

(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2017-523138

(P2017-523138A)

(43) 公表日 平成29年8月17日(2017.8.17)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>A61K 31/57</b> (2006.01)	A 61 K 31/57	4 C 076
<b>A61K 9/10</b> (2006.01)	A 61 K 9/10	4 C 086
<b>A61P 5/24</b> (2006.01)	A 61 P 5/24	
<b>A61P 43/00</b> (2006.01)	A 61 P 43/00	1 2 1
<b>A61K 31/565</b> (2006.01)	A 61 K 31/565	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-571728 (P2016-571728)	(71) 出願人	514127596 セラピューティックスエムディー インコ ーポレーテッド THERAPEUTICS MD, INC .
(86) (22) 出願日	平成27年7月29日 (2015.7.29)		アメリカ合衆国 フロリダ州 33487 ボカラトン ブロークン サウンド パークウェイ ノースウェスト 6800 サード フロア
(85) 翻訳文提出日	平成29年1月26日 (2017.1.26)	(74) 代理人	100147485 弁理士 杉村 憲司
(86) 國際出願番号	PCT/US2015/042621	(74) 代理人	100174001 弁理士 結城 仁美
(87) 國際公開番号	W02016/018993	(74) 代理人	100175477 弁理士 高橋 林太郎
(87) 國際公開日	平成28年2月4日 (2016.2.4)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	62/030,540		
(32) 優先日	平成26年7月29日 (2014.7.29)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	62/152,674		
(32) 優先日	平成27年4月24日 (2015.4.24)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

(54) 【発明の名称】経皮クリーム

## (57) 【要約】

本開示は、プロゲステロンを、1つ以上の可溶化剤と浸透促進剤との組み合わせで含有する経皮医薬組成物に関し、該医薬組成物は、局所投与用クリームとして製剤化されている。いくつかの実施形態では、該経皮医薬組成物は、プロゲステロンと、中鎖油と、d-リモネンとを含有する。いくつかの実施形態では、該経皮医薬組成物は、プロゲステロンと、中鎖油と、浸透促進剤(例えば、プロピレングリコール、プロピレングリコールの脂肪酸エステル、グリコールエーテル)と、任意にd-リモネンとを含有する。特定の実施形態では、該医薬組成物は、エストラジオールをさらに含有する。被験体のホルモン欠乏に関連する状態を治療する方法も記載されている。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

プロゲステロン、  
中鎖油、および  
d - リモネン  
を含む経皮医薬組成物であって、  
局所投与用クリームとして製剤化されている、経皮医薬組成物。

**【請求項 2】**

約 1 . 5 % ( w / w ) ~ 約 3 . 5 % ( w / w ) の量のプロゲステロンを含む、請求項 1  
に記載の経皮医薬組成物。

10

**【請求項 3】**

約 2 % ( w / w ) ~ 約 3 % ( w / w ) の量のプロゲステロンを含む、請求項 2 に記載の  
経皮医薬組成物。

**【請求項 4】**

前記中鎖油が中鎖トリグリセリドを含み、該中鎖トリグリセリドが、カプリル酸トリグ  
リセリドおよびカプリン酸トリグリセリドを実質的に含む、請求項 1 に記載の経皮医薬組  
成物。

**【請求項 5】**

約 1 % ( w / w ) ~ 約 1 2 % ( w / w ) の量の d - リモネンを含む、請求項 1 に記載の  
経皮医薬組成物。

20

**【請求項 6】**

約 1 . 5 % ( w / w ) ~ 約 1 0 % ( w / w ) の量の d - リモネンを含む、請求項 5 に記  
載の経皮医薬組成物。

**【請求項 7】**

約 1 . 5 % ( w / w ) ~ 約 3 . 5 % ( w / w ) の量のプロゲステロン；  
約 1 0 % ( w / w ) ~ 約 3 0 % ( w / w ) の量の中鎖油；および  
約 1 % ( w / w ) ~ 約 1 2 % ( w / w ) の量の d - リモネン  
を含む、請求項 1 に記載の経皮医薬組成物。

**【請求項 8】**

約 2 % ( w / w ) ~ 約 3 % ( w / w ) の量のプロゲステロン；  
約 1 5 % ( w / w ) ~ 約 2 5 % ( w / w ) の量の中鎖油；および  
約 1 . 5 % ( w / w ) ~ 約 1 0 % ( w / w ) の量の d - リモネン  
を含む、請求項 7 に記載の経皮医薬組成物。

30

**【請求項 9】**

約 2 . 5 % ( w / w ) の量のプロゲステロン；  
約 1 5 % ( w / w ) の量の中鎖油；および  
約 5 % ( w / w ) の量の d - リモネン  
を含む、請求項 7 に記載の経皮医薬組成物。

**【請求項 10】**

エストラジオールをさらに含む、請求項 1 に記載の経皮医薬組成物。

40

**【請求項 11】**

約 0 . 0 0 1 % ( w / w ) ~ 約 0 . 5 % ( w / w ) の量のエストラジオールを含む、請  
求項 1 0 に記載の経皮医薬組成物。

**【請求項 12】**

約 0 . 0 0 5 % ( w / w ) の量のエストラジオールを含む、請求項 1 0 に記載の経皮医  
薬組成物。

**【請求項 13】**

約 0 . 0 5 % ( w / w ) の量のエストラジオールを含む、請求項 1 0 に記載の経皮医薬  
組成物。

**【請求項 14】**

50

約 2 . 5 % ( w / w ) の量のプロゲステロン ;

約 1 5 % ( w / w ) の量の中鎖油であって、該中鎖油が中鎖トリグリセリドを含み、該中鎖トリグリセリドがカプリル酸トリグリセリドおよびカプリン酸トリグリセリドを実質的に含む、中鎖油 ;

約 5 % ( w / w ) の量の d - リモネン ;

約 3 % ( w / w ) の量のジエチレングリコールモノエチルエーテル ;

約 5 % ( w / w ) の量のプロピレングリコールモノラウレート ;

約 7 % ( w / w ) の量のステアレート混合物であって、グリセロールモノステアレートおよび P E G - 7 5 ステアレートを含む、ステアレート混合物 ;

約 3 . 5 % ( w / w ) の量のセチルアルコール混合物であって、セチルアルコール、セテス - 2 0 、およびステアレス - 2 0 を含む、セチルアルコール混合物 ;

約 0 . 2 % ( w / w ) の量のカルボマー ;

約 3 % ( w / w ) の量のレシチン ;

約 4 % ( w / w ) の量のプロピレングリコール ;

約 0 . 2 % ( w / w ) の量のメチルパラベン ;

約 0 . 0 2 % ( w / w ) の量のプロピルパラベン ;

約 0 . 5 % ( w / w ) の量のクエン酸 ;

約 0 . 8 % ( w / w ) の量のリン酸ナトリウム ; ならびに

精製水

を含む、請求項 1 に記載の経皮医薬製剤。

20

【請求項 1 5 】

約 0 . 0 0 5 % ( w / w ) の量のエストラジオールをさらに含む、請求項 1 4 に記載の経皮医薬製剤。

【請求項 1 6 】

約 2 . 5 % ( w / w ) の量のプロゲステロン ;

約 1 5 % ( w / w ) の量の中鎖油であって、該中鎖油が中鎖トリグリセリドを含み、該中鎖トリグリセリドがカプリル酸トリグリセリドおよびカプリン酸トリグリセリドを実質的に含む、中鎖油 ;

約 5 % ( w / w ) の量の d - リモネン ;

約 3 % ( w / w ) の量のジエチレングリコールモノエチルエーテル ;

約 5 % ( w / w ) の量のプロピレングリコールモノラウレート ;

約 0 . 1 % ( w / w ) の量のブチル化ヒドロキシトルエン ;

約 7 % ( w / w ) の量のステアレート混合物であって、グリセロールモノステアレートおよび P E G - 7 5 ステアレートを含む、ステアレート混合物 ;

約 3 . 5 % ( w / w ) の量のセチルアルコール混合物であって、セチルアルコール、セテス - 2 0 、およびステアレス - 2 0 を含む、セチルアルコール混合物 ;

約 0 . 2 % ( w / w ) の量のカルボマー ;

約 3 % ( w / w ) の量のレシチン ;

約 4 % ( w / w ) の量のプロピレングリコール ;

約 0 . 2 % ( w / w ) の量のメチルパラベン ;

約 0 . 0 2 % ( w / w ) の量のプロピルパラベン ;

約 0 . 5 % ( w / w ) の量のクエン酸 ;

約 0 . 8 % ( w / w ) の量のリン酸ナトリウム ; ならびに

精製水

を含む、請求項 1 に記載の経皮医薬製剤。

40

【請求項 1 7 】

約 0 . 0 0 5 % ( w / w ) の量のエストラジオールをさらに含む、請求項 1 6 に記載の経皮医薬製剤。

【請求項 1 8 】

プロゲステロン、

50

中鎖油を含む可溶化剤、および  
浸透促進剤  
を含む経皮医薬組成物であって、  
局所投与用クリームとして製剤化されている、経皮医薬組成物。

【請求項 19】

前記浸透促進剤が、プロピレングリコールモノラウレート、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、およびプロピレングリコールを含む、請求項 18 に記載の経皮医薬組成物。

【請求項 20】

前記浸透促進剤が、d - リモネンをさらに含む、請求項 18 に記載の経皮医薬組成物。

10

【請求項 21】

請求項 18 に記載の経皮医薬組成物であって、  
プロゲステロン、  
中鎖油、  
プロピレングリコールモノラウレート、  
ジエチレングリコールモノエチルエーテル、および  
プロピレングリコール  
を含み、

局所投与用クリームとして製剤化されている、経皮医薬組成物。

【請求項 22】

約 1 . 5 % ( w / w ) ~ 約 3 . 5 % ( w / w ) の量のプロゲステロンを含む、請求項 21 に記載の経皮医薬組成物。

20

【請求項 23】

約 2 % ( w / w ) ~ 約 3 % ( w / w ) の量のプロゲステロンを含む、請求項 22 に記載の経皮医薬組成物。

【請求項 24】

前記中鎖油が中鎖トリグリセリドを含み、該中鎖トリグリセリドが、カプリル酸トリグリセリドおよびカプリン酸トリグリセリドを実質的に含む、請求項 18 に記載の経皮医薬組成物。

【請求項 25】

約 1 . 5 % ( w / w ) ~ 約 3 . 5 % ( w / w ) の量のプロゲステロン；および  
約 1 0 % ( w / w ) ~ 約 3 0 % ( w / w ) の量の中鎖油  
を含む、請求項 21 に記載の経皮医薬組成物。

30

【請求項 26】

約 2 % ( w / w ) ~ 約 3 % ( w / w ) の量のプロゲステロン；および  
約 1 5 % ( w / w ) ~ 約 2 5 % ( w / w ) の量の中鎖油  
を含む、請求項 25 に記載の経皮医薬組成物。

【請求項 27】

約 2 . 5 % ( w / w ) の量のプロゲステロン；および  
約 1 5 % ( w / w ) の量の中鎖油  
を含む、請求項 25 に記載の経皮医薬組成物。

40

【請求項 28】

エストラジオールをさらに含む、請求項 21 に記載の経皮医薬組成物。

【請求項 29】

約 0 . 0 0 1 % ( w / w ) ~ 約 0 . 5 % ( w / w ) の量のエストラジオールを含む、請求項 28 に記載の経皮医薬組成物。

【請求項 30】

約 0 . 0 0 5 % ( w / w ) の量のエストラジオールを含む、請求項 29 に記載の経皮医薬組成物。

【請求項 31】

50

約 0 . 0 5 % ( w / w ) の量のエストラジオールを含む、請求項 2 9 に記載の経皮医薬組成物。

【請求項 3 2】

約 2 . 5 % ( w / w ) の量のプロゲステロン；

約 1 5 % ( w / w ) の量の中鎖油であって、該中鎖油が中鎖トリグリセリドを含み、該中鎖トリグリセリドがカプリル酸トリグリセリドおよびカプリン酸トリグリセリドを実質的に含む、中鎖油；

約 3 % ( w / w ) の量のジエチレングリコールモノエチルエーテル；

約 5 % ( w / w ) の量のプロピレングリコールモノラウレート；

約 7 % ( w / w ) の量のステアレート混合物であって、グリセロールモノステアレートおよび P E G - 7 5 ステアレートを含む、ステアレート混合物； 10

約 3 . 5 % ( w / w ) の量のセチルアルコール混合物であって、セチルアルコール、セテス - 2 0 、およびステアレス - 2 0 を含む、セチルアルコール混合物；

約 0 . 2 % ( w / w ) の量のカルボマー；

約 3 % ( w / w ) の量のレシチン；

約 4 % ( w / w ) の量のプロピレングリコール；

約 0 . 2 % ( w / w ) の量のメチルパラベン；

約 0 . 0 2 % ( w / w ) の量のプロピルパラベン；

約 0 . 5 % ( w / w ) の量のクエン酸；

約 0 . 8 % ( w / w ) の量のリン酸ナトリウム；ならびに 20

精製水

を含む、請求項 2 1 に記載の経皮医薬製剤。

【請求項 3 3】

約 0 . 0 0 5 % ( w / w ) の量のエストラジオールをさらに含む、請求項 3 2 に記載の経皮医薬製剤。

【請求項 3 4】

約 0 . 0 5 % ( w / w ) の量のエストラジオールを含む、請求項 3 2 に記載の経皮医薬組成物。

【請求項 3 5】

約 2 . 5 % ( w / w ) の量のプロゲステロン；

約 1 5 % ( w / w ) の量の中鎖油であって、該中鎖油が中鎖トリグリセリドを含み、該中鎖トリグリセリドがカプリル酸トリグリセリドおよびカプリン酸トリグリセリドを実質的に含む、中鎖油； 30

約 3 % ( w / w ) の量のジエチレングリコールモノエチルエーテル；

約 5 % ( w / w ) の量のプロピレングリコールモノラウレート；

約 0 . 1 % ( w / w ) の量のブチル化ヒドロキシトルエン；

約 7 % ( w / w ) の量のステアレート混合物であって、グリセロールモノステアレートおよび P E G - 7 5 ステアレートを含む、ステアレート混合物；

約 3 . 5 % ( w / w ) の量のセチルアルコール混合物であって、セチルアルコール、セテス - 2 0 、およびステアレス - 2 0 を含む、セチルアルコール混合物； 40

約 0 . 2 % ( w / w ) の量のカルボマー；

約 3 % ( w / w ) の量のレシチン；

約 4 % ( w / w ) の量のプロピレングリコール；

約 0 . 2 % ( w / w ) の量のメチルパラベン；

約 0 . 0 2 % ( w / w ) の量のプロピルパラベン；

約 0 . 5 % ( w / w ) の量のクエン酸；

約 0 . 8 % ( w / w ) の量のリン酸ナトリウム；ならびに

精製水

を含む、請求項 2 1 に記載の経皮医薬製剤。

【請求項 3 6】

約 0.005% (w/w) の量のエストラジオールをさらに含む、請求項 35 に記載の経皮医薬製剤。

【請求項 37】

約 0.05% (w/w) の量のエストラジオールをさらに含む、請求項 35 に記載の経皮医薬製剤。

【請求項 38】

被験体のホルモン欠乏に関連する状態を治療する方法であって、該被験体に請求項 1 に記載の経皮医薬製剤を投与することを含む、方法。

【請求項 39】

被験体のホルモン欠乏に関連する状態を治療する方法であって、該被験体に請求項 19 に記載の経皮医薬製剤を投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2014年7月29日に出願された米国仮出願第62/030,540号および2015年4月24日に出願された米国仮出願第62/152,674号の優先権を主張し、これら出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

ホルモン補充療法 (HRT) は、適切なホルモン産生を欠いている女性のホルモンレベルを増加させるように設計された1つ以上の薬物グループの使用を伴う治療である。HRTは、閉経前、閉経周辺期、閉経、または閉経後の被験体の循環エストロゲンおよびプロゲステロンホルモンの減少により引き起こされる症状を和らげる、および防ぐことができる。

【0003】

プロゲステロン (CAS # 57-83-0) は、P4 (プレゲン-4-エン-3,20-ジオン) としても知られており、女性の月経周期、妊娠、ならびにヒトおよび他の種の胚形成に関するC<sub>21</sub>ステロイドホルモンである。プロゲステロンは、プロゲストゲンと呼ばれるホルモンのクラスに属し、主要な天然由来の内因性ヒトプロゲストゲンである。プロゲステロンおよびその類似体の使用は多くの医療用途を有し、急性疾患と、天然のプロゲステロンレベルの長期的な低下との両方に対処する。望ましくない副作用は、閉経前、閉経周辺期、閉経期、および閉経後の女性における不規則な、一貫性のない、または減少したホルモン産生による。プロゲステロンは、エストロゲン錠剤を投与されている非子宮摘出閉経後の女性における子宮内膜増殖症の予防に使用される。プロゲステロンは、続発性無月経においても使用される。

【0004】

エストラジオール (CAS # 50-28-2) は、17-エストラジオール、オエストラジオール、またはE2としても知られており、ヒト体内で内因的に発見された、主要な女性ホルモンである。エストラジオールは、雌の発情および月経生殖周期の調節、生殖組織の発達、ならびに骨組織の維持に対して、他の作用の中でも特に寄与する。女性被験体におけるエストラジオール欠乏は、早産、睡眠障害、情緒変化、外陰-膣萎縮、および骨粗しょう症などの症状に関与する。

【0005】

既存の局所経皮組成物は、高用量のホルモンが投与されるように製剤化されており、それらはプロゲステロンの限られた吸収および生物学的利用能に悩まされている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

したがって、プロゲステロンとエストラジオールとを含む他のホルモンのより効果的な送達ための新たな経皮医薬組成物が必要とされている。本明細書に開示される発明は、この必要性およびその他の必要性を満たしている。

10

20

30

40

50

## 【課題を解決するための手段】

## 【0007】

一態様では、プロゲステロン、中鎖油、およびd-リモネンを含有する経皮医薬組成物が提供され、該医薬組成物は、局所投与用クリームとして製剤化される。特定の実施形態では、医薬組成物は、エストラジオールをさらに含有する。

## 【0008】

別の態様では、プロゲステロンと、中鎖油を含有する可溶化剤と、浸透促進剤とを含む経皮医薬組成物が提供され、該医薬組成物は、局所投与用クリームとして製剤化される。特定の実施形態では、医薬組成物は、エストラジオールをさらに含有する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、d-リモネンをさらに含有する。関連する態様では、プロゲステロンと、中鎖油と、プロピレングリコール；プロピレングリコールの脂肪酸エステル；およびグリコールエーテルからなる群より選択される1種以上とを含有する経皮医薬組成物が提供され、該医薬組成物は、局所投与用クリームとして製剤化される。いくつかのそのような実施形態では、組成物は、プロゲステロンと、中鎖油と、プロピレングリコールモノラウレートと、ジエチレングリコールモノエチルエーテルと、プロピレングリコールとを含有する。いくつかのそのような実施形態では、組成物はd-リモネンをさらに含む。

## 【0009】

別の態様では、被験体のプロゲステロン欠乏またはエストラジオール欠乏症などのホルモン欠乏に関連する状態を治療する方法が提供される。そのような方法は、被験体に経皮医薬製剤を本明細書に記載のように投与することを含む。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0010】

【図1】本明細書に開示される経皮医薬製剤を作製するためのプロセスを示す。

【図2】本明細書に開示される経皮医薬製剤を試験するためのプロセスを示す。

【図3】異なるd-リモネン濃度を有するプロゲステロン組成物についてのフランツ拡散セルフラックスデータを示す。

【図4】d-リモネンを含むおよび含まないプロゲステロン組成物についてのフランツ拡散セルフラックスデータを示す。

【図5】5Aは、ヒト被験体における例示的なプロゲステロン／エストラジオールクリームの投与後のプロゲステロンレベルの変化を示す。指先毛細血管液、唾液、および血清試料から測定されるように、ベースラインのプロゲステロンレベルを超える変化が示されている。5Bは、対数スケールでプロットされたデータを示す。

【図6】6Aは、ヒト被験体における例示的なプロゲステロン／エストラジオールクリームの投与後のエストラジオール濃度の変化を示す。指先毛細血管液、唾液、および血清試料から測定されるように、ベースラインのエストラジオールレベルを超える変化が示されている。6Bは、対数スケールでプロットされたデータを示す。

【図7A】非偏光(10×40)を使用して複屈折顕微鏡により観察された配合クリームを示す。

【図7B】偏光(10×40)を使用して複屈折顕微鏡により観察された配合クリームを示す。

【図7C】非偏光(10×40)を使用して複屈折顕微鏡により観察された本明細書に記載の組成物Iを示す。

【図7D】偏光(10×40)を使用して複屈折顕微鏡により観察された本明細書に記載の組成物Iを示す。

【図7E】非偏光(10×40)を使用して複屈折顕微鏡により観察された本明細書に記載の組成物IIを示す。

【図7F】偏光(10×40)を使用して複屈折顕微鏡により観察された本明細書に記載の組成物IIを示す。

【図8】卵巣摘出後、エストラジオールまたはエストラジオール／プロゲステロンで処置したラットについて採取した子宮重量データを示す。

10

20

30

40

50

【図9】卵巣摘出後、エストラジオールまたはエストラジオール／プロゲステロンで処置したラットから採取した子宮組織学的標本を示す；ヘマトキシリンおよびエオシンで染色した標本。

【図10】エストラジオール／局所プロゲステロンで処置した卵巣摘出ラットから採取した臍組織学的標本を、エストラジオール／皮下プロゲステロンおよび対照群で処置したラットと比較して示す；ヘマトキシリンおよびエオシンで染色した標本。

【図11】11Aは、エストラジオール／局所プロゲステロンで処置した卵巣摘出ラットの血漿で観察されたプロゲステロンのレベルを、エストラジオール／皮下プロゲステロンおよび対照群で処置したラットと比較して示す。11Bは、エストラジオール／局所プロゲステロンで処置した卵巣摘出ラットの唾液腺で観察されたプロゲステロンのレベルを、エストラジオール／皮下プロゲステロンおよび対照群で処置したラットと比較して示す。11Cは、エストラジオール／局所プロゲステロンで処置した卵巣摘出ラットの子宮で観察されたプロゲステロンのレベルを、エストラジオール／皮下プロゲステロンおよび対照群で処置したラットと比較して示す。幾何平均は、図11Cのデータに対してプロットされている。

【発明を実施するための形態】

【0011】

#### I. 前置き

皮膚にクリームを塗布した後に経皮的に吸収される、可溶化または部分的に可溶化されたプロゲステロンを含む経皮医薬クリーム組成物が、本明細書において提供される。組成物は吸収され、その治療効果を局所的に、例えば、皮膚または臍組織およびその周辺領域を通って示すことができる。一般的に、本明細書に開示される医薬組成物は、プロゲステロン欠乏の女性被験体において有用である。組成物は、エストロゲン欠乏の治療と組み合わせて使用することができる。本明細書に開示されるクリームは、優れたプロゲステロン溶解性と、*in vitro*浸透モデル（フランツ拡散セル）における高プロゲステロンフラックスとを示す。このクリームは、高投与量に付随する副作用を最小限に抑えることができ、皮膚およびその他の組織に局所的に塗布されるプロゲステロンの生物学的利用能の増加をもたらすことができる。驚くべきことに、本明細書に記載の組成物を使用して、他の投与様式（例えば、皮下投与を介する）と比べて、より低いレベルのプロゲステロン代謝でプロゲステロンを投与することができる。

【0012】

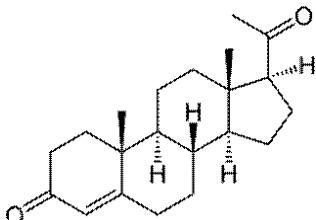
#### II. 定義

本明細書で用いられる用語「医薬組成物」は、活性医薬成分と、少なくとも1つの薬学的に許容される添加剤との混合物を意味する。本明細書に開示される医薬組成物は、プロゲステロンを、任意にエストラジオールと組み合わせて、活性医薬成分として含有する。

【0013】

本明細書で用いられる用語「プロゲステロン」は、プレゲン-4-エン-3,20-ジオンを意味する。プロゲステロンは、同じ意味でP4とも呼ばれ、人体に内因的に見られる。本明細書で使用される場合、プロゲステロンは、人体内に見られる、以下の構造を有するプロゲステロンの生物同一または主要部同一形態を意味する：

【化1】



【0014】

本明細書で用いられる用語「エストラジオール」は、(17 $\beta$ )-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17-ジオールを意味する。エストラジオールは、同じ意味で17 $\beta$ -エストラジオール

10

20

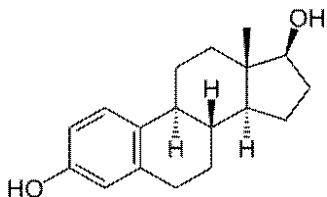
30

40

50

ル、オエストラジオール、またはE2とも呼ばれ、人体に内因的に見られる。本明細書中で使用される場合、エストラジオールは、人体内に見られる、以下の構造を有するエストラジオールの生物同一または主要部同一形態を意味する：

【化2】



10

本開示において、エストラジオールの無水形態または半水和物形態は、水または水の不足を考慮して、よく知られて理解されている技術に従って互いに置換することができる。

【0015】

本明細書で用いられる用語「可溶化剤」は、プロゲステロンまたはエストラジオールを可溶化または部分的に可溶化させる薬剤または薬剤の組合せを意味する。例えば、限定されないが、適切な可溶化剤は、中鎖油を含む。プロゲステロンまたはエストラジオールなどの1つ以上の活性医薬成分を可溶化させるまたは溶解するその他の溶媒および共溶媒を、所望の程度まで、可溶化剤の一部として含めることもできる。本明細書に開示される製剤での使用に適した可溶化剤は、医薬品グレードの可溶化剤（例えば、医薬品グレードの中鎖油）を含むことができる。他の添加剤または成分を可溶化剤（単数または複数）に追加もしくは混合させ、可溶化剤（単数または複数）または得られる製剤の特性もしくは性能を向上させられることが、当業者により理解される。そのような添加剤の例としては、界面活性剤、乳化剤、増粘剤、着色剤などが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0016】

本明細書で用いられる用語「中鎖」は、脂肪酸含有分子の脂肪族鎖の長さを意味する。「中鎖」は、特に、6(C6)～14(C14)炭素原子を有する脂肪酸脂肪族尾部もしくは炭素鎖を含む脂肪酸、脂肪酸エステル、または脂肪酸誘導体を意味する。

【0017】

用語「中鎖脂肪酸」および「中鎖脂肪酸誘導体」は、本明細書に開示される範囲を含む6～14個の炭素を有する脂肪族尾部（すなわち、炭素鎖）のある脂肪酸または脂肪酸誘導体を意味する。脂肪酸は、カルボン酸官能基中に存在する少なくとも1つの末端炭素原子と、非分枝脂肪族炭素鎖からなる。脂肪酸誘導体としては、例えば、モノ-、ジ-、およびトリ-グリセリドを含むがこれらに限定されない脂肪酸エステルおよび脂肪酸含有分子が挙げられ、それらは脂肪酸、ならびにエチレングリコールおよびプロピレングリコールの脂肪酸エステルから誘導される成分を含む。2つ以上の脂肪酸エステルが、グリセロール骨格、プロピレングリコール骨格、ポリエチレングリコール骨格などの骨格中に存在する場合、脂肪酸エステルは同一でも異なっていてもよいことが当業者により理解される。例えば、トリグリセリドでは、3つ全ての脂肪酸エステルが同一であってもよく、または2つの脂肪酸エステルは同一で、1つは異なっていてもよく、または3つ全ての脂肪酸エステルが異なっていてもよい。ジグリセリドでは、2つの脂肪酸エステルは、同一または異なっていてもよい。脂肪酸エステルが同一または異なっているかどうかにかかわらず、実質的にまたは主に全ての脂肪酸エステルは中鎖である。当業者は、脂肪族尾部が飽和または不飽和（炭素原子間に1つ以上の二重結合を有する）であり得ることを理解するであろう。いくつかの実施形態では、脂肪族尾部は、飽和（すなわち、炭素原子間に二重結合がない）であり；例としては、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、およびそれらの誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。中鎖脂肪酸または中鎖脂肪酸誘導体としては、C6-C14、C6-C12、C8-C14、C8-C12、C6-C10、C8-C10などを含む、6～14個の炭素原子を有する脂肪族炭素鎖を含むものが挙げられる。

30

【0018】

本明細書で用いられる用語「油」は、本明細書に記載の微粉化プロゲステロンもしくは

40

50

エストラジオールを含む任意の適切な量のプロゲステロンもしくはエストラジオール、出発材料、もしくは前駆体を懸濁または可溶化することができる、ピーナッツ油以外の薬学的に許容される任意の油を意味する。

【0019】

本明細書で用いられる用語「中鎖油」は、油の脂肪酸画分の組成が実質的に中鎖（すなわち、C6～C14）脂肪酸である油、すなわち、油中の脂肪酸の組成プロファイルが実質的に中鎖である油を意味する。油の脂肪酸画分中の脂肪酸は、遊離脂肪酸または脂肪酸エステルとして存在することができる。本明細書で使用される場合、「実質的に」とは、油の脂肪酸画分の20%～100%（上下限値を含む）が、中鎖脂肪酸、すなわち6～14個の炭素原子を有する脂肪族炭素鎖を含む脂肪酸から構成されていることを意味する。いくつかの実施形態では、油の脂肪酸画分の約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、または約95%が、中鎖脂肪酸で構成されている。本明細書で使用される場合、「主に」とは、油の脂肪酸画分の50%以上が、中鎖脂肪酸、すなわち6～14個の炭素原子を有する脂肪族炭素鎖を含む脂肪酸から構成されていることを意味する。用語「アルキル含有量」または「アルキル分布」は、所与の油を特徴付ける際に、用語「脂肪酸画分」の代わりに使用することができ、これらの用語は本明細書において同じ意味で使用されることを、当業者は容易に理解するであろう。したがって、本明細書に開示される製剤での使用に適した中鎖油には、油の脂肪酸画分が実質的に（または主に）中鎖脂肪酸である中鎖油、または、油のアルキル含有量もしくはアルキル分布が実質的に（または主に）中鎖アルキル（C6-C14アルキル）である中鎖油が挙げられる。本明細書に開示される製剤での使用に適した中鎖油は医薬品グレードであることが、当業者に理解されるであろう。中鎖油の例としては、例えば、中鎖脂肪酸、グリセロールの中鎖脂肪酸エステル（例えば、モノ-、ジ-、およびトリグリセリド）、プロピレングリコールの中鎖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールの中鎖脂肪酸誘導体、ならびにこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に開示される製剤で使用される中鎖油は、複数の中鎖油の混合物であり得ることが、当業者により理解されるであろう。中鎖油の混合物の脂肪酸画分の20%～100%（上下限値を含む）が、中鎖脂肪酸、すなわち6～14個の炭素原子を有する脂肪族炭素鎖を含む脂肪酸から構成されているならば、任意の中鎖油の混合物を使用することができる。一例として、限定するものではないが、中鎖油は、MIGLYOL 812（カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド）とMIGLYOL 840（プロピレングリコールジカプリレート／ジカブレート）との混合物、CAPMUL MCM（カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド）とMIGLYOL 812（カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド）との混合物、MIGLYOL 812とMIGLYOL 840とCapmul MCMとの混合物などであり得る。

【0020】

本明細書で用いられる用語「中鎖トリグリセリド」は、各グリセロールヒドロキシル基が本明細書に記載の中鎖脂肪酸でエステル化されたグリセロール（すなわち、プロパン-1,2,3-トリオール）骨格を有する化合物を意味する。中鎖トリグリセリドの例としては、カブロン酸トリグリセリド、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、およびラウリン酸トリグリセリドが挙げられるが、これらに限定されない。中鎖トリグリセリドは、グリセロール骨格中に2または3つの異なる中鎖脂肪酸エステルを有する混合トリグリセリドであり得る。

【0021】

本明細書で用いられる用語「d-リモネン」は、(4R)-1-メチル-4-(1-メチルエテニル)-シクロヘキセンを意味し、(+)-4-イソプロペニル-1-メチルシクロヘキセンおよび(+)-p-メンタ-1,8-ジエンを含む同義語でも知られている。

【0022】

本明細書で用いられる用語「ジエチレングリコールモノエチルエーテル」は、TRANSCUTOL（登録商標）、CARBITOL（商標）、および3,6-ジオキサ-1-オクタノールを含む同義語でも知られている2-(2-エトキシエトキシ)エタノールと、薬学的に許容されるその塩とを

10

20

30

40

50

意味する。

【0023】

本明細書で用いられる用語「プロピレングリコールモノラウレート」は、ドデカン酸の1,2-プロパンジオールとのモノエステルを意味し、1,2-プロパンジオールモノラウレート、プロピレングリコールモノドデカン酸、EMALEX PGML、RIKEMAL PL 100、およびLAUROGL YCOL（商標）90を含む同義語でも知られている。

【0024】

本明細書で用いられる用語「ステアレート」は、ステアリン酸、すなわち、オクタデカン酸、およびそのエステルを意味する。ステアレートとしては、グリセロールモノステアレート、1-メチル9-(スルホオキシ)ステアレートナトリウム、ペンタエリスリトールモノステアレート、PEG-10ステアレート、PEG-14ステアレート、PEG-40ステアレート、PEG-2ステアレート、PEG-3ステアレート、PEG-4ステアレート、PEG-150ステアレート、PEG-6ステアレート、PEG-8ステアレート、PEG-8ステアレート、PEG-75ステアレート、PEG-75ジステアレート、PEG-3ジステアレート、PEG-6ジステアレート、PEG-8ジステアレート、PEG-2ジステアレート、PEG-4ジステアレート、PEG-12ジステアレート、PEG-20ジステアレート、PEG-32ジステアレートなど、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩が挙げられるが、これらに限定されない。「ステアレート混合物」は、本明細書で言及される2種以上の任意のステアレートを含有する。市販のステアレート混合物の例には、GELOT（商標）64が挙げられる。

10

【0025】

本明細書で用いられる用語「セチルアルコール」は、1-ヘキサデカノールを意味し、パルミトイアルコールおよびn-ヘキサデシルアルコールを含む同義語でも知られている。セチルアルコール誘導体には、エチレングリコール、および、セテス-2、セテス-4、セテス-20、セテス-8リン酸、PEG-13セチルエーテルカルボン酸などが挙げられるが、それらに限定されないセチルアルコールのポリ(エチレングリコール)エーテル、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩が挙げられる。「セチルアルコール混合物」は、本明細書に記載されるセチルアルコールおよび1種以上のセチルアルコール誘導体を含有する。あるいは、セチルアルコール混合物は、本明細書に記載される2種以上のセチルアルコール誘導体を含有する。「セチルアルコール混合物」は、エチレングリコールまたはステアリルアルコールのポリ(エチレングリコール)エーテル（例えば、ステアレス-3、ステアレス-20など）などのステアリルアルコール（すなわち、1-オクタデカノール）の誘導体を含むこともできる。市販のセチルアルコール混合物の例としては、EMULCIRE（商標）61が挙げられる。

20

【0026】

本明細書で用いられる用語「カルボマー」は、架橋または非架橋ポリ(アクリル酸)ポリマーまたはコポリマーを意味する。カルボマーの例としては、CARBOPOL（登録商標）934、CARBOPOL（登録商標）940、CARBOPOL（登録商標）941、CARBOPOL（登録商標）980、CARBOPOL（登録商標）981、CARBOPOL（登録商標）1342、およびCARBOPOL（登録商標）1382などのCARBOPOL製品が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0027】

本明細書で用いられる用語「レシチン」は、植物または動物組織から得られた任意の脂質抽出物を意味する。レシチン調製物は、例えば、大豆、鶏の卵、および他の供給源から得ることができる。レシチンは、典型的には、リン脂質、糖脂質、スフィンゴ脂質、および中性脂質を含む多数の成分を含有する。ホスファチジルコリン（例えば、ジステアロイル-sn-ホスファチジルコリン）は、典型的には、ほとんどのレシチン調製物の大部分を構成する。レシチンは、水素化などにより、化学的に修飾することができる。

40

【0028】

本明細書で用いられる用語「プロピレングリコール」は、1,2-プロパンジオールを意味し、イソプロピレングリコールおよびメチルエチルグリコールを含む同義語でも知られている。

50

**【 0 0 2 9 】**

本明細書で用いられる用語「メチルパラベン」は、4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステルを意味し、メタベン、メチルブテックス、およびp-ヒドロキシ安息香酸メチルなどの同義語でも知られている。

**【 0 0 3 0 】**

本明細書で用いられる用語「プロピルパラベン」は、4-ヒドロキシ安息香酸プロピルエステルを意味し、プロタベン、プロピルブテックス、およびp-ヒドロキシ安息香酸プロピルなどの同義語でも知られている。

**【 0 0 3 1 】**

本明細書で用いられる用語「クエン酸」は、2-ヒドロキシ-1,2,3-プロパントリカルボン酸および薬学的に許容されるその塩または水和物を意味する。当業者は、他の薬学的に許容される酸を、本明細書に開示される組成物においてクエン酸の代わりに使用することができることを理解するであろう。

10

**【 0 0 3 2 】**

本明細書で用いられる用語「リン酸ナトリウム」は、ナトリウム陽イオン（すなわち、 $\text{Na}^+$ ）およびリン酸陰イオン（すなわち、 $\text{PO}_4^{3-}$ ）を含む塩を意味する。リン酸一ナトリウム（二水和物）、リン酸二ナトリウム（無水）などを含む多くのリン酸ナトリウム塩および水和物を、本明細書に開示される組成物に使用することができる。当業者は、他の薬学的に許容される塩基を、本明細書に開示される組成物においてリン酸ナトリウムの代わりに使用することができることを理解するであろう。

20

**【 0 0 3 3 】**

本明細書で用いられる用語「局所投与」は、被験体の皮膚または他の組織を組成物に接触させることによる、本明細書に開示される組成物の投与を意味する。組成物の局所投与は、皮膚または組織から組成物を除去することも含み得る。

**【 0 0 3 4 】**

本明細書で用いられる用語「経皮医薬組成物」は、局所投与の際に、被験体の皮膚または他の組織を介して送達される活性医薬成分を含有する組成物を意味する。

**【 0 0 3 5 】**

本明細書で用いられる用語「治療」および「治療する」は、傷害、病理、状態、または症状（例えば、痛み）の完全なまたは部分的な治療または改善を意味し、緩和などの任意の客観的または主観的パラメーター；寛解；症状の減少、もしくは症状、傷害、病状もしくは状態を患者にとってより耐えやすくなること；症状もしくは状態の頻度もしくは持続時間を減少させること；または、いくつかの状況では、症状の発症を防止することを含む。症状の治療または改善は、客観的または主観的パラメーターに基づくことができる；例えば、身体検査の結果を含む。

30

**【 0 0 3 6 】**

本明細書で用いられる用語「クリーム」は、皮膚または他の組織への外部塗布を目的とした、軟質、半固体の、薬学的におよび外見上許容される調製物を意味する。クリームとしては、典型的には、油中水型エマルションとして、または水中油型エマルションとして製剤化された水性基剤が挙げられる。

40

**【 0 0 3 7 】**

本明細書で用いられる用語「被験体」は、哺乳動物などの動物を意味し、靈長類（ヒトおよび非ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなどが挙げられるが、これらに限定されない。様々な実施形態では、被験体はヒトであり、子宮のある女性などである。

**【 0 0 3 8 】**

本明細書で用いられる用語「ホルモン欠乏」は、被験体の1つ以上のホルモンのレベルが低いことを意味する。正常なホルモンレベルは、被験体によって異なり、知られている方法により決定することができる。低ホルモンレベルは、疲労、不規則な出血、性欲の低下、および抑うつを含むが、これらに限定されない症状に関連する場合もあれば、関連し

50

ない場合もある。ホルモン欠乏に関連した状態としては、子宮内膜増殖症；子宮内膜症；続発性無月経；被験体が子宮頸管短縮である場合の早産；例えば血管運動症状（例えば、ほてりや寝汗）を含む閉経関連症状が挙げられ；例えば、血管運動症状、睡眠障害、情緒変化、および外陰-膣萎縮を含むが、これらに限定されない低エストロゲン関連症状の治療；ならびに、骨粗鬆症および補足プロゲステロンもしくはエストロゲンで治療されるその他の非更年期疾患状態または状態に関連する。

#### 【0039】

本明細書で用いられる用語「微粉化プロゲステロン」および「微粉化エストラジオール」は、1mm未満（例えば、500  $\mu\text{m}$ 未満または100  $\mu\text{m}$ 未満）の平均粒径を有する結晶性プロゲステロンまたはエストラジオールを意味する。いくつかの実施形態では、微粉化エストラジオールまたは微粉化プロゲステロンは、約15ミクロン（ $\mu\text{m}$ ）未満のX50粒子サイズ値を有するか、または約25ミクロン未満のX90粒子サイズ値を有する。いくつかの実施形態では、微粉化プロゲステロンまたはエストラジオールは、5ミクロン未満のX90粒子サイズを有する。用語「X50」は、試料中の粒子の半分（50%）が、所与の数値よりも小径であることを意味する。例えば、5ミクロンのX50を有する微粉化プロゲステロンは、微粉化プロゲステロンの所与の試料について、粒子の半分が5ミクロン未満の直径を有することを意味する。同様に、用語「X90」は、試料中の粒子の90パーセント（90%）が、所与の数値よりも小径であることを意味する。

10

#### 【0040】

用語「約」は、本明細書で数値を修飾するために用いられ、明確な値を囲む近い範囲を示す。「X」が値である場合、「約X」は、0.9X～1.1Xの値または0.95X～1.05Xの値を示すであろう。任意の「約X」への言及は、特に、少なくともその値X、0.95X、0.96X、0.97X、0.98X、0.99X、1.01X、1.02X、1.03X、1.04X、および1.05Xを示す。このように、「約X」は、請求項を限定するもの、例えば「0.98X」などの記述要件サポートを教え、提供することを目的とする。

20

#### 【0041】

本明細書で用いられる用語「または」は、論理和（すなわち、および／または）として定義されると理解されるものであり、「いずれか」、「でない限り」、「あるいは」、および同様の効果の用語などで明示的に示されない限り、排他的論理和を示すものではない。

30

#### 【0042】

##### I I I . 経皮医薬組成物

本明細書に開示される医薬組成物は、プロゲステロンを含有し、プロゲステロンを可溶化または部分的に可溶化させ、その経皮吸収を促進する物質を併用する。組成物は、プロゲステロンと併用してエストラジオールをさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、プロゲステロンと、中鎖油を含有する可溶化剤と、浸透促進剤とを含有する経皮医薬組成物が提供され、該医薬組成物は、局所投与用クリームとして製剤化される。関連する実施形態では、プロゲステロンと、中鎖油と、プロピレングリコール；プロピレングリコールの脂肪酸エステル；およびグリコールエーテルからなる群より選択される1種以上と、を含有する経皮医薬組成物が提供され；該医薬組成物は、局所投与用クリームとして製剤化される。いくつかの実施形態では、組成物はテルペンをさらに含む。いくつかの実施形態では、テルペンはd-リモネンである。

40

#### 【0043】

関連する態様では、プロゲステロンと、中鎖油と、テルペン浸透促進剤とを含有する経皮医薬組成物が提供され、該医薬組成物は、局所投与用クリームとして製剤化される。様々な実施形態は、プロゲステロンと、中鎖油と、d-リモネンとを含有する経皮医薬組成物が提供され、該医薬組成物は、局所投与用クリームとして製剤化される。

#### 【0044】

本明細書に開示される経皮医薬組成物は、ホルモン欠乏を治療するのに適したプロゲステロンを任意の量で含有することができる。特定の実施形態では、経皮医薬組成物は、約

50

1.5%(w/w)～約3.5%(w/w)のプロゲステロンを、所与の組成物の総重量に基づいて含有する。組成物は、例えば、約1.8%(w/w)～約3.2%(w/w)、または約2.1%(w/w)～約2.9%(w/w)、または約2.4%(w/w)～約2.7%(w/w)、または約1.5%(w/w)～約2%(w/w)、または約2%(w/w)～約2.5%(w/w)～約3%(w/w)、または約3%(w/w)～約3.5%(w/w)のプロゲステロンを含有することができる。組成物は、約1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、または3.0%(w/w)のプロゲステロンを含有することができる。いくつかの実施形態では、経皮医薬組成物は、約1.5%(w/w)～約3.5%(w/w)の量のプロゲステロンを含有する。いくつかの実施形態では、経皮医薬組成物は、約2%(w/w)～約3%(w/w)の量のプロゲステロンを含有する。本明細書で開示される組成物は、1.5%(w/w)未満の、および3%(w/w)を超える濃度のプロゲステロンを含有することができる。いくつかの実施形態では、組成物は、毎日の用量として約0.1mg～約200mgのプロゲステロンを提供するのに十分な量のプロゲステロンを含有する。

#### 【0045】

本明細書で開示される経皮医薬組成物は、ホルモン欠乏を治療するのに適したエストラジオールを任意の量で含有することができる。特定の実施形態では、経皮医薬組成物は、約0.001%(w/w)～約0.5%(w/w)のエストラジオールを、所与の組成物の総重量に基づいて含有する。関連する実施形態では、経皮医薬組成物は、約0.005%(w/w)のエストラジオール、または約0.05%(w/w)のエストラジオールを、所与の組成物の総重量に基づいて含有する。組成物は、例えば、約0.001%(w/w)～約0.002%(w/w)のエストラジオール、または約0.002%(w/w)～約0.005%(w/w)のエストラジオール、または約0.005%(w/w)～約0.01%(w/w)のエストラジオール、または約0.01%(w/w)～約0.02%(w/w)のエストラジオール、または約0.02%(w/w)～約0.05%(w/w)のエストラジオール、または約0.05%(w/w)～約0.1%(w/w)のエストラジオール、または約0.1%(w/w)～約0.2%(w/w)のエストラジオール、または約0.2%(w/w)～約0.5%(w/w)のエストラジオール、または約0.001%(w/w)～約0.5%(w/w)のエストラジオール、または約0.002%(w/w)～約0.2%(w/w)のエストラジオール、または約0.005%(w/w)～約0.1%(w/w)のエストラジオール、または約0.01%(w/w)～約0.05%(w/w)のエストラジオールを、組成物の総重量に基づいて含有することができる。いくつかの実施形態では、組成物は、毎日の用量として約0.5mg～約1.0mgのエストラジオールを提供するのに十分な量のエストラジオールを含有する。

#### 【0046】

本明細書で開示される医薬組成物は、可溶化されたプロゲステロンまたは部分的に可溶化されたプロゲステロンを含有することができ、プロゲステロンまたはその一部は、可溶化または溶解されている。いくつかの実施形態では、プロゲステロンは「部分的に可溶化」されており、プロゲステロンの一部が組成物に可溶化または溶解され、プロゲステロンの一部が組成物中に懸濁されている（すなわち、一部が微粉化されたままである）状態である。部分的に可溶化されたプロゲステロンは、約1%が可溶化された、約5%が可溶化された、約10%が可溶化された、約15%が可溶化された、約20%が可溶化された、約25%が可溶化された、約30%が可溶化された、約35%が可溶化された、約40%が可溶化された、約45%が可溶化された、約50%が可溶化された、約55%が可溶化された、約60%が可溶化された、約65%が可溶化された、約70%が可溶化された、約75%が可溶化された、約80%が可溶化された、約85%が可溶化された、約90%が可溶化された、または約95%が可溶化されたプロゲステロンを含むことができる。いくつかの実施形態では、プロゲステロンは、「完全に可溶化」されており、プロゲステロンの全てまたはほとんど全てが可溶化または溶解されている。完全に可溶化されたプロゲステロンは、約96%が可溶化された、約97%が可溶化された、約98%が可溶化された、約99%が可溶化された、または約100%が可溶化されたプロゲステロンを含むことができる。

#### 【0047】

本明細書で開示される組成物は、可溶化されたエストラジオールを含有することができ、エストラジオールまたはその一部は、可溶化または溶解されている。可溶化されたエストラジオールは、約1%が可溶化された、約5%が可溶化された、約10%が可溶化された、約1

10

20

30

40

50

5%が可溶化された、約20%が可溶化された、約25%が可溶化された、約30%が可溶化された、約35%が可溶化された、約40%が可溶化された、約45%が可溶化された、約50%が可溶化された、約55%が可溶化された、約60%が可溶化された、約65%が可溶化された、約70%が可溶化された、約75%が可溶化された、約80%が可溶化された、約85%が可溶化された、約90%が可溶化された、または約95%が可溶化されたエストラジオールを含むことができる。いくつかの実施形態では、エストラジオールは「完全に可溶化」されており、エストラジオールの全てまたはほとんど全てが可溶化または溶解されている。完全に可溶化されたエストラジオールは、約96%が可溶化された、約97%が可溶化された、約98%が可溶化された、約99%が可溶化された、または約100%が可溶化されたエストラジオールを含むことができる。

## 【0048】

10

いくつかの実施形態では、前述のように、プロゲステロンおよびエストラジオールの一方または両方が可溶化されている。いくつかの実施形態では、上述のように、エストラジオール、プロゲステロンのいずれかが、または両方が完全に可溶化されている。

## 【0049】

様々な実施形態では、本明細書に開示されるプロゲステロンおよびエストラジオールの組成物は、可溶化剤との混合により調製される。特定の実施形態では、可溶化剤は、薬学的に許容される油を含有する。いくつかの実施形態では、可溶化剤は、中鎖油を含む。いくつかの実施形態では、可溶化剤は、実質的にC6-C14中鎖で構成された中鎖油を含有し、例えば、油中に存在する脂肪酸エステルの少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、または少なくとも90%がC6-C14である。いくつかの実施形態では、可溶化剤は、実質的にC6-C12中鎖脂肪酸エステルで構成された中鎖油を含有し、例えば、油中に存在する鎖の少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、または少なくとも90%がC6-C12である。いくつかの実施形態では、油は、少なくとも1種の中鎖モノ-、ジ-、もしくはトリグリセリド、もしくはそれらの誘導体、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、中鎖油は、少なくとも1種の中鎖脂肪酸プロピレングリコールモノエステルもしくはジエステル；または少なくとも1種の中鎖脂肪酸ポリエチレングリコールエステル；または少なくとも1種の中鎖脂肪酸グリセリドモノエステル、ジエステル、もしくはトリエステルを含む。グリセロール、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールの脂肪酸エステルとしては、カプロン酸(C6)、エナント酸(C7)、カプリル酸(C8)、ペラルゴン酸(C9)、カプリン酸(C10)、ウンデシル酸(C11)、ラウリン酸(C12)、トリデシル酸(C13)、またはミリスチン酸(C14)のエステル、ならびにそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、C6-C14油は不飽和である。いくつかの実施形態では、可溶化剤は、ピーナッツ油を含有しない。

20

## 【0050】

30

いくつかの実施形態では、可溶化剤は、1種以上のモノ-、ジ-、もしくはトリグリセリドまたはそれらの組み合わせを有する中鎖油を含む。典型的なグリセリドには、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリドであるMIGLYOL(登録商標)(SASOL Germany GMBH、ハンブルク)が挙げられる。MIGLYOLには、MIGLYOL 810(カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド)、MIGLYOL 812(カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド)、MIGLYOL 816(カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド)、およびMIGLYOL 829(カプリル酸/カプリン酸/コハク酸トリグリセリド)が挙げられる。可溶化剤は、他のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、例えば：カプロン酸/カプリル酸/カプリン酸/ラウリン酸トリグリセリド；カプリル酸/カプリン酸/リノール酸トリグリセリド；およびカプリル酸/カプリン酸/コハク酸トリグリセリドを含むことができる。典型的なカプリル酸/カプリン酸のモノ-、ジ-、またはトリグリセリドとしては、CAPMUL MCM、CAPMUL MCM C10、CAPMUL MCM C8、CAPMUL MCM C8 EP、およびCAPMUL 708 G(CAPMUL(登録商標)ブランドは、ABITEC(コロンバス、オハイオ州)により所有されている)が挙げられるが、これらに限定されない。分画された植物脂肪酸のその他のモノ-、ジ-、およびトリグリセリド、およびそれらの組

40

50

み合わせ、または誘導体を、本明細書に開示される組成物に使用することができる。例えば、可溶化剤は、飽和ココナツおよびパーム核油の1,2,3-プロパントリオール(グリセロール、グリセリン、グリセリン)エステルならびにそれらの誘導体であり得る。

#### 【0051】

いくつかの実施形態では、市販の脂肪酸グリセロールおよびグリコールエステルは天然油から調製され、したがって、可溶化剤を主に構成し、特徴付ける脂肪酸エステルに加えて、成分を含むことができる。そのような他の成分は、例えば、他の脂肪酸モノ-、ジ-、およびトリグリセリド、脂肪酸モノ-およびジエステルエチレンもしくはプロピレングリコール、遊離グリセロールもしくはグリコール、または遊離脂肪酸であってもよい。例えば、CAPMUL MCM C8のABITECによるテクニカルデータシートは、CAPMUL MCM C8を、中鎖脂肪酸(主にカプリル酸)のモノ-およびジグリセリドで構成されていると説明し、アルキル含有量を、1%のC6、95%のC8、5%のC10および1.5%以上のC12として説明している。さらなる例として、MIGLYOL 812は、65~80%のカプリル酸(C8)、20~35%のカプリン酸(C10)の脂肪酸組成を有するカプリル酸/カプリン酸トリグリセリドとして記載されている。しかしながら、それは、少量の他の脂肪酸、例えば最大値約2%のカプロン酸(C6)およびラウリン酸(C12)、ならびに最大値約1%のミリスチン酸(C14)などを含有することもできる。

10

#### 【0052】

中鎖油の任意の好適な量を、本明細書に開示される組成物に使用することができる。一般的には、経皮医薬組成物は、約10%(w/w)~約30%(w/w)を含有する。組成物は、例えば、約14%(w/w)~約26%(w/w)の中鎖油、または約18%(w/w)~約22%(w/w)の中鎖油、または約10%(w/w)~約25%(w/w)の中鎖油、または約10%(w/w)~約20%(w/w)の中鎖油、または約10%(w/w)~約15%(w/w)の中鎖油、または約15%(w/w)~約20%(w/w)の中鎖油、または約20%(w/w)~約25%(w/w)の中鎖油、または約25%(w/w)~約30%(w/w)の中鎖油を含有することができる。組成物は、約10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29または30%(w/w)の中鎖油を含有することができる。いくつかの実施形態では、経皮医薬組成物は、約10%(w/w)~約30%(w/w)の量の中鎖油を含有する。いくつかの実施形態では、経皮医薬組成物は、約15%(w/w)~約25%(w/w)の量の中鎖油を含有する。

20

#### 【0053】

いくつかの実施形態では、中鎖油は、中鎖トリグリセリドの混合物を含有する。いくつかの実施形態では、中鎖油の混合物は、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリドを含有する。中鎖トリグリセリドの混合物の例としては、MIGLYOL 812、MIGLYOL 840などが挙げられる。

30

#### 【0054】

可溶化剤に加えて、本明細書に開示される組成物は、通常、皮膚を通るホルモンの経皮送達を促進する1種以上の浸透促進剤を含有する。適切な浸透促進剤の例としては、アルキルメチルスルホキシド(ジメチルスルホキシド、デシルメチルスルホキシド、テトラデシルメチルスルホキシドなど)；ピロリドン(2-ピロリドン、N-メチル-2-ピロリドン、N-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリドンなど)；ラウロカプラム；アセトン；ジメチルアセトアミド；ジメチルホルムアミド；テトラヒドロフルフリルアルコール；クロフィブリン酸アミド；ヘキサメチレンラウラミド；尿素；N,N-ジエチル-m-トルアミド；プロピレングリコール；プロピレングリコールの脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールの脂肪酸エステル；およびグリコールエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。

40

#### 【0055】

プロピレンおよびポリエチレングリコールの例示的な脂肪酸エステルとしては、プロピレングリコールモノカプリレート(例えば、CAPMUL PG-8またはCAPMUL PG-8 NF)；プロピレングリコールモノカブレート(例えば、CAPMUL PG-10)；プロピレングリコールモノラウレート(例えば、CAPMUL PG-12 EP/NF、ラウログリコール90)；プロピレングリコールジカブレート；プロピレングリコールジカブレート；プロピレングリコールジカブレート/ジカブレート(例えば、MIGLYOL 840)；およびプロピレングリコールジラウレ

50

ート（例えば、CAPMUL PG-2L EP/NF）が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なグリコールエーテルとしては、2-イソプロポキシエタノール、エチレングリコールモノブチルエーテル、およびジエチレングリコールモノエーテル（例えば、ブトキシジグリコール；ジプロピレングリコールメチルエーテル；2-(2-エトキシエトキシ)エタノールおよびTRANSCUTOL（登録商標）（ガテフォッセSAS、サン・プリースト、フランス）とも呼ばれるジエチレングリコールモノエチルエーテル；ならびにその他）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0056】

特定の実施形態では、本明細書に開示される組成物は、テルペンまたはテルペン誘導体を含有する。テルペンは、組成物における結晶の形成を防止し、プロゲステロンおよびエストラジオールの溶解性を向上させることができる。テルペンは、皮膚を通るホルモンの経皮送達を促進する浸透促進剤として作用することもできる。テルペンは、炭化水素化合物 - 多くの場合生体起源 - であり、イソプレン（すなわち、 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH})_3\text{CH}=\text{CH}_2$ ）に由来する炭素骨格を有する。テルペン骨格中の炭素原子は、ヒドロキシル、オキソ、カルボキシ基などの酸素置換基を有することができる。テルペンとしては、 $\text{C}_5$ ヘミテルペン、 $\text{C}_{10}$ モノテルペン、 $\text{C}_{15}$ セスキテルペン、および $\text{C}_{20}$ ジテルペンが挙げられるが、これらに限定されない。特定のテルペンの例としては、ミルセン、オシメン、リナロール、ネロール、グラニオール、シトロネロール、リモネン、テルピネン、フェランドレン、シメン、アスカリドール、プレゴン、ビサボロール、カンファー、およびピネンが挙げられる。特定の実施形態では、テルペンは、d-リモネン（すなわち、(4R)-1-メチル-4-(1-メチルエチニル)-シクロヘキセン）である。

10

20

30

【0057】

プロピレングリコール、プロピレングリコールの脂肪酸エステル、グリコールエーテル、およびそれらの組み合わせは、プロゲステロンとエストラジオールの浸透を、被験体における標的組織への送達のために高めることができる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物は、プロゲステロンと、中鎖油と、プロピレングリコールとを含有する。いくつかの実施形態では、組成物は、プロゲステロンと、中鎖油と、プロピレングリコールと、プロピレングリコールの脂肪酸エステルを含有する。いくつかの実施形態では、組成物は、プロゲステロンと、中鎖油と、プロピレングリコールの脂肪酸エステルとを含有する。いくつかの実施形態では、組成物は、プロゲステロンと、中鎖油と、プロピレングリコールの脂肪酸エステルと、グリコールエーテルとを含有する。いくつかの実施形態では、組成物は、プロゲステロンと、中鎖油と、グリコールエーテルとを含有する。いくつかの実施形態では、組成物は、プロゲステロンと、中鎖油と、プロピレングリコールと、プロピレングリコールの脂肪酸エステルと、グリコールエーテルを含有する。そのような実施形態では、組成物は、セチルアルコール混合物、ステアレート混合物、カルボマー、およびレシチンを含むが、これらに限定されない追加の成分を含むこともできる。いくつかのそのような実施形態では、組成物は、d-リモネンなどのテルペンを含有することができる。

40

【0058】

いくつかの実施形態では、プロピレングリコール、プロピレングリコールモノラウレート、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、およびそれらの組み合わせが、本明細書に開示される組成物における浸透促進剤として使用される。いくつかの実施形態では、組成物は、プロゲステロンと、中鎖油と、プロピレングリコールとを含有する。いくつかの実施形態では、組成物は、プロゲステロンと、中鎖油と、プロピレングリコールと、プロピレングリコールモノラウレートとを含有する。いくつかの実施形態では、組成物は、プロゲステロンと、中鎖油と、プロピレングリコールと、ジエチレングリコールモノエチルエーテルとを含有する。いくつかの実施形態では、組成物は、プロゲステロンと、中鎖油と、プロピレングリコールモノラウレートとを含有する。いくつかの実施形態では、組成物は、プロゲステロンと、中鎖油と、プロピレングリコールモノラウレートと、ジエチレングリコールモノエチルエーテルとを含有する。いくつかの実施形態では、組成物は、プロゲステロンと、中鎖油と、プロピレングリコールモノラウレートと、ジエチレングリコールモノエチルエーテルとを含有する。

50

ロゲステロンと、中鎖油と、ジエチレングリコールモノエチルエーテルとを含有する。いくつかの実施形態では、組成物は、プロゲステロンと、中鎖油と、プロピレングリコールと、プロピレングリコールモノラウレートと、ジエチレングリコールモノエチルエーテルとを含有する。いくつかのそのような実施形態では、組成物は、d-リモネンなどのテルペンを含有することもできる。

#### 【0059】

プロピレングリコールを、任意の好適な量で、経皮組成物に含めることができる。例えば、組成物は、約1%(w/w)～約10%(w/w)のプロピレングリコール、または約2%(w/w)～約9%(w/w)のプロピレングリコール、または約3%(w/w)～約8%(w/w)のプロピレングリコール、または約4%(w/w)～約7%(w/w)のプロピレングリコール、または約5%(w/w)～約6%(w/w)のプロピレングリコールを含有することができる。組成物は、約1%(w/w)～約5%(w/w)のプロピレングリコール、または約2%(w/w)～約5%(w/w)のプロピレングリコール、または約3%(w/w)～約4%(w/w)のプロピレングリコールを含有することができる。組成物は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、または約10%(w/w)のプロピレングリコールを含有することができる。

#### 【0060】

プロピレングリコールの脂肪酸エステルを、任意の好適な量で、経皮組成物に含めることができる。例えば、組成物は、約1%(w/w)～約10%(w/w)のプロピレングリコールの脂肪酸エステル、または約2%(w/w)～約9%(w/w)のプロピレングリコールの脂肪酸エステル、または約3%(w/w)～約8%(w/w)のプロピレングリコールの脂肪酸エステル、または約4%(w/w)～約7%(w/w)のプロピレングリコールの脂肪酸エステル、または約5%(w/w)～約6%(w/w)のプロピレングリコールの脂肪酸エステルを含有することができる。組成物は、約2%(w/w)～約7%(w/w)のプロピレングリコールの脂肪酸エステル、または約3%(w/w)～約6%(w/w)のプロピレングリコールの脂肪酸エステルを含有することができる。組成物は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、または約10%(w/w)のプロピレングリコールの脂肪酸エステルを含有することができる。いくつかのそのような実施形態では、プロピレングリコールの脂肪酸エステルは、プロピレングリコールモノラウレートである。

#### 【0061】

グリコールエーテルを、任意の好適な量で、経皮組成物に含めることができる。例えば、組成物は、約1%(w/w)～約10%(w/w)のグリコールエーテル、または約1%(w/w)～約5%(w/w)のグリコールエーテル、または約2%(w/w)～約4%(w/w)のグリコールエーテルを含有することができる。組成物は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、または約10%(w/w)のグリコールエーテルを含有することができる。いくつかのそのような実施形態では、グリコールエーテルは、ジエチレングリコールモノエチルエーテルである。

#### 【0062】

本明細書で開示される経皮医薬組成物は、d-リモネンなどのテルペンを、任意の適切な量で、含めることができる。一般的に、組成物は、約1%(w/w)～約12%(w/w)のd-リモネンを含有する。組成物は、例えば、約2%(w/w)～約10%(w/w)のd-リモネン、または約1%(w/w)～約4%(w/w)のd-リモネン、または約4%(w/w)～約8%(w/w)のd-リモネン、または約8%(w/w)～約12%(w/w)のd-リモネン、または約1%(w/w)～約5%(w/w)のd-リモネン、または約5%(w/w)～約10%(w/w)のd-リモネンを含有することができる。組成物は、約2%(w/w)～約8%(w/w)のd-リモネン、約3%(w/w)～約7%(w/w)のd-リモネン、または約4%(w/w)～約6%(w/w)のd-リモネンを含有することができる。組成物は、約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、または12%(w/w)のd-リモネンを含有することができる。いくつかの実施形態では、経皮医薬組成物は、約1%(w/w)～約1.2%(w/w)の量のd-リモネンを含有する。いくつかの実施形態では、経皮医薬組成物は、約1.5%(w/w)～約10%(w/w)の量のd-リモネンを含有する。

#### 【0063】

いくつかの実施形態では、経皮医薬組成物は、約1.5%(w/w)～約3.5%(w/w)の量のプロゲステロン；および約10%(w/w)～約30%(w/w)の量の中鎖油を含有する。いくつかの実施形態では、経皮医薬組成物は、約1.5%(w/w)～約3.5%(w/w)の量のプロゲステロン；および約10%

% (w/w) ~ 約 30% (w/w) の量の中鎖油 ; および約 1% (w/w) ~ 約 12% (w/w) の量の d-リモネンを含有する。

【 0 0 6 4 】

いくつかの実施形態では、経皮医薬組成物は、約 2% (w/w) ~ 約 3% (w/w) の量のプロゲステロン ; および約 15% (w/w) ~ 約 25% (w/w) の量の中鎖油を含有する。いくつかの実施形態では、経皮医薬組成物は、約 2% (w/w) ~ 約 3% (w/w) の量のプロゲステロン ; 約 15% (w/w) ~ 約 25% (w/w) の量の中鎖油 ; および約 1.5% (w/w) ~ 約 10% (w/w) の量の d-リモネンを含有する。

【 0 0 6 5 】

いくつかの実施形態では、経皮医薬組成物は、約 2.5% (w/w) の量のプロゲステロンおよび約 15% (w/w) の量の中鎖油を含有する。いくつかの実施形態では、経皮医薬組成物は、約 2.5% (w/w) の量のプロゲステロン ; 約 15% (w/w) の量の中鎖油 ; および約 5% (w/w) の量の d-リモネンを含有する。

10

【 0 0 6 6 】

いくつかの実施形態では、経皮医薬組成物は、エストラジオールをさらに含有する。いくつかの実施形態では、経皮医薬組成物は、約 0.001% (w/w) ~ 約 0.5% (w/w) の量のエストラジオールを含有する。いくつかの実施形態では、経皮医薬組成物は、約 0.01% (w/w) ~ 約 0.1% (w/w) の量のエストラジオールを含有する。いくつかの実施形態では、経皮医薬組成物は、約 0.005% (w/w) の量のエストラジオールを含有する。いくつかの実施形態では、経皮医薬組成物は、約 0.05% (w/w) の量のエストラジオールを含有する。

20

【 0 0 6 7 】

本明細書に開示される組成物は、各々の全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 5,453,279 号、米国特許第 6,056,972 号、米国特許第 6,238,284 号、米国特許第 7,404,965 号に記載のものが挙げられるが、それらに限定されない既知の経皮ホルモン組成物に使用される任意の添加剤をさらに含有することができる。いくつかの実施形態では、組成物は、セチルアルコール混合物、ステアレート混合物、カルボマー、およびレシチンを含むが、これらに限定されない追加の成分をさらに含有することもできる。組成物は、また、本明細書に記載されるような、非イオン性またはイオン性界面活性剤、乳化剤、着色剤、防腐剤、抗酸化剤などを含むが、これらに限定されない追加の成分および添加剤をさらに含有することもできる。

30

【 0 0 6 8 】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、1種以上の非イオン性またはイオン性界面活性剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、非イオン性界面活性剤は、1種以上のグリセロールと、中鎖脂肪酸または長鎖脂肪酸のポリエチレングリコールエステルであって、例えば GELUCIRE (登録商標) として市販されており、例えば以下を含むラウロイルマクロゴール-32グリセリドまたはラウロイルポリオキシル-32グリセリドとから選択される : GELUCIRE (登録商標) 39/01 (飽和 C12-C18 脂肪酸のグリセロールエステル) ; GELUCIRE (登録商標) 43/01 (ハードファット NF/JPE) ; GELUCIRE (登録商標) 44/14 (ラウロイルマクロゴール-32グリセリド EP、ラウロイルポリオキシル-32グリセリド NF、ラウロイルポリオキシルグリセリド (USA FDA IIG) ) ; および GELUCIRE (登録商標) 50/13 (ステアロイルマクロゴール-32グリセリド EP、ステアロイルポリオキシル-32グリセリド NF、ステアロイルポリオキシルグリセリド (USA FDA IIG) ) 。

40

【 0 0 6 9 】

いくつかの実施形態では、非イオン性界面活性剤は、例えば、オレイン酸、リノール酸、パルミチン酸、およびステアリン酸の1種以上を含有するが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、非イオン性界面活性剤は、商標 TWEEN (登録商標) 80 (Sigma A Idrich、セントルイス、MO) として市販されているポリソルベート 80 等のポリエチレンソルビトールエステルを含む。ポリソルベート 80 は、約 60% ~ 70% のオレイン酸と、主にリノール酸、パルミチン酸、およびステアリン酸を含有する残余物と、を含む。

【 0 0 7 0 】

いくつかの実施形態では、非イオン性界面活性剤は、PEG-6 パルミトステアレートおよ

50

びエチレングリコールパルミトステアレートを含み、TEFOSE（登録商標）63（ガテフォッセSAS、サン・プリースト、フランス）として市販されており、例えばCAPMUL MCMと一緒に使用し、MCM対TEFOSE（登録商標）63の比率を、例えば8:2または9:1とすることができます。他の例示的な可溶化剤／非イオン性界面活性剤の組み合わせとしては、MIGLYOL 812:GELUCIRE（登録商標）50/13またはMIGLYOL 812:TEFOSE（登録商標）63が挙げられるが、それらに限定されない。

#### 【0071】

非イオン性またはイオン性界面活性剤は、約0.01%を超える濃度、例えば、約0.01%～30.0%、約0.1%～10.0%、または約1%～10.0%、10%～30%の濃度で使用されてもよい。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、重量で約10.0%の界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、重量で約15.0%の界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、重量で約0.1%～約5.0%の界面活性剤、例えば約1.0重量%を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、重量で約5.0%～約15.0%の界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、重量で約10.0%～約20.0%の界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、重量で30.0%未満、29.0%未満、28.0%未満、27.0%未満、26.0%未満、25.0%未満、24.0%未満、23.0%未満、22.0%未満、21.0%未満、20.0%未満、19.0%未満、18.0%未満、17.0%未満、16.0%未満、15.0%未満、14.0%未満、13.0%未満、12.0%未満、11.0%未満、10.0%未満、9.0%未満、8.0%未満、7.0%未満、6.0%未満、5.0%未満、4.0%未満、3.0%未満、2.0%未満、または1.0%未満の界面活性剤を含む。

#### 【0072】

上記のような界面活性剤は、本明細書に開示される組成物中の乳化剤として機能することができる。適切な乳化剤としては、ソルビタンエステル（Span（商標）とも呼ばれる）、ポリオキシエチレンソルビタンエステル（ポリソルベート；Tween（商標）とも呼ばれる）、およびグリセリルエステルが挙げられるが、これらに限定されない。ソルビタンエステルの例としては、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタントリオレエート、およびソルビタントリステアレートが挙げられるが、これらに限定されない。ポリオキシエチレンソルビタンエステルの例としては、ポリエチレングリコール（PEG）ソルビタンエステル、例えば、PEG-(5)-ソルビタンモノオレエート、PEG-(4)-ソルビタンモノステアレート、PEG-(4)-ソルビタンモノラウレート、PEG-ソルビタントリオレエート、およびPEG-ソルビタントリステアレートなどが挙げられる。グリセリルエステルの例としては、グリセリルモノステアレート、グリセリルモノラウレート、およびグリセリルトリステアレートが挙げられる。

#### 【0073】

本発明で使用することができる他の乳化剤としては、レシチン、コレステロール、ホスファチジルグリセロール、アルキルアルコール、ポロキサマー（Pluronic（商標）／Synperonic（商標）とも呼ばれる）、ポロキサミン（Tetronic（商標）とも呼ばれる）、ラウリル硫酸ナトリウム、セチルステアリル硫酸ナトリウム、およびオレイン酸カリウムが挙げられる。

#### 【0074】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、着色剤、香料、防腐剤、酸化防止剤、質感調整剤、粘度（レオロジー）調整剤、または緩衝剤などがあるが、これらに限定されない1つ以上の他の添加剤をさらに含む。添加剤の選択は、クリーム製剤中の成分の溶解度および安定性に対する添加剤の影響などの要因に大きく依存するであろう。着色剤は、例えば、約0.1重量%～約2重量%の量で使用することができる。防腐剤は、例えば、約0.002重量%～約0.05重量%の量で、例えば約0.005重量%～約0.05重量%または約0.002重量%～約0.02重量%などの量で使用することができる。防腐剤としては、約10:1の比のメチルおよびプロピルパラベンを挙げることができるが、これに限定されない。当業者は、特定の添加剤とその数量とを、特定の組成物中のホルモン量および意図する投与様式などの要因に基づいてどのように選択するかを知っているだろう。

#### 【0075】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、1種以上のフェノールアルデヒド（単数または複数）をさらに含む。本明細書で使用されるフェノールアルデヒドとしては、バニリン（4-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド）、メチルバニリン、およびエチルバニリン（3-エトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド、ブルボナール）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0076】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、1種以上の酸化防止剤をさらに含む。適切な酸化防止剤の例としては、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、ブチル化ヒドロキシアニソール、tert-ブチルヒドロキノン、プロピルガレート、オクチルガレート、ドデシルガレート、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、エリソルビン酸、4-ヘキシルレゾルシノール、-トコフェロール、-トコフェロール、-トコフェロール、-トコフェロール、およびこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、酸化防止剤はBHTである。BHTの包含は、組成物の保存および使用中のd-リモネンの酸化を防止することができる。

10

【0077】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、1種以上のゲル化剤をさらに含む。適切なゲル化剤としては、セルロース誘導体、ポリアクリル酸誘導体、およびガムが挙げられるが、これらに限定されない。セルロース誘導体の例としては、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースが挙げられる。ポリアクリル酸誘導体の例としては、ポリアクリル酸、ポリメチルアクリレート、およびポリエチルアクリレートが挙げられる。ポリアクリル酸誘導体の例としては、さらに、架橋ポリアクリレート（例えば、CARBOPOL 980（登録商標）NFポリマー、LUBRIZOL、ウイクリフ、オハイオ州）が挙げられる。ガムの例としては、寒天、アルギン酸、グルコマンナン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウムおよびトラガカントが挙げられる。組成物が外見上美しく、その使用目的に適した流動特性を有することを保証するために、ゲル化剤を使用して医薬組成物の粘度を上昇させることができる。

20

【0078】

特定の実施形態では、医薬組成物における所望のpHを達成または維持するために、緩衝系が添加される。緩衝系は、当業者によく知られており、医薬品に適し、所与の医薬組成物に適切な任意の緩衝系を使用することができる。実施形態では、緩衝系は、クエン酸および二塩基性リン酸ナトリウムの組み合わせであり得る。典型的には、精製水を添加し、医薬組成物を最終重量とする。

30

【0079】

一般的に、本明細書に記載の医薬組成物に使用される可溶化剤、浸透促進剤、界面活性剤、および添加剤は、非毒性であり、医薬的に許容され、互いに相性が良く、医薬組成物と種々の成分との互いに対する安定性を維持する。加えて、医薬組成物を含む種々の成分の組み合わせは、被験体に投与された場合に所望の治療効果をもたらす。

【0080】

したがって、いくつかの実施形態では、経皮医薬組成物は、約2.5%（w/w）の量のプログステロン；約15%（w/w）の量の中鎖油であって、中鎖トリグリセリド（例えば、カプリル酸トリグリセリドおよびカプリン酸トリグリセリド）を含む中鎖油；約5%（w/w）の量のd-リモネン；約3%（w/w）の量のジエチレングリコールモノエチルエーテル；約5%（w/w）の量のプロピレングリコールモノラウレート；約7%（w/w）の量のステアレート混合物であって、グリセロールモノステアレートおよびPEG-75ステアレートを含むステアレート混合物；約3.5%（w/w）の量のセチルアルコール混合物であって、セチルアルコール、セテス-20、およびステアレス-20を含むセチルアルコール混合物；約0.2%（w/w）の量のカルボマー；約3%（w/w）の量のレシチン；約4%（w/w）の量のプロピレングリコール；約0.2%（w/w）の量のメチルパラベン；約0.02%（w/w）の量のプロピルパラベン；約0.5%（w/w）の量のクエン酸；約0.8%（w/w）の量のリン酸ナトリウム；および約50.3%（w/w）の量の精製水を含有する。いくつかの実施形態では、経皮医薬組成物は、約0.1%（w/w）の量のブチル化ヒドロキシトルエンをさら

40

50

に含む。特定の実施形態では、経皮医薬組成物は、約0.05%(w/w)の量のエストラジオールをさらに含有する。特定の実施形態では、経皮医薬組成物は、約0.005%(w/w)の量のエストラジオールをさらに含有する。特定の実施形態では、経皮医薬組成物は、約0.06%(w/w)の量のエストラジオールをさらに含有する。ブチル化ヒドロキシトルエンおよびエストラジオールなどのさらなる成分が組成物に添加される場合、組成物中の水の量を調整して、同じ相対%w/wを維持できることを、当業者は理解するであろう。

#### 【0081】

いくつかの実施形態では、経皮医薬組成物は、約2.5%(w/w)の量のプロゲステロン；約15%(w/w)の量の中鎖油であって、中鎖トリグリセリド（カプリル酸／カプリン酸トリグリセリドなど）を含む中鎖油；約3%(w/w)の量のジエチレングリコールモノエチルエーテル；約5%(w/w)の量のプロピレングリコールモノラウレート；約7%(w/w)の量のステアレート混合物であって、グリセロールモノステアレートおよびPEG-75ステアレートを含むステアレート混合物；約3.5%(w/w)の量のセチルアルコール混合物であって、セチルアルコール、セテス-20、およびステアレス-20を含むセチルアルコール混合物；約0.2%(w/w)の量のカルボマー；約3%(w/w)の量のレシチン；約4%(w/w)の量のプロピレングリコール；約0.2%(w/w)の量のメチルパラベン；約0.02%(w/w)の量のプロピルパラベン；約0.5%(w/w)の量のクエン酸；約0.8%(w/w)の量のリン酸ナトリウム；および約55.3%(w/w)の量の精製水を含有する。いくつかのそのような実施形態では、組成物は、約0.05%(w/w)の量のエストラジオールをさらに含有する。いくつかのそのような実施形態では、組成物は、約0.005%(w/w)の量のエストラジオールをさらに含有する。いくつかのそのような実施形態では、組成物は、約0.06%(w/w)の量のエストラジオールをさらに含有する。

10

20

30

#### 【0082】

いくつかの実施形態では、経皮医薬組成物は、約2.5%(w/w)の量のプロゲステロン；約15%(w/w)の量の中鎖油であって、中鎖トリグリセリド（カプリル酸／カプリン酸トリグリセリドなど）を含む中鎖油；約3%(w/w)の量のジエチレングリコールモノエチルエーテル；約5%(w/w)の量のプロピレングリコールモノラウレート；約0.1%(w/w)の量のブチル化ヒドロキシトルエン；約7%(w/w)の量のステアレート混合物であって、グリセロールモノステアレートおよびPEG-75ステアレートを含むステアレート混合物；約3.5%(w/w)の量のセチルアルコール混合物であって、セチルアルコール、セテス-20、およびステアレス-20を含むセチルアルコール混合物；約0.2%(w/w)の量のカルボマー；約3%(w/w)の量のレシチン；約4%(w/w)の量のプロピレングリコール；約0.2%(w/w)の量のメチルパラベン；約0.02%(w/w)の量のプロピルパラベン；約0.5%(w/w)の量のクエン酸；約0.8%(w/w)の量のリン酸ナトリウム；および約55.2%(w/w)の量の精製水を含有する。

#### 【0083】

本発明による組成物としては、表1Aに記載の組成物I～IVと、表1Bに記載の組成物A～Jとが挙げられるが、これらに限定されない。

【表1A】

表1A 例示的なホルモン組成物

成分	組成物			
	I % (w/w)	II % (w/w)	III % (w/w)	IV % (w/w)
微粉化プログステロン, USP	2.5	2.5	2.5	2.5
微粉化エストラジオール半水和物, USP			0.005	0.005
中鎖トリグリセリド, NF (MIGLYOL 812)	15	15	14.9	14.9
d-リモネン	5		5	
ジエチレングリコールモノエチル エーテル EP/NF (TRANSCUTOL P)	3	3	3	3
プロピレングリコールモノラウレ ート (Type II) EP/NF, (LAUROGLYCOL 90)	5	5	5.4	5.4
グリセロールモノステアレートの 混合物 EP/NF および PEG-75 ステア レート NF/JPE, (GELOT 64)	7	7	7	7
セチルアルコールの混合物 EP/NF およびエトキシ化脂肪アルコール (セテス-20、ステアレス-20) EP/NF, (EMULCIRE 61 WL 2659)	3.5	3.5	3.5	3.5
CARBOPOL 980 NF ポリマー	0.2	0.2	0.2	0.2
液体大豆レシチン	3	0.3	3	3
プロピレングリコール, USP	4	4	4	4
メチルパラベン, NF	0.2	0.2	0.2	0.2
プロピルパラベン, NF, EP, BP, JP	0.02	0.02	0.02	0.02
クエン酸一水和物, 粒状, USP	0.47	0.53	0.47	0.53
二塩基性リン酸ナトリウム、乾燥, USP	0.82	0.92	0.82	0.92
精製水, USP	QS	QS	QS	QS
合計	100	100	100	100

10

20

30

## 【表1B-1】

表1B 例示的なホルモン組成物

成分	組成物					
	A % w/w	B % w/w	C % w/w	D % w/w	E % w/w	F % w/w
微粉化プログステロン USP	2.5	2.5	2.5	2.5		
微粉化エストラジオール半水和物, USP			0.005	0.005	0.005	0.005
中鎖トリグリセリド, NF (MIGLYOL 812)	15	15	15	15	15	15
d-リモネン						
(高純度テルペノ, 99)	5		5		5	
ジエチレングリコールモノエチル エーテル EP/NF						
(TRANSCUTOL P)	3	3	3	3	3	3
プロピレングリコールモノラウレ ート (Type II) EP/NF (LAUROGLYCOL 90)	5	5	5	5	5	5
ブチル化ヒドロキシトルエン, 粒 状, NF	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
グリセロールモノステアレートの 混合物 EP/NF およびPEG-75ステア レート NF/JPE (GELOT 64)	7	7	7	7	7	7
セチルアルコールの混合物 EP/NF およびエトキシ化脂肪アルコール (セテス-20、ステアレス-20)EP/NF (EMULCIRE 61 WL 2659)	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
CARBOPOL 980 NF ポリマー	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
液体大豆レシチン	3	3	3	3	3	3
プロピレングリコール, USP	4	4	4	4	4	4
メチルパラベン, NF	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
プロピルパラベン, NF, EP, BP	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
クエン酸一水和物, 粒状, USP	0.47	0.47	0.47	0.47	0.47	0.47
二塩基性リン酸ナトリウム、乾燥, USP	0.82	0.82	0.82	0.82	0.82	0.82
精製水, USP	50.19	55.19	50.19	55.19	52.69	57.69
合計	100	100	100	100	100	100

10

20

30

40

【表1B-2】

成分	組成物				
	G %	H %	I %	J %	
w/w	w/w	w/w	w/w	w/w	
微粉化プログステロン USP	2.5	2.5			
微粉化エストラジオール半水和物, USP	0.05	0.05	0.05	0.05	
中鎖トリグリセリド, NF (MIGLYOL 812)	15	15	15	15	
d-リモネン (高純度テルペン, 99)	5		5		
ジエチレングリコールモノエチル エーテル EP/NF (TRANSCUTOL P)	3	3	3	3	
プロピレングリコールモノラウレ ート (Type II) EP/NF (LAUROGLYCOL 90)	5	5	5	5	
ブチル化ヒドロキシトルエン, 粒 状, NF	0.1	0.1	0.1	0.1	
グリセロールモノステアレートの 混合物 EP/NF およびPEG-75ステア レート NF/JPE (GELOT 64)	7	7	7	7	
セチルアルコールの混合物 EP/NF およびエトキシ化脂肪アルコール (セテス-20、ステアレス-20)EP/NF (EMULCIRE 61 WL 2659)	3.5	3.5	3.5	3.5	
CARBOPOL 980 NF ポリマー	0.2	0.2	0.2	0.2	
液体大豆レシチン	3	3	3	3	
プロピレングリコール, USP	4	4	4	4	
メチルパラベン, NF	0.2	0.2	0.2	0.2	
プロピルパラベン, NF, EP, BP	0.02	0.02	0.02	0.02	
クエン酸一水和物, 粒状, USP	0.47	0.47	0.47	0.47	
二塩基性リン酸ナトリウム、乾燥, USP	0.82	0.82	0.82	0.82	
精製水, USP	50.145	55.145	52.645	57.645	
合計	100	100	100	100	

## 【0084】

本明細書に開示される経皮医薬クリーム組成物は、既存の市販のクリーム組成物と比較して、より高いホルモン溶解度と、改善した生物学的利用能とを提供する。特定の実施形態では、プログステロンおよびエストラジオールは、実質的にまたは完全に可溶化されており、皮膚または粘膜（例えば、膣）組織などの他の組織を通じて効率的な送達をもたらす。特定の実施形態では、ホルモンは、他の既知製剤より大きな表面積にわたって投与することができる。高い溶解性および改善した生物学的利用能が達成されているので、低用量投与も達成される。低用量投与で、投与されるプログステロンの高用量に起因する副作用を減少させることにより、全体的な安全性が改善される。加えて、クリーム組成物は、炎症を起こした皮膚または膣組織を鎮静し、容易に塗布され、良い光沢のある外観を有し、保存の間または塗布時に最小限のエマルション分離を示す。

## 【0085】

10

20

30

40

50

本開示の医薬クリーム組成物を調製するための一般的な方法 100 は、図 1 に概説され、以下のプロセス 102 ~ 110 を含む。

【0086】

プロセス 102 は、適切な量の水を約 65 ~ 75 に加熱することを含む。実施形態によれば、水は 0.1M のクエン酸と 0.2M の  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  溶液とを含む。水相（すなわち、水溶解性を有する成分；例えば、カルボマー）を構成する成分を水に添加し、完全に分散して均一になるまで混合する。

【0087】

プロセス 104 は、油相成分（例えば、MIGLYOL 812、CREMOPHOR（登録商標）A6 および A25、セチルアルコール）を測定するか、または適切な容器に秤量することを含む。成分を、約 65 ~ 75 に加熱する。いくつかの実施形態では、プロセス 104 内で、プロゲステロン、エストラジオール、またはそれらの組み合わせを添加し、溶解するまで混合する（またはいくつかの実施形態では、部分的に懸濁され、部分的に可溶化される）。

10

【0088】

油相と水相の両方が所望の温度に達すると、プロセス 106 は、熱源から両相を除去することを含む。約 1200RPM で攪拌しながら、油相をゆっくり水相に添加する。医薬クリーム組成物の温度が 40 になるまで、攪拌を継続する。

【0089】

プロセス 108 は、医薬クリーム組成物の温度が 40 になるまで待つことと、その後さらなる成分（例えば、TRANSCUTOL（登録商標）、d-リモネン、LAUROGLYCOL（登録商標）90 など）を組成物に添加することを含む。医薬クリーム組成物の温度が 25 になるまで、混合を継続する。

20

【0090】

プロセス 110 は、医薬品クリーム組成物を、当該技術分野で知られている適切な攪拌機を用いて、十分な時間、例えば 2 ~ 5 分間攪拌することを含む。

【0091】

本開示の別の組成物に比べて、組成物は、追加のまたはより少ない添加剤を含有し得るので、それぞれの医薬クリーム組成物に含まれる異なる添加剤、界面活性剤、または成分に応じて、以下の一般的な製造方法は変化する。仕上がった製剤を、チューブ、使い捨て小袋、計量ポンプなどの多くの便利な容器で使用するものとして包装することができる。

30

【0092】

本明細書に記載の組成物のホルモン輸送特性を決定する方法 200 は、図 2 に概説されている。フランツ拡散セルは、方法 200 に従って使用される。フランツ拡散セルは、一般的に、ドナーチャンバーおよびレセプターチャンバーからなり、それらは接合部により接続されている。プロセス 202 は、適切な量の組成物を、ドナーチャンバー内に、またはドナーチャンバーとレセプターチャンバーとを分離する媒体上に配置すること、もしくはその中に導入することを含む（例えば、0.7g のプロゲステロンクリーム）。レセプター相は、適切な温度（例えば、37）に維持され、レセプターチャンバーの容量は 5.0mL であり、試料容量は 2.0mL である。レセプター相は、典型的には、5% ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) などの任意の添加剤を含む水性溶液を含有する。

40

【0093】

プロセス 204 は、レセプターチャンバーとドナーチャンバーとの間の接合部に分離媒体を配置することを含む。分離媒体は、例えば、0.45  $\mu\text{m}$  の酢酸セルロース膜または適切なヒト死体皮膚とすることができます。

【0094】

プロセス 206 は、異なる時点で試料を採取することを含む。試料は、典型的には、0.5、1、2、4、および 8 時間後に採取される。試料を、以下の手順に従って採取することができる。まず、レセプターチャンバーをレセプター液で満たし、膜をドナーおよびレセプターチャンバーの間に配置する。次に、ドナーチャンバーを、適切な量のプロゲステロンクリーム（例えば、0.7g）で装填する。試料をその後採取し、サンプリング毎に、新しい

50

容量の試料溶液（例えば、2.0mL）で置換する。試料をすぐに分析しない場合は、分析を実施するまで、それらを冷蔵庫に保存する。

#### 【0095】

プロセス208は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析用の分析実験室に試料を提出することを含む。プロセス210は、輸送、拡散、または透過率を計算または測定することを含む。計算または測定された輸送、拡散、または透過性を、類似の過程に従って測定または計算された既存の市販クリーム製品の輸送、拡散、または透過性と比較することができる。

#### 【0096】

##### I V. ホルモン欠乏を治療する方法

関連する態様において、被験体のホルモン欠乏に関連する状態を治療する方法が提供される。該方法は、被験体に、本明細書に記載のいずれかの医薬製剤を投与することを含む。

#### 【0097】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、少なくとも部分的にホルモン欠乏に起因する被験体、特に子宮を持つ女性における状態を治療するのに有用である。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、1つ以上の以下の状態の治療に有用である：子宮内膜増殖症；子宮内膜症；続発性無月経；被験体が子宮頸管短縮である場合の早産；例えば血管運動症状を含む閉経関連症状；例えば、ほてりおよび寝汗（血管運動症状）、睡眠障害、情緒変化、および外陰-膣萎縮を含むが、これらに限定されない低エストロゲン関連症状の治療；ならびに、骨粗鬆症および補足プロゲステロンもしくはエストロゲンで治療される他の非更年期疾患状態または状態に関連。そのため、いくつかの実施形態では、本開示は、被験体に、プロゲステロン（またはプロゲステロンおよびエストラジオール）を含む組成物を、本明細書に記載されるように、所与の状態の治療に適した用量で投与することにより、そのような状態を治療する方法を提供する。

#### 【0098】

いくつかの実施形態では、状態は、被験体のプロゲステロン欠乏に関連する。いくつかの実施形態では、状態は、被験体のエストラジオール欠乏に関連する。いくつかの実施形態では、状態は、子宮内膜増殖症、子宮内膜症、続発性無月経、ほてり、寝汗、睡眠障害、情緒変化、外陰-膣萎縮、および骨粗鬆症から選択される。

#### 【0099】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるプロゲステロン組成物を使用して、エストラジオール療法を受けている被験体におけるエストラジオールの影響を和らげることができる。

#### 【0100】

本明細書に開示のように、任意の好適な量のプロゲステロンもしくはエストラジオール、またはプロゲステロンもしくはエストラジオールを含有する組成物を、本明細書に開示される方法において、治療される状態に応じて使用することができる。エストラジオールの同時投与に関連する子宮内膜増殖症を治療するため、または予防するために使用される場合、プロゲステロンは、一般的に、1日当たり約0.1mg～200mgの量で被験体に投与される。いくつかの実施形態では、プロゲステロンは、1日当たり約0.1mg～100mgの量で被験体に投与される。例えば、プロゲステロンを、1日当たり約0.1～約1mg、または1日当たり約1～約10mg、または1日当たり約10～約100mg、または1日当たり約100～約200mgの量で投与することができる。プロゲステロンを、1日当たり約0.1～約50mg、または1日当たり約0.5～約25mgの量で投与することができる。プロゲステロンを、1日当たり約0.1、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、または50mgの量で投与することができる。その他の状態、例えば二次無月経では、当業者に知られているように、比例的により多く投与される。例えば、二次無月経のためのプロゲステロンの経口投与は、多くの場合、子宮内膜増殖症を予防するために使用される用量よりも150%～200%

10

20

30

40

50

多い用量で投与される（子宮内膜増殖症に連日投与されるのは200mgのプロゲステロンであり、対して続発性無月経の予防には400mgのプロゲステロンである）。

#### 【0101】

一般的に、エストラジオールは、1日当たり約0.01mg～10mgの量で被験体に投与される。例えば、エストラジオールを、1日当たり約0.01～約0.1mg、または1日当たり約0.1～約1mg、または1日当たり約1～約10mgの量で投与することができる。エストラジオールを、1日当たり約0.01～約10mg、または1日当たり約0.1～約9mg、または1日当たり約0.25～約7.5mg、または1日当たり約0.5～約5.5mg、または1日当たり約1～約3mg、または1日当たり約1.5～約2.5mgの量で投与することができる。エストラジオールを、1日当たり約0.01、0.05、0.1、0.125、0.15、0.20、0.25、0.30、0.35、0.375、0.40、0.45、0.50、0.55、0.60、0.625、0.65、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.95、1.00、1.125、1.25、1.375、1.50、1.625、1.75、または2.00mgの量で投与することができる。  
10

#### 【0102】

本明細書に開示される組成物は、1日当たり1用量以上として投与することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、1日1回、本明細書に開示される方法で投与される。本明細書に開示される組成物は、腹部、脚、内腿、または身体の他の適切な領域に組成物を塗布することにより投与することができる。

#### 【0103】

本明細書に開示される医薬組成物を製剤化し、所望の薬物動態パラメーターを、組成物が投与される被験体（例えば、女性被験体）において提供することができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載されるように、プロゲステロンの所望の薬物動態パラメーターを被験体においてもたらす。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載されるように、エストラジオールの所望の薬物動態パラメーターを被験体においてもたらす。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載されるように、プロゲステロンまたはエストラジオールの1つ以上の代謝産物、例えばエストロン、総エストロン、アロプレグナノロン、または硫酸アロプレグナノロンの所望の薬物動態パラメーターを被験体においてもたらす。  
20

#### 【0104】

プロゲステロンとエストラジオールとを含む組成物の被験体への投与後、プロゲステロンまたはエストラジオールの濃度および代謝を、被験体からの試料（例えば、血液試料、血漿試料、毛細血管液試料、または唾液試料）で測定することができる。本明細書に開示される医薬組成物を、被験体または被験体の集団への組成物の投与後に、プロゲステロン、エストラジオール、またはそれらの代謝産物の1つ以上の薬物動態パラメーターについて特性評価することができる。これらの薬物動態パラメーターには、AUC、 $C_{max}$ 、および $t_{max}$ が挙げられる。AUCは、横軸（X軸）の時間に対する縦軸（Y軸）の薬物試料濃度をプロットする曲線下面積（AUC）の判定である。AUCはよく理解されており、医薬分野でよく使用されるツールであり、広範に記載されている。 $C_{max}$ は、被験体からの試料（唾液試料など）における最大薬物濃度の略記として、当該技術分野でよく理解されている。 $t_{max}$ は、被験体からの試料（唾液試料など）における最大薬物濃度までの時間の略記として、当該技術分野でよく理解されている。  
30

#### 【0105】

いくつかの実施形態では、1つ以上の薬物動態パラメーター、例えば、AUC、 $C_{max}$ 、または $t_{max}$ を、エストラジオールについて測定する。いくつかの実施形態では、1つ以上の薬物動態パラメーター、例えば、AUC、 $C_{max}$ 、または $t_{max}$ を、プロゲステロンについて測定する。いくつかの実施形態では、1つ以上の薬物動態パラメーター、例えば、AUC、 $C_{max}$ 、または $t_{max}$ を、エストロンについて測定する。いくつかの実施形態では、1つ以上の薬物動態パラメーター、例えば、AUC、 $C_{max}$ 、または $t_{max}$ を、総エストロンについて測定する。いくつかの実施形態では、1つ以上の薬物動態パラメーター、例えば、AUC、 $C_{max}$ 、または $t_{max}$ を、アロプレグナノロンについて測定する。  
40

#### 【0106】

10

20

30

40

50

任意の種々の方法を、試料中のプロゲステロン、エストラジオール、エストロン、総エストロン、アロプレグナノロン、または硫酸アロプレグナノロンのレベルを測定するためには使用することができ、該方法としては、免疫アッセイ、質量分析（MS）、紫外線蛍光検出でのHPLC、質量分析と連結した液体クロマトグラフィー（LC-MS）、タンデム質量分析（MS/MS）および液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）が挙げられる。いくつかの実施形態では、プロゲステロン、エストラジオール、エストロン、または総エストロンのレベルは、有効なLC-MS/MS法を用いて測定される。ホルモンレベルを測定する方法は、文献に詳しく記載されている。

#### 【0107】

プロゲステロン、エストラジオール、エストロン、総エストロン、アロプレグナノロン、または硫酸アロプレグナノロンのレベルを、多くの生物学的試料、例えば、組織、または血液、血清、血漿、毛細血管液、唾液、もしくは尿などの体液で測定することができる。いくつかの実施形態では、プロゲステロン、エストラジオール、エストロン、総エストロン、アロプレグナノロン、または硫酸アロプレグナノロンのレベルは、投与の約0.0、0.10、0.20、0.05、0.30、0.35、0.40、0.45、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、または48時間後に、または各ホルモンのレベルを測定する際に共通のまたは有用な任意の他の適切な期間に測定される。一般的に、プロゲステロン、エストラジオール、エストロン、総エストロン、アロプレグナノロン、または硫酸アロプレグナノロンのレベルを測定するためのアッセイは、投与の5、10、15、20、30、60、120、360、480、720、または1440分後毎に、またはそれらの組み合わせで（例えば、最初の測定は、最初の1時間では15分毎に行われ、その後は120分毎と続く）、1回以上測定される。いくつかの実施形態では、プロゲステロン、エストラジオール、エストロン、総エストロン、アロプレグナノロン、または硫酸アロプレグナノロンのレベルは、投与の約48時間後に測定される。実施形態では、そのような測定の適時選択は、 $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、またはAUCを正確に測定するように設計されている。適時選択は、所与の状況に基づいて調整することができる（すなわち、ある製剤はより迅速な $C_{max}$ を引き起こす可能性があり、その場合、 $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、およびAUCの正確な測定を確実にするために、最初の時間は緊密になるか、ゼロ時に近くなるか、またはその両方となるであろう）。アッセイの適時選択は、生物学的試料の種類に応じて異なってもよい； $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、またはAUCは、アッセイされる生物学的試料の種類に応じて、異なる時点で発生し得る。

10

20

30

#### 【実施例】

#### 【0108】

##### （実施例1：プロゲステロン溶解度試験）

プロゲステロンの溶解度は、プロゲステロンを一定量の溶媒に、室温で、過飽和溶液が形成されるまで徐々に追加することにより、目視で測定した。試験の結果を、表2に要約する。

## 【表2】

表2 異なる溶媒系におけるプログステロンの溶解度

*溶解度を、HPLC により測定した。	*溶解度を、HPLC により測定した。
プロピレングリコール	10.5
d-リモネン	204.0
TRANSCUTOL	60.3
MIGLYOL 812	25.0
MIGLYOL 812 + TRANSCUTOL (90:10)	50.5
MIGLYOL 812 + TRANSCUTOL (92.5:7.5)	40.2
MIGLYOL 812 + TRANSCUTOL (95:5)	40.5
MIGLYOL 812 + d-リモネン (95:5)	29.9
d-リモネン +TRANSCUTOL (33:67)	51.6
d-リモネン + TRANSCUTOL (40:60)	101.8
d-リモネン + TRANSCUTOL (50:50)	100.3
d-リモネン + TRANSCUTOL (25:75)	95.6
MIGLYOL 840	41.7
MIGLYOL 829	41.3
オレイン酸	62.2
GLYCEROX 767	22.2
MIGLYOL 812 + ビタミン E TPGS (91:9)	45.2
MIGLYOL 812 + D-L $\alpha$ トコフェロール Care (95:5)	20.1
MIGLYOL 812 + D-L $\alpha$ トコフェロール Care (85:15)	38.2
5 % SLS	6.6
オレイルアルコール	41.2
LAUROGLYCOL 90	90.2
LAUROGLYCOL FCC	60
LABRAFAC PG	41
MIGLYOL 812 + LAUROGLYCOL 90 (50:50)	58.9
MIGLYOL 812 + LAUROGLYCOL 90 (25:75)	47.0
MIGLYOL 812 + LABRAFAC PG (50:50)	25.7
CAPRYOL 90*	111.5
ジメチルイソソルビド	92
CAPRYOL PGMC	82
無水アルコール	57

\*溶解度を、HPLC により測定した。

## 【0109】

40

(実施例2：プラシー ボクリーム 製剤)

0.1Mのクエン酸と、0.2MのNa<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>とを含み、pHが目標の5.4～5.6である緩衝水溶液を調製し、70℃に加熱した。カルボマーが組成物中に含まれていた場合、カルボマーを水溶液に添加し、完全に溶解して均一な溶液が得られるまで混合した。油成分（例えば、MIGLYOL 812、CREMOPHOR A6、CREMOPHOR A25、セチルアルコール、追加の乳化剤）を秤量し、70℃に加熱した。油相および水相が所望の温度に達したら、それらを熱から離し、CafraM o BDC 2002ラボミキサーを使用して600～1200RPMで攪拌しながら、油相をゆっくりと水相に添加した。混合物の温度が40℃以下になるまで、攪拌を継続した。所望の温度に達したら、溶媒および他の成分（例えば、プロピレングリコール、TRANSCUTOL、d-リモネン、および追加の添加剤）をクリームに添加し、クリームの温度が25℃以下になるまで混合を継

50

続した。クリームを、IKAホモジナイザーを2~5分間用いてホモジナイズした。表3~5に記載のプラシーボ組成物を調製した。

【表3】

表3 プラシーボクリーム組成物

成分	プラシーボクリーム 2-1		プラシーボクリーム 2-2	
	%	%	%	%
MIGLYOL (登録商標) 812	30.0		30.0	
d-リモネン	1.5		1.5	
TRANSCUTOL (登録商標)	3.0		3.0	
CREMOPHOR A6	3.0		3.0	
CREMOPHOR A25	3.0		3.0	
セチルアルコール	4.5		5.5	
プロピレンジコール	5.0		3.0	
カルボマー	---		0.5	
水*	50.0		50.5	

\*水=目標pHの5.4~5.6を与えるための、0.1Mのクエン酸および0.2MのNa<sub>2</sub>HPo<sub>4</sub>溶液

【表4】

表4 プラシーボクリーム組成物

成分	2-3	2-4	2-5	2-6	2-7	2-8
	% (w/w)					
MIGLYOL 812	30.0	30.0	15.0	15.0	15.0	15.0
d-リモネン	1.5	1.5	5.0	5.0	5.0	5.0
TRANSCUTOL	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
CREMOPHOR A6	3.0	3.0	3.0	---	---	---
CREMOPHOR A25	3.0	3.0	3.0	---	---	---
セチルアルコール	4.5	5.5	6.2	---	---	---
GELOT 64	---	---	---	12.0	12.0	12.0
EMULCIRE 61	---	---	---	3.0	5.0	5.0
プロピレンジコール	5.0	3.0	---	4.0	4.0	4.0
LAUROGLYCOL	---	---	5.0	5.0	5.0	5.0
カルボマー	---	0.5	0.02	---	0.1	0.01
イソステアリルアルコール	---	---	3.0	---	---	---
エチルバニリン	---	---	0.05	---	---	---
メチルパラベン	---	---	---	0.2	0.2	0.2
プロピルパラベン	---	---	---	0.02	0.02	0.02
水*	50.0	50.5	56.73	52.78	50.68	50.77

\*水=目標pHの5.4~5.6を与えるための、0.1Mのクエン酸および0.2MのNa<sub>2</sub>HPo<sub>4</sub>溶液

10

20

30

40

## 【表5】

表5 プラシーボクリーム組成物

成分	2-9	2-10	2-11	2-12	2-13	2-14
	% (w/w)					
MIGLYOL 812	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
d-リモネン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
TRANSCUTOL	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
CITHROL DPHS	---	2.0	2.0	---	---	---
グリセリルステアレート	---	---	---	---	5.0	5.0
PEG 100ステアレート	---	5.0	6.0	---	5.0	5.0
セチルアルコール	9.0	7.0	8.0	---	6.0	3.0
KOLLIPHOR RH40	---	---	---	2.0	---	---
GELOT 64	---	---	---	8.0	---	---
EMULCIRE 61	---	---	---	4.0	---	---
ポリソルベート 80	8.0	---	---	---	---	---
レシチン	2.0	---	---	---	---	---
プロピレンゲリコール	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
LAUROGLYCOL	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
カルボマー	0.1	NA	0.1	0.1	0.02	0.1
メチルパラベン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
プロピルパラベン	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
水*	48.68	53.78	51.68	53.68	51.76	54.68

水\* = 目標 pH の 5.4~5.6 を与えるための、0.1M のクエン酸および 0.2M の Na<sub>2</sub>HP0<sub>4</sub> 溶液

## 【0110】

(実施例3: プロゲステロンクリーム組成物)

実施例2で説明したようなプロゲステロンクリーム組成物を、油相に含まれる微粉化プロゲステロンで製剤化した。クリームを、表6に記載の成分で製剤化した。

10

20

30

## 【表6】

表6 プロゲステロンクリーム組成物

成分	3-1	3-2	3-3	3-4
	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
プロゲステロン	2.0	3.0	3.0	2
MIGLYOL 840	25.0	---	---	---
MIGLYOL 812	---	25.0	15.0	25
d-リモネン	1.5	1.5	2.0	1.5
TRANSCUTOL	3.5	3.0	3.0	3
オレイン酸	3.0	---	---	---
CREMOPHOR A6	3.0	3.0	3.0	3
CREMOPHOR A25	3.0	3.0	3.0	3
セチルアルコール	5.5	6.8	6.5	6.2
プロピレングリコール	3.3	3.0	4.0	3
カルボマー	0.2	0.2	0.1	0.1
イソステアリルアルコール	---	---	3.0	3
エチルバニリン	---	0.1	0.1	0.1
水*	50.0	51.4	57.3	50.1

水\* = 標準 pH の 5.4~5.6 を与えるための、0.1M のクエン酸および 0.2M の  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  溶液

## 【0111】

組成物3-1は、皮膚への塗布時に望ましくない感触を示した。プロゲステロン粒子形成を含む粒子形成が、組成物3-1、3-2、および3-3で観察された。組成物3-4を、目に見えて観察されるプロゲステロン粒子のない均一なクリームとして得た。

## 【0112】

追加のプロゲステロンクリームを、表7に記載の成分で製剤化した。

10

20

## 【表7】

表7 プロゲステロンクリーム組成物

成分	3-5	3-6	3-7	3-8	3-9	3-10
	% (w/w)					
プロゲステロン	2.5	3.0	2.5	2.5	2.5	2.5
MIGLYOL 812	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
d-リモネン	5.0	10.0	7.5	5.0	5.0	5.0
TRANSCUTOL	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
CREMOPHOR A6	3.0	3.0	3.0	3.0	---	---
CREMOPHOR A25	3.0	3.0	3.0	3.0	---	---
GELOT 64	---	---	---	---	4.0	4.0
EMULCIRE 61	---	---	---	---	4.0	4.0
CAPRYOL 90	---	---	---	5.0	---	---
セチルアルコール	6.2	6.2	6.2	6.2	4.2	3.2
LAUROGLYCOL	5.0	5.0	5.0	---	5.0	5.0
カルボマー	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	---
イソステアリルアルコール	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
エチルバニリン	0.05	---	---	---	---	---
メチルパラベン	---	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2
プロピルパラベン	---	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02
水*	54.23	48.67	51.67	54.06	54.06	55.08

水\* = 目標 pH の 5.4~5.6 を与えるための、0.1M のクエン酸および 0.2M の  $\text{Na}_2\text{HPo}_4$  溶液

## 【0113】

組成物3-5、3-6、3-7、および3-8を、均一な白色クリームとして得た。組成物3-5、3-6、および3-8は、いくつかの不安定性を示し、24時間40 で保存した後に分離した。組成物3-7は、2日間45 で保存した後に不安定性を示した。粘性クリームを、組成物3-9および3-10で得た；カルボマー濃度を、その後の製剤化のために低下させた。

## 【0114】

追加のプロゲステロンクリームを、表8に記載の成分で製剤化した。

## 【0115】

組成物3-11は、所望の粘度を示した；プロゲステロン粒子が、プロゲステロンの添加時に観察された。組成物3-12、3-13、3-14、および3-15は、不安定性を示した。物理的不安定性が、組成物3-12において13日間保存した後に観察され、物理的不安定性が、組成物3-14において45 で2日間保存した後に観察された。組成物3-13の製剤は、安定なエマルションをもたらさなかった。製剤3-16を、均一な白色クリームとして得た。

10

20

30

## 【表8】

表8 プロゲステロンクリーム組成物

成分	3-11	3-12	3-13	3-14	3-15	3-16
	% (w/w)					
プロゲステロン	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
MIGLYOL 812	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
d-リモネン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
TRANSCUTOL	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
CREMOPHOR A6	---	---	---	---	---	3.0
CREMOPHOR A25	---	---	---	---	---	3.0
GELOT 64	4.0	4.0	---	8.0	12.0	---
EMULCIRE 61	4.0	4.0	3.0	3.0	5.0	---
APIFIL	---	---	5.0	---	---	---
CAPRYOL 90	---	---	---	---	---	---
セチルアルコール	---	---	---	---	---	6.2
LAUROGLYCOL	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	---
カルボマー	---	---	---	---	---	0.02
イソステアリルアルコール	3.0	3.0	3.0	---	---	3.0
プロピレングリコール	3.0	3.0	3.0	5.0	4.0	3.0
エチルバニリン	---	---	---	---	---	0.05
メチルパラベン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	---
プロピルパラベン	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	---
水*	55.28	55.28	55.28	53.28	48.28	56.23

水\* = 目標 pH の 5.4~5.6 を与えるための、0.1M のクエン酸および 0.2M の  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  溶液

## 【0116】

追加のプロゲステロンクリームを、表9に記載の成分で製剤化した。

## 【0117】

希薄で、粘度の低いクリームを、組成物3-17および3-18で得た。濃厚で、粘性の均一なクリームを、組成物3-19および3-20で得た。組成物3-19は、40℃で16時間保存した後に分離し始め、一方、組成物3-20は、40℃で18時間保存した後に分離し始めた。製剤3-21、3-22、および3-23を、40℃で保存した際に安定であった、オフホワイト~淡黄色の均一なクリームとして得た。

10

20

30

## 【表9】

表9 プロゲステロンクリーム組成物

成分	3-17	3-18	3-19	3-20	3-21	3-22	3-23
	% (w/w)						
プロゲステロン	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
MIGLYOL 812	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
d-リモネン	---	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	---
TRANSCUTOL	3.0	---	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
CREMOPHOR A6	3.0	3.0	---	3.0	---	---	---
CREMOPHOR A25	3.0	3.0	---	3.0	---	---	---
GELOT 64	---	---	---	---	7.0	7.0	7.0
EMULCIRE 61	---	---	---	---	3.5	3.5	3.5
グリセリルステアレート	---	---	5.0	---	---	---	---
PEG 100 ステアレート	---	---	5.0	---	---	---	---
レシチン	---	---	---	3.0	3.0	3.0	3.0
セチルアルコール	6.2	6.2	6.0	6.2	---	---	---
LAUROGLYCOL	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
カルボマー	0.02	0.02	0.02	0.02	0.1	0.2	0.2
イソステアリルアルコール	3.0	3.0	---	3.0	---	---	---
プロピレングリコール	3.0	3.0	4.0	---	4.0	4.0	4.0
エチルバニリン	0.05	0.05	---	0.05	---	---	---
メチルパラベン	---	---	0.2	---	0.2	0.2	0.2
プロピルパラベン	---	---	0.02	---	0.02	0.02	0.02
水*	56.23	54.23	49.26	51.3	51.68	51.58	56.58

水\*=目標pHの5.4~5.6を与えるための、0.1Mのクエン酸および0.2MのNa<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>溶液

10

20

30

## 【0118】

追加のプロゲステロンクリームを、表10に記載の成分で製剤化した。

## 【0119】

組成物3-24および3-25を、均一なクリームとして得た。組成物3-25の粘度は非常に低かった；より高いカルボマー濃度を使用し、所望の粘度を得た。組成物3-26の塗布は、皮膚に望ましくない感触をもたらし、1ヶ月間室温で保存した後の組成物で、結晶が観察された。組成物3-28および3-29は、光沢のある外観を示さず、目に見えるプロゲステロン粒子を含有していた。組成物3-30は、光沢のある外観を示し、目に見えるプロゲステロン粒子を含有していた。

## 【表10】

表10 プロゲステロンクリーム組成物

成分	3-24	3-25	3-26	3-27	3-28	3-29	3-30
	% (w/w)						
プロゲステロン	2.0	2.5	2.0	2.0	5.0	3.0	3.0
MIGLYOL 840	---	---	---	25.0	---	---	---
MIGLYOL 812	25.0	15.0	15.0		28.0	25.0	15.0
d-リモネン	1.5	5.0	5.0	1.5	2.0	1.5	2.0
TRANSCUTOL	3.0	3.0	3.0	3.5	2.0	3.0	3.0
CREMOPHOR A6	3.0	3.0	1.5	3.0	2.0	3.0	3.0
CREMOPHOR A25	3.0	3.0	4.5	3.0	2.0	3.0	3.0
セチルアルコール	6.2	6.2	6.2	5.5	5.5	6.8	6.5
LAUROGLYCOL 90	---	5.0	5.0	---	3.0	3.0	4.0
プロピレングリコール	3.0	---	4.0	3.3	0.3	0.2	0.1
カルボマー	0.1	0.02	0.01	0.2	50.15	51	57.3
水	50.1	54.23*	50.2*	50.0	3.0	3.0	4.0
オレイン酸	---	---	---	3.0	---	---	---
バニリン酸エチル	0.1	0.05	0.05	0.05	0.1	0.1	0.05
イソステアリルアルコール	3.0	3.0	3.0	---	---	3.0	---

水\* = 目標 pH の 5.4~5.6 を与えるための、0.1M のクエン酸および 0.2M の  $\text{Na}_2\text{HPo}_4$  溶液

10

20

30

## 【0120】

(実施例4: フランツ拡散セル試験)

異なる浸透促進剤濃度のクリームを使用して、プロゲステロンの浸透性を試験した。組成物について測定されたフラックス値を、表11に要約する。

## 【表11】

表11 異なる浸透促進剤濃度のクリーム製剤のフラックスの要約

組成物	フラックス ( $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{hr}^{-1}$ )
3-17	44.462
3-18	64.929
3-16	77.645
3-5	83.747

40

## 【0121】

異なるd-リモネン濃度のプロゲステロンクリームのフラックスを試験した。実験データを図3に示し、測定されたフラックス値を、表12に要約する。

## 【表12】

表12 異なるd-リモネン濃度のクリーム製剤のフラックスの要約

組成物	フラックス ( $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{hr}^{-1}$ )	% d-リモネン (w/w)
3-6	33.938	10
3-7	48.224	7.5
3-5	83.745	5

50

## 【0122】

プロゲステロンの浸透性を、d-リモネンを有するおよび有しないクリーム製剤を用いて試験した。実験のデータを図4に示し、表13Aに要約する。d-リモネンの使用は、d-リモネンなしの組成物と比較して、プロゲステロンフラックスの100%超の増加をもたらした。

## 【表13A】

表13A d-リモネンを有するおよび有しないクリーム製剤の0.2%のカルボマーでのフラックスの比較

組成物	% d-リモネン (w/w)	フラックス ( $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{hr}^{-1}$ )
3-23	0	32.065
3-22	5	72.762

10

## 【0123】

フランツセル拡散試験により評価された新規組成物のフラックス特性を、1.6%(w/w)のプロゲステロンを含有する配合クリームと比較した。本発明の組成物が、比較例に対して、フラックスの著しい増加を示したことを表す比較の結果を、表13Bに要約する。

## 【表13B】

表13B プロゲステロンクリーム製剤のフランツ拡散試験

20

組成物	フラックス ( $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{hr}^{-1}$ )
比較例	68.493
3-5	83.745
3-14	85.015

## 【0124】

(実施例5：プロゲステロン2.5% / エストラジオール0.005%のクリーム製剤)

プロゲステロンとエストラジオールとを含有する組成物を、表14に従って製剤化した。オフホワイト～淡黄色のクリームを得た。目に見えるエストラジオール粒子は、観察されなかった。ざらつきのない滑らかなクリームが形成された。

30

## 【表14】

表14 プロゲステロン2.5%/エストラジオール  
0.005%のクリーム製剤および観察

成分	組成物 5-1
	%
プロゲステロン	2.5
エストラジオール	0.005
MIGLYOL 812	15.0
d-リモネン	5.0
TRANSCUTOL	3.0
GELOT	7.5
EMULCIRE	3.5
レシチン	3.0
LAUROGLYCOL 90	5.0
プロピレンジコール	4.0
メチルパラベン	0.2
プロピルパラベン	0.02
カルボマー	0.2
水*	51.075

水\*=目標pHの5.4~5.6を与えるための、0.1Mのクエン酸および0.2MのNa<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>溶液

10

20

30

40

## 【0125】

プロゲステロン/エストラジオールクリームを、3組の異なる条件下での保存中に試験した：(1)25℃；(2)40℃/75%RH；(3)2~8℃。安定性試験の結果を、表15に要約する。

## 【表15】

表15 プロゲステロン2.5%/エストラジオール0.005%のクリームの安定性試験

安定性試験	5-1						
	プロゲステロン 2.5% (w/w) エストラジオール 0.005% (w/w)						
	観察	P mg/g	% LC	E mg/g	% LC	ざらつき*	顕微鏡
初期	安定/分離なし	23.7	94.8	0.044	88.0	なし	結晶なし
7日、25℃	安定/分離なし	24.0	96.0	0.046	92.0	なし	結晶なし
7日、40℃/75% RH	安定/分離なし	24.2	96.8	0.045	90.0	なし	結晶なし
7日、2~8℃	安定/分離なし	24.0	96.0	0.045	90.0	なし	結晶なし

P=プロゲステロンおよびE=エストラジオール\*

## 【0126】

分析は、14日および30日後に行った。ざらつきまたは結晶は、30日後には見られなかった。

## 【0127】

50

(実施例6: プロゲステロン2.5%およびプロゲステロン2.5% / エストラジオール0.005%のクリームのスケールアップ)

プロゲステロンクリームおよびプロゲステロン / エストラジオールクリームのより大きなバッチを、表16～19に従って製剤化した。

【表16】

表16 組成物I. プロゲステロン2.5%のクリーム製剤

成分	% w/w	数量/バッチ
微粉化プロゲステロン, USP	2.5	25.0 g
中鎖トリグリセリド, NF (MIGLYOL 812)	15.0	150.0 g
d-リモネン	5.0	50.0 g
ジェチレングリコールモノエチルエーテル EP/NF, (TRANSCUTOL P)	3.0	30.0 g
プロピレングリコールモノラウレート (Type II) EP/NF, (LAUROGLYCOL 90)	5.0	50.0 g
グリセロールモノステアレートの混合物 EP/NF および PEG-75 ステアレート NF/JPE, (GELOT 64)	7.0	70.0 g
セチルアルコールの混合物 EP/NF およびエトキシ化脂肪アルコ ール (セテス-20、ステアレス-20) EP/NF, (EMULCIRE 61 WL 2659)	3.5	35.0 g
CARBOPOL 980 NF ポリマー	0.2	2.0 g
液体大豆レシチン	3.0	30.0 g
プロピレングリコール, USP	4.0	40.0 g
メチルパラベン, NF	0.2	2.0 g
プロピルパラベン, NF, EP, BP, JP	0.02	0.2 g
クエン酸一水和物, 粒状, USP	0.47	4.70 g
二塩基性リン酸ナトリウム、乾燥, USP	0.82	8.20 g
精製水, USP	QS	502.90
合計	100	1000.0 g

10

20

## 【表17】

表17 組成物II. プロゲステロン2.5%のクリーム製剤

成分	% w/w	数量/パッチ
微粉化プロゲステロン, USP	2.5	25.0 g
中鎖トリグリセリド, NF (MIGLYOL 812)	15.0	150.0 g
ジェチレングリコールモノエチルエーテル EP/NF, (TRANSCUTOL P)	3.0	30.0 g
プロピレングリコールモノラウレート (Type II) EP/NF, (LAUROGLYCOL 90)	5.0	50.0 g
グリセロールモノステアレートの混合物 EP/NF および PEG-75 ステアレート NF/JPE, (GELOT 64)	7.0	70.0 g
セチルアルコールの混合物 EP/NF およびエトキシ化脂肪アルコ ール (セテス-20、ステアレス-20) EP/NF, (EMULCIRE 61 WL 2659)	3.5	35.0 g
CARBOPOL 980 NF ポリマー	0.2	2.0 g
液体大豆レシチン	3.0	30.0 g
プロピレングリコール, USP	4.0	40.0 g
メチルパラベン, NF	0.2	2.0 g
プロピルパラベン, NF, EP, BP, JP	0.02	0.2 g
クエン酸一水和物, 粒状, USP	0.53	5.30 g
二塩基性リン酸ナトリウム、乾燥, USP	0.92	9.20 g
精製水, USP	QS	551.30
合計	100	1000.0 g

10

20

30

## 【表18】

表18 組成物III. プロゲステロン2.5%/エストラジオール0.005%のクリーム製剤

成分	% w/w	数量/パッチ
プロゲステロン 2.5% Cream (組成物 I)	99.595	497.975 g
微粉化エストラジオール半水和物, USP	0.005	0.025 g
TRANSCUTOL P <sup>(1)</sup>	0.4	2.0 g
合計	100	500.00 g

TRANSCUTOL P を、エストラジオール半水和物を可溶化するために使用する。

## 【表19】

表19 組成物IV. プロゲステロン2.5%/エストラジオール0.005%のクリーム製剤

成分	% w/w	数量/パッチ
プロゲステロン 2.5% Cream (組成物 II)	99.595	497.975 g
微粉化エストラジオール半水和物, USP	0.005	0.025 g
TRANSCUTOL P <sup>(1)</sup>	0.4	2.0 g
合計	100	500.00 g

40

(1) TRANSCUTOL P を、エストラジオール半水和物を可溶化するために使用する。

## 【0128】

安定性試験を、4週間、25 および40 / 75%で保存したクリーム製剤を行った。試料を2週間後および4週間後に試験し、クリーム中のプロゲステロンの量を測定し、発生した可能性のある分離を観察した。結果を、表20に示す。

## 【表 20】

表 20 プロゲステロン組成物の安定性試験

安定性試験	3-22 2.5% (w/w) プロゲステロン			3-23 2.5% (w/w) プロゲステロン		
	観察	mg/g	% LC	観察	mg/g	% LC
初期	安定／分離なし	26.3	105.2	安定／分離なし	25.4	101.6
15 日、25°C	安定／分離なし	27.6	110.4	安定／分離なし	26.1	104.4
15 日、40°C/ 75% RH	安定／分離なし	27.5	110.0	安定／分離なし	25.4	101.6
30 日、25°C	安定／分離なし	28.4	113.6	安定／分離なし	24.3	97.2
30 日、40°C/ 75% RH	安定／分離なし	27.0	108.0	安定／分離なし	23.8	95.2

## 【0129】

(実施例 7 : プロゲステロン組成物の顕微鏡的特性評価)

上記のクリーム製剤を、複屈折顕微鏡を用いて検査し、プロゲステロン結晶の有無を決定した。上記の製剤をまた、配合プロゲステロンクリームと比較した。結晶が、配合プロゲステロンクリーム(図 7 A および図 7 B)、ならびに組成物 II (d-リモネンのないプロゲステロンクリーム 2.5% ; 表 17 ; 図 7 E および図 7 F) で観察された。組成物 II に比べてより多くの結晶が、配合プロゲステロンクリームで観察された。結晶は、組成物 I (d-リモネンを有するプロゲステロンクリーム 2.5% ; 表 16 ; 図 7 C および図 7 D) では観察されなかった。ホルモンの生物学的利用能は、ホルモンの溶解度に応じて増大し得るため、完全に可溶化されたプロゲステロンの製剤(すなわち、プロゲステロン結晶がない)が望ましい。

## 【0130】

組成物 II からの結晶を単離し、赤外線 (IR) 顕微分光法を用いて検査した。IRデータは、図 7 E および図 7 F における複屈折結晶がプロゲステロンからなることを確認した。結晶内の他の化学成分は、IR分光法では観察されなかった。

## 【0131】

(実施例 8 : 経皮プロゲステロン / エストラジオール組成物の塗布後のヒト被験体におけるホルモンレベルの測定)

7人の男性被験体に、表 18 に記載の製剤を有する組成物 1 グラムを投与した。被験体は、プロゲステロン 25mg とエストラジオール 50 μg を投与された。ホルモンレベルを、血清、唾液、および指先毛細血管液において、投与後 1、2、および 8 時間の時点で試験した。試験は、既知の方法を用いて行った。クリーム投与前に測定した各被験体のベースラインレベルを超えるホルモンレベルの変化を、各時点で測定した。

## 【0132】

血清、唾液、および毛細血管液中のプロゲステロンレベルの変化を図 5 にプロットし、血清、唾液、および毛細血管液中のエストラジオールレベルの変化を図 6 にプロットする。ホルモンレベルの有意な変化は、投与後の血清試料中では見られなかった。しかしながら、ベースラインを超えるプロゲステロン濃度の大幅な増加が、毛細血管液および唾液試料において、図 5 に示されるように観察された。ベースラインを超えるエストラジオール濃度の増加も、毛管血管液および唾液試料において、図 6 に示されるように観察された。クリーム製剤により示される高フラックスと、クリームを塗布した際のホルモンレベルの大幅な増加は、本明細書に開示される経皮医薬組成物が、ホルモン欠乏および関連する状

態の治療に比類なく適していることを示す。

【0133】

(実施例9：経皮プロゲステロン／エストラジオール組成物の塗布後のヒト被験体におけるホルモンレベルの測定)

さらなる試験を実施し、d-リモネンを有する(組成物III；表18)およびd-リモネンを有しない(組成物IV；表19)組成物を比較した。唾液試料を $t_0$ で得て、その後いずれかのクリーム1gを5人の被験体のそれぞれの上腕に投与した。唾液試料を、2、4、6、および8時間後に採取し、プロゲステロン含量について分析した。d-リモネンを有するおよび有しない組成物が、プロゲステロンの効率的な送達を提供することを実証する結果を、表21に要約する。

10

【表21】

表21 個々の被験体のプロゲステロン唾液濃度AUC値(ng\*時間/mL)

被験体	1	2	3	4	5
AUC (ng・hr/mL)					
組成物 III	116,704	11,902	5,232	212,693	898,402
組成物 IV.	61,377	14,958	2,871	50,943	166,897

【0134】

(実施例10：経皮プロゲステロンは、エストラジオールの雌ラットの生殖器官に対する作用に拮抗する)

この実施例は、経皮的に送達されるプロゲステロンが、卵巣摘出ラットの子宮内膜および腔に対する増殖関連エストロゲン様作用を遮断することができることを実証している。本明細書に記載の製剤を使用して局所塗布された場合、プロゲステロンは、生殖器官に臨床的に意義のある細胞変化をもたらし、エストラジオールにより誘発される子宮内膜増殖を食い止める程度まで、エストラジオール誘発性子宮内膜増殖モデルのラットの皮膚を正常に透過した。使用される局所製剤を、表16に記載する。

20

【0135】

32匹の8週齢、雌、のCrl:CD(登録商標)ラットは、試験開始の2週間前に卵巣摘出を受けた。ラットを無作為に、それぞれ8匹のラットの4つの群に割り当てた。3つの群は、3 $\mu$ g/kg/日のエストラジオールを皮下(SC)で8日間、ならびにプラシーボクリーム、10mg/kg/日のプロゲステロンをSCで、または経皮的に4日目に開始する3.125mg/日のプロゲステロンを投与された。第4群は、生理食塩水、SCを8日間、および4日目に開始するプラシーボクリームを投与された。8日目の最終投与の2時間後、ラットを人道的に安樂死させ、子宮重量を測定し、腔および子宮角の末端部を固定し、組織学的およびコンピュータ支援形態計測用に処理した。試験パラメーターを、表22に概説する。

30

## 【表22】

表22 局所プロゲステロン製剤の *in vivo* 試験のための治療スケジュール

群	治療	経路	治療日	用量レベル	用量容積	動物数	
						初期	最後
F	F						
1	17- $\beta$ -エストラジオール溶剤	SC	1-8	0	5 (mL/kg)	8	8
	経皮プロゲステロン溶剤	経皮	4-8	0	125 $\mu$ L/日	8	8
2	17- $\beta$ -エストラジオール	SC	1-8	3 $\mu$ g/kg	5 (mL/kg)	8	8
	経皮プロゲステロン溶剤	経皮	4-8	0	125 $\mu$ L/日	8	8
3	17- $\beta$ -エストラジオール	SC	1-8	3 $\mu$ g/kg	5 (mL/kg)	8	8
	プロゲステロン	SC	4-8	10 mg/kg	5 (mL/kg)	8	8
4	17- $\beta$ -エストラジオール	SC	1-8	3 $\mu$ g/kg	5 (mL/kg)	8	8
	経皮プロゲステロン	経皮	4-8	3.125 mg	125 $\mu$ L/日	8	8

10

20

30

## 【0136】

このモデルで予想されるように、ホルモン補充なしの卵巣摘出は、子宮の著しい萎縮をもたらし、一方で、臓器重量測定および組織学により実証されるように、無競争エストラジオール治療は肥大につながる。

## 【0137】

子宮重量の顕著な減少は、エストラジオールのみの治療群(図8)と比較した場合、プロゲステロンを投与された両群で観察された。子宮の組織学的画像(図9)は、子宮重量の変化と一致しており、腔組織学的画像(図10)の全体の大きさも、治療と一致した。加えて、子宮(例えば、円柱内腔上皮、好酸球增多性子宮内膜)、および腔(例えば、角化上皮、表皮突起)に見られるいくつかのエストロゲン特異的細胞性状は、SCまたは経皮的にプロゲステロンを投与された群では検出されなかった。表23を参照。

## 【表23】

表23 局所および皮下プロゲステロンで治療したラットからの組織形態計測データ

エンドポイント	0 μg/kg (SC溶剤)/0 mg/kg (経皮Prog)		3 μg/kg (SCエストラジオール)/0 mg/kg (経皮Prog)		3 μg/kg (SCエストラジオール)/10 mg/kg (SCプロゲステロン)		3 μg/kg (SCエストラジオール)/3.125 mg/kg (経皮Prog)	
	LS 平均	LSM s. e.	LS 平均	LSM s. e.	LS 平均	LSM s. e.	LS 平均	LSM s. e.
子宮内膜厚(μm)	236	20	418 <sup>b</sup>	20	436 <sup>b</sup>	31.1	407 <sup>b</sup>	13.5
内腔上皮細胞厚(μm)	13.8	0.753	47.8 <sup>b</sup>	1.29	31.9 <sup>b, d</sup>	1.2	34.3 <sup>b, d</sup>	1.69
子宮内膜腺サイズ(μm <sup>2</sup> )	1930	343	4540 <sup>b</sup>	343	4390 <sup>b</sup>	343	4150 <sup>b</sup>	343
子宮内膜腺密度(細胞数/mm <sup>2</sup> )	22.0	1.65	7.09 <sup>b</sup>	0.456	10.3 <sup>b, d</sup>	0.572	13.3 <sup>b, d, f</sup>	0.694
有糸分裂像の数	57.7	6.75	921 <sup>b</sup>	98.2	595 <sup>b, d</sup>	63.5	728 <sup>b</sup>	77.7

LS 平均 - 最小二乗平均 ; LSM s. e. - 最小二乗平均標準誤差

<sup>b</sup>0 μg/kg (SC溶剤)/0 mg/kg (経皮Prog) と有意差がある ; (p<0.01)<sup>d</sup>3 μg/kg (SCエストラジオール)/0 mg/kg (経皮Prog) と有意差がある ; (p<0.01)<sup>f</sup>3 μg/kg (SCエストラジオール)/10 mg/kg (SCプロゲステロン) と有意差がある ; (p<0.01)

## 【0138】

プロゲステロンとの投与で、SCおよび経皮的の両方は、無競争エストラジオールに比べて、内腔上皮細胞厚の大幅な減少をもたらした。子宮内膜腺密度の大幅な増加が、無競争エストラジオールと比較して、両方のプロゲステロン投与群で、さらにSCプロゲステロンと比較して経皮で観察された。これらのデータは、クリーム製剤が皮膚に浸透できることだけでなく、それらが標的組織に送達され、所望の生物学的效果を発揮することを証明する。

## 【0139】

(実施例11：動物モデルでの、経皮プロゲステロンのばく露、組織分布、および代謝物プロフィール)

プロゲステロン、アロプレグナノロン (ALLO)、および硫酸ALLOのラットにおける血漿、子宮、および唾液腺レベルを、プロゲステロンの経皮および皮下送達の後に比較した。試験の結果は、プロゲステロンの局所送達が、プロゲステロンの低い血漿レベルの皮下送達と同様の子宮内ホルモンレベルと、ALLOおよび硫酸ALLOへの低い代謝率につながることを実証した。

## 【0140】

32匹の8週齢、雌、Crl:CD (登録商標) ラットは、試験開始の2週間前に卵巣摘出を受けた。ラットを無作為に、それぞれ8匹のラットの4つの群に割り当て、表22に要約したスケジュールに従って治療した。3つの群は、3 μg/kg/日の17-エストラジオールを皮下(SC) で8日間、ならびにプラシーボクリーム、10mg/kg/日 (約2.5mg/ラット/日) のプロゲステロンをSCで、または経皮的に4日目に開始する3.13mg/ラット/日のプロゲステロンを投与された。経皮製剤は、表16に記載されている。追加の群は、溶剤、SC、8日間、および4日目に開始するプラシーボクリームを投与された。

10

20

30

40

50

## 【0141】

8日目の最終投与の2時間後、ラットを人道的に安楽死させ、血漿、唾液腺、および子宮角の内側部分を、生物分析用に凍結または保存した。血漿および組織ホモジネートを、プロゲステロン、ALLO、および硫酸ALLOについて、LC-MS/MSを用いて分析した。

## 【0142】

局所投与後の血漿中平均プロゲステロンのレベルは、SC投与で5.4ng/mL/mg用量であったのと比較して、2.0ng/mL/mg用量であった。局所投与後の唾液腺および子宮内平均プロゲステロンのレベルは、SC投与でそれぞれ5.9および39ng/mL/mg用量であったのと比較して、それぞれ10および24ng/mL/mg用量であった。子宮対血漿におけるプロゲステロンレベルの比率は、経皮およびSC経路でそれぞれ12および7.3であった。表24および図11を参照。

## 【表24】

表24 局所および皮下製剤で治療したラットにおけるプロゲステロンの分布

	種類	血漿 (ng/mL)	唾液 (ng/g)	唾液／ 血漿	子宮* (ng/g)	子宮／ 血漿
群1	偽	0.63	0.36	0.57	0.66	1.05
群2	プラシーボクリーム	3.05	0.80	0.26	2.37	0.78
群3	プロゲステロン SC	13.5	14.7	1.09	98.3	7.28
群4	プロゲステロンクリーム	6.24	32.0	5.12	75.4	12.1
	プロゲステロンクリーム／SC	0.46	2.18		0.77	

\*幾何平均

## 【0143】

血漿中ALLOレベルは、両方の投与経路と類似していたものの、硫酸ALLOレベルは、局所投与（それぞれ7.6および0.61ng/mL/mg用量）と比較して、SC投与で約12倍高かった。全の例で、ALLOおよびALLO硫酸の両方の平均組織レベルは、局所投与に比べてSC投与で高かった。さらに、これら代謝物の血漿レベルの合計は、局所投与後は同等の血漿レベルであったのと比較して、SC投与後のプロゲステロンの血漿レベルの2倍であった。表25および表26を参照。

10

20

30

## 【表25】

表25 局所および皮下製剤で治療したラットにおけるアロプレグナノロンの分布

ALL0	種類	血漿 (ng/mL)	唾液 (ng/g)	唾液 /血漿	子宮 (ng/g)	子宮 /血漿
群1	偽	2.63	BQL	NC	BQL	NC
群2	プラシークリーム	3.33	BQL	NC	BQL	NC
群3	プロゲステロン SC	5.80	11.5	1.98	18.8	3.24
群4	プロゲステロンクリーム	4.69	4.35	0.93	4.43	0.94
	プロゲステロンクリーム/SC	0.81	0.38		0.24	

BQL=定量限界未満； NC=計算不可

10

## 【表26】

20

表26 局所および皮下プロゲステロンで治療したラットにおける硫酸アロプレグナノロンの分布

硫酸 ALL0	種類	血漿 (ng/mL)	唾液 (ng/g)	唾液 /血漿	子宮 (ng/g)	子宮 /血漿
群1	偽	0.09	BQL	NC	BQL	NC
群2	プラシークリーム	0.04	BQL	NC	BQL	NC
群3	プロゲステロン SC	19.4	1.50	0.08	2.61	0.13
群4	プロゲステロンクリーム	1.87	0.08	0.04	0.06	0.03
	プロゲステロンクリーム/SC	0.10	0.05		0.03	

BQL=定量限界未満； NC=計算不可

30

## 【0144】

40

(実施例12：複数用量のプロゲステロンクリーム製剤は、用量反応性血漿および子宮濃度を示す)

プロゲステロンの血漿および子宮濃度を、d-リモネンをさまざまな用量で有するおよび有しない2.5%のプロゲステロンクリーム製剤の塗布後に測定した。d-リモネンを有する組成物は、表27に記載されている。d-リモネンを有しない組成物は、表28に記載されている。

【表27】

表27 2.5%局所プロゲステロンクリーム

成分	% w/w	数量/バッチ (g)
微粉化プロゲステロン USP	2.50	62.5
中鎖トリグリセリド, NF (MIGLYOL 812)	15.00	375
d-リモネン (高純度テルペノ, 99)	5.00	125
ジエチレングリコールモノエチルエーテル EP/NF (TRANSCUTOL P)	3.00	75
プロピレングリコールモノラウレート (Type II) EP/NF (LAUROGLYCOL 90)	5.00	125
ブチル化ヒドロキシトルエン, 粒状, NF	0.10	2.5
グリセロールモノステアレートの混合物 EP/NF および PEG-75 ステアレート NF/JPE (GELOT 64)	7.00	175
セチルアルコールの混合物 EP/NF およびエトキシ化脂肪アルコ ール (セテス-20、ステアレス-20) EP/NF (EMULCIRE 61 WL 2659)	3.50	87.5
CARBOPOL 980 NF ポリマー	0.20	5
液体大豆レシチン	3.00	75
プロピレングリコール, USP	4.00	100
メチルパラベン, NF	0.20	5
プロピルパラベン, NF, EP, BP	0.02	0.5
クエン酸一水和物, 粒状, USP	0.47	11.75
二塩基性リン酸ナトリウム、乾燥, USP	0.82	20.5
精製水, USP	50.19	1254.75
合計	100.00	2500

10

20

30

## 【表28】

表28 2.5%局所プロゲステロンクリーム

成分	% w/w	数量/バッチ (g)
微粉化プロゲステロン USP	2.50	62.5
中鎖トリグリセリド, NF (MIGLYOL 812)	15.00	375
ジエチレングリコールモノエチルエーテル EP/NF (TRANSCUTOL P)	3.00	75
プロピレングリコールモノラウレート (Type II) EP/NF (LAUROGLYCOL 90)	5.00	125
ブチル化ヒドロキシトルエン, 粒状, NF	0.10	2.5
グリセロールモノステアレートの混合物 EP/NF および PEG-75 ステアレート NF/JPE (GELOT 64)	7.00	175
セチルアルコールの混合物 EP/NF およびエトキシ化脂肪アルコール (セテス-20、ステアレス-20) EP/NF (EMULCIRE 61 WL 2659)	3.50	87.5
CARBOPOL 980 NF ポリマー	0.20	5
液体大豆レシチン	3.00	75
プロピレングリコール, USP	4.00	100
メチルパラベン, NF	0.20	5
プロピルパラベン, NF, EP, BP	0.02	0.5
クエン酸一水和物, 粒状, USP	0.47	11.75
二塩基性リン酸ナトリウム、乾燥, USP	0.82	20.5
精製水, USP	55.19	1254.75
合計	100.00	2500

## 【0145】

56匹の8週齢、雌、SDH1a(登録商標) (SD) CVF(登録商標) ラットは、試験開始の2週間前に卵巣摘出を受けた。ラットを無作為に、それぞれ8匹のラットの7つの群に割り当たた。全ての群に、3 µg/kg/日の17-エストラジオールを、皮下(SC)に8日間、ならびに次のいずれかを投与した：(a) プラシーボクリーム；(b) 0.3、1もしくは3mg/kg/日プロゲステロンでのd-リモネン含有2.5%プロゲステロンクリーム；または(c) 4日目から開始する、0.3、1、もしくは3mg/kg/日でのd-リモネンのない2.5%プロゲステロンクリーム。表29を参照。異なる用量のプロゲステロンを、ラットの皮膚の比例領域に塗布される2.5%プロゲステロンクリームの量を変化させることにより達成した(約4.5mgクリーム/cm<sup>2</sup>皮膚)。最終投与の2時間後(8日目)、ラットを人道的に安樂死させ、血漿および子宮角の内側部分を、生物分析用に凍結した。血漿および組織ホモジネートを、プロゲステロンについて、LC-MS/MSにより分析した。

10

20

30

40

## 【表29】

表29 プロゲステロンの in vivo 試験のための治療スケジュール

群	治療	経路	治療日	用量レベル	用量容積	動物数
1	17- $\beta$ -エストラジオール	SC	1-8	3 $\mu$ g/kg	5 (mL/kg)	8
	プラシーボクリーム <sup>a</sup>	経皮	4-8	0	120 $\mu$ L/日	
2	17- $\beta$ -エストラジオール	SC	1-8	3 $\mu$ g/kg	5 (mL/kg)	8
	プロゲステロンクリーム 1 <sup>b</sup>	経皮	4-8	3 mg/ラット	120 $\mu$ L/日	
3	17- $\beta$ -エストラジオール	SC	1-8	3 $\mu$ g/kg	5 (mL/kg)	8
	プロゲステロンクリーム 1 <sup>b</sup>	経皮	4-8	1 mg/ラット	40 $\mu$ L/日	
4	17- $\beta$ -エストラジオール	SC	1-8	3 $\mu$ g/kg	5 (mL/kg)	8
	プロゲステロンクリーム 1 <sup>b</sup>	経皮	4-8	0.3 mg/ラット	12 $\mu$ L/日	
5	17- $\beta$ -エストラジオール	SC	1-8	3 $\mu$ g/kg	5 (mL/kg)	8
	プロゲステロンクリーム 2 <sup>c</sup>	経皮	4-8	3 mg/ラット	120 $\mu$ L/日	
6	17- $\beta$ -エストラジオール	SC	1-8	3 $\mu$ g/kg	5 (mL/kg)	8
	プロゲステロンクリーム 2 <sup>c</sup>	経皮	4-8	1 mg/ラット	40 $\mu$ L/日	
7	17- $\beta$ -エストラジオール	SC	1-8	3 $\mu$ g/kg	5 (mL/kg)	8
	プロゲステロンクリーム 2 <sup>c</sup>	経皮	4-8	0.3 mg/ラット	12 $\mu$ L/日	

<sup>a</sup>d-リモネンを含有する<sup>b</sup>表27<sup>c</sup>表28

## 【0146】

血漿中平均プロゲステロンレベルは、d-リモネン含有製剤中の塗布されるプロゲステロン用量に依存していた (3.0、1.0、および0.3mg/kg/日で、それぞれ17.9、11.4、および4.07ng/mL)。同様に、d-リモネンのない製剤は、一般に用量に依存した血漿レベルをもたらした (3.0、1.0、および0.3mg/kg/日で、それぞれ19.4、9.15、および7.45ng/mL；表30)。子宮内で検出された両製剤でのプロゲステロン濃度もまた、一般に用量反応性であった (3.0、1.0、および0.3mg/kg/日で、それぞれ、d-リモネンあり : 33.6、27.1、および6.08ng/g；d-リモネンなし : 36.4、15.5、および9.31ng/g；表31)。

10

20

30

40

## 【表30】

表30 反復投与後の血漿プロゲステロンレベル

血漿レベル	平均士 SD (ng/mL 血漿)	
用量(mg/kg/日)	d-リモネンあり	d-リモネンなし
3.0	17.9 士 4.64	19.4 士 5.27
1.0	11.4 士 4.67	9.15 士 2.91
0.3	4.07 士 3.16	7.45 士 7.11

## 【表31】

10

表31 反復投与後の子宮プロゲステロンレベル

子宮レベル	平均士 SD (ng/g 組織)	
用量(mg/kg/日)	d-リモネンあり	d-リモネンなし
3.0	33.6 士 1.57	36.4 士 2.65
1.0	27.1 士 5.78	15.5 士 1.30
0.3	6.08 士 0.461	9.31 士 1.49

## 【0147】

20

(実施例13：動物モデルにおける経皮プロゲステロンの毒性試験)

皮膚の安全性と2.5%のプロゲステロンクリームの全身ばく露（表27を参照）を、ゲッチンゲンミニブタ（登録商標）への連日経皮投与の13週間の間および後に評価した。21匹の4月齢（幼齢）、雌、ミニブタを無作為に、それぞれ7匹のミニブタの3つの群（未治療、プラシーボ対照、および2.5%プロゲステロンクリーム）に割り当てた。プラシーボおよび活性クリームを、10%の体表面積に1日1回、4.5mg製剤/cm<sup>2</sup>（約4mgのプロゲステロン/kg体重）の割合で塗布した。14および90日目に評価されるパラメーターには、臨床徴候、皮膚刺激性、体重、検眼鏡検査、心電図、臨床病理、トキシコキネティクス、肉眼的病理、臓器重量および組織病理が含まれていた。14日間の連日投与後、中間屠殺を1匹/群に行った。最終剖検では、4匹/群を屠殺し、残りの2匹/群には、屠殺前に14日間の回復期間を施行した。

30

## 【0148】

プロゲステロンの血漿レベルは、1日目に全ての動物へ投与する前には、アッセイ（0.05ng/mL）の定量化の限界またはその近くであった。1日目の投与後、プロゲステロンクリーム群のミニブタは、0.20～0.77ng/mLの最大血漿レベルを示した。14日目には、投与前レベルは0.56～5.5ng/mLであり、反復投与時のプロゲステロンの蓄積の発生と一致していた。最大血漿濃度は、プロゲステロンがほぼ定常状態レベルを達成していたことを示唆する投与前レベルよりも有意に高くはなかった。試験は、局所塗布されたプロゲステロンがミニブタの皮膚を正常に透過したこと、ヒト皮膚透過のモデルを実証している。

【表32】

表32 ミニブタモデルにおけるプロゲステロンの血漿濃度

群*	組成物	ミニブタ血漿におけるプロ ゲステロン濃度			ミニブタ血漿におけるプロ ゲステロン濃度		
		1日目		14日目			
		時点 (時間)	平均 (ng/mL)	SD	時点 (時間)	平均 (ng/mL)	SD
1	未治療	0	0.124	0.141	0	0.050	$7.49 \times 10^{-18}$
		1	0.204	0.353	1	0.071	0.024
2	プラシーボク リーム	0	0.145	0.126	0	0.059	NC
		1	0.082	0.084	1	0.072	0.033
3	2.5% プロゲ ステロンクリ ーム	0	0.050	0.000	0	2.920	1.958
		1	0.200	0.253	1	3.593	1.665
		3	0.274	0.147	3	3.300	1.529
		6	0.342	0.153	6	2.569	1.649
		12	0.293	0.116	12	1.625	0.965
		24	0.211	0.103	24	1.554	1.191

\*n=7

SD=標準偏差； NC=計算不可

【0149】

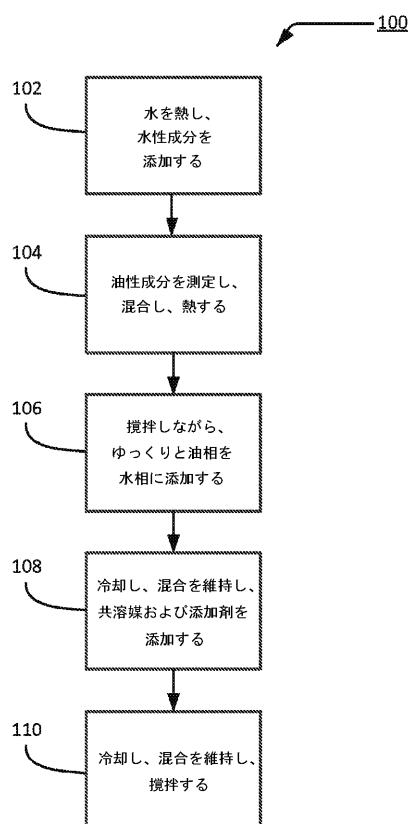
前述の発明は、理解を明確にする目的で例示および実施例によりいかに詳細に記載されているが、当業者は、特定の変更および修正が、添付の特許請求の範囲内で実施され得ることを理解するであろう。加えて、本明細書において提供される各参照は、各参照が個別に参照により組み込まれたのと同程度に、その全体が参照により組み込まれる。本出願と本明細書において提供される参照との間に不一致が存在する場合、本出願が支配するものとする。

10

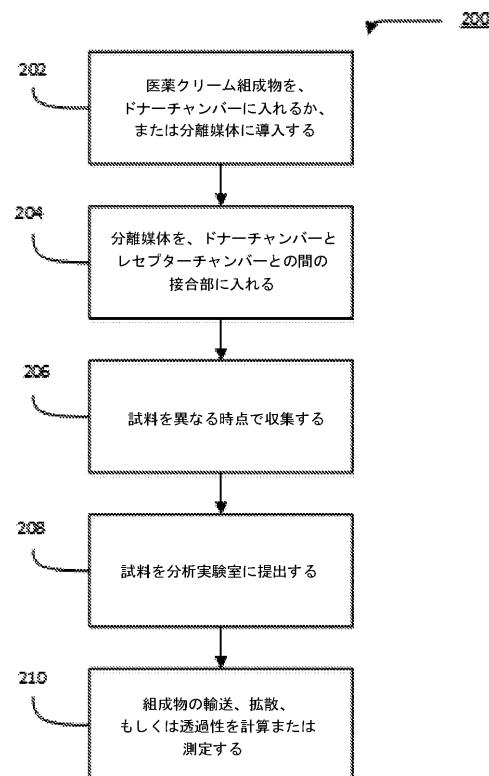
20

30

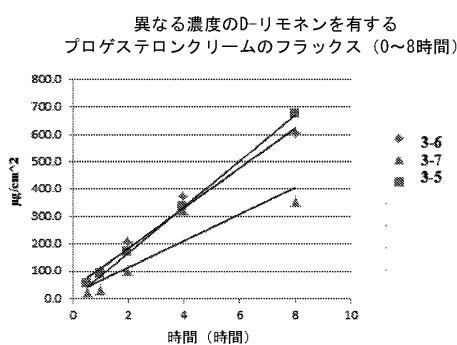
【図1】



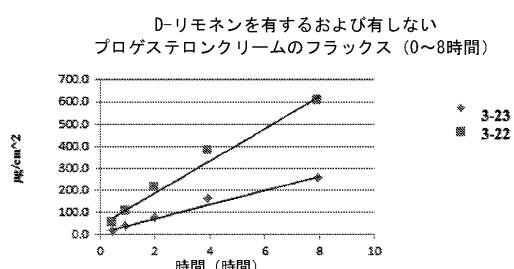
【図2】



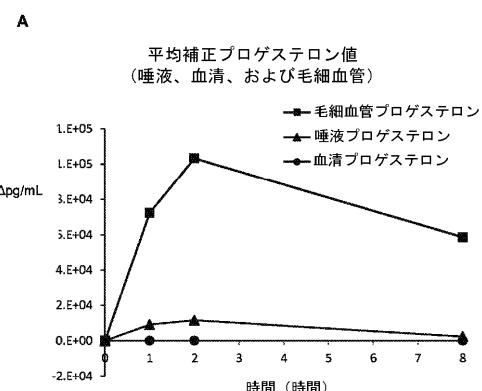
【図3】



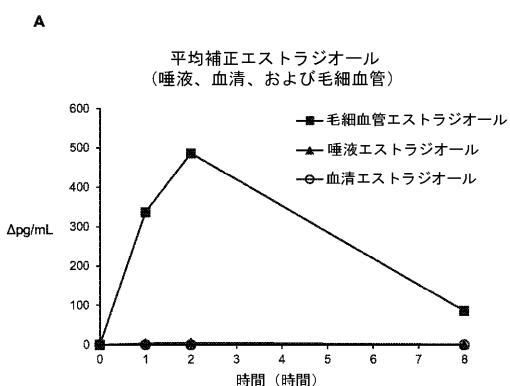
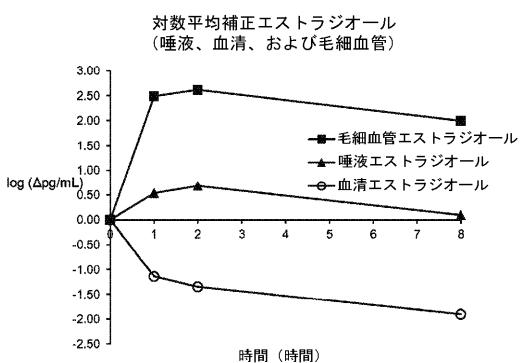
【図4】



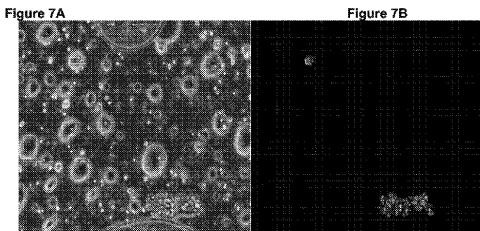
【図5】



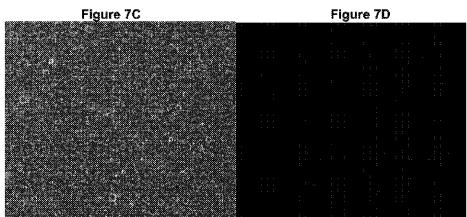
【図6】

**B**

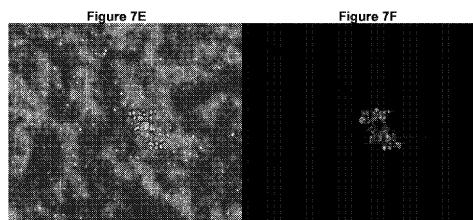
【図7 A - 7 B】



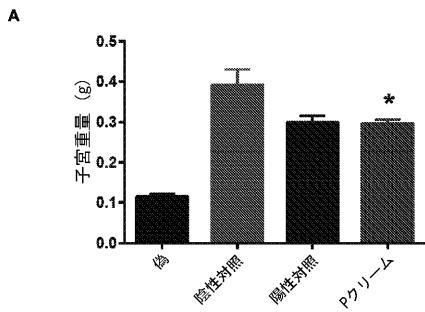
【図7 C - 7 D】



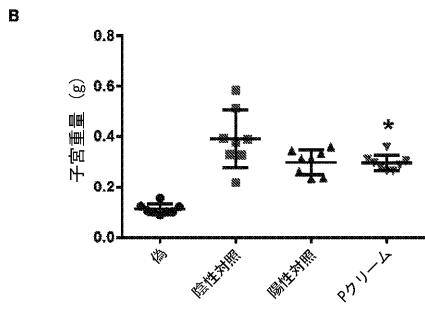
【図7 E - 7 F】



【図8】

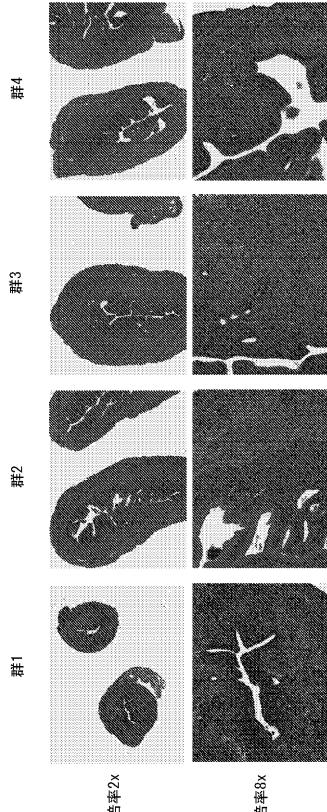


平均土標準誤差; n=8  
\* p=0.02 vs. 陰性対照

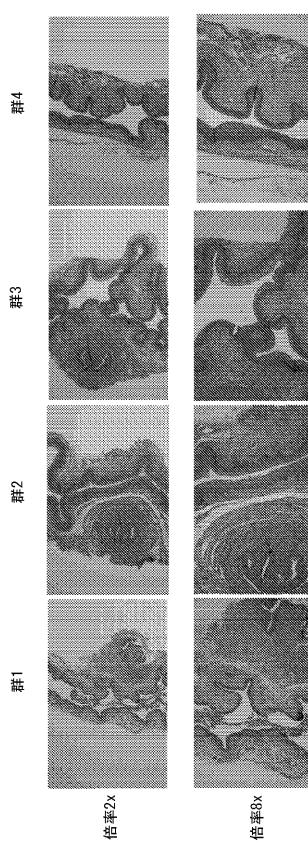


平均土標準誤差; n=8  
\* p=0.02 vs. 陰性対照

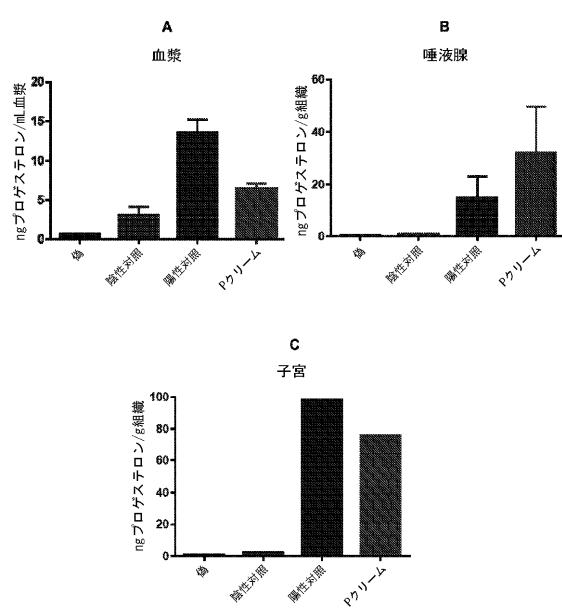
【図9】



【図 10】



【図 11】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2015/042621
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> <b>A61K 31/57(2006.01)i, A61K 31/015(2006.01)i, A61K 47/44(2006.01)i, A61K 47/34(2006.01)i, A61K 9/06(2006.01)i, A61P 17/00(2006.01)i</b> According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 31/57; A61K 31/573; A61K 8/02; A61K 9/00; A61K 8/04; A61K 31/015; A61K 45/06; A61K 31/515; A61K 47/44; A61K 47/34; A61K 9/06; A61P 17/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: progesterone, estradiol, medium-chain oil, penetration enhancer, transdermal, cream		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2013-0338122 A1 (THERAPEUTICSM, INC.) 19 December 2013 See abstract; paragraphs [0051], [0052], [0056], [0061], [0079], [0080]; and claims 1, 2, 12, 13, 16, 17.	1-37
A	LANE, M. E., Skin penetration enhancers, International Journal of Pharmaceutics, 2013, Vol. 447, No. 1, pp. 12-21 See abstract; page 19; and tables 1, 4.	1-37
A	US 2013-0224268 A1 (NEWGEN BIOPHARMA CORP.) 29 August 2013 See the whole document.	1-37
A	US 5184416 A (NAGAI, T. et al.) 17 November 1992 See the whole document.	1-37
A	US 8551508 B2 (LEE, S. et al.) 08 October 2013 See the whole document.	1-37
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "U" 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		
Date of the actual completion of the international search 29 October 2015 (29.10.2015)		Date of mailing of the international search report <b>29 October 2015 (29.10.2015)</b>
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140		Authorized officer LEE, Jeong A Telephone No. +82-42-481-8740

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2015/042621
--

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

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

1.  Claims Nos.: 38, 39  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 38 and 39 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39, I(iv), to search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

## Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/US2015/042621	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2013-0338122 A1	19/12/2013	AU 2013-211876 A1 AU 2013-277233 A1 AU 2013-277234 A1 AU 2013-277235 A1 AU 2013-277236 A1 CA 2856520 A1 CA 2861346 A1 CA 2876947 A1 CA 2876964 A1 CA 2876968 A1 CA 2876977 A1 EP 2782584 A2 EP 2806742 A1 EP 2861072 A1 EP 2861073 A1 EP 2861233 A1 EP 2861234 A1 JP 2015-504924 A JP 2015-507607 A JP 2015-519405 A JP 2015-520235 A JP 2015-520236 A JP 2015-520237 A KR 10-2015-0028302 A KR 10-2015-0032560 A MX 2014015897 A US 2013-0129818 A1 US 2013-0338123 A1 US 2014-0329783 A1 US 2015-0148323 A1 US 2015-0196640 A1 US 8633178 B2 WO 2013-078422 A2 WO 2013-078422 A3 WO 2013-112947 A1 WO 2013-192248 A1 WO 2013-192249 A1 WO 2013-192250 A1 WO 2013-192251 A1	01/08/2013 27/12/2013 27/12/2013 27/12/2013 27/12/2013 30/05/2013 01/08/2013 27/12/2013 27/12/2013 27/12/2013 27/12/2013 01/10/2014 03/12/2014 22/04/2015 22/04/2015 22/04/2015 22/04/2015 16/02/2015 12/03/2015 09/07/2015 16/07/2015 16/07/2015 16/07/2015 13/03/2015 26/03/2015 03/03/2015 23/05/2013 19/12/2013 06/11/2014 28/05/2015 16/07/2015 21/01/2014 30/05/2013 04/12/2014 01/08/2013 27/12/2013 27/12/2013 27/12/2013 27/12/2013
US 2013-0224268 A1	29/08/2013	WO 2013-130535 A1	06/09/2013
US 5164416 A	17/11/1992	JP 02-207024 A JP 2651616 B2	16/08/1990 10/09/1997
US 8551508 B2	08/10/2013	AU 4951001 A BR 0109603 A CN 1455661 A CN 1838936 A	08/10/2001 25/02/2004 12/11/2003 27/09/2006

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
**PCT/US2015/042621**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
	EP 1272144 A2		08/01/2003
	EP 1272144 A4		26/04/2006
	EP 1675554 A1		05/07/2006
	JP 2004-500404 A		08/01/2004
	JP 2007-507426 A		29/03/2007
	KR 10-2003-0019333 A		06/03/2003
	PL 363113 A1		15/11/2004
	RU 2002125871 A		20/03/2004
	RU 2251405 C2		10/05/2005
	US 2002-0086039 A1		04/07/2002
	US 2004-0151745 A1		05/08/2004
	US 2004-0166172 A1		26/08/2004
	US 2007-0275021 A1		29/11/2007
	US 7250174 B2		31/07/2007
	US 7597900 B2		06/10/2009
	WO 01-72262 A2		04/10/2001
	WO 01-72262 A3		25/10/2001
	WO 2005-032499 A1		14/04/2005

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/44	(2017.01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/06	(2006.01)	A 6 1 K 47/06
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/24	(2006.01)	A 6 1 K 47/24
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72) 発明者 ピーター パーシカナー

アメリカ合衆国 フロリダ州 33496 ボカ ラトン ロイヤル コーブ ウェイ 17070

(72) 発明者 アジー グハンタ

アメリカ合衆国 フロリダ州 33410 ノース パーム ピーチ サンクチュアリ コーブ ドライブ 727

(72) 発明者 ジュリア アマディオ

アメリカ合衆国 フロリダ州 33486 ボカ ラトン ウォルナット テラス 1110

(72) 発明者 ジエイサン レッガシー

アメリカ合衆国 フロリダ州 33404 リビエラ ピーチ ノース コングレス アベニュー 2129 サンシリオ アンド カンパニー インコーポレイテッド内

(72) 発明者 トールスティン トールスティンソン

アメリカ合衆国 フロリダ州 33404 リビエラ ピーチ ノース コングレス アベニュー 2129 サンシリオ アンド カンパニー インコーポレイテッド内

(72) 発明者 アネット シャディアック

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08873 サマーセット バトンウッド ドライブ 36

(72) 発明者 リチャード ウィンナカー

アメリカ合衆国 フロリダ州 33487 ボカ ラトン ブローケン サウンド パークウェイ ノースウェスト 6800 サード フロア セラピューティックスエムディー インコーポ レーテッド内

F ターム(参考) 4C076 AA16 BB31 DD26Z DD34N DD37 DD38 DD39N DD43 DD45 DD46E  
DD46N DD63F EE09 FF15 FF16 FF34 FF35 FF39 FF43 FF51  
FF61  
4C086 AA01 AA02 DA09 DA10 MA03 MA05 MA28 MA63 NA05 NA14  
ZA81 ZC75