a ternary vehicle or carrier consisting of a $\text{C}_1 + \text{C}_4$ alkanol, a polyalcohol in particular propylenglycol and water,
 - c) optionally also a monoalkylether of diethylenglycol.
2. Pharmaceutical composition according to claim 1 wherein the active agents are comprised in the class of estrogen hormones.
3. Pharmaceutical composition according to claim 1 wherein the active agents are comprised in the class of androgen hormones.
4. Pharmaceutical composition according to claim 1 wherein the active agents are sedatives and anxyolitics of the type benzodiazepine or amides such as Butoctamide, diethylbromoacetamide, isovaleryl-diethylamide.
5. Pharmaceutical composition according to claim 1 wherein the active agents are antihypothyroid hormones.
6. Pharmaceutical composition according to claim 1 wherein the active agents are antihypertensive.
7. Pharmaceutical composition according to claim 1 wherein the active agents are calcium regulators, such as Calcitonin, Calcifediol, parathyroid hormone.
8. Pharmaceutical composition according to claim 1, wherein:
 - the component a) is in amount comprised between 0.1% and 20% by weight (preferably 0.2 ÷ 3%),
 - the component b) comprises 5% ÷ 75% by weight of alkanol on the whole composition and 0.5% ÷ 50% of a glycol,
 - the component c) is in amount up to 40% by weight (preferably 2 ÷ 8%),
9. Pharmaceutical composition according to claim 1 or 2 in form of gel, comprising,

WO 02/11768

PCT/EP01/09007

PCT/EP01/09007

56

as gelling agent:

- a polyacrylic acid such as carbopol
- a cellulose derivative such as hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylcellulose, ethylhydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose
- polyvinylpyrrolidone
- polyoxyethylene/polyoxypropylene copolymers
- polyvinylalcohol
- natural gums, alginates, pectins.

- 10 10. Pharmaceutical composition according to claim 3 wherein the amount of gelling agent is comprised between 0.2 and 30% by weight.

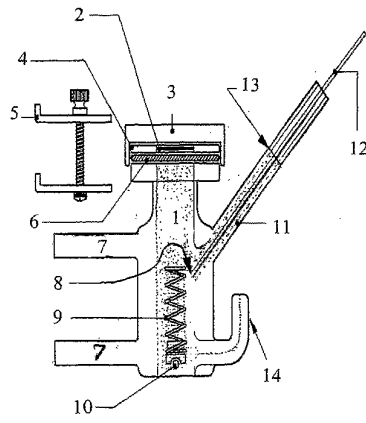
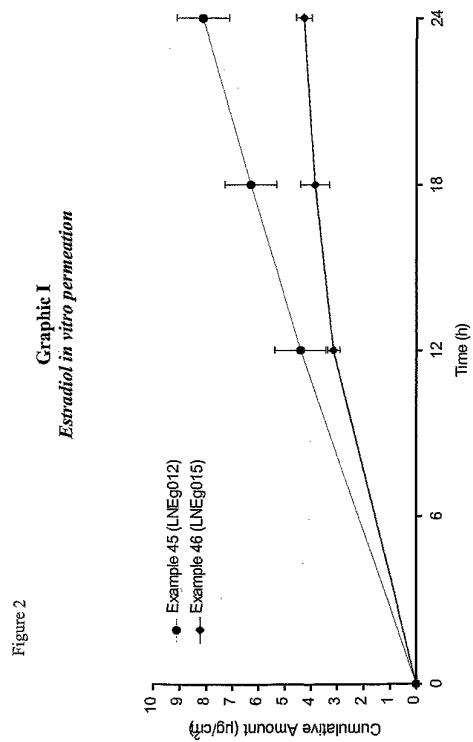


Figure 1

WO 02/11768

2/22

PCT/EP01/09007



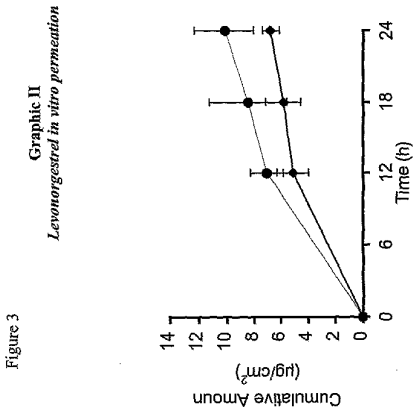
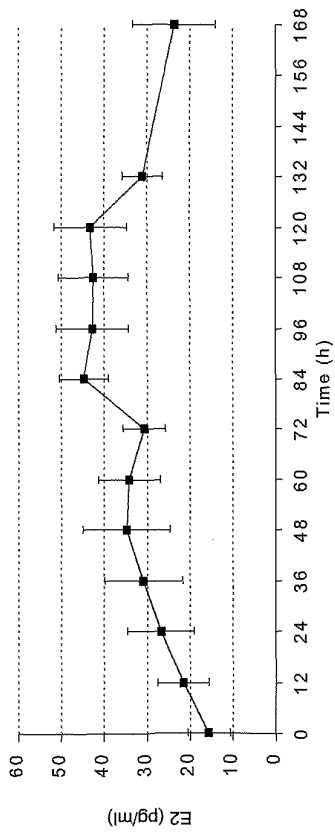


Figure 4
Graphic III
E2 serum levels
Mean values \pm SEM

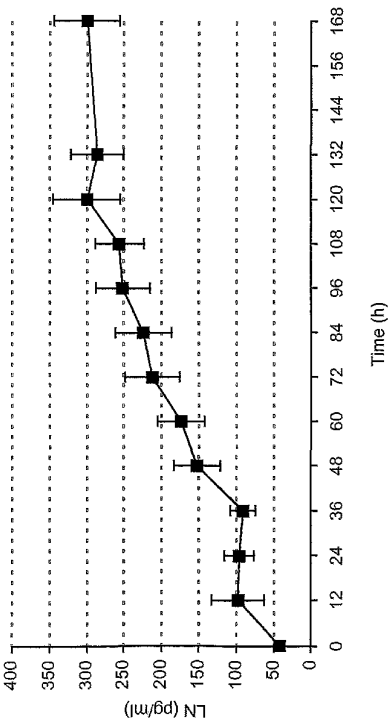


WO 02/11768

5/22

PCT/EP01/09007

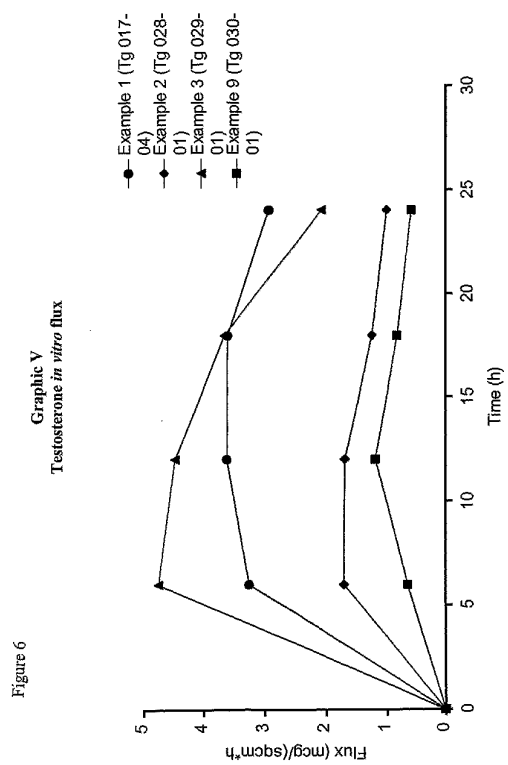
Figure 5
Graphic IV
LN serum levels
Mean values \pm SEM



WO 02/11768

6/22

PCT/EP01/09007



WO 02/11768

7/22

PCT/EP01/09007

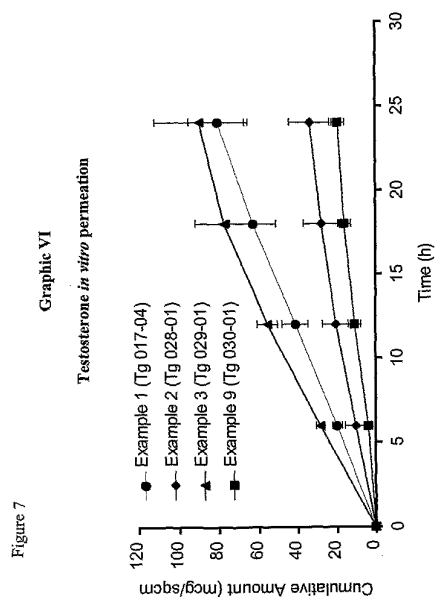


Figure 8
Graphic VII
Combi Gel Testosterone

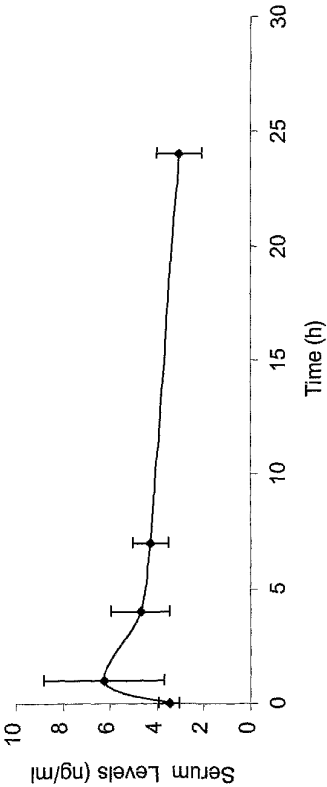
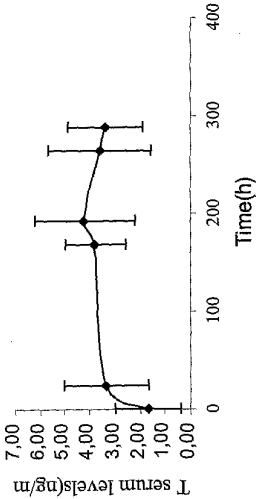


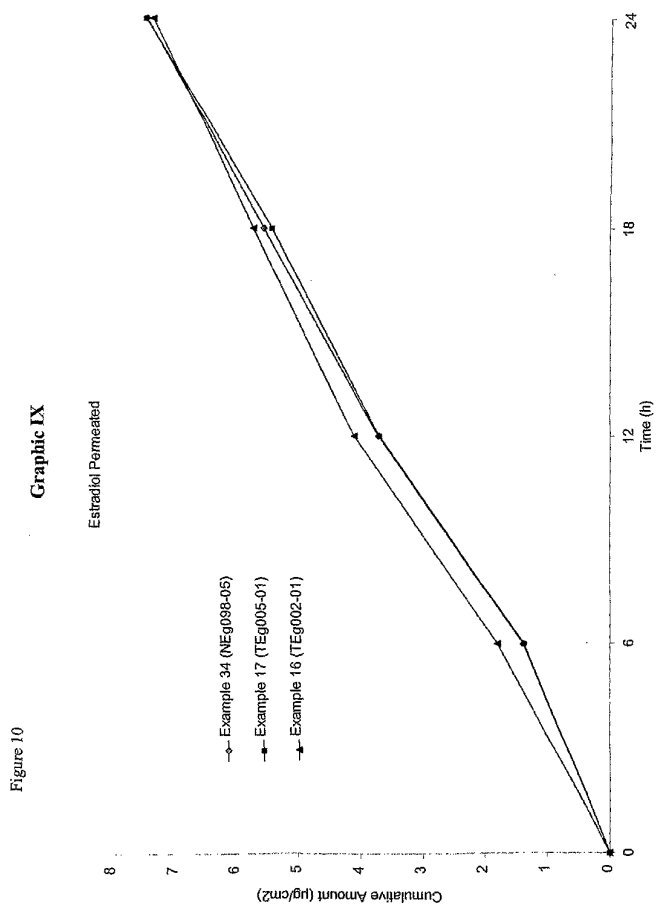
Figure 9
Graphic VIII
Testosterone serum levels each 24 h before gel application



WO 02/11768

10/22

PCT/EP01/09007



WO 02/11768

11/22

PCT/EP01/09007

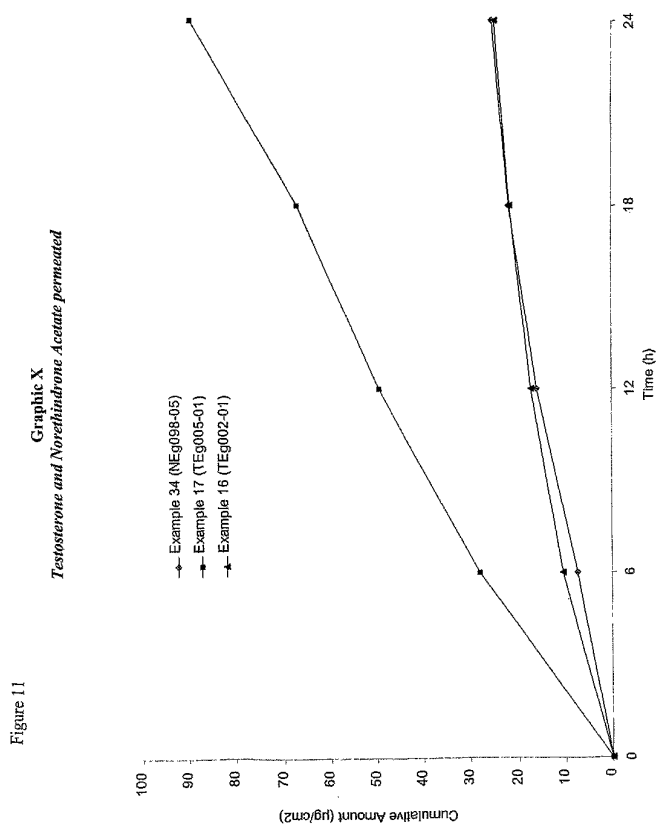


Figure 12

Graphic XI
E2 serum levels
Mean values \pm SEM

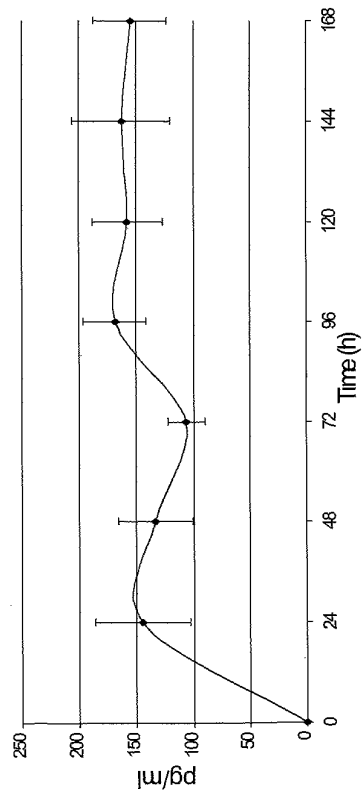
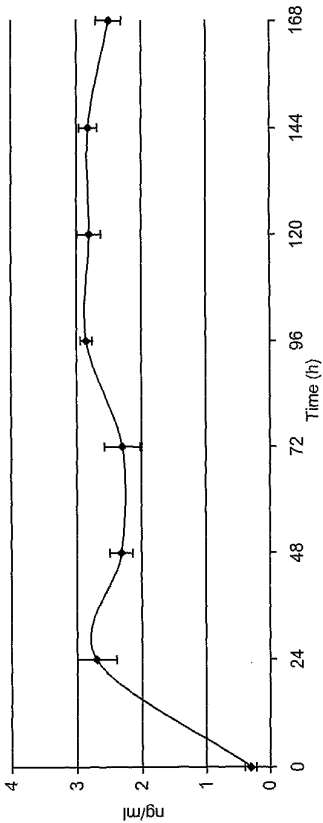


Figure 13
Graphic XII
Testosterone serum levels
Mean values \pm SEM



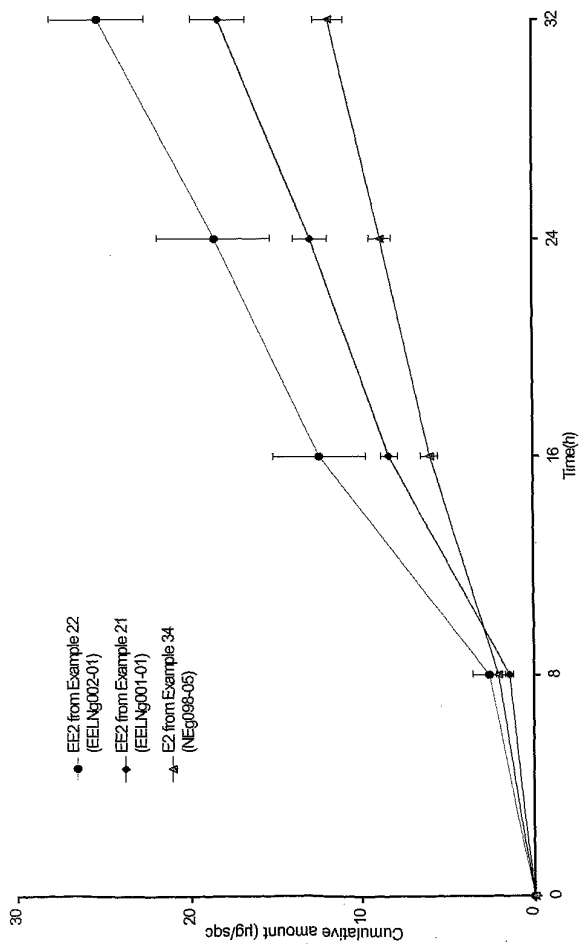
WO 02/11768

PCT/EP01/09007

14/22

Graphic XIII
Estrogens in vitro permeation

Figure 14



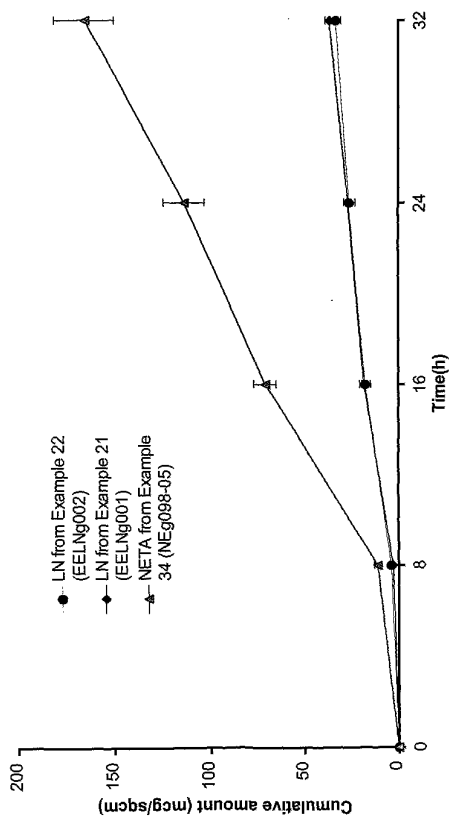
WO 02/11768

15/22

PCT/EP01/09007

Graphic XIV
Progestagens in vitro permeation

Figure 15

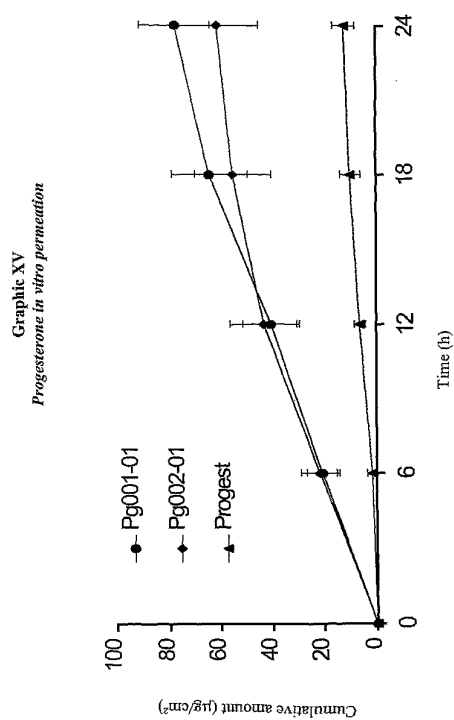


WO 02/11768

16/22

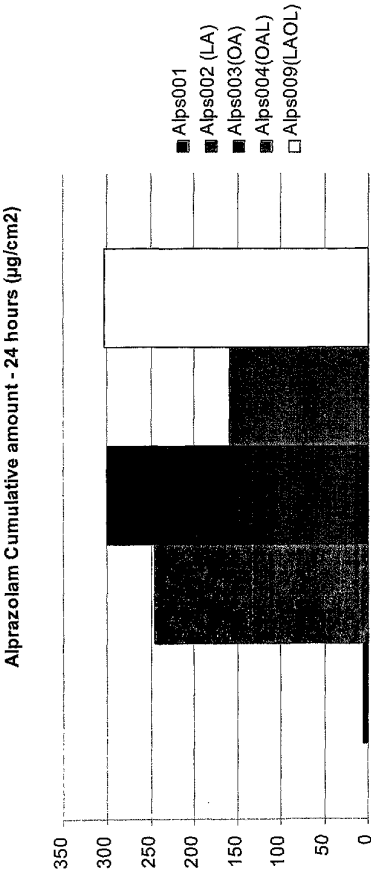
PCT/EP01/09007

Figure 16



Graphic XVI

Figure 17

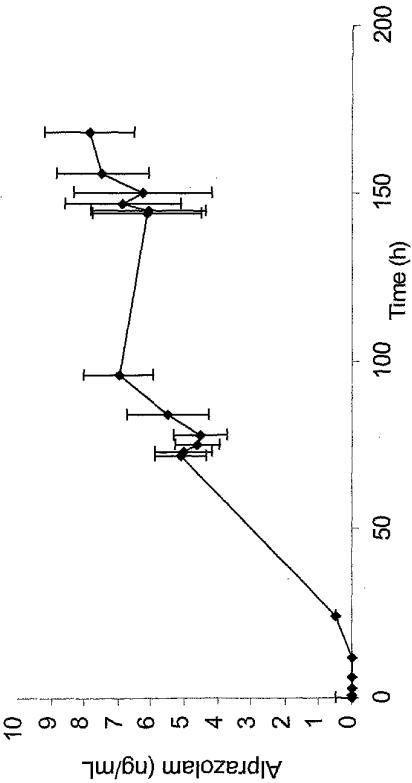


WO 02/11768

18/22

PCT/EP01/09007

Figure 18
Graphic XVII
Alprazolam Plasma Levels
Mean values \pm SEM

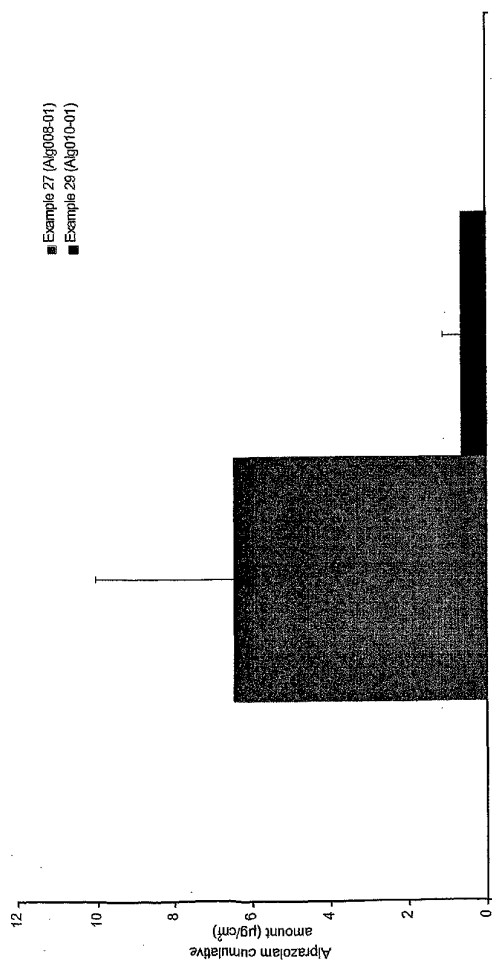


WO 02/11768

19/22

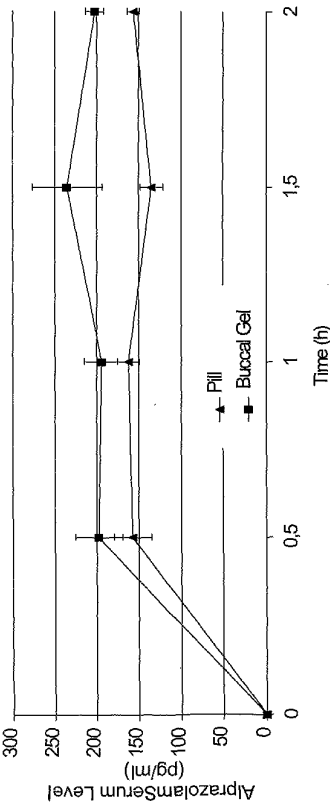
PCT/EP01/09007

Figure 19
Graphic XVIII
Alprazolam in vitro transmucosal permeation



Graphic XIX
Alprazolam: Buccal Gel Vs Pill
In Vivo Study in Rabbits

Figure 20



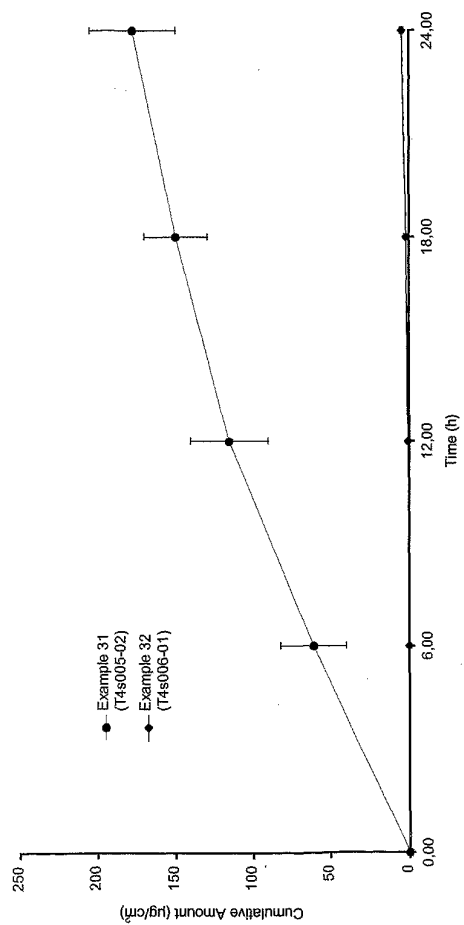
WO 02/11768

21/22

PCT/EP01/09007

Graphic XX
L-Throxine in vitro permeation

Figure 21



WO 02/11768

22/22

PCT/EP01/09007

Figure 23

Graphic XXII

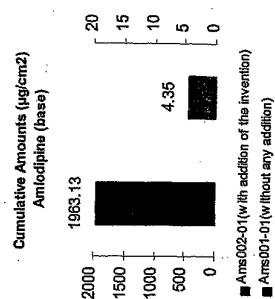
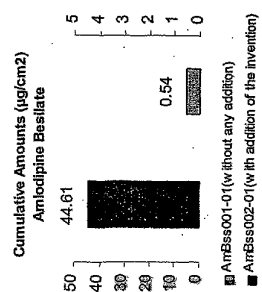


Figure 22

Graphic XXI



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int'l Application No PCT/EP 01/09007
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K47/10 A61K47/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 811 381 A (PERMATEC) 10 December 1997 (1997-12-10) claims 1-13 examples 1-17	1,2,8,9 5,10
X	EP 0 249 397 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 16 December 1987 (1987-12-16) page 2, line 17 - line 30 page 13, line 35 -page 14, line 32	1,6,9
X	US 5 580 574 A (CHARANGIT R. BEHL) 3 December 1996 (1996-12-03) examples 1-7	1,4,9
X	EP 0 672 422 A (IL-DONG) 20 September 1995 (1995-09-20) page 5; example 7	1,9
	--- -/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 31 October 2001		Date of mailing of the international search report 08/11/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Ventura Amat, A

Form PCT/ISA/E10 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		In Application No. PCT/EP 01/09007
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 24041 A (CELLEGY)	1,3,9
Y	20 May 1999 (1999-05-20) claim 1 examples 1-9	10
Y	US 4 952 560 A (KAZUO KIGASAWA) 28 August 1990 (1990-08-28) claims 1-3,5,8 column 6, line 40 -column 7, line 56	5

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Publication No
PCT/EP 01/09007

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 811381 A	10-12-1997	IT MI961152 A1	09-12-1997
		AU 712465 B2	04-11-1999
		AU 2472997 A	11-12-1997
		CA 2207144 A1	06-12-1997
		EP 0811381 A1	10-12-1997
		JP 10072351 A	17-03-1998
		NZ 328021 A	24-11-1997
		US 5891462 A	06-04-1999
EP 249397 A	16-12-1987	AU 593656 B2	15-02-1990
		AU 7418287 A	17-12-1987
		CA 1302269 A1	02-06-1992
		DE 3781034 D1	17-09-1992
		DE 3781034 T2	18-02-1993
		EP 0249397 A2	16-12-1987
		ES 2042564 T3	16-12-1993
		FI 872630 A ,B,	14-12-1987
		IE 59793 B	06-04-1994
		JP 2562455 B2	11-12-1996
		JP 63045212 A	26-02-1988
		PH 24005 A	09-02-1990
		US 5041439 A	20-08-1991
US 5580574 A	03-12-1996	AU 2345695 A	29-11-1995
		WO 9529678 A1	09-11-1995
EP 672422 A	20-09-1995	US 5527832 A	18-06-1996
		EP 0672422 A1	20-09-1995
		DE 69421685 D1	23-12-1999
		DE 69421685 T2	25-05-2000
WO 9924041 A	20-05-1999	ES 2139027 T3	01-02-2000
		AU 1313299 A	31-05-1999
		BR 9814014 A	26-09-2000
		CN 1285749 T	28-02-2001
		EP 1030668 A1	30-08-2000
		NO 20002422 A	21-06-2000
US 4952560 A	28-08-1990	WO 9924041 A1	20-05-1999
		JP 61186311 A	20-08-1986
		JP 60214730 A	28-10-1985
		CA 1249968 A1	14-02-1989
		DE 3583455 D1	22-08-1991
		EP 0159167 A2	23-10-1985

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/12	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/32	A 6 1 K 47/32	
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 K 47/46	A 6 1 K 47/46	

(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,GQ,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,EC,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,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 パルト・ガブリエル
 スイス国、シーエイチ - 4 1 2 3 アルスチウィル、ジェウエルベシュトラッセ 18、アンタレス
 ファルマ アクチェンゲゼルシャフト内

(72)発明者 ロドリゲズ・ジョルジェ
 スイス国、シーエイチ - 4 1 2 3 アルスチウィル、ジェウエルベシュトラッセ 18、アンタレス
 ファルマ アクチェンゲゼルシャフト内

F ターム(参考) 4C076 AA09 AA11 BB21 BB31 CC01 CC11 CC30 DD37 DD38 DD39
 DD41 DD49 DD50 EE06 EE09 EE23 EE30 EE32 EE33 EE36
 EE58 FF34 FF68
 4C084 AA17 MA05 MA16 MA28 MA56 MA63 NA10 NA11 ZA032 ZA082
 ZA422 ZC032