(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2018-514511
(P2018-514511A)
(43)公表日　平成30年6月7日(2018.6.7)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 45/00	***(2006.01)***	A61K	45/00		4C076
A61P 15/00	***(2006.01)***	A61P	15/00		4C084
A61P 5/30	***(2006.01)***	A61P	5/30		4C085
A61P 43/00	***(2006.01)***	A61P	43/00	121	4C086
A61P 9/00	***(2006.01)***	A61P	9/00		4C206

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 104 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2017-550122 (P2017-550122)
(86)(22)出願日　平成28年4月6日 (2016.4.6)
(85)翻訳文提出日　平成29年10月20日 (2017.10.20)
(86)国際出願番号　PCT/US2016/026170
(87)国際公開番号　WO2016/168021
(87)国際公開日　平成28年10月20日 (2016.10.20)
(31)優先権主張番号　62/147,536
(32)優先日　平成27年4月14日 (2015.4.14)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　516355586
アトッサ　ジェネティックス　インク.
アメリカ合衆国　９８１０４　ワシントン州　シアトル　スプリング・ストリート　１０７
(74)代理人　100082072
弁理士　清原　義博
(72)発明者　キー，スティーブン，シー.
アメリカ合衆国　９８１０２　ワシントン州　シアトル　イーストレイク・アベニュー・イースト　２３４５　スイート　２０１

最終頁に続く

(54)【発明の名称】乳房障害とエストロゲン関連障害の処置のための組成物と方法

(57)【要約】
本発明は、少なくとも１つの治療薬と、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物と、少なくとも１つのビタミンＤ化合物とを含む医薬組成物に関する。さらに、本明細書にはそのような医薬組成物の調製方法と、乳房障害およびエストロゲン関連障害の予防および処置の方法とが記載されている。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
乳房障害またはエストロゲン関連障害のリスクのある、あるいはこれらを患っている被験体の処置のための医薬組成物であって、
前記医薬組成物は、
ｉ．少なくとも１つの治療薬と、
ｉｉ．少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物と、
ｉｉｉ．少なくとも１つのビタミンＤ化合物とを含み、
前記医薬組成物は組織に局所的に送達可能である、医薬組成物。
【請求項２】
少なくとも１つの治療薬は、ＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはこれらの組み合わせ、および、その薬学的に許容可能な塩である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
ＳＥＲＭはタモキシフェン、シス－タモキシフェン、４－ＯＨＴ、エンドキシフェン、デスメチルタモキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、トレミフェン、ＥＭ６５２、および、ＥＲＡ－９２３からなる群から選択される、請求項２に記載の医薬組成物。
【請求項４】
ＳＥＲＭは、４－ＯＨＴ、デスメチルタモキシフェン、またはエンドキシフェンである、請求項２に記載の医薬組成物。
【請求項５】
ＳＥＲＤは、フルベストラント、ＡＲＮ－８１０、またはＣＨ４９８６３９９である、請求項２に記載の医薬組成物。
【請求項６】
ＳＥＲＤはフルベストラントである、請求項２に記載の医薬組成物。
【請求項７】
ＡＩは、アナストロゾール、エキセメスタン、およびレトロゾールからなる群から選択される、請求項２に記載の医薬組成物。
【請求項８】
ＡＩはアナストロゾールである、請求項２に記載の医薬組成物。
【請求項９】
少なくとも１つの治療薬は組成物の０．０１重量％から１５重量％の間である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸は、ＥＰＡ、ＤＨＡ、ＡＬＡ、ＨＴＡ、ＳＤＡ、ＥＴＥ、ＥＴＡ、ＥＰＡ、ＨＰＡ、ＤＰＡ、クルパノドン酸、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸、ニシン酸、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
オメガ－３脂肪酸はトリグリセリドまたはリン脂質である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物は、医薬組成物の１０重量％から９０重量％の間である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
脂肪酸混合物は、４００ｍｇ／ｇから６００ｍｇ／ｇの少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
脂肪酸混合物は複数のオメガ－３脂肪酸を含む、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項１５】
脂肪酸混合物はＥＰＡおよびＤＨＡの混合物を含む、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項１６】
脂肪酸混合物は脂肪酸油混合物である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１７】
脂肪酸油混合物は、海産油、植物系油、藻類油、微生物油、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも１つの油に由来する、請求項１６に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
海産油は魚油である、請求項１７に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
脂肪酸混合物はエマルジョンである、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項２０】
エマルジョンは、油中アルコール型エマルジョン、アルコール中油型エマルジョン、水中油型エマルジョン、油中水型エマルジョン、水中油中水型エマルジョン、または、油／アルコール／水エマルジョンである、請求項１９に記載の医薬組成物。
【請求項２１】
少なくとも１つのビタミンＤ化合物は、カルシフェロール、コレカルシフェロール、エルゴカルシフェロール、ビタミンＤ代謝産物、２５－ヒドロキシビタミンＤ３、２５－ヒドロキシビタミンＤ２、２５（ＯＨ）Ｄ、１，２５（ＯＨ）（２）Ｄ、２５－ヒドロキシビタミンＤ４、２５－ヒドロキシビタミンＤ５、２５－ヒドロキシビタミンＤ７、１－アルファ－２５－ヒドロキシビタミンＤ３、１－アルファ－２５－ヒドロキシビタミンＤ２、１－アルファ－２５－ヒドロキシビタミンＤ４、１，２５－ジヒドロキシ－１９－ノル－ビタミンＤ２、１－アルファヒドロキシビタミンＤ３、ビタミンＤアナログ、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項２２】
少なくとも１つのビタミンＤ化合物はコレカルシフェロールである、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項２３】
少なくとも１つのビタミンＤ化合物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物中で、部分的にまたは完全に溶解、分散、または懸濁される、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項２４】
少なくとも１つの治療薬および少なくとも１つのビタミンＤ化合物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物中で、部分的にまたは完全に溶解、分散、または懸濁される、請求項２３に記載の医薬組成物。
【請求項２５】
少なくとも１つのビタミンＤ化合物は１０ＩＵから６０００ＩＵの範囲の活性を有する、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項２６】
医薬組成物は賦形剤をさらに含む、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項２７】
医薬組成物は、ゲル、溶液、ローション、軟膏、クリームまたはエマルジョン中に製剤される、請求項２６に記載の医薬組成物。
【請求項２８】
ゲルは、ビヒクル、共溶媒、安定剤、中和剤、浸透促進剤、吸収促進剤、界面活性剤、ゲル化剤、ポリマー、コポリマー、架橋剤、抗酸化剤、保湿剤、抗菌剤、防腐剤、またはそれらの組み合わせを含む、請求項２７に記載の医薬組成物。
【請求項２９】
ビヒクルは油性ビヒクルである、請求項２８に記載の医薬組成物。

【請求項３０】
油性ビヒクルは魚油である、請求項２９に記載の医薬組成物。
【請求項３１】
ゲル化剤はＨＰＭＣ、ＣＭＣ、Ｃａｒｂｏｐｏｌまたはポリアクリル酸である、請求項２８に記載の医薬組成物。
【請求項３２】
浸透促進剤は、エーテル、スルホキシド、ポロキサマー、ピロリドン、アゾンまたは脂肪族アルコールである、請求項２８に記載の医薬組成物。
【請求項３３】
界面活性剤はＳＤＳ、セトリミド、Ｃａｐｍｕｌ、ＣｒｅｍａｐｈｏｒまたはＴｗｅｅｎ８５である、請求項２８に記載の医薬組成物。
【請求項３４】
抗酸化剤は、α－トコフェロール、ＢＨＡ、ＢＨＴ、アスコルビン酸およびその薬学的に許容可能な塩およびエステル、没食子酸プロピル、クエン酸およびその薬学的に許容可能な塩、リンゴ酸およびその薬学的に許容可能な塩、ならびに、亜硫酸塩およびそれらの混合物である、請求項２８に記載の医薬組成物。
【請求項３５】
少なくとも１つの追加の薬物をさらに含む、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３６】
少なくとも１つの追加の薬物は、アルキル化剤、抗悪性腫瘍剤、抗模倣薬、代謝拮抗薬、抗癌性抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害薬、コルチコステロイド、分化誘導薬、抗癌抗体、免疫療法剤、アントラサイクリン、白金、ビンカアルカロイド、カンプトテシン、ホルモン、１－アルファ－ヒドロキシラーゼ阻害剤、２４－ヒドロキシラーゼ阻害剤、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項３５に記載の医薬組成物。
【請求項３７】
少なくとも１つの追加の薬物はトラスツズマブである、請求項３５に記載の医薬組成物。
【請求項３８】
乳房障害またはエストロゲン関連障害のリスクのある、あるいはこれらを患っている被験体の処置のための医薬組成物であって、
前記医薬組成物は、
ｉ．０．０１ｇから１５ｇの少なくとも１つの治療薬と、
ｉｉ．少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１ｇから１０ｇの脂肪酸混合物と、
ｉｉｉ．１０ＩＵから６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物と、
ｉｖ．１００ｇまでの魚油（適量）とを含み、
前記医薬組成物は組織に局所的に送達可能である、医薬組成物。
【請求項３９】
乳房障害またはエストロゲン関連障害のリスクのある、あるいはこれらを患っている被験体の処置のための医薬組成物であって、
前記医薬組成物は、
ｉ．０．０１％から１５％のＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩまたはその組み合わせ、あるいは、その薬学的に許容可能な塩と、
ｉｉ．少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１０％から９０％の脂肪酸混合物と、
ｉｉｉ．１０ＩＵから６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、
ｉｖ．１０％から９０％のビヒクルとを含み、
前記医薬組成物は組織に局所的に送達可能である、医薬組成物。
【請求項４０】
少なくとも１つのゲル化剤をさらに含む、請求項３９に記載の医薬組成物。

【請求項４１】
少なくとも１つのゲル化剤は、医薬組成物の０．１％ｗ／ｗから８０％ｗ／ｗである、請求項４０に記載の医薬組成物。
【請求項４２】
ＳＥＲＭはタモキシフェン、シス－タモキシフェン、エンドキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、デスメチルタモキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、トレミフェン、ＥＭ６５２、ＥＲＡ－９２３、およびその薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項３８または３９に記載の医薬組成物。
【請求項４３】
ＳＥＲＤは、フルベストラント、ＡＲＮ－８１０、ＣＨ４９８６３９９およびその薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項３８または３９に記載の医薬組成物。
【請求項４４】
ＡＩは、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、およびその薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項３８または３９に記載の医薬組成物。
【請求項４５】
医薬組成物は、経皮デバイス、経乳頭デバイス、または乳管内デバイスを使用して送達される、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項４６】
経皮デバイスは、塗布具、パッチ、テープ、シート、包帯、噴霧装置およびエアロゾライザーからなる群から選択される、請求項４５に記載の医薬組成物。
【請求項４７】
経皮送達のためのパッチは、
ｉ．バッキング層と、
ｉｉ．皮膚に接する接着面を有する接着層とを含み、
前記接着層は、乳房障害またはエストロゲン関連障害を少なくとも３日間治療するのに十分な、（ａ）少なくとも１つの治療薬と、（ｂ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物と、（ｃ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物とを含んでいる薬物リザーバを含む、請求項４６に記載の医薬組成物。
【請求項４８】
経皮送達のためのパッチは、
ｉ．バッキング層と、
ｉｉ．第１の層に配置された薬物リザーバと、
ｉｉｉ．感圧接着層を含む皮膚に接する第２の層とを含み、
第２の層はバッキング層に接する表面に対向する第１の層の表面に貼り付けられ、第２の層は律速層であり、および、薬物リザーバは乳房障害またはエストロゲン関連障害を少なくとも３日間治療するのに十分な、（ａ）少なくとも１つの治療薬と、（ｂ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物と、（ｃ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物とを含んでいる組成物を含む、請求項４６に記載の医薬組成物。
【請求項４９】
経皮送達のためのパッチは、
ｉ．バッキング層と、
ｉｉ．第１の層に配置された薬物リザーバと、
ｉｉｉ．バッキング層に接する表面に対向する第１の層の表面に貼り付けられた律速膜を含む第２の層と、
ｉｖ．第１の層に接する律速膜の表面に対向する膜の表面に貼り付けられた感圧接着層を含む、皮膚に接する第３の層とを含み、
薬物リザーバは、乳房障害またはエストロゲン関連障害を少なくとも３日間治療するの

に十分な、（ａ）少なくとも１つの治療薬と、（ｂ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物と、（ｃ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物とを含んでいる組成物を含む、請求項４６に記載の医薬組成物。

【請求項５０】

乳房障害またはエストロゲン関連障害のリスクのある、あるいはこれらを患っている被験体の処置のための経口医薬組成物であって、

前記経口医薬組成物は、

ｉ．少なくとも１つの治療薬と、

ｉｉ．少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物と、

ｉｉｉ．少なくとも１つのビタミンＤ化合物とを含む、経口医薬組成物。

【請求項５１】

前記経口医薬組成物はカプセル、カプレット、および錠剤である、請求項５０に記載の経口医薬組成物。

【請求項５２】

カプセルは、ゼラチンカプセル、ゼラチンフリーのカプセル、キャップ－イン－キャップのカプセル、アルギン酸塩カプセル、ＨＰＭＣカプセル、ＰＶＡカプセル、およびシームレスカプセルである、請求項５１に記載の経口医薬組成物。

【請求項５３】

カプセルはハードカプセルまたはソフトカプセルである、請求項５１に記載の経口医薬組成物。

【請求項５４】

経口送達のためのカプセルであって、

ｉ．０．１ｍｇ～５００ｍｇのＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはこれらの組み合わせを含むシェルと、

ｉｉ．（ａ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸トリグリセリドまたはリン脂質を含む２０％～６０％の脂肪酸混合物、および、（ｂ）１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物、を含む充填相とを含む、カプセル。

【請求項５５】

ソフトゼラチンカプセルであって、

ｉ．０．５ｍｇまたは１ｍｇのアナストロゾールを含むシェルと、

ｉｉ．（ａ）少なくとも９９％のＥＰＡトリグリセリドまたはリン脂質を含む６０％の脂肪酸混合物、および、（ｂ）４００ＩＵのコレカルシフェロールを含む充填相と、

ｉｉｉ．十分な量の魚油とを含む、ソフトゼラチンカプセル。

【請求項５６】

医薬組成物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物を含む第１の組成物と、少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む第２の組成物と、少なくとも１つの治療薬を含む第３の組成物とを含む、請求項１または５０に記載の医薬組成物。

【請求項５７】

医薬組成物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物および少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む第１の組成物と、少なくとも１つの治療薬を含む第２の組成物とを含む、請求項１または５０に記載の医薬組成物。

【請求項５８】

医薬組成物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物と、少なくとも１つのビタミンＤ化合物と、少なくとも１つの治療薬とを含んでいる単一の組成物を含む、請求項１または５０に記載の医薬組成物。

【請求項５９】

医薬組成物を調製する方法であって、

ｉ．少なくとも１つの治療薬と、

ｉｉ．少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物と、

ｉｉｉ．少なくとも１つのビタミンＤ化合物と、

ｉｖ．随意に、賦形剤と、
ｖ．随意に少なくとも１つの追加の薬物とを混合する工程を含む、方法。
【請求項６０】
医薬組成物は局所送達のために製剤される、請求項５９に記載の方法。
【請求項６１】
医薬組成物を調製する方法であって、
ｉ．ある量の少なくとも１つの治療薬を提供する工程と、
ｉｉ．少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む、ある量の脂肪酸混合物を提供する工程と、
ｉｉｉ．ある量の少なくとも１つのビタミンＤ化合物を提供する工程と、
ｉｖ．少なくとも１つの賦形剤を提供する工程と、
ｖ．少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、少なくとも１つのビタミンＤ化合物、および少なくとも１つの賦形剤を組み合わせる工程であって、それによって充填相を形成する、工程と、
ｖｉ．充填相をシェル中にカプセル化する工程、を含み、
少なくとも１つの治療薬は、充填相またはシェルまたはその両方に含まれる、方法。
【請求項６２】
医薬組成物を調製する方法であって、
ｉ．１：１０から１０：１の範囲の重量比でＥＰＡおよびＤＨＡを含む、ある量の脂肪酸油混合物を提供する工程と、
ｉｉ．ＥＰＡおよびＤＨＡを含む脂肪酸油混合物中に少なくとも１つのビタミンＤ化合物を提供する工程と、
ｉｉｉ．シェル中に脂肪酸油混合物をカプセル化する工程と、
ｉｖ．シェルにコーティングを施す工程と、
ｖ．シェルのコーティングにある量のアナストロゾールを提供する工程とを含む、方法。
【請求項６３】
カプセルはハードカプセルまたはソフトカプセルである、請求項６１または６２に記載の方法。
【請求項６４】
カプセルシェルは、プレートプロセス、ロータリーダイプロセス、またはレシプロケイティングダイプロセスを使用して調製される、請求項６１または６２に記載の方法。
【請求項６５】
シェルまたは充填相またはその両方に少なくとも１つの追加の薬物を提供する工程をさらに含む、請求項６１または６２に記載の方法。
【請求項６６】
乳房障害またはエストロゲン関連障害のリスクのある、あるいはこれらを患っている被験体の処置のための方法であって、
前記方法は、
ｉ．少なくとも１つの治療薬と、
ｉｉ．少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物と、
ｉｉｉ．少なくとも１つのビタミンＤ化合物とを含む、医薬組成物を、被験体に投与する工程を含む、方法。
【請求項６７】
少なくとも１つの治療薬は、ＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはこれらの組み合わせ、および、その薬学的に許容可能な塩である、請求項６６に記載の方法。
【請求項６８】
ＳＥＲＭはタモキシフェン、シス－タモキシフェン、４－ＯＨＴ、デスメチルタモキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロ

ミフェン、イドキシフェン、トレミフェン、ＥＭ６５２、および、ＥＲＡ－９２３からなる群から選択される、請求項６７に記載の方法。
【請求項６９】
ＳＥＲＭは、４－ＯＨＴ、デスメチルタモキシフェン、またはエンドキシフェンである、請求項６７に記載の方法。
【請求項７０】
ＳＥＲＤは、フルベストラント、ＡＲＮ－８１０、またはＣＨ４９８６３９９である、請求項６７に記載の方法。
【請求項７１】
ＳＥＲＤはフルベストラントである、請求項６７に記載の方法。
【請求項７２】
ＡＩは、アナストロゾール、エキセメスタンおよびレトロゾールからなる群から選択される、請求項６７に記載の方法。
【請求項７３】
ＡＩはアナストロゾールである、請求項６７に記載の方法。
【請求項７４】
少なくとも１つの治療薬は組成物の０．０１重量％から１５重量％の間である、請求項６６に記載の方法。
【請求項７５】
少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸は、ＥＰＡ、ＤＨＡ、ＡＬＡ、ＨＴＡ、ＳＤＡ、ＥＴＥ、ＥＴＡ、ＥＰＡ、ＨＰＡ、ＤＰＡ、クルパノドン酸、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸、ニシン酸、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項６６に記載の方法。
【請求項７６】
オメガ－３脂肪酸はトリグリセリドまたはリン脂質である、請求項６６に記載の方法。
【請求項７７】
少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物は、組成物の１０重量％から９０重量％の間である、請求項６６に記載の方法。
【請求項７８】
脂肪酸混合物は、４００ｍｇ／ｇから６００ｍｇ／ｇの少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む、請求項６６に記載の方法。
【請求項７９】
脂肪酸混合物は複数のオメガ－３脂肪酸を含む、請求項６６に記載の方法。
【請求項８０】
脂肪酸混合物はＥＰＡおよびＤＨＡの混合物を含む、請求項７９に記載の方法。
【請求項８１】
脂肪酸混合物は脂肪酸油混合物である、請求項６６に記載の方法。
【請求項８２】
脂肪酸油混合物は、海産油、植物系油、藻類油、および微生物油からなる群から選択される少なくとも１つの油に由来する、請求項８１に記載の方法。
【請求項８３】
海産油は魚油である、請求項８２に記載の方法。
【請求項８４】
脂肪酸混合物はエマルジョンである、請求項６６に記載の方法。
【請求項８５】
エマルジョンは、油中アルコール型エマルジョン、アルコール中油型エマルジョン、水中油型エマルジョン、油中水型エマルジョン、水中油中水型エマルジョン、または、油／アルコール／水エマルジョンである、請求項８４に記載の方法。
【請求項８６】
少なくとも１つのビタミンＤ化合物は、カルシフェロール、コレカルシフェロール、エ

ルゴカルシフェロール、ビタミンＤ代謝産物、２５－ヒドロキシビタミンＤ３、２５－ヒドロキシビタミンＤ２、２５（ＯＨ）Ｄ、１，２５（ＯＨ）（２）Ｄ、２５－ヒドロキシビタミンＤ４、２５－ヒドロキシビタミンＤ５、２５－ヒドロキシビタミンＤ７、１－アルファ－２５－ヒドロキシビタミンＤ３、１－アルファ－２５－ヒドロキシビタミンＤ２、１－アルファ－２５－ヒドロキシビタミンＤ４、１，２５－ジヒドロキシ－１９－ノル－ビタミンＤ２、１－アルファヒドロキシビタミンＤ３、ビタミンＤアナログ、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項６６に記載の方法。

【請求項８７】

少なくとも１つのビタミンＤ化合物はコレカルシフェロールである、請求項６６に記載の方法。

【請求項８８】

少なくとも１つのビタミンＤ化合物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物中で、部分的にまたは完全に溶解、分散、または懸濁される、請求項６６に記載の方法。

【請求項８９】

少なくとも１つの治療薬および少なくとも１つのビタミンＤ化合物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物中で、部分的にまたは完全に溶解、分散、または懸濁される、請求項８８に記載の方法。

【請求項９０】

少なくとも１つのビタミンＤ化合物は１０ＩＵから６０００ＩＵの範囲の活性を有する、請求項６６に記載の方法。

【請求項９１】

医薬組成物は賦形剤をさらに含む、請求項６６に記載の方法。

【請求項９２】

医薬組成物は、ゲル、溶液、ローション、軟膏、クリームまたはエマルジョン中に製剤される、請求項９１に記載の方法。

【請求項９３】

ゲルは、ビヒクル、共溶媒、安定剤、中和剤、浸透促進剤、吸収促進剤、界面活性剤、ゲル化剤、ポリマー、コポリマー、架橋剤、抗酸化剤、保湿剤、抗菌剤、防腐剤、またはそれらの組み合わせを含む、請求項９２に記載の方法。

【請求項９４】

ビヒクルは油性ビヒクルである、請求項９３に記載の方法。

【請求項９５】

油性ビヒクルは魚油である、請求項９４に記載の方法。

【請求項９６】

ゲル化剤はＨＰＭＣ、ＣＭＣ、Ｃａｒｂｏｐｏｌまたはポリアクリル酸である、請求項９３に記載の方法。

【請求項９７】

浸透促進剤は、エーテル、スルホキシド、ポロキサマー、ピロリドン、アゾンまたは脂肪族アルコールである、請求項９３に記載の方法。

【請求項９８】

界面活性剤はＳＤＳ、セトリミド、Ｃａｐｍｕｌ、ＣｒｅｍａｐｈｏｒまたはＴｗｅｅｎ８５である、請求項９３に記載の方法。

【請求項９９】

抗酸化剤は、α－トコフェロール、ＢＨＡ、ＢＨＴ、アスコルビン酸およびその薬学的に許容可能な塩およびエステル、没食子酸プロピル、クエン酸およびその薬学的に許容可能な塩、リンゴ酸およびその薬学的に許容可能な塩、ならびに、亜硫酸塩およびそれらの混合物である、請求項９３に記載の方法。

【請求項１００】

少なくとも１つの追加の薬物をさらに含む、請求項６６に記載の方法。

【請求項１０１】
少なくとも１つの追加の薬物は、アルキル化剤、抗悪性腫瘍剤、抗模倣薬、代謝拮抗薬、抗癌性抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害薬、コルチコステロイド、分化誘導薬、抗癌抗体、免疫療法剤、アントラサイクリン、白金、ビンカアルカロイド、カンプトテシン、ホルモン、１－アルファ－ヒドロキシラーゼ阻害剤、２４－ヒドロキシラーゼ阻害剤、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項１００に記載の方法。
【請求項１０２】
少なくとも１つの追加の薬物はトラスツズマブである、請求項１００に記載の方法。
【請求項１０３】
乳房障害またはエストロゲン関連障害のリスクのある、あるいはこれらを患っている被験体の処置のための方法であって、
前記方法は、
ｉ．０．０１ｇから１５ｇの少なくとも１つの治療薬と、
ｉｉ．少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１ｇから１０ｇの脂肪酸混合物と、
ｉｉｉ．１０ＩＵから６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物と、
ｉｖ．１００ｇまでの魚油（適量）とを含む、医薬組成物を、被験体に投与する工程を含み、
前記医薬組成物は組織に局所的に送達可能である、方法。
【請求項１０４】
乳房障害またはエストロゲン関連障害のリスクのある、あるいはこれらを患っている被験体の処置のための方法であって、
前記方法は、
ｉ．０．０１％から１５％のＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩまたはその組み合わせ、あるいは、その薬学的に許容可能な塩と、
ｉｉ．少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１０％から９０％の脂肪酸混合物と、
ｉｉｉ．１０ＩＵから６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、
ｉｖ．１０％から９０％のビヒクルとを含む、医薬組成物を、被験体に投与する工程を含み、
前記医薬組成物は組織に局所的に送達可能である、方法。
【請求項１０５】
少なくとも１つのゲル化剤をさらに含む、請求項１０４に記載の方法。
【請求項１０６】
少なくとも１つのゲル化剤は、組成物の０．１％ｗ／ｗから８０％ｗ／ｗである、請求項１０５に記載の方法。
【請求項１０７】
ＳＥＲＭはタモキシフェン、シス－タモキシフェン、エンドキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、デスメチルタモキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、トレミフェン、ＥＭ６５２、ＥＲＡ－９２３、およびその薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項１０４に記載の方法。
【請求項１０８】
ＳＥＲＤは、フルベストラント、ＡＲＮ－８１０、ＣＨ４９８６３９９およびその薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項１０４に記載の方法。
【請求項１０９】
ＡＩは、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、およびその薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項１０４に記載の方法。
【請求項１１０】

医薬組成物は、経皮デバイス、経乳頭デバイス、または乳管内デバイスを使用して送達される、請求項６６に記載の方法。
【請求項１１１】
経皮デバイスは、塗布具、パッチ、テープ、シート、包帯、噴霧装置およびエアロゾライザーからなる群から選択される、請求項１１０に記載の方法。
【請求項１１２】
経皮送達のためのパッチは、
ｉ．バッキング層と、
ｉｉ．皮膚に接する接着面を有する接着層とを含み、
前記接着層は、乳房障害またはエストロゲン関連障害を少なくとも３日間治療するのに十分な、（ａ）少なくとも１つの治療薬と、（ｂ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物と、（ｃ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物とを含んでいる薬物リザーバを含む、請求項１１１に記載の方法。
【請求項１１３】
経皮送達のためのパッチは、
ｉ．バッキング層と、
ｉｉ．第１の層に配置された薬物リザーバと、
ｉｉｉ．感圧接着層を含む皮膚に接する第２の層とを含み、
第２の層はバッキング層に接する表面に対向する第１の層の表面に貼り付けられ、第２の層は律速層であり、および、薬物リザーバは乳房障害またはエストロゲン関連障害を少なくとも３日間治療するのに十分な、（ａ）少なくとも１つの治療薬と、（ｂ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物と、（ｃ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物とを含んでいる組成物を含む、請求項１１１に記載の方法。
【請求項１１４】
経皮送達のためのパッチは、
ｉ．バッキング層と、
ｉｉ．第１の層に配置された薬物リザーバと、
ｉｉｉ．バッキング層に接する表面に対向する第１の層の表面に貼り付けられた律速膜を含む第２の層と、
ｉｖ．第１の層に接する律速膜の表面に対向する膜の表面に貼り付けられた感圧接着層を含む、皮膚に接する第３の層とを含み、
薬物リザーバは、乳房障害またはエストロゲン関連障害を少なくとも３日間治療するのに十分な、（ａ）少なくとも１つの治療薬と、（ｂ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物と、（ｃ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物とを含んでいる組成物を含む、請求項１１１に記載の方法。
【請求項１１５】
ｉ．被験体の乳管に医薬組成物を送達する工程であって、装置の処理チャンバ内に含まれる医薬組成物を、乳房の乳頭に接触させることを含む、工程と、
ｉｉ．医薬組成物に陽圧を加える工程とを含む、請求項１１０に記載の方法。
【請求項１１６】
シリンジと針、マイクロニードル、カテーテル、マイクロカテーテル、ビーズ、およびマイクロビーズからなる群から選択される装置を用いて、被験体の乳管に医薬組成物を送達する工程を含む、請求項１１０に記載の方法。
【請求項１１７】
被験体の乳管に医薬組成物を送達する工程を含み、前記工程は、乳管に乳管装置を配することを含み、乳管装置は、乳管内に留まることができる留置リザーバ、および空の場合に留置リザーバを再充填するために、または乳管からの留置リザーバを回収するために留置リザーバに接続されるラインまたはチューブを含み、医薬組成物は乳管へと放出される、請求項１１０に記載の方法。
【請求項１１８】

乳房障害またはエストロゲン関連障害のリスクのある、あるいはこれらを患っている被験体の処置のための方法であって、
前記方法は、
ｉ．少なくとも１つの治療薬と、
ｉｉ．少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物と、
ｉｉｉ．少なくとも１つのビタミンＤ化合物とを含む、経口医薬組成物を、被験体に投与する工程を含む、方法。
【請求項１１９】
少なくとも１つの治療薬は、タモキシフェン、シス－タモキシフェン、エンドキシフェン、４－ＯＨＴ、デスメチルタモキシフェン、４－ヒドロキシ－Ｎ－デスメチルタモキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、トレミフェン、ＥＭ６５２、ＥＲＡ－９２３、フルベストラント、ＡＲＮ－８１０、ＣＨ４９８６３９９、アナストロゾール、エキセメスタン、およびレトロゾールからなる群から選択される、請求項１１８に記載の方法。
【請求項１２０】
前記経口医薬組成物はカプセル、カプレット、および錠剤である、請求項１１８に記載の方法。
【請求項１２１】
カプセルは、ゼラチンカプセル、ゼラチンフリーのカプセル、キャップ－イン－キャップカプセル、アルギン酸カプセル、ＨＰＭＣカプセル、ＰＶＡカプセル、またはシームレスカプセルである、請求項１１８に記載の方法。
【請求項１２２】
カプセルはハードカプセルまたはソフトカプセルである、請求項１１８に記載の方法。
【請求項１２３】
カプセルは、
ｉ．０．１ｍｇ～５００ｍｇのＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはこれらの組み合わせを含むシェルと、
ｉｉ．（ａ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸トリグリセリドまたはリン脂質を含む２０％～６０％の脂肪酸混合物、および、（ｂ）１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物、を含む充填相とを含む、請求項１１８に記載の方法。
【請求項１２４】
ソフトカプセルは、
ｉ．０．５ｍｇまたは１ｍｇのアナストロゾールを含むシェルと、
ｉｉ．（ａ）少なくとも９９％のＥＰＡトリグリセリドまたはリン脂質を含む６０％の脂肪酸混合物、および、（ｂ）４００ＩＵのコレカルシフェロールを含む充填相と、
ｉｉｉ．十分な量の魚油とを含む、請求項１２１に記載の方法。
【請求項１２５】
前記経口医薬組成物は少なくとも１つの追加の薬物をさらに含む、請求項１１８に記載の方法。
【請求項１２６】
少なくとも１つの追加の薬物は、アルキル化剤、抗悪性腫瘍剤、抗模倣薬、代謝拮抗薬、抗癌性抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害薬、コルチコステロイド、分化誘導薬、抗癌抗体、免疫療法剤、アントラサイクリン、白金、ビンカアルカロイド、カンプトテシン、ホルモン、１－アルファ－ヒドロキシラーゼ阻害剤、２４－ヒドロキシラーゼ阻害剤、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項１２５に記載の方法。
【請求項１２７】
少なくとも１つの追加の薬物はトラスツズマブである、請求項１２６に記載の方法。
【請求項１２８】

乳房障害は、増殖性乳房疾患、乳癌、乳房瘢痕、または乳房密度の増加である、請求項６６に記載の方法。

【請求項１２９】

乳癌は、腺管上皮内癌（ＤＣＩＳ）、微侵襲性乳癌腫（ＭＩＣ）、上皮内小葉癌（ＬＣＩＳ）、侵襲性（または浸潤性）小葉癌（ＩＬＣ）、浸潤性腺管癌（ＩＤＣ）、または、炎症性乳癌、ＥＲ陽性乳癌、ＥＲ陰性乳癌、三種陰性乳癌（ＴＮＢＣ）、腺様嚢胞（腺嚢）癌、低悪性度の腺扁平上皮癌、髄様癌、粘液性（または膠様）癌腫、乳頭癌、管状癌腫、化生性癌、および、微小乳頭癌である、請求項１２８に記載の方法。

【請求項１３０】

増殖性乳房疾患は、軽度過形成、通常型過形成、異型乳管過形成、および異型小葉過形成である、請求項１２８に記載の方法。

【請求項１３１】

乳癌はＥＲ＋転移性乳癌、ＥＲ＋難治性乳癌、ＡＲ＋／ＥＲ＋乳癌、ＡＲ＋／ＥＲ＋難治性乳癌、ＡＲ＋／ＥＲ＋転移性乳癌、および三種陽性乳癌である、請求項１２８に記載の方法。

【請求項１３２】

被験体に投与される医薬組成物は、０．１ｍｇ／乳房～２５０ｍｇ／乳房、０．１ｍｇ／乳房～２００ｍｇ／乳房、０．１ｍｇ／乳房～１５０ｍｇ／乳房、０．１ｍｇ／乳房～１００ｍｇ／乳房、０．１ｍｇ／乳房～５０ｍｇ／乳房、０．５ｍｇ／乳房～５０ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房～４５ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房～４０ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房～３５ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房～３０ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房～２５ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房～２０ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房～１５ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房～１０ｍｇ／乳房、１ｍｇ／乳房～２５ｍｇ／乳房、２ｍｇ／乳房～２０ｍｇ／乳房、３ｍｇ／乳房～３０ｍｇ／乳房、および４ｍｇ／乳房～４０ｍｇ／乳房に及ぶ、少なくとも１つの治療薬の一日投与量を送達する、請求項６６に記載の方法。

【請求項１３３】

被験体は０．２５ｍｇ／乳房、０．７５ｍｇ／乳房、１ｍｇ／乳房、または２ｍｇ／乳房のエンドキシフェンの一日投与量を投与される、請求項６６に記載の方法。

【請求項１３４】

被験体は０．２５ｍｇ／乳房、１ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房、１０ｍｇ／乳房、２０ｍｇ／乳房、２５ｍｇ／乳房、３０ｍｇ／乳房、３５ｍｇ／乳房、または４０ｍｇ／乳房のフルベストラントの一日投与量を投与される、請求項６６に記載の方法。

【請求項１３５】

被験体に投与される乳管当たりの少なくとも１つの治療薬の投与量は、ゲルの重量で０．２５ｍｇ／ｇ、０．５ｍｇ／ｇ、１ｍｇ／ｇ、２ｍｇ／ｇ、５ｍｇ／ｇ、１０ｍｇ／ｇ、および２０ｍｇ／ｇである、請求項６６に記載の方法。

【請求項１３６】

被験体への医薬組成物の乳管内投与は乳管当たり２０ｍｇ／ｍＬの投与量の少なくとも１つの治療薬を送達する、請求項６６に記載の方法。

【請求項１３７】

医薬組成物は、０．１ｍＬから２ｍＬ、０．１ｍＬから１．５ｍＬ、および０．５ｍＬから１ｍＬまで及ぶ量で乳管内に投与される、請求項６６に記載の方法。

【請求項１３８】

少なくとも１つの治療薬の血液または血漿中の濃度は、少なくとも３日間５０ｎｇ／ｍｌ未満である、請求項６６に記載の方法。

【請求項１３９】

乳房障害またはエストロゲン関連障害のリスクのある、あるいはこれらを患っている被験体の処置のための方法であって、

前記方法は、

ｉ．被験体からＮＡＦサンプルを収集する工程、

ｉｉ．試験方法を用いてＮＡＦサンプルを試験する工程、
ｉｉｉ．被験体の乳房の状態を判定する工程、
ｉｖ．被験体の乳房の状態に基づいて、（ａ）少なくとも１つの治療薬、（ｂ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および（ｃ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む、ある量の医薬組成物を被験体に投与する工程を含む、方法。
【請求項１４０】
試験は、遺伝子突然変異、一塩基変異多型の変異、遺伝子コピー数の変異、ＤＮＡコピー数の変異、ＤＮＡメチル化パターンの変更、ヒストンメチル化パターンの変化、マイクロＲＮＡパターンの変化、マイクロバイオームの変更、細胞診断の変更、および癌のバイオマーカーの発現の変更の存在または欠如の判定からなる群から選択される、請求項１３９に記載の方法。
【請求項１４１】
試験する工程は、（ａ）細胞診検査、（ｂ）単一核のシーケンシング、（ｃ）単細胞のシーケンシング、（ｄ）マイクロアレイ分析、（ｅ）ＰＣＲ分析、（ｆ）免疫組織化学的検査、（ｇ）免疫蛍光検査、（ｈ）１６Ｓ ＲＮＡ配列決定、および（ｉ）ＲＦＬＰを行う工程を含む、請求項１３９に記載の方法。
【請求項１４２】
配列決定は、ジデオキシシーケンシング、サンガーシーケンシング、次世代シーケンシング、単一分子のリアルタイムシーケンシング、全ゲノムシーケンシング、エキソームシーケンシング、およびＲＮＡシーケンシングを含む、請求項１４１に記載の方法。
【請求項１４３】
試験する工程は、
ｉ．被験体からＮＡＦサンプルを収集する工程、
ｉｉ．ＣＫ５、ＣＫ１４、ＣＫ７、ＣＫ１８、およびｐ６３に結合する抗体を含む吸着紙に吸着されたＮＡＦサンプルの細胞を接触させる工程、
ｉｉｉ．前記細胞の抗体の１つ以上の結合を検出する工程、および
ｉｖ．抗体の結合パターンに基づいて乳房の状態を分類する工程を含む、請求項１３９に記載の方法。
【請求項１４４】
乳房障害またはエストロゲン関連障害のリスクのある、あるいはこれらを患っている被験体の処置のための方法であって、
ｉ．被験体からＮＡＦサンプルを収集する工程、
ｉｉ．ＮＡＦサンプルから少なくとも１個の細胞を提供する工程、
ｉｉｉ．細胞の全ゲノムシーケンシングを行う工程、
ｉｖ．乳房障害またはエストロゲン関連障害の存在または再発に対する被験体のリスクを判定する工程、および
ｖ．治療上有効な量の医薬組成物を投与する工程を含み、
医薬組成物は、（ａ）少なくとも１つの治療薬、（ｂ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および（ｃ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
＜相互参照＞
本出願は、２０１５年４月１４日に出願された米国仮出願６２／１４７，５３６号の利益を主張するものであり、当該出願はすべての目的のためそのまま参照することにより本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本出願は一般に、乳房障害とエストロゲン関連障害のリスクのあるまたはこれらを患っている被験体の治療に役立つ医薬組成物、またはこうした医薬組成物を使用する方法に関

する。
【背景技術】
【０００３】
米国には乳癌の病歴のある女性が２５０万人生存しており、そのヒト乳癌の約７０％はホルモン依存型、かつエストロゲン受容体陽性（ＥＲ＋）であり、８８％が閉経後である。典型的には、処置は介入式（外科手術、化学療法、放射線）であり、その後に、必要に応じてアジュバント療法を伴う。手術後の生存率と疾患再発の減少における有意な改善は、とりわけ、選択的エストロゲン受容体調節薬（ＳＥＲＭ）、選択的なエストロゲン受容体下方調節薬（ＳＥＲＤ）、またはアロマターゼ阻害剤（ＡＩ）を単独で用いて、あるいは細胞傷害性療法と組み合わせてアジュバント全身治療を受けた初期段階の乳癌やＥＲ＋腫瘍を患っている女性で観察されている。
【０００４】
乳癌の処置と予防のためにＦＤＡによって承認される最初のＳＥＲＭであるタモキシフェンは、一日一回の丸剤（Ｎｏｖａｌｄｅｘ（商標））、または液体製剤（Ｓｏｌｔａｍａｘ（登録商標））の経口製剤として入手可能であるタモキシフェンは乳房組織中で抗エストロゲン薬として作用するが、様々な他の組織、例えば、骨や卵巣でエストロゲンアゴニストとしても機能する。タモキシフェンが全身に存在しているため、タモキシフェンを用いる処置を受ける女性は、疾患を再発させ、子宮内膜癌や卵巣癌、血餅、深部静脈血栓症、骨損失と骨粗鬆症、および脳卒中を含む重篤な副作用に直面する。タモキシフェン関連の毒性に関する懸念はタモキシフェンの予防薬としての使用を制限し、毒性のより少ない他のＳＥＲＭを追求したり、４－ヒドロキシタモキシフェン（４－ＯＨＴ）、ラロキシフェン（商品名：エビスタ）、トレミフェン（商品名：Ｆａｒｅｓｔｏｎ（登録商標））、バゼドフォキシフェン（Ｃｏｎｂｒｉｚａ（登録商標））、およびラソフォキシフェン（Ｆａｂｌｙｎ（登録商標））の開発を進めたりする原動力となっている。全身治療として使用されるとき、こうした新しいＳＥＲＭには、深部静脈血栓症や肺塞栓症のような静脈血栓塞栓症のリスクの増加、および冠状動脈心臓疾患による死亡のリスクの増加を含む重篤な副作用もある。
【０００５】
エストロゲン受容体に結合および標的して破壊する非ステロイド性の抗エストロゲン薬であるフルベストラント（商品名：Ｆａｓｌｏｄｅｘ）はＳＥＲＤの中でもっともよく研究されており、経口製剤で一日一回の丸剤として乳癌の処置と予防のためにＦＤＡによって承認されている。タモキシフェンとは異なり、フルベストラントには骨と卵巣に対するエストロゲンのような類似する効果がほとんどない。しかしながら、フルベストラントを用いる処置を受ける女性は重篤な胃腸の症状や骨痛に直面する。
【０００６】
現在、複数のＡＩ薬物（アナストロゾール（Ａｒｉｄｉｍｉｘ（登録商標））、エキセメスタン（Ａｒｏｓｍａｓｉｎ（登録商標））、およびレトロゾール（Ｆｅｍａｒａ（登録商標））は、閉経後の女性のための処置の選択肢としてある。ＡＩ単独療法と順序立てた治療（タモキシフェンからＡＩまでの切り替え）臨床試験のメタ分析からの結果は、無病生存率が著しく改善されたことと、タモキシフェンからＡＩに治療を切り替えた患者について全生存期間が伸びたことを示しているが、骨折および筋肉と骨の疼痛のリスクはＡＩ療法では著しく増加する。
【０００７】
全身的なＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、およびＡＩを用いる第一選択治療はこのようにコンプライアンスが低く、アドヒアランスが低く、および残留感覚が低い（Ｎｏｎａｄｈｅｒｅｎｃｅ ｔｏ Ａｄｊｕｖａｎｔ Ｔａｍｏｘｉｆｅｎ Ｔｈｅｒａｐｙ ｉｎ Ｗｏｍｅｎ ｗｉｔｈ Ｐｒｉｍａｒｙ Ｂｒｅａｓｔ Ｃａｎｃｅｒ, Ｐａｒｔｒｉｄｇｅ ｅｔ ａｌ., Ｊ. Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ, Ｖｏｌ. ２１, Ｆｅｂ １５, ２００３； Ａｄｈｅｒｅｎｃｅ ｔｏ Ｉｎｉｔｉａｌ ａｄｊｕｖａｎｔ ａｎａｓｔｒｏｚｏｌｅ ｔｈｅｒａｐｙ ａｍｏｎｇ ｗｏｍｅｎ ｗｉｔｈ

early stage breast cancer, Partridge et al., J. Clinical Oncology, Vol. 26, No. 4, Feb 1, 2008; Early Discontinuation and Non−adherence to Adjuvant Hormonal Therapy in a Cohort of 8,769 Early Stage Breast Cancer Patients, Hershman et al., Journal of clinical Oncology, vol. 26., No. 27, Sept. 20, 2010。これらはすべてあらゆる目的のために参照することにより本明細書に組み込まれる）。

【０００８】

これに応じて、乳房と生殖器系の障害の処置と予防のための、高い効能と有効性を有し、かつ毒性プロファイルを減少させた、ＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、およびＡＩを含有する組成物と製剤の開発に対するニーズがある。診断テストと化学療法を実施することが局所的で、効果的で、容易であれば、全身療法の副作用を取り除くことになり、有効性の改善された薬物を用いて治療を高いレベルで遵守させることができる。

【発明の概要】

【０００９】

様々な態様において、本開示は、乳房障害またはエストロゲン関連障害のリスクのある、あるいはこれらを患っている被験体の処置のための医薬組成物を提供し、医薬組成物は、少なくとも１つの治療薬、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および、少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含み、ここで、組成物は組織に局所的に送達可能である。

【００１０】

様々な態様において、本開示は、乳房障害またはエストロゲン関連障害のリスクのある、あるいはこれらを患っている被験体の処置のための医薬組成物を提供し、医薬組成物は、０．０１ｇ～１５ｇの少なくとも１つの治療薬；少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１ｇ～１０ｇの脂肪酸混合物；１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物；および、１００ｇまでの魚油（適量）を含み、ここで、組成物は組織に局所的に送達可能である。

【００１１】

様々な態様において、本開示は、乳房障害またはエストロゲン関連障害のリスクのある、あるいはこれらを患っている被験体の処置のための医薬組成物を提供し、医薬組成物は、０．０１％～１５％のＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはこれらの組み合わせ、あるいはその薬学的に許容可能な塩、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１０％～９０％の脂肪酸混合物、１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および、１０％～９０％のビヒクルを含み、ここで、組成物は組織に局所的に送達可能である。

【００１２】

様々な態様において、本開示は、乳房障害またはエストロゲン関連障害のリスクのある、あるいはこれらを患っている被験体の処置のための経口医薬組成物を提供し、上記経口医薬組成物は、少なくとも１つの治療薬と、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物と、少なくとも１つのビタミンＤ化合物とを含む。

【００１３】

様々な態様において、本開示は経口送達のためのカプセルを提供し、上記カプセルは、０．１ｍｇ～５００ｍｇのＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはこれらの組み合わせを含むシェルと、（ａ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸トリグリセリドまたはリン脂質を含む２０％～６０％の脂肪酸混合物、および、（ｂ）１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物、を含む充填相（ｆｉｌｌ　ｐｈａｓｅ）とを含む。

【００１４】

様々な態様において、本開示は、以下を含むソフトゼラチンカプセルを提供する：０．

５ｍｇまたは１ｍｇのアナストロゾールを含むシェルと、（ａ）少なくとも９９％のＥＰＡトリグリセリドまたはリン脂質を含む６０％の脂肪酸混合物、および、（ｂ）４００ＩＵのコレカルシフェロールを含む充填相と、十分な量の魚油。

【００１５】

様々な態様において、本開示は医薬組成物を調製する方法を提供し、該方法は、少なくとも１つの治療薬と、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物と、少なくとも１つのビタミンＤ化合物と、随意に賦形剤と、そして随意に、少なくとも１つの追加の薬物を混合する工程を含む。

【００１６】

様々な態様において、本開示は医薬組成物を調製する方法を提供し、当該方法は、ある量の少なくとも１つの治療薬を提供する工程と、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含むある量の脂肪酸混合物を提供する工程と、少なくとも１つのある量のビタミンＤ化合物を提供する工程と、少なくとも１つの賦形剤を提供する工程と、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、少なくとも１つのビタミンＤ化合物、および少なくとも１つの賦形剤を組み合わせる工程であって、それにより充填相を形成する、工程と、充填相をシェルでカプセル化する工程であって、少なくとも１つの治療薬が充填相またはシェルまたはその両方に含まれる、工程とを含む。

【００１７】

様々な態様において、本開示は、医薬組成物を調製する方法を提供し、上記方法は、１：１０から１０：１に及ぶ重量比でＥＰＡとＤＨＡを含むある量の脂肪酸油性混合物を提供する工程と、ＥＰＡとＤＨＡを含む脂肪酸油性混合物中の少なくとも１つのビタミンＤ化合物を提供する工程と、シェル中に脂肪酸油性混合物をカプセル化する工程と、シェルにコーティングを施す工程と、シェルのコーティングにある量のアナストロゾールを提供する工程とを含む。

【００１８】

様々な態様において、本開示は、乳房障害またはエストロゲン関連障害のリスクのある、あるいはこれらを患っている被験体の処置のための方法を提供し、上記方法は、被験体に、以下を含む医薬組成物を投与する工程を含む：少なくとも１つの治療薬と、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物と、少なくとも１つのビタミンＤ化合物とを含む。

【００１９】

様々な態様において、本開示は、乳房障害またはエストロゲン関連障害のリスクのある、あるいはこれらを患っている被験体の処置のための方法を提供し、上記方法は、被験体に、０．０１ｇ～１５ｇの少なくとも１つの治療薬；少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１ｇ～１０ｇの脂肪酸混合物；１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物；および、１００ｇまでの魚油（適量）を含む、医薬組成物を投与する工程を含み、ここで、組成物は組織に局所的に送達可能である。

【００２０】

様々な態様において、本開示は、乳房障害またはエストロゲン関連障害のリスクのある、あるいはこれらを患っている被験体の処置のための方法を提供し、上記方法は、被験体に、０．０１％～１５％のＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはこれらの組み合わせ、あるいはその薬学的に許容可能な塩、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１０％～９０％の脂肪酸混合物、１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および、１０％～９０％のビヒクルを含む、医薬組成物を投与する工程を含む。

【００２１】

様々な態様において、本開示は、乳房障害またはエストロゲン関連障害のリスクのある、あるいはこれらを患っている被験体の処置のための方法を提供し、上記方法は、被験体に、少なくとも１つの治療薬と、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物と、少なくとも１つのビタミンＤ化合物とを含む、経口医薬組成物を投与する工程を含む

。
【００２２】
様々な態様において、本開示は、乳房障害またはエストロゲン関連障害のリスクのある、あるいはこれらを患っている被験体の処置のための方法を提供し、上記方法は、被験体からＮＡＦサンプルを集める工程と、試験方法を用いてＮＡＦサンプルを試験する工程と、被験体の乳房の状態を判定する工程と、被験体の乳房の状態に基づいて、（ａ）少なくとも１つの治療薬、（ｂ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、（ｃ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含むある量の医薬組成物を被験体に投与する工程とを含んでいる。
【００２３】
様々な態様において、本開示は、乳房障害またはエストロゲン関連障害のリスクのある、あるいはこれらを患っている被験体の処置のための方法を提供し、上記方法は、被験体からＮＡＦサンプルを集める工程と、ＮＡＦサンプルからの少なくとも１つの細胞を提供する工程と、細胞の全ゲノムの配列決定を行う工程と、乳房障害またはエストロゲン関連障害の存在または再発のリスクのある被験体を判定する工程と、治療上有効な量の医薬組成物を投与する工程とを含み、ここで、組成物は少なくとも１つの治療薬、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む。＜参照による組み込み＞
【００２４】
本明細書で言及されるすべての出版物、特許、および特許出願は、あたかも個々の出版物、特許、または特許出願が参照により組み込まれるように具体的かつ個々に指示される程度に、参照により本明細書に組み込まれる。
【発明を実施するための形態】
【００２５】
本発明の態様は、乳房障害などのエストロゲン関連障害を治療する方法のような治療法、副作用を減らしてバイオアベイラビリティを増加させて、４－ヒドロキシタモキシフェン、デスメチルタモキシフェン、フルベストラント、またはアナストロゾールを被験体に送達するなどの、治療上有効な量で装置またはデポー製剤から活性な医薬品を送達する方法、リザーバベースの薬物送達用組成物；経口、経皮的、および、非経口の送達システム、ならびに、そのようなシステムの送達のためのキットを含んでいる。
Ｉ．定義
【００２６】
本明細書で使用されるように、用語「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、別段記述のない限り、複数形の参照物を含む。
【００２７】
本明細書で使用されるように、用語「有効な医薬成分」、「有効成分」、「ＡＰＩ」、「薬物」、「活性な」、「活性物」、または「治療薬」は、医薬組成物中の薬学的に活性な化合物を参照するために交換可能に使用されてもよい。これは、実質的または完全に薬学的に不活性である賦形剤などの組成物中の他の成分とは対照的である。本発明に基づく適切なＡＰＩは、特定の疾患、疾病、または障害を治療することに対する患者のコンプライアンスの諸問題がある、または存在する可能性がある、ＡＰＩである。本明細書で使用されるような治療薬は、活性化合物と、その塩、プロドラッグ、および代謝産物を含む。本明細書で使用されるように、用語「薬物」は、人または他の動物の疾患の診断、治癒、緩和、処置、または予防で用いるための化合物を意味する。
【００２８】
本明細書で使用されるように、用語「タモキシフェン」は、（Ｚ）－２－［４－（１，２－ジフェニル－１－ブテニル）フェノキシ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンアミンを指す。
【００２９】
本明細書で使用されるように、用語「４－ヒドロキシタモキシフェン」は、４－［（Ｚ）－１－［４－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル］－２－フェニルブテ－１

－エニル］フェノールを指し、タモキシフェンの活性代謝産物を構成する。
【００３０】
本明細書で使用されるように、用語「エンドキシフェン」は、４－ヒドロキシ－Ｎ－デスメチル－タモキシフェンを指し、タモキシフェンの二次代謝産物を構成する。
【００３１】
本明細書で使用されるように、用語「ドロロキシフェン」は、３－［（１Ｅ）－１－［４－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］フェニル］－２－フェニル－１－ブテニル］フェノールを指す。
【００３２】
本明細書で使用されるように、用語「クロミフェン」は、２－［４－（２－クロロ－１，２－ジフェニルエテニル）フェノキシ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンアミンを指す。
【００３３】
本明細書で使用されるように、用語「ラロキシフェン」は、［６－ヒドロキシ－２－（４－ヒドロキシフェニル）ベンゾ［ｂ］チエニ－３－イル］［４－［２－（１－ピペリジニル）エト－オキシ］－フェニル］メタノンを指す。
【００３４】
本明細書で使用されるように、用語「トレミフェン」は、２－［４－（１Ｚ）－４－クロロ－１，２－ジフェニル－１－ブテニル）フェノキシ］－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンアミンを指す。
【００３５】
本明細書で使用されるように、用語「フルベストラント」は、７α－［９－（４，４，５，５，５－ペンタフルオロペンチルスルフィニル）ノニル］エストラ－１，３，－５（１０）－トリエン－３，１７　β－ジオール，（７α、１７β）－７－｛９－［（４，４，５，５，５ペンタフルオロペンチル）スルフィニル］ノニル｝エストラ－１，３，５（１０）－トリエン－３，１７－ジオール）またはＩＣＩ　１８２，７８０を指す。
【００３６】
本明細書で使用されるように、用語「アナストロゾール」は、２’２－［５－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）－１，３－フェニレン］ビス（２－メチルプロパンニトリル）を指す。
【００３７】
本明細書で使用されるように、用語「薬学的に許容可能な」とは、例えば、米国連邦またはた州政府の、あるいは米国の薬局方、または動物、とりわけ人間への使用のための他の一般に認められている薬局方で列挙される、規制当局によって承認されていることを意味する。
【００３８】
本明細書で使用されるように、用語「薬学的に許容可能な塩」は、標的の被験体（例えば、哺乳動物の被験体、および／または、インビボあるいはエクスビボの細胞、組織、臓器）において生理学的に許容される本発明の化合物の任意の塩（例えば、酸または塩基との反応により得られた）を意味する。本発明の薬学的に活性な化合物の「塩」は、無機または有機の酸および塩基に由来してもよい。酸の例としては、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン－ｐ－スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、スルホン酸、ナフタレン－２－スルホン酸、ベンスルホン酸などが挙げられる。シュウ酸などの他の酸は、それ自体は薬学的に許容可能ではないが、本発明の治療薬とそれらの薬学的に許容可能な酸付加塩として使用される薬学的に活性な化合物を得る際の中間体として有用な塩の調製に使用されることがある。
【００３９】
塩基の例としては、限定されないが、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、ヒドロキシド、アルカリ土類金属（例えばマグネシウム）ヒドロキシド、アンモニア、および式Ｎ

W_4^+（ここでWはC_{1-4}アルキルである）などの化合物が挙げられる。

【００４０】

塩の例としては、限定されないが、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩（ｃａｍｐｈｏｒｓｕｌｆｏｎａｔｅ）、シクロペンタンプロピオン酸塩（ｃｙｃｌｏｐｅｎｔａｎｅｐｒｏｐｉｏｎａｔｅ）、ジグルコン酸塩（ｄｉｇｌｕｃｏｎａｔｅ）、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、フルコヘプタン酸塩（ｆｌｕｃｏｈｅｐｔａｎｏａｔｅ）、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩（ｈｅｍｉｓｕｌｆａｔｅ）、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸塩（ｐａｌｍｏａｔｅ）、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、琥珀酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシレート、ウンデカン酸塩（ｕｎｄｅｃａｎｏａｔｅ）などが挙げられる。塩の他の例は、Na^+、NH_4^+、およびNW_4^+（WはC_{1-4}アルキル基である）などの適切なカチオンで合成された本発明の化合物のアニオンなどを含んでいる。治療用途については、本発明の化合物の塩は薬学的に許容可能なものと企図される。しかしながら、薬学的に許容可能ではない酸と塩基の塩は、例えば、薬学的に許容可能な化合物の調製または精製でも使用されることになるであろう。

【００４１】

治療用途については、本発明の化合物の塩は薬学的に許容可能なものと企図される。しかしながら、薬学的に許容可能ではない酸と塩基の塩は、例えば、薬学的に許容可能な化合物の調製または精製でも使用されることになるであろう。

【００４２】

本明細書に使用されるＡＰＩと賦形剤はそれぞれ、その化学式、化学名、省略などに関して交換可能に議論されてもよい。例えば、ＨＰＭＣは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースに交換可能に使用されてもよい。さらに、各ポリマーは、別段の指定のない限り、ホモポリマー、コポリマー、ターポリマーなどを含むと本明細書では記載されている。

【００４３】

本明細書や請求項で使用されるように、用語「量」、「有効な量」、および「治療上有効な量」は、交換可能に使用されてもよく、障害の進行を全体的または部分的に処置し、あるいは障害の１つ以上の症状を少なくとも部分的に緩和する医薬組成物の量を記載するために使用される。治療上有効な量はさらに予防的に効果的な量であり得る。治療上有効である量は、患者の大きさや性別、治療される障害または疾病、疾病の重症度、および求められている結果に依存する。所定の患者と疾病について、治療上有効な量は当業者に知られている方法によって決定することができる。

【００４４】

本明細書で使用されるように、用語「アナログ」とは別の化合物に構造上似ている化合物を意味する。

【００４５】

本明細書で使用されるように、用語「剤形」とは薬物が患者に送達される形態を意味する。剤形は、非経口的、局所的、経口的、経皮的、管内の送達に適した任意の形態で被験体に送達された組成物を意味する。

【００４６】

本明細書で使用されるように、用語「組成物」と「調製物」は文脈上別段の定めのない限り、交換可能に使用されてもよい。

【００４７】

用語「被験体」、「患者」、および「個体」は、本明細書では交換可能に使用されてもよく、ヒトなどの哺乳動物を指す。

【００４８】

本明細書や請求項で使用されるように、用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「含有する（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」は包括的であり、制約がなく、および、列挙されていない元素、構成成分、または方法の工程を除外しない。これに応じて、用語「含む」は、より限定的な用語「～からなる」また「～から本質的になる」を包含する。

【００４９】

本明細書で引用される任意の数値は、低い値から高い値までのすべての値を含んでいる（つまり、列挙された最低値と最高値との間の数値のすべての起こり得る組み合わせは本出願で明確に記載されると考えられるものとする）。例えば、濃度範囲または有益な範囲が１％から５０％と記載されている場合、２％から４０％、１０％から３０％、１％から３％などの値は、本明細書で明らかに列挙されるものと意図される。別の例として、２０％の規定された濃度は、１９．５％から２０．５％までの値を含むように意図される。またさらなる別の例では、１０：１～１：１０の比率が記載されている場合、１：９から９：１、１：８から８：１、１：７から７：１、１：６から６：１、１：５から５：１、１：４から４：１、１：３から３：１、１：２から２：１、１：１から２：１、あるいは２：５から３：５までの比率が特に意図される。特に意図されるものの例は数例しかない。他の方法で指定されない限り、組成物の構成要素または要素の値は要素中の各成分の重量パーセントで表現される。

【００５０】

本明細書や請求項で使用されるように、本明細書で使用されるような用語「処置する」、「処置すること」、「処置」は交換可能に使用されてもよく、薬学的に有効な量の組成物が投与されることになり、それがエストロゲンまたは炎症を阻害するか、または少なくとも部分的に停止させるか、部分的に防ぐか抑制し、あるいは乳房障害またはエストロゲン関連障害の症状を減らし、発症を遅らせ、あるいは再発を阻害する。

【００５１】

例えば、処置は、乳房障害の再発を抑えるか遅らせることができる処置を含んでもよい。処置は、経皮的な投与量または管内の投与量のような一日に一度の投与量が、被験体に投与されるという点でとりわけ効果的であり、被験体は、意図した投与期間にわたって（例えば、一週間、一か月間、６か月間、または一年間など）治療上有効な投与量を受け続ける。この処置は、ノンコンプライアンスのリスクの高い若い女性（例えば＜４０歳）や高齢の女性（例えば＞７５歳）で、さらに、乳癌の発生または再発のリスクの高い女性でもとりわけ有益である。処置は、乳癌の病歴のある少なくとも２人の家族がいる女性において乳房障害の予防にはとりわけ有益である。

【００５２】

本明細書で使用されるように、用語「親水性」とは、何かが「水を好む」ことを説明しており、つまり、分子の親水性の分子または部分は、典型的には電気的に極性化され、水分子と水素結合を形成することができ、油または他の「無極性の」溶媒よりも水により容易に溶けるものである。

【００５３】

本明細書で使用されるように、用語「疎水性」とは、電気的であるとともに中性である傾向があり、したがって、他の無極性の溶媒または分子の環境を好む化合物を表示する。本文脈において、用語「両親媒性」とは、水の不溶性の炭化水素鎖に結合した極性の水に溶解可能な基を有する分子（界面活性剤として）を記載している。したがって、分子の１つの末端は親水性（極性）であり、もう一方は疎水性である（無極性）。

【００５４】

本明細書で使用されるように、用語「ビヒクル」とは、薬理学的な役割のない製薬生成物中の任意の溶媒または担体流体を意味する。例えば、水はキシロカインのビヒクルであり、ポリプロピレングリコールは多くの抗生物質のビヒクルである。

【００５５】

本明細書で使用されるように、用語「透過促進剤」または「浸透促進剤」とは、皮膚を

介して薬物の送達を加速することが知られている薬剤を意味する。こうした薬剤を促進剤、アジュバント、および吸収促進剤とも呼ぶことができ、本明細書ではまとめて「促進剤」と呼ぶ。本発明に係る透過促進剤は非刺激および／または非感作性の量で導入される。

【００５６】

本明細書で使用されるように、「非刺激性」および／または「非感作性」との表現は、当業者がヒトの皮膚の耐容性に優れた、つまり、皮膚科学的に許容可能であると考える、使用された賦形剤の量および／またはタイプを指す。共通の一般知識を使用して、当業者は、非刺激的および／または非感作的な量の賦形剤、例えば、透過促進剤または接着剤を決定することができる。いくつかの実施形態において、非刺激的および／または非感作的な量では、検知可能なまたは持続性の皮膚の副作用（例えば、かゆみ、発赤、灼熱感）をもたらさず、あるいは患者と医療従事者により許容可能であると一般に認められる最小限の反応だけをもたらす。

【００５７】

本明細書で使用されるように、用語「水アルコール」とは水とアルコールの両方を含む物質あるいは組成物を指す。

【００５８】

本明細書で使用されるように、用語「ゲル化剤」とは、（例えば、水または緩衝液のような水性の液体のための）流体中に溶解させ、懸濁させ、または分散させたときに、ゼラチン状の半固体（例えば潤滑性のゲル）を形成する組成物または物質を意味する。ゲル化剤の例としては、限定されないが、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルグアー、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロフロース（ｈｙｄｒｏＦｕｌｏｓｅ）、カルボマー、アルギン酸塩、ゼラチン、およびポロキサマーが挙げられる。

【００５９】

本明細書で使用されるように、用語「賦形剤」とは有効成分の調製物に加えられた不活性な成分（つまり、薬学的に活性ではない）を指す。ゲル化剤と透過促進剤は例えば一般に賦形剤と呼ぶことができる。

【００６０】

本明細書で使用されるように、用語「制御放出」とは、即時放出から外れた方法での治療薬の放出を指す。本明細書で使用されるように、用語「徐放」および「持続放出」は交換可能に使用され、比較可能な即時放出製剤よりも長い期間にわたって投与された治療薬の放出を指し、これは、比較可能な即時放出製剤よりも長い期間にわたって影響を受けた組織内の治療薬またはＡＰＩのベースラインを上回るレベルの上昇をもたらす。前述の用語は随意に遅延放出特性を含む。例えば、遅延放出型の制御放出製剤は、即時放出製剤のC_{max}よりも大きなC_{max}を特徴とする。例えば、４－ＯＨＴなどの治療薬の放出速度は、４－ＯＨＴの全体の管、血液、または血清のレベルが長時間にわたって（例えば、４時間から２４時間またはそれ以上）維持されるか、事前の投与レベルよりも上昇するような速度である。

【００６１】

本明細書で使用されるように、用語「バイオアベイラビリティ」は薬物または他の物質が投与後に標的組織に対して利用可能となる程度を表示する。本明細書で使用されるように、用語「生物学的等価性」はジェネリック医薬品や有名な医薬品が互いに比較される科学的根拠を表示する。例えば、医薬品は、同じ条件下において同様の投与量で与えられたとき、同じ速度で循環に入る場合、生物学的に同等である。生物学的等価試験でしばしば使用されるパラメータは、t_{max}、C_{max}、$AUC_{o-infinity}$、AUC_{o-r}である。他の関連するパラメータはＷ５０、Ｗ７５、および／またはＭＲＴであってもよい。これに応じて、生物学的同等性が存在するかどうかを判断する場合、こうしたパラメータの少なくとも１つが適用されてもよい。

【００６２】

本明細書で使用されるように、用語「ＮＡＦ」は乳首吸引術および／または乳管の洗浄

によって採取された乳管流体を表示する。

【００６３】

本明細書で使用されるように、用語「疾病」、「障害」、および「疾患」は交換可能に使用されてもよい。

【００６４】

本明細書で使用されるように、用語「エストロゲン関連障害」と「エストロゲン受容体障害」は交換可能に使用されてもよく、限定されないが、減少させる必要のある高エストロゲンレベルまたは正常なエストロゲンレベルを伴う障害、エストロゲン受容体陽性（ＥＲ＋）および／またはプロゲステロン受容体陽性（ＰＲ＋）障害を伴う障害、例えば、乳房障害、子宮内膜症、子宮類線維症（平滑筋腫とも呼ばれる）などを含む。

【００６５】

本明細書で使用されるように、「乳房障害」は乳房中の任意の異常または一連の異常を意味する。そのような異常は増殖型であることもあれば、非増殖型であることもある。乳房障害は、乳房（過形成）の良性の病変と乳癌を含んでいる。良性の乳房病変としては、限定されないが、乳管の過形成、小葉過形成、異型乳管過形成、および異型小葉過形成が挙げられる。

【００６６】

本明細書で使用されるように、「乳癌」は乳房細胞の任意の悪性腫瘍を意味する。いくつかのタイプの乳癌がある。典型的な乳癌としては、限定されないが、腺管上皮内癌（ＤＣＩＳ）、上皮内小葉癌（ＬＣＩＳ）、侵襲性（または浸潤性）小葉癌（ＩＬＣ）、侵襲性（または浸潤性）腺管癌（ＩＤＣ）、微侵襲性乳癌（ＭＩＣ）、炎症性乳癌、ＥＲ陽性（ＥＲ＋）乳癌、ＥＲ陰性（ＥＲ－）乳癌、ＨＥＲ２＋乳癌、三種陰性乳癌（ＴＮＢＣ）、腺様嚢胞（腺嚢）癌、低悪性度の腺扁平上皮癌、髄様癌、粘液性（または膠様）癌、乳頭癌、管状腺癌、化生性癌、または微小乳頭癌が挙げられる。単一の乳癌腫瘍は、こうしたタイプの組み合わせ、または侵襲性の上皮内癌の混合物であり得る。

【００６７】

乳管の過形成は組織形態学的異常を伴わない乳管の過形成である。乳管の過形成は一般に乳癌の素因を予測するものとは考えられていない。

【００６８】

小葉過形成は組織形態学的異常を伴わない乳腺小葉の過形成である。小葉過形成は一般に乳癌の素因を予測するものとは考えられていない。

【００６９】

異型乳管過形成（ＡＤＨ）は、少なくとも１つの乳管の過形成と組織形態学的異常を特徴とする乳房の良性の病変である。癌はでない一方で、ＡＤＨは乳癌の素因を示すことがある。ＡＤＨは乳房腫瘤摘除によって切除されてもよい。

【００７０】

異型小葉過形成（ＡＬＨ）は、乳腺小葉の過形成と組織形態学的異常を特徴とする乳房の良性の病変である。癌でない一方で、ＡＬＨは乳癌の素因を示すことがある。ＡＬＨは乳房腫瘤摘除によって切除されてもよい。

【００７１】

腺管上皮内癌（ＤＣＩＳ）は最も一般的な非侵襲性の乳癌である。これは乳管の内側を覆う細胞を含んでいる。ＤＣＩＳでは、細胞は乳管の壁を越えて周囲の乳房組織までは広がっていない。５件の新しい乳癌の症例につき約１件がＤＣＩＳである。

【００７２】

上皮内小葉癌（ＬＣＩＳ）は前癌性の腫瘍形成である。これは浸潤癌の素因を示すことがある。ＬＣＩＳは、上皮内（乳管または小葉状の）乳癌の約１５％のみを占める。ＬＣＩＳはＳＥＲＭ、主にタモキシフェンを用いて処置されることが多い。

【００７３】

侵襲性の腺管癌（ＩＤＣ）は最も侵襲性の乳癌である。名前が当てはまるように、乳管で始まり、その後、周囲の脂肪組織に侵入するのは癌腫である。約８～１０の侵襲性の乳

癌は浸潤性の乳管の癌である。ＩＤＣはしばしば、癌組織を切除する手術と放射線療法によって処置される。加えて、免疫療法（例えばタモキシフェンとトラスツズマブ）と組み合わせた化学療法は、ＩＤＣを処置するためにしばしば使用される。腫瘍が４ｃｍよりも大きい場合、放射状の乳房切除術が行われることがある。

【００７４】

侵襲性の小葉癌（ＩＬＣ）は、乳房の小葉中で進行し、周囲の組織に侵入した癌である。侵襲性の乳癌の約１０例中１例はＩＬＣである。ＩＬＣは、癌組織を切除する手術と放射線療法によって処置される。加えて、化学療法と免疫療法の組み合わせ（例えばタモキシフェンとトラスツズマブ）は、ＩＬＣを処置するためにアジュバント療法としてしばしば使用される。

【００７５】

炎症性乳癌は、すべての乳癌の約１％から３％を占める。炎症性乳癌では、癌細胞は皮膚のリンパ管を塞ぎ、乳房を赤くして暖かく感じさせる。影響を受けた乳房は大きくなるか、あるいは固くなり、柔らかくなり、またはかゆくさせることがある。炎症性乳癌は化学療法、免疫療法、放射線療法、および症例によっては外科手術で治療される。

【００７６】

ＥＲ＋乳癌は、癌細胞の表面上のエストロゲン受容体の存在を特徴とする。ＥＲ＋癌細胞の成長は、エストロゲンの有効性に関係している。ＥＲ＋乳癌に対する処置のオプションは、エストロゲン（例えばタモキシフェン）を阻む化学療法剤を含んでいる。

【００７７】

ＨＥＲ２＋乳癌は、癌細胞の細胞表面上の過剰なＨＥＲ２を特徴とする。ＨＥＲ２＋癌はしばしば、追加の化学療法剤と組み合わせてトラスツズマブで治療される。

【００７８】

三種陰性乳癌（ＴＮＢＣ）は、エストロゲン受容体とプロゲステロン受容体を欠き、その表面上で過剰なＨＥＲ２タンパク質を備えていない、細胞を特徴とする乳癌である。ＴＮＢＣはしばしば他の乳癌よりも侵襲性である。腫瘍細胞がエストロゲンとプロゲステロン受容体を欠いているため、ホルモン療法（例えばタモキシフェン）それ自体では効果的ではない。さらに、細胞がＨＥＲ２タンパク質を欠いていることから、ＨＥＲ２（例えばトラスツズマブ）を標的とする医薬品は効果がない。

ＩＩ．障害

【００７９】

本明細書で開示された組成物と製剤は、エストロゲン関連障害または乳房障害のリスクのある、あるいはこれらを患っている被験体の処置に役立つ。１つの態様において、本明細書で開示された組成物と製剤は、エストロゲン関連障害のリスクのある、あるいはこれを患っている被験体を処置するために使用されてもよい。いくつかの実施形態では、被験体は低下させる必要のある高エストロゲンレベル、または正常なエストロゲンレベルを有している。他の実施形態では、被験体は、エストロゲン受容体陽性（ＥＲ＋）および／またはプロゲステロン受容体陽性（ＰＲ＋）障害、例えば、乳房障害、子宮内膜症、子宮類線維症（平滑筋腫とも呼ばれる）などを抱えている。さらに他の実施形態では、被験体はエストロゲン受容体陽性（ＥＲ＋）および／またはＨＥＲ２陽性（ＨＥＲ２＋）の障害を抱えている。

【００８０】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示された組成物は、限定されないが、乳房の良性の病変および乳癌を含む、乳房障害を処置するために使用されてもよい。いくつかの好ましい実施形態では、乳房障害は、乳管の過形成、小葉過形成、異型乳管過形成、異型小葉過形成　腺管上皮内癌（ＤＣＩＳ）、上皮内小葉癌（ＬＣＩＳ）、侵襲性（または浸潤性）小葉癌（ＩＬＣ）、侵襲性（または浸潤性）腺管癌（ＩＤＣ）、微侵襲性乳癌（ＭＩＣ）、炎症性乳癌、ＥＲ陽性（ＥＲ＋）乳癌、ＥＲ陰性（ＥＲ－）乳癌、ＨＥＲ２＋乳癌、三種陰性乳癌（ＴＮＢＣ）、アデノイド嚢胞性（腺嚢胞性）癌腫、低悪性度の腺扁平上皮癌、髄様癌、粘液性（またはコロイド性）癌、乳頭状癌、管状腺癌、化生性癌、および

微小乳頭癌からなる群から選択される。好ましい実施形態では、障害は前述の乳房障害の組み合わせである。さらに好ましい実施形態では、乳房障害は侵襲性の上皮内癌の組み合わせである。１つの態様において、乳房障害は乳房細胞の悪性腫瘍である。別の態様において、乳房障害は、乳房組織がＨＥＲ２レベルの増加を示す疾病を含んでいる。好ましい実施形態では、乳房障害は過形成である。

【００８１】

特別の動作理論に縛られることなく、乳房の前癌性の過形成は多くのプロセスによって「駆り立てられる」。重要なプロセスは、エストロゲン／プロゲステロンのホルモン軸の刺激の寄与である。各月経周期に、増殖期、とりわけサイクルの第２週目のあいだ、エストロゲンの血液レベルは著しく増加して、乳管の細胞分裂と成長を駆り立てる。排卵後、受精が生じない場合、管と小葉の変化が退行し、次のサイクルまで静止状態に戻る。全身的な供給源、多くは卵巣からのエストロゲンは、テストステロン上のアロマターゼの作用からの乳房内の局所的の合成と同様に、成長に寄与する。第２の主要な刺激は炎症誘発性の環境の全身の効果である。これは当業者によっては管上皮に対する間質の効果の効果と考えられている。第３の刺激は、プロセスにおけるグルコースにより駆り立てられる代謝と高いミトコンドリア活性などの「代謝性の」駆動物質の役割を含んでいる。アポプトーシス（細胞死）、細胞増殖、分化、血管新生、および転移などの癌の発生の中心となる広範な細胞のメカニズムの制御における駆動物質としてのビタミンＤの第４の一般的な役割が示唆されている。最後に、ＨＥＲ２刺激と癌遺伝子と腫瘍プロモーター活性化は、過形成を引き起こすか、過形成を維持することに寄与することがある。

【００８２】

前癌性の過形成の駆動物質を考慮すると、特定のクラスのエフェクターを用いて、過形成を予防または逆行し、およびエストロゲン関連障害と乳房障害を治療してもよい。例えば、ＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、およびＡＩは、エストロゲン急増の効果を阻むことがある。さらにタモキシフェン、ラロキシフェンなどを用いる最新のアジュバント全身治療に起因する炎症、心臓病、骨損失、および骨粗鬆症の増加を考慮すると、オメガ－３脂肪酸とビタミンＤとともに、こうしたＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、および／またはＡＩを含有する本発明の医薬組成物は、ＥＲ＋障害および／または乳房障害の発症または再発のリスクのある被験体を予防または処置し、これらの毒作用、とりわけ、炎症、心臓の健康、骨損失、および骨粗鬆症を減少させ、ならびに／あるいは患者のコンプライアンスを改善する、新しい医薬組成物、製剤、および処置方法に対する満たされていないニーズに対する解決策を提供し得る。

ＩＩＩ．医薬組成物

【００８３】

本発明は、ＥＲ＋障害および／または乳房障害を発症させ、進行させ、または再発させるリスクを減らし、さらにＳＥＲＤ、ＳＥＲＭ、および／またはＡＩの全身的な効果を弱める、エストロゲン関連障害または乳房障害のリスクのある、あるいはこれらを患っている被験体の予防および／または処置のための医薬組成物を提供する。本明細書で開示された組成物は、治療薬の全身的な血中濃度をごくわずかかまたはまったくない状態で、迅速な送達から緩慢なまたは持続的な送達まで多岐にわたる送達速度で局所的に送達可能である。

Ａ．活性医薬品

【００８４】

本発明の１つの態様では、医薬組成物は：少なくとも１つの治療薬と；少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物と；および、少なくとも１つのビタミンＤ化合物とを含む。従って、本発明の医薬組成物は少なくとも３つの有効医薬成分：（ｉ）少なくとも１つの治療薬と；（ｉｉ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物と；および（ｉｉｉ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物とを含む。例えば、いくつかの実施形態では、医薬組成物は３つを超える有効医薬成分を含み、例えば、医薬組成物は、トラスツズマブまたは選択的アンドロゲン受容体モジュレーター（ＳＡＲＭ）などの細胞毒性

剤といった追加の薬物を含んでもよい。

【００８５】

本発明の１つの態様では、医薬組成物は：少なくとも１つの治療薬と；少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物と；および少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含み、医薬組成物は、組織に局所的に送達されうる。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの治療薬はＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩまたはその組み合わせ、および、その薬学的に許容可能な塩を含む。いくつかの実施形態では、ＳＥＲＭはタモキシフェン、シス－タモキシフェン、４－ＯＨＴ、エンドキシフェン、デスメチルタモキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、トレミフェン、ＥＭ６５２、および、ＥＲＡ－９２３からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＳＥＲＭは、４－ＯＨＴ、デスメチルタモキシフェン、またはエンドキシフェンを含む。いくつかの実施形態では、ＳＥＲＤは、フルベストラント、ＡＲＮ－８１０、またはＣＨ４９８６３９９を含む。いくつかの実施形態では、ＡＩは、アナストロゾール、エキセメスタンおよびレトロゾールからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの治療薬は医薬組成物の０．０１重量％から１５重量％の間である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの治療薬は医薬組成物の０．０１重量％から１５重量％の間である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸は、ＥＰＡ、ＤＨＡ、ＡＬＡ、ＨＴＡ、ＳＤＡ、ＥＴＥ、ＥＴＡ、ＥＰＡ、ＨＰＡ、ＤＰＡ、クルパノドン酸、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸、ニシン酸、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、オメガ－３脂肪酸はトリグリセリドまたはリン脂質である。少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物は、医薬組成物の１０重量％から９０重量％の間である。いくつかの実施形態では、脂肪酸混合物は、４００ｍｇ／ｇから６００ｍｇ／ｇの少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む。いくつかの実施形態では、脂肪酸混合物は複数のオメガ－３脂肪酸を含み、脂肪酸混合物はＥＰＡおよびＤＨＡの混合物を含み、脂肪酸混合物は脂肪酸油混合物であり、脂肪酸油混合物は、海産油、植物系油、藻類油、微生物油、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも１つの油に由来し、海産油は魚油であり、脂肪酸混合物はエマルジョンである。さらなる実施形態では、エマルジョンは、油中アルコール型エマルジョン、アルコール中油型エマルジョン、水中油型エマルジョン、油中水型エマルジョン、水中油中水型エマルジョン、または、油／アルコール／水エマルジョンである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのビタミンＤ化合物は、カルシフェロール、コレカルシフェロール、エルゴカルシフェロール、ビタミンＤ代謝産物、２５－ヒドロキシビタミンＤ３、２５－ヒドロキシビタミンＤ２、２５（ＯＨ）Ｄ、１，２５（ＯＨ）（２）Ｄ、２５－ヒドロキシビタミンＤ４、２５－ヒドロキシビタミンＤ５、２５－ヒドロキシビタミンＤ７、１－アルファ－２５－ヒドロキシビタミンＤ３、１－アルファ－２５－ヒドロキシビタミンＤ２、１－アルファ－２５－ヒドロキシビタミンＤ４、１，２５－ジヒドロキシ－１９－ノル－ビタミンＤ２、１－アルファヒドロキシビタミンＤ３、ビタミンＤアナログ、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのビタミンＤ化合物はコレカルシフェロールである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのビタミンＤ化合物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物中に部分的にまたは完全に溶解、分散、または懸濁される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの治療薬および少なくとも１つのビタミンＤ化合物は、部分的にまたは完全に、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物中で溶解、分散、または懸濁される。さらなる実施形態では、少なくとも１つのビタミンＤ化合物は１０ＩＵから６０００ＩＵの範囲の活性を有する。

【００８６】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は賦形剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ゲル、溶液、ローション、軟膏、クリームまたはエマルジョン中に製剤され、ゲルは、ビヒクル、共溶媒、安定剤、中和剤、浸透促進剤、吸収促進剤、界面活性剤

、ゲル化剤、ポリマー、コポリマー、架橋剤、抗酸化剤、保湿剤、抗菌剤、防腐剤、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、ビヒクルは油性ビヒクルである。いくつかの実施形態では、油性ビヒクルは魚油である。いくつかの実施形態では、ゲル化剤はＨＰＭＣ、ＣＭＣ、Ｃａｒｂｏｐｏｌまたはポリアクリル酸である。いくつかの実施形態では、浸透促進剤は、エーテル、スルホキシド、ポロキサマー、ピロリドン、アゾンまたは脂肪族アルコールである。いくつかの実施形態では、界面活性剤はＳＤＳ、セトリミド、Ｃａｐｍｕｌ、ＣｒｅｍａｐｈｏｒまたはＴｗｅｅｎ８５である。いくつかの実施形態では、抗酸化剤は、α－トコフェロール、ＢＨＡ、ＢＨＴ、アスコルビン酸およびその薬学的に許容可能な塩およびエステル、没食子酸プロピル、クエン酸およびその薬学的に許容可能な塩、リンゴ酸およびその薬学的に許容可能な塩、および亜硫酸塩およびそれらの混合物である。

【００８７】

いくつかの実施形態では、医薬組成物はさらに少なくとも１つの追加の薬物を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の薬物は、アルキル化剤、抗悪性腫瘍剤、抗模倣薬、代謝拮抗薬、抗癌性抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害薬、コルチコステロイド、分化誘導薬、抗癌抗体、免疫療法剤、アントラサイクリン、白金、ビンカアルカロイド、カンプトテシン、ホルモン、１－アルファ－ヒドロキシラーゼ阻害剤、２４－ヒドロキシラーゼ阻害剤、またはそれらの組み合わせからなる群から選択され、少なくとも１つの追加の薬物はトラスツズマブである。

【００８８】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経皮デバイス、経乳頭デバイス、または乳管内デバイスを使用して送達される。いくつかの実施形態では、経皮デバイスは、塗布具、パッチ、テープ、シート、包帯、噴霧装置およびエアロゾライザーからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、経皮送達のためのパッチは：バッキング層と、皮膚に接する接着表面を有する接着層とを含み、接着層は、乳房障害またはエストロゲン関連障害を少なくとも３日間治療するのに十分な（ａ）少なくとも１つの治療薬、（ｂ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および（ｃ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物、を含む薬物リザーバを含む。いくつかの実施形態では、経皮送達のためのパッチは：バッキング層と；第１の層に配置された薬物リザーバと；および、感圧接着層を含む皮膚に接する第２の層と；を含み、第２の層はバッキング層に接する表面に対向する第１の層の表面に貼り付けられ、第２の層は律速層であり、かつ、薬物リザーバは乳房障害またはエストロゲン関連障害を少なくとも３日間治療するのに十分な（ａ）少なくとも１つの治療薬、（ｂ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および（ｃ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物、を含む組成物を含む。いくつかの実施形態では、経皮送達のためのパッチは：バッキング層と；第１の層に配置された薬物リザーバと；バッキング層に接する表面に対向する第１の層の表面に貼り付けられた律速膜を含む第２の層と；および、第１の層に接する律速膜の表面に対向する膜の表面に貼り付けられた感圧接着層を含む、皮膚に接する第３の層と；を含み、薬物リザーバは、乳房障害またはエストロゲン関連障害を少なくとも３日間治療するのに十分な（ａ）少なくとも１つの治療薬、（ｂ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および（ｃ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物、を含む組成物を含む。いくつかの実施形態では、乳房障害は、増殖性乳房疾患、乳癌、乳房瘢痕、または乳房密度の増加である。いくつかの実施形態では、乳癌は、腺管上皮内癌（ＤＣＩＳ）、微侵襲性乳癌腫（ＭＩＣ）、上皮内小葉癌（ＬＣＩＳ）、侵襲性（または浸潤）小葉癌（ＩＬＣ）、浸潤性腺管癌（ＩＤＣ）、または、炎症性乳癌、ＥＲ陽性乳癌、ＥＲ陰性乳癌、三種陰性乳癌（ＴＮＢＣ）、腺様嚢胞（腺嚢）癌、低悪性度腺扁平上皮癌、髄様癌、粘液性（または膠様）癌腫、乳頭癌、管状腺癌、化生性癌、および、微小乳頭癌である。いくつかの実施形態では、乳房障害は増殖性乳房疾患、乳癌、乳房瘢痕、または乳房密度の増加であり、増殖性乳房疾患は、軽度過形成、通常型過形成、異型乳管過形成、および異型小葉過形成である。いくつかの実施形態では乳房障害は増殖性乳房疾患、乳癌、乳房瘢痕、または乳房密度の増加であり、乳癌はＥＲ

＋転移性乳癌、ＥＲ＋難治性乳癌、ＡＲ＋／ＥＲ＋乳癌、ＡＲ＋／ＥＲ＋難治性乳癌、ＡＲ＋／ＥＲ＋転移性乳癌、および三種陽性乳癌である。

【００８９】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は：０．０１ｇから１５ｇの少なくとも１つの治療薬と；少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１ｇから１０ｇの脂肪酸混合物と；１０ＩＵから６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物と；および、１００ｇまでの魚油（適量）と；を含み、医薬組成物は、組織に局所的に送達されうる。

【００９０】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は：０．０１％から１５％のＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩまたはその組み合わせ、または、その薬学的に許容可能な塩；少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１０％から９０％の脂肪酸混合物；１０ＩＵから６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物またはその薬学的に許容可能な塩；および１０％から９０％のビヒクル、を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、組織に局所的に送達されうる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は少なくとも１つのゲル化剤を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのゲル化剤は、医薬組成物の０．１％ｗ／ｗから８０％ｗ／ｗである。

【００９１】

いくつかの実施形態では、ＳＥＲＭはタモキシフェン、シス－タモキシフェン、エンドキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、デスメチルタモキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、トレミフェン、ＥＭ６５２、ＥＲＡ－９２３、およびその薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＳＥＲＤは、フルベストラント、ＡＲＮ－８１０、ＣＨ４９８６３９９およびその薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＡＩは、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、およびその薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される。

【００９２】

いくつかの実施形態では、医薬組成物または経口医薬組成物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物を含む第１の医薬組成物、少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む第２の医薬組成物、および、少なくとも１つの治療薬を含む第３の医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物または経
口医薬組成物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物および少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む第１の医薬組成物、および、少なくとも１つの治療薬を含む第２の医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物または経口医薬組成物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、少なくとも１つのビタミンＤ化合物、および、少なくとも１つの治療薬、を含む単一の医薬組成物を含む。

【００９３】

いくつかの実施形態では、医薬組成物を調製する方法であって、少なくとも１つの治療薬、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物と、少なくとも１つのビタミンＤ化合物と、随意に、賦形剤と、随意に少なくとも１つの追加の薬物と、を混合する工程を含む方法が提供される。いくつかの実施形態では、医薬組成物を調製する方法は、局所送達のための医薬組成物を製剤する工程を含む。

【００９４】

いくつかの実施形態では、医薬組成物を調製する方法は、ある量の少なくとも１つの治療薬を提供する工程；少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む、ある量の脂肪酸混合物を提供する工程；ある量の少なくとも１つのビタミンＤ化合物を提供する工程；少なくとも１つの賦形剤を提供する工程；少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、少なくとも１つのビタミンＤ化合物、および少なくとも１つの賦形剤を組み合わせる工程であって、それによって充填相を形成する、工程；および、充填相をシェル中にカプセル化する工程、を含み、少なくとも１つの治療薬は、充填相またはシェルまたはその両方に

含まれる。
【００９５】
いくつかの実施形態では、医薬組成物を調製する方法は、１：１０から１０：１の範囲の重量比でＥＰＡおよびＤＨＡを含む、ある量の脂肪酸油混合物を提供する工程；ＥＰＡおよびＤＨＡを含む脂肪酸油混合物中に少なくとも１つのビタミンＤ化合物を提供する工程；シェル中に脂肪酸油混合物をカプセル化する工程；シェルにコーティングをほどこす工程；および、シェルのコーティングにある量のアナストロゾールを提供する工程、を含む。
【００９６】
いくつかの実施形態では、医薬組成物を調製する方法は、シェルまたは充填相またはその両方に少なくとも１つの追加の薬物を提供する工程をさらに含む。
【００９７】
いくつかの実施形態では、カプセルはハードカプセルまたはソフトカプセルである。いくつかの実施形態では、カプセルシェルは、プレートプロセス（ａ　ｐｌａｔｅ　ｐｒｏｃｅｓｓ）、ロータリーダイプロセス（ａ　ｒｏｔａｒｙ　ｄｉｅ　ｐｒｏｃｅｓｓ）またはレシプロケーティングダイプロセス（ａ　ｒｅｃｉｐｒｏｃａｔｉｎｇ　ｄｉｅ　ｐｒｏｃｅｓｓ）を使用して調製される。
ｉ．治療薬
【００９８】
少なくとも１つの治療薬は、ＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩまたはその組み合わせ、および、それらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される。治療薬が組み合わせである場合、治療薬は、ＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、またはＡＩ、またはそれらの薬学的に許容可能な塩の任意の組み合わせまたは順列でありうる。例えば、治療薬の成分は、１以上のＳＥＲＤと１以上のＳＥＲＭおよび／または１以上のＡＩとの組み合わせであってもよい。別の非限定的な例として、治療薬は、１以上のＳＥＲＤおよび１以上のＡＩの組み合わせであってもよい。当業者であれば、本発明は１つのＳＥＲＭおよびＳＥＲＤまたはＡＩのみの組み合わせを可能にするようには限定されず、すべての起こりうる組み合わせが本発明の範囲内に入ることを認識するであろう。
【００９９】
好ましい実施形態では、少なくとも１つの治療薬は、ＳＥＲＭまたはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの治療薬は、タモキシフェン、シス－タモキシフェン、エンドキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、デスメチルタモキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、トレミフェン、ＥＭ６５２、およびＥＲＡ－９２３からなる群から選択されるＳＥＲＭである。好ましい実施形態では、ＳＥＲＭはシス－タモキシフェンまたはその薬学的に許容可能な塩である。少なくとも１つの実施形態では、ＳＥＲＭはタモキシフェン代謝産物である。好ましい実施形態では、ＳＥＲＭは、エンドキシフェンまたはその薬学的に許容可能な塩である。さらに別の実施形態では、エンドキシフェンは、エンドキシフェンのＥ－（シス）異性体およびＺ－（トランス）異性体の混合物またはその薬学的に許容可能な塩である。さらに別の実施形態では、エンドキシフェンはＥ－異性体またはその薬学的に許容可能な塩である。さらに別の実施形態では、エンドキシフェンはＺ－異性体またはその薬学的に許容可能な塩である。別の好ましい実施形態では、ＳＥＲＭは、４－ヒドロキシタモキシフェン（４－ＯＨＴ）またはその薬学的に許容可能な塩である。さらに別の実施形態では、４－ＯＨＴはＥ－異性体またはその薬学的に許容可能な塩である。さらに別の実施形態では、４－ＯＨＴはＺ－異性体またはその薬学的に許容可能な塩である。さらなる実施形態では、４－ＯＨＴは、４－ＯＨＴのＥ－異性体およびＺ－異性体またはその薬学的に許容可能な塩の混合物である。Ｅ／Ｚ異性体混合物は、好ましくは安定した混合物である。混合物中のＥ－異性体およびＺ－異性体の比率は、任意の適切な比率であってもよい。例えば、いくつかの実施形態では、Ｅ：Ｚ異

性体は、Ｅ／Ｚ混合物中に７０：３０、６５：３５、６０：４０、５５：４５、または５０：５０の比率で存在していてもよい。他の実施形態では、Ｚ：Ｅは、Ｚ／Ｅ異性体混合物において７０：３０、６５：３５、６０：４０、５５：４５、または５０：５０の比率で存在していてもよい。

【０１００】

さらに他の好ましい実施形態では、ＳＥＲＭはデスメチルタモキシフェンである。別の実施形態では、治療薬は、ＳＥＲＤまたはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの好ましい実施形態では、ＳＥＲＤは、フルベストラント、ＡＲＮ－８１０、およびＣＨ４９８６３９９からなる群から選択される。好ましい実施形態では、ＳＥＲＤはフルベストラントまたはその薬学的に許容可能な塩である。別の実施形態では、治療薬はＡＩまたはその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの好ましい実施形態では、ＡＩは、アナストロゾール（Ａｒｉｍｉｄｅｘ（商標））、エキセメスタン（Ａｒｏｓｍａｓｉｎ（登録商標））、およびレトロゾール（Ｆｅｍａｒａ（登録商標））からなる群から選択される。好ましい実施形態では、ＡＩはアナストロゾールである。別の好ましい実施形態では、ＡＩはレトロゾールである。

【０１０１】

当業者であれば、本明細書に開示される治療薬の薬学的に許容可能な塩および同等物は、ＳＥＲＭ、ＳＥＲＤおよびＡＩ混合物のおのおののプロドラッグ、代謝産物、エナンチオマー、異性体、互変異性体、塩、キレート、アミドおよび誘導体を含むと本発明が意図していることが理解されるだろう。

ｉｉ．脂肪酸混合物

【０１０２】

本明細書に開示される医薬組成物は、乳癌の治療のための現行のアジュバント療法で観察される副作用を軽減する方法を提供する。オメガ－３脂肪酸は、心疾患および炎症の予防および処置に有用である。したがって、本発明の医薬組成物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物を含む。本明細書に使用されるように、「脂肪酸混合物」という用語は、不飽和（例えば、一不飽和、多価不飽和）脂肪酸または飽和脂肪酸などの脂肪酸、およびその薬学的に許容可能なエステル、遊離脂肪酸、モノ－グリセリド、ジ－グリセリド、トリグリセリド、リン脂質、誘導体、コンジュゲート、前駆物質、塩および混合物を含む。いくつかの実施形態では、脂肪酸混合物は、エステル、トリグリセリド、リン脂質、および遊離酸の形態から選択される形態のオメガ－３脂肪酸などの脂肪酸を含む。本明細書に使用されるように、「オメガ－３脂肪酸」は、天然および合成のオメガ－３脂肪酸、およびその薬学的に許容可能なエステル、遊離脂肪酸、モノ－グリセリド、ジ－グリセリド、トリグリセリド、リン脂質、誘導体、コンジュゲート、前駆物質、塩および混合物を含む。脂肪酸混合物に含まれるオメガ－３脂肪酸は、有効医薬成分（ＡＰＩ）として作用する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物は、薬学的に許容可能な量で存在する。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸は、エイコサペンタエン酸（ＥＰＡ）、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）、α－リノレン酸（ＡＬＡ）、ヘキサデカトリエン酸（ＨＴＡ）、ステアリドン酸（ＳＤＡ）、エイコサトリエン酸（ＥＴＥ）、エイコサテトラエン酸（ＥＴＡ）、エイコサペンタエン酸（ＥＰＡ）、ヘンエイコサペンタエン酸（ＨＰＡ）、ドコサペンタエン酸（ＤＰＡ）、クルパノドン酸、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸（ニシン酸）、および、その組み合わせからなる群から選択される。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸がエステル化される。非限定的な例としては、アルキルエステル、メチルエステルおよびエチルエステルが含まれる。少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸エステルの好ましい実施形態は、エチルエステルである。少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸エステルの別の好ましい実施形態は、メチルエ

ステルである。別の好ましい実施形態では、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸は、トリグリセリド形態である。本発明は、本明細書で使用されるトリグリセリドが、モノ－グリセリド、ジ－グリセリド、トリグリセリドおよびそれらの組み合わせを含むと意図している。本発明はまた、上記の群から選択される同一または異なるオメガ－３脂肪酸を含むトリグリセリドを包含する。トリグリセリドのオメガ－３脂肪酸は、短鎖、中鎖および長鎖の脂肪酸またはそれらの組み合わせであってもよい。さらに他の実施形態では、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸はリン脂質形態である。

【０１０５】

一態様では、脂肪酸混合物はエマルジョンであり、オメガ－３遊離脂肪酸の乳化形態を含む。いくつかの実施形態では、エマルジョンは、アルコール中油型エマルジョン、油中アルコール型エマルジョン、アルコール中油型エマルジョン、油／アルコール／アルコールエマルジョン、水中油型エマルジョン、油中水型エマルジョン、または水中油中水型エマルジョンであってもよい。いくつかの好ましい実施形態では、エマルジョンは水中油型エマルジョンである。他の好ましい実施形態では、エマルジョンは、アルコール中油型エマルジョンまたは油／アルコール／水エマルジョンである。エマルジョンは、親水性または親油性である乳化剤を含み得る。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物は、さらに、少なくとも１つの界面活性剤を含む。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、界面活性剤は、親水性界面活性剤または親油性界面活性剤または両方の組み合わせであってもよい。界面活性剤の適切な例には、限定されないが、グリセロールアセテート、グリセロール脂肪酸エステル、アセチル化グリセロール脂肪酸エステル、プロピレングリコールエステル、エチレングリコールエステル、プロピレングリコールモノカプリレート、グリセロールと長鎖脂肪酸のポリエチレングリコールエステルとの混合物、ポリエトキシ化ヒマシ油、ノニルフェノールエトキシレート、オレオイルマクロゴールグリセリド、プロピレングリコールモノラウレート、プロピレングリコールジカプリレート／ジカプレート、ポリエチレン－ポリプロピレングリコールコポリマー、ＳＰＡＮおよびＴｗｅｅｎなどのポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、および、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、が含まれる。界面活性剤は、例えば、グリセリルステアレート、グリコールステアレート、ＰＥＧ－６／ＰＥＧ－３２／ステアリン酸グリコール混合物のような、６から２２の炭素原子の脂肪酸成分を含むものなどのグリセロール脂肪酸エステルから選択されてもよい。適切なアセチル化グリセロール脂肪酸エステルには、限定されないが、アセチル化モノグリセリド、アセチル化ジグリセリド、および／またはその混合物が含まれる。Ｃａｐｍｕｌ（登録商標）、ＭＣＭ（中鎖モノ－グリセリド、ジ－グリセリド）は、使用に適している商用グリセリドの非限定的な例である。

【０１０７】

ＣｒｅｍａｐｈｏｒまたはＥｔｏｃａｓの商品名で供給されている、商業的に利用されている親水性界面活性剤は、限定されないが、Ｃｒｅｍａｐｈｏｒ　ＥＬとＲＨ４０、およびＥｔｏｃａｓ　３５と４０、Ｃｒｅｍａｐｈｏｒ　ＲＨ１４０、ポリソルベート６０、またはＥｔｏｃａｓ４０を含む。

ｉｉｉ．ビタミンＤ化合物

【０１０８】

本発明の医薬組成物は、少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む。

【０１０９】

本明細書で使用されるとおり、「ビタミンＤ化合物」は、有効医薬成分として作用することができ、予防または治療への使用またはその両方に適した任意のビタミンＤ化合物を意味し、かつ、それらの組み合わせは、本明細書に記載の医薬組成物および製剤に含めることが意図される。ビタミンＤ、２５ヒドロキシビタミンＤ、１，２５ジヒドロキシビタミンＤ、および、ビタミンＤの他の代謝産物およびアナログもまた、医薬組成物中の活性化合物として有用である。特定の例としては、限定されないが、ビタミンD_3（コレカルシ

フェロール）、ビタミンD$_2$（エルゴカルシフェロール）、２５ヒドロキシビタミンＤ３、２５ヒドロキシビタミンＤ２、２５ヒドロキシビタミンＤ４、２５ヒドロキシビタミンＤ５、２５ヒドロキシビタミンＤ７、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ３、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ２、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ４、および、１，２５－ジヒドロキシ－１９－ノル－ビタミンＤ２、１－アルファヒドロキシビタミンＤ３を含む（すべてのヒドロキシルおよびジヒドロキシ体を含む）ビタミンＤアナログを含まれる。

ＩＶ．製剤

【０１１０】

一態様では、本明細書に開示される医薬組成物は、少なくとも１つの治療薬、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、少なくとも１つのビタミンＤ化合物、および、随意に少なくとも１つの賦形剤を含むように製剤される。別の態様では、医薬組成物は、少なくとも１つの治療薬、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸トリグリセリドまたはリン脂質、および少なくとも１つのビタミンＤ化合物、および、随意に少なくとも１つの賦形剤を含む。

Ａ．治療薬

【０１１１】

典型的には、組成物は、０．０１％から１５％（ｗ／ｗ）のＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはその組み合わせ、またはその薬学的に許容可能な塩を含んでもよい。医薬組成物中の治療薬が組み合わせである場合、医薬組成物中の各治療薬の濃度は、全医薬組成物の０．０１％から１５％の範囲であってもよい。いくつかの好ましい実施形態では、組成物は、０．０５％から１２％、１％から１０％、５％から１０％、６％から８％（ｗ／ｗ）のＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはそれらの組み合わせを含んでもよい。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、組成物は、０．０１％から１５％（ｗ／ｗ）のＳＥＲＭまたはその薬学的に許容可能な塩を含んでもよい。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、０．０１％、０．０５％、０．０１％、０．２％、０．３％、０．４％、０．５％、０．６％、０．７％、０．８％、０．９％、１％、１．５％、２％、２．５％または３％のＳＥＲＭを含んでもよい。いくつかの実施形態では、ＳＥＲＭはタモキシフェン、シス－タモキシフェン、エンドキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、デスメチルタモキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、トレミフェン、ＥＭ６５２、および、ＥＲＡ－９２３からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、組成物は、０．０１％から１５％（ｗ／ｗ）のシス－タモキシフェンを含んでもよい。いくつかの好ましい実施形態では、組成物は０．０５％から１２％、１％から１０％、５％から１０％、６％から８％（ｗ／ｗ）のシス－タモキシフェンを含んでもよい。典型的には、本発明の組成物は、０．０１％から１５％（ｗ／ｗ）の４－ＯＨＴを含んでもよい。いくつかの好ましい実施形態では、組成物は０．０５％から１２％、１％から１０％、５％から１０％、６％から８％（ｗ／ｗ）の４－ＯＨＴを含んでもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、０．０１％から１５％（ｗ／ｗ）のエンドキシフェンを含んでもよい。いくつかの好ましい実施形態では、組成物は、０．０５％から１２％、１％から１０％、５％から１０％、６％から８％（ｗ／ｗ）のエンドキシフェンを含んでもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、０．０１％から１５％（ｗ／ｗ）のデスメチルタモキシフェンを含んでもよい。いくつかの好ましい実施形態では、組成物は、０．０５％から１２％、１％から１０％、５％から１０％、６％から８％（ｗ／ｗ）のデスメチルタモキシフェンを含んでもよい。他の実施形態では、本発明の組成物は、０．０１％、０．０５％、０．０１％、０．２％、０．３％、０．４％、０．５％、０．６％、０．７％、０．８％、０．９％、１％、１．５％、２％、２．５％または３％のＳＥＲＤを含んでもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、０．０１％から１５％（ｗ／ｗ）のＳＥＲＤまたはその薬学的に許容可能な塩を含んでもよ

い。いくつかの好ましい実施形態では、組成物は、０．０５％から１２％、１％から１０％、５％から１０％、６％から８％（ｗ／ｗ）のＳＥＲＤまたはその薬学的に許容可能な塩を含んでもよい。いくつかの実施形態では、組成物は０．０１％から１５％（ｗ／ｗ）のフルベストラントまたはその薬学的に許容可能な塩を含んでもよい。いくつかの好ましい実施形態では、組成物は、０．０５％から１２％、１％から１０％、５％から１０％、６％から８％（ｗ／ｗ）のフルベストラントを含んでもよい。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、組成物は、０．０１％から１５％（ｗ／ｗ）のＡＩまたはその薬学的に許容可能な塩を含んでもよい。さらに他の実施形態では、本発明の組成物は、０．０１％、０．０５％、０．０１％、０．２％、０．３％、０．４％、０．５％、０．６％、０．７％、０．８％、０．９％、１％、１．５％、２％、２．５％、または３％のＡＩを含んでもよい。いくつかの実施形態では、典型的には、組成物は、０．０１％から１５％（ｗ／ｗ）のＡＩを含んでもよい。いくつかの好ましい実施形態では、医薬組成物は、０．０５％から１２％、１％から１０％、５％から１０％、６％から８％（ｗ／ｗ）のＡＩを含んでもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、アナストロゾール、エキセメスタンおよびレトロゾールからなる群から選択される０．０１％から１５％（ｗ／ｗ）のＡＩを含んでもよい。いくつかの好ましい実施形態では、医薬組成物は、０．０５％から１２％、１％から１０％、５％から１０％、６％から８％（ｗ／ｗ）のアナストロゾールを含んでもよい。いくつかの実施形態では、組成物は０．０１％から１５％（ｗ／ｗ）のレトロゾールを含んでもよい。いくつかの好ましい実施形態では、医薬組成物は、０．０５％から１２％、１％から１０％、５％から１０％、６％から８％（ｗ／ｗ）のレトロゾールを含んでもよい。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、製剤は、投与単位あたり０．１ｍｇから５００ｍｇのシス－タモキシフェンまたはその同等物を被験体に送達する。本発明の別の実施形態では、製剤は、投与単位あたり５ｍｇから１５０ｍｇのシス－タモキシフェンまたはその同等物を被験体に送達する。さらに別の実施形態では、製剤は、投与単位あたり２５ｍｇから１００ｍｇのシス－タモキシフェンまたはその同等物を被験体に送達する。本発明の別の実施形態では、製剤は、投与単位あたり５０ｍｇから１００ｍｇのシス－タモキシフェンまたはその同等物を被験体に送達する。さらに別の実施形態では、製剤は、投与単位あたり１００ｍｇのシス－タモキシフェンまたはその同等物を被験体に送達する。したがって、例えば、シス－タモキシフェンカプセル、カプレット、錠剤、ゲルまたは溶液、軟膏、クリームまたはパッチは、１日当たり０．０１ｍｇ、０．０５ｍｇ、０．１ｍｇ、０．５ｍｇ、１ｍｇ、２ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、５０ｍｇ、７５ｍｇまたは１００ｍｇのシス－タモキシフェンを送達することができる。別の非限定的な例として、経口シス－タモキシフェンカプセル、カプレットまたは錠剤は、投与単位当たり０．１ｍｇ、０．２ｍｇ、０．５ｍｇ、１ｍｇ、２ｍｇまたは５ｍｇのアナストロゾールを送達することができる。

【０１１５】

一実施形態では、本発明の製剤は、投与単位あたり０．１ｍｇから５００ｍｇの４－ＯＨＴまたはその同等物を被験体に送達する。本発明の別の実施形態では、製剤は、投与単位あたり５ｍｇから１５０ｍｇの４－ＯＨＴまたはその同等物を被験体に送達する。さらに別の実施形態では、製剤は、投与単位あたり２５ｍｇから１００ｍｇの４－ＯＨＴまたはその同等物を被験体に送達する。本発明の別の実施形態では、製剤は、投与単位あたり５０ｍｇから１００ｍｇの４－ＯＨＴまたはその同等物を被験体に送達する。さらに別の実施形態では、製剤は、投与単位あたり１００ｍｇの４－ＯＨＴまたはその同等物を被験体に送達する。したがって、例えば、４－ＯＨＴカプセル、カプレット、錠剤、ゲルまたは溶液、軟膏、クリームまたはパッチは、１日当たり０．０１ｍｇ、０．０５ｍｇ、０．１ｍｇ、０．５ｍｇ、１ｍｇ、２ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、５０ｍｇ、７５ｍｇまたは１００ｍｇの４－ＯＨＴを送達することができる。別の非限定的な例と

して、経口４－ＯＨＴカプセル、カプレットまたは錠剤は、投与単位当たり０．１ｍｇ、０．２ｍｇ、０．５ｍｇ、１ｍｇ、２ｍｇまたは５ｍｇの４－ＯＨＴを送達することができる。

【０１１６】

一実施形態では、本発明の製剤は、投与単位あたり０．１ｍｇから５００ｍｇのデスメチルタモキシフェンまたはその同等物を被験体に送達する。本発明の別の実施形態では、製剤は、投与単位あたり５ｍｇから１５０ｍｇのデスメチルタモキシフェンまたはその同等物を被験体に送達する。さらに別の実施形態では、製剤は、投与単位あたり２５ｍｇから１００ｍｇのデスメチルタモキシフェンまたはその同等物を被験体に送達する。本発明の別の実施形態では、製剤は、投与単位あたり５０ｍｇから１００ｍｇのデスメチルタモキシフェンまたはその同等物を被験体に送達する。さらに別の実施形態では、製剤は、投与単位あたり１００ｍｇのデスメチルタモキシフェンまたはその同等物を被験体に送達する。したがって、例えば、デスメチルタモキシフェンカプセル、カプレット、錠剤、ゲルまたは溶液、軟膏、クリームまたはパッチは、１日当たり０．０１ｍｇ、０．０５ｍｇ、０．１ｍｇ、０．５ｍｇ、１ｍｇ、２ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、５０ｍｇ、７５ｍｇまたは１００ｍｇの４－ＯＨＴを送達することができる。別の非限定的な例として、経口デスメチルタモキシフェンカプセル、カプレットまたは錠剤は、投与単位当たり０．１ｍｇ、０．２ｍｇ、０．５ｍｇ、１ｍｇ、２ｍｇまたは５ｍｇのデスメチルタモキシフェンを送達することができる。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、製剤は、投与単位あたり０．１ｍｇから５００ｍｇのエンドキシフェンまたはその同等物を被験体に送達する。本発明のいくつかの実施形態では、製剤は、投与単位あたり５ｍｇから１５０ｍｇのエンドキシフェンまたはその同等物を被験体に送達する。いくつかの好ましい実施形態では、製剤は、１日当たり０．０１ｍｇ、０．１ｍｇ、０．２ｍｇ、０．５ｍｇ、１ｍｇ、１．５ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、または５０ｍｇを送達する。特に好ましい実施形態では、製剤は１日当たり０．２ｍｇ、０．５ｍｇまたは１ｍｇの用量を送達する。したがって、例えば、エンドキシフェンカプセル、カプレット、錠剤、水アルコールゲルまたは溶液、軟膏、クリームまたはパッチは、１日あたり０．０１ｍｇ、０．１ｍｇ、０．２５ｍｇ、０．５ｍｇ、１ｍｇ、２ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、５０ｍｇ、７５ｍｇまたは１００ｍｇのエンドキシフェンを送達することができる。別の非限定的な例として、経口エンドキシフェンカプセル、カプレットまたは錠剤は、投与単位あたり０．１ｍｇ、０．２ｍｇ、０．５ｍｇ、１ｍｇ、２ｍｇまたは５ｍｇのエンドキシフェンを送達することができる。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、製剤は、投与単位あたり０．１ｍｇから４５ｍｇのフルベストラントまたはその同等物を被験体に送達する。別の実施形態では、製剤は、投与単位あたり５ｍｇから４５ｍｇのフルベストラントまたはその同等物を被験体に送達する。さらに別の実施形態では、製剤は、投与単位当たり１０ｍｇから４０ｍｇのフルベストラントまたはその同等物を被験体に送達する。別の実施形態では、製剤は、投与単位当たり２０ｍｇから３０ｍｇのフルベストラントまたはその同等物を被験体に送達する。さらに別の実施形態では、製剤は、投与単位当たり１００ｍｇのフルベストラントまたはその同等物を被験体に送達する。したがって、例えば、フルベストラントカプセル、カプレット、錠剤、水アルコールゲルまたは溶液、軟膏、クリームまたはパッチは、１日あたり１ｍｇ、２ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、または４５ｍｇのフルベストラントを含むことができる。別の非限定的な例として、経口フルベストラントカプセル、カプレットまたは錠剤は、投与単位あたり０．１ｍｇ、０．２ｍｇ、０．５ｍｇ、１ｍｇ、２ｍｇまたは５ｍｇのアナストロゾールを送達することができる。

【０１１９】

一実施形態では、製剤は、投与単位あたり０．１ｍｇから２５０ｍｇのアナストロゾール

またはその同等物を被験体に送達する。別の実施形態では、製剤は、投与単位あたり５ｍｇから１５０ｍｇのアナストロゾールまたはその同等物を被験体に送達する。さらに別の実施形態では、製剤は、投与単位当たり２５ｍｇから１００ｍｇのアナストロゾールまたはその同等物を被験体に送達する。別の実施形態では、製剤は、投与単位当たり５０ｍｇから１００ｍｇのアナストロゾールまたはその同等物を被験体に送達する。さらに別の実施
形態では、製剤は、投与単位当たり１００ｍｇのアナストロゾールまたはその同等物を被験体に送達する。したがって、例えば、アナストロゾールカプセル、カプレット、錠剤、水アルコールゲルまたは溶液、軟膏、クリームまたはパッチは、１日あたり１ｍｇ、２ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、５０ｍｇ、７５ｍｇ、または１００ｍｇのアナストロゾールを送達することができる。別の非限定的な例として、経口フルベストラントカプセル、カプレットまたは錠剤は、投与単位あたり０．１ｍｇ、０．２ｍｇ、０．５ｍｇ、１ｍｇ、２ｍｇまたは５ｍｇのアナストロゾールを送達することができる。

【０１２０】

より少量での薬物の局所送達を可能にするために、本明細書に記載の医薬組成物は、本明細書に開示される濃度の２倍、３倍、４倍または５倍など、より高濃度の少なくとも１つの治療薬で製剤され得るということが本発明の範囲内にあることを、当業者であれば認識するであろう。

Ｂ．脂肪酸混合物

【０１２１】

典型的には、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物は、本明細書に開示される組成物の１０重量％から９０重量％の範囲にある。好ましい実施形態では、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物は、医薬組成物の２０％から８０％、３０％から７５％、４０％から７０％、５０％から６５％、５５％から６０％の範囲にある。いくつかの好ましい実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む３０％、４０％、５０％、６０％、７０％または８０％（ｗ／ｗ）の脂肪酸混合物を含む。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、本質的に、脂肪酸混合物中の全ての脂肪酸はオメガ－３脂肪酸を含み、例えば９８％、９９％、９９．５％、および９９．９９％より多く含んでいる。他の実施形態では、脂肪酸混合物は、５０％から９５％、６０％から８５％、および６５％から７５％のオメガ－３脂肪酸を含む。好ましい実施形態では、脂肪酸混合物は７５％のオメガ－３脂肪酸を含む。いくつかの他の実施形態では、脂肪酸混合物は、４００ｍｇから６００ｍｇの少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む。

【０１２３】

さらに他の実施形態では、脂肪酸混合物は、複数のオメガ－３脂肪酸を含む。非限定的な例として、脂肪酸混合物は、エイコサペンタエン酸（ＥＰＡ）およびドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）の混合物を含んでもよい。脂肪酸混合物中のＥＰＡおよびＤＨＡは、任意の適切な比率で存在し得る。一例として、限定されないが、脂肪酸混合物は、１：１０から１０：１の範囲のＥＰＡ：ＤＨＡ重量比で存在するＥＰＡおよびＤＨＡを含んでもよい。いくつかの実施形態では、ＥＰＡ：ＤＨＡ重量比は１：１０から１０：１、１：９から９：１、１：８から８：１、１：７から７：１、１：６から６：１、１：５から５：１、１：４から４：１、１：３から３：１、１：２から２：１、１：１から２：１または２：５から３：５の範囲内である。

【０１２４】

好ましい実施形態では、脂肪酸混合物のＥＰＡ：ＤＨＡ重量比は２：５から３：５の範囲内である。別の実施形態では、脂肪酸混合物のＥＰＡ：ＤＨＡ重量比は、１：２から２：１の範囲内である。さらに別の実施形態では、脂肪酸混合物のＥＰＡ：ＤＨＡ重量比は１：１から２：１の範囲内である。

【０１２５】

少なくとも１つの実施形態では、ＥＰＡは、ＤＨＡよりも高い濃度で脂肪酸混合物中に存在する。別の実施形態では、ＤＨＡは、ＥＰＡよりも高い濃度で脂肪酸混合物中に存在する。さらに別の実施形態では、脂肪酸混合物は９５％より多くＥＰＡを含む。さらに別の実施形態では、脂肪酸混合物は、２０％から７０％のＥＰＡを含む。一実施形態では、脂肪酸混合物は９５％より多くＤＨＡを含む。別の実施形態では、脂肪酸混合物は２０％から７０％のＤＨＡを含む。

【０１２６】

さらなる実施形態では、脂肪酸混合物は、５０ｍｇ／ｇから８０ｍｇ／ｇのＥＰＡトリグリセリドまたはリン脂質、および４００ｍｇ／ｇから６００ｍｇ／ｇのＤＨＡトリグリセリドまたはリン脂質を含む。さらに、脂肪酸混合物は８５０ｍｇ／ｇから９５０ｍｇ／ｇのオメガ－３脂肪酸を含む。

【０１２７】

別の態様では、脂肪酸混合物は脂肪酸油混合物である。本発明に係る脂肪酸油混合物は、動物性油、非動物性油、またはそれらの組み合わせに由来してもよい。いくつかの実施形態では、脂肪酸油混合物は、海産油、植物系油、藻類油、微生物油、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも１つの油に由来する。海産油には、例えば、魚油、オキアミ油、および魚由来の脂質医薬組成物が含まれる。好ましい実施形態では、海産油は魚油である。より好ましくは、海産油は精製魚油である。植物系油には、例えば、亜麻仁油、キャノーラ油、マスタード種子油、および大豆油が含まれる。いくつかの好ましい実施形態では、魚油は、イワシ油、マグロ油またはタラ油である。

【０１２８】

少なくとも１つの実施形態では、脂肪酸油混合物は、９００ｍｇ／ｇの全量のオメガ－３脂肪酸トリグリセリドまたはリン脂質を含む。

【０１２９】

本発明に適した脂肪酸油混合物は、さまざまな供給源、例えば、ＣｒｏｄａＩｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌＰＬＣ、Ｙｏｒｋｓｈｉｒｅ、Ｅｎｇｌａｎｄ、ＰｒｏｎｏｖａＢｉｏＰｈａｒｍａＮｏｒｇｅＡＳ、ＯｃｅａｎＮｕｔｒｉｔｉｏｎ、Ｃａｎａｄａ、Ｌｏｎｚａ、Ａｋｅｒ、Ｍａｒｔｅｋ、Ｎｅｐｔｕｎｅ、Ｍｏｌｌｅｒｓ、Ｓｅｖｅｎ Ｓｅａｓ、Ｖｅｓｔｅｒａｌｅｎｓ、Ａｍａｒｉｎ、ＯｍｔｈｅｒａＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓなどから市販されている。本発明に適した市販の脂肪酸油混合物の例は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含み、非限定的な例としては、Ｉｎｃｒｏｍｅｇ（商標）オメガ－３海産油の濃縮物、例えばＩｎｃｒｏｍｅｇａ（登録商標）Ｅ１０７０、ＴＧ７０１０ＳＲ、Ｅ７０１０ＳＲ、ＴＧ６０１５、ＥＰＡ５００ＴＧＳＲ、Ｅ４００２００ＳＲ、Ｅ４０１０、ＤＨＡ７００ＴＧＳＲ、ＤＨＡ７００ＥＳＲ、ＤＨＡ５００ＴＧＳＲ、ＴＧ３３２２ＳＲ、ＤＨＡ７００ＥＳＲ、ＤＨＡ５００ＴＧＳＲ、ＴＧ３３２２ＳＲ、Ｅ３３２２ＳＲ、ＴＧ３３２２、Ｅ３３２２、およびＴｒｉｏＴＧ／ＥＥ（Ｃｒｏｄａ）、ＥＰＡＸ６０００ＦＡ、ＥＰＡＸ５０００ＴＧ、ＥＰＡＸ４５１０ＴＧ、ＥＰＡＸ２０５０ＴＧ、ＥＰＡＸ７０１０ＥＥ、ＥＰＡＸ５５００ＥＥ、ＥＰＡＸ５５００ＴＧ、ＥＰＡＸ５０００ＥＥ、ＥＰＡＸ５０００ＴＧ、ＥＰＡＸ６０００ＥＥ、ＥＰＡＸ６０００ＴＧ、ＥＰＡＸ６５００ＦＡ、ＥＰＡＸ６５００ＥＥ、ＥＰＡＸ６５００ＴＧ、ＥＰＡＸ４５１０ＴＧ、ＥＰＡＸ２０５０ＴＧ、ＥＰＡＸ７０１０ＴＧ、ＥＰＡＸ７０１０ＥＥ、ＥＰＡＸ６０１５ＴＧ／ＥＥ、ＥＰＡＸ４０２０ＴＧ、およびＥＰＡＸ４０２０ＥＥ；ＭＥＧ－３（登録商標）ＥＰＡ／ＤＨＡ魚油濃縮物（ＯｃｅａｎＮｕｔｒｉｔｉｏｎ）、ＤＨＡＦＮＯ“機能性栄養油（ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ ｎｕｔｒｉｔｉｏｎ ｏｉｌ）”、ＤＨＡＣＬ“透明液体（Ｃｌｅａｒ Ｌｉｑｕｉｄ）”（Ｌｏｎｚａ）、Ｓｕｐｅｒｂａ（商標）ＫｒｉｌｌＯｉｌ（Ａｋｅｒ）、ＤＨＡ（Ｍａｒｔｅｋ）を含むオメガ－３製品、Ｎｅｐｔｕｎｅｋｒｉｌｌｏｉｌ（Ｎｅｐｔｕｎｅ）、タラ肝油製品および抗逆流性魚油濃縮物（ａｎｔｉ－ｒｅｆｌｕｘ ｆｉｓｈ ｏｉｌ ｃｏｎｃｅｎｔｒａｔｅ）（ＴＧ）（Ｍｏｌｌｅｒｓ）、Ｌｙｓｉ Ｏｍｅｇａ－３魚油、ＳｅｖｅｎＳｅａｓＴｒｉｏｍｅｇａ（登録商標）タラ肝油ブレンド（ＳｅｖｅｎＳｅａｓ）などである。

【０１３０】
いくつかの実施形態では、医薬組成物は、脂肪酸油混合物１グラム当たり５０ｍｇから８００ｍｇのＥＰＡを被験体に送達する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は６０ｍｇ／ｇから５００ｍｇ／ｇのＥＰＡを送達する。他の実施形態では、医薬組成物は５０ｍｇ／ｇから１５０ｍｇ／ｇのＥＰＡを送達する。好ましい実施形態では、医薬組成物は、毎日３００ｍｇ／ｇから６００ｍｇ／ｇのＥＰＡを被験体に送達する。
【０１３１】
さらに他の実施形態では、医薬組成物は、５０ｍｇ／ｇから８００ｍｇ／ｇのＤＨＡを送達する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、６０ｍｇ／ｇから５００ｍｇ／ｇのＤＨＡを送達する。他の実施形態では、医薬組成物は、５０から１５０ｍｇ／ｇのＤＨＡを送達する。好ましい実施形態では、医薬組成物は、１日あたり、または毎日、６５０ｍｇ／ｇから８００ｍｇ／ｇのＤＨＡを被験体に送達する。好ましい実施形態では、医薬組成物は、毎日３００ｍｇ／ｇから４００ｍｇ／ｇのＤＨＡを被験体に送達する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、２００ｍｇから１０００ｍｇ／ｇのオメガ－３脂肪酸を送達する。好ましい実施形態では、医薬組成物は６００ｍｇ／ｇから９００ｍｇ／ｇのオメガ－３脂肪酸を送達する。より好ましい実施形態では、医薬組成物は７５０ｍｇ／ｇから９００ｍｇ／ｇのオメガ－３脂肪酸を送達する。
【０１３２】
さらに他の実施形態では、医薬組成物は、毎日の投与として、０．５ｇから８ｇの脂肪酸混合物を被験体に送達する。さらに他の実施形態では、医薬組成物は、1日に投与される０．７５ｇから６ｇ、１ｇから４ｇ、１ｇから３ｇ、または１ｇから２．５ｇの脂肪酸油混合物を被験体に送達する。好ましい実施形態では、製剤は、1日に投与される０．５ｇから１ｇの脂肪酸油混合物を被験体に送達する。
Ｃ．ビタミンＤ化合物
【０１３３】
典型的には、少なくとも１つのビタミンＤ化合物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物中に溶解、分散または懸濁される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのビタミンＤ化合物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物中に部分的にまたは全体的に溶解されてもよい。他の実施形態では、少なくとも１つのビタミンＤ化合物は、脂肪酸混合物中にコロイドを形成してもよい。一実施形態では、少なくとも１つのビタミンＤ化合物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物にカプセル化された予め形成された固体剤形である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのビタミンＤ化合物は、薬学的に許容可能な担体中に溶解されてもよい。一態様では、少なくとも１つのビタミンＤ化合物は、薬学的に許容可能な量で存在する。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのビタミンＤ化合物は、コレカルシフェロール、エルゴカルシフェロール、２５－ヒドロキシビタミンＤ３、２５－ヒドロキシビタミンＤ２、２５－ヒドロキシビタミンＤ４、２５－ヒドロキシビタミンＤ５、２５－ヒドロキシビタミンＤ７、１－アルファ－２５－ヒドロキシビタミンＤ３、１－アルファ－２５－ヒドロキシビタミンＤ２、１－アルファ－２５－ヒドロキシビタミンＤ４、およびビタミンＤアナログからなる群から選択される。一実施形態では、ビタミンＤ化合物は、１つ以上のヒドロキシル形態、例えば、２５－ヒドロキシビタミンＤ３および２５－ヒドロキシビタミンＤ２の組み合わせを含む。好ましい態様では、少なくとも１つのビタミンＤ化合物はコレカルシフェロールである。
【０１３４】
少なくとも１つのビタミンＤ化合物の１日の用量は、１０から６０００インターナショナルユニット（ＩＵ）の範囲であってもよい。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、毎日の投与で１００ＩＵから８００ＩＵ、４００ＩＵから６０００ＩＵ、１０００ＩＵから４０００ＩＵ、または２０００ＩＵから４０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物を被験体に送達する。いくつかの好ましい実施形態では、医薬組成物は、６００ＩＵから８００ＩＵの範囲の１日の用量を被験体に送達する。いくつかの特に好ましい実施形態

では、医薬組成物は、１０ＩＵから４００ＩＵの範囲のコレカルシフェロールの１日の用量を被験体に送達する。

【０１３５】

いくつかの他の実施形態では、医薬組成物は、毎日の投与で１５μｇから１５０μｇの少なくとも１つのビタミンＤ化合物を被験体に送達する。好ましい実施形態では、医薬組成物は、毎日１０μｇ、１５μｇ、２０μｇ、２５μｇまたは３０μｇの少なくとも１つのビタミンＤ化合物を送達する。特に好ましい実施形態では、医薬組成物は１日あたり１５μｇのコレカルシフェロールを送達する。局所送達に特に適しているいくつかの実施形態では、医薬組成物は、少なくとも１つのビタミンＤ化合物の１μｇから５μｇの範囲の１日の用量を被験体に送達する。いくつかの好ましい実施形態では、医薬組成物は、５μｇのコレカルシフェロールの１日の用量を被験体に送達する。

Ｄ．賦形剤

【０１３６】

本発明に有用な賦形剤には、限定されないが、ビヒクル、溶媒、共溶媒、ポリマー、コポリマー、浸透促進剤、ゲル化剤、ポリマー、コポリマー、安定剤、中和剤、湿潤剤、界面活性剤、接着剤、粘着付与剤、架橋剤、充填剤、薄膜形成剤、消泡剤、強化剤、可塑剤、保湿剤、皮膚軟化剤、抗酸化剤、抗菌剤、防腐剤、またはそれらの組み合わせを含む。当業者であれば、本明細書に開示される組成物が、所望の医薬製剤または調製物に適切な任意の組み合わせで、本明細書に開示される１以上の賦形剤の１つ以上を含んでもよいと、認識するであろう。

ｉ．ビヒクル

【０１３７】

本発明の目的に適したビヒクルは、親油性、親水性または混合ビヒクルであってもよい。いくつかの好ましい実施形態では、組成物は、医薬組成物の１０重量％から９０重量％のビヒクルを含んでもよい。いくつかの実施形態では、ビヒクルは水性ビヒクルまたは非水性ビヒクルであり、例えばアルコール性ビヒクルまたは油性ビヒクルまたはそれらの組み合わせである。少なくとも１つの好ましい実施形態では、ビヒクルは、少なくとも１つの治療薬を溶解することができるアルコール性ビヒクルである。アルコール性ビヒクルの沸点は、好ましくは、皮膚との接触時に急速に蒸発するように、大気圧下で１００℃未満である。好ましいアルコール性ビヒクルは、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブチルアルコール、エチレン、グリコール、およびプロピレングリコールなどのC_1－C_4アルコールなどの低級アルコールなどの水混和性アルコールである。オレイルアルコールおよびラウリルアルコールなどの脂肪族アルコールなどのアルコールビヒクルがより好ましい。アルコール性ビヒクルの量は、医薬組成物の３０重量％から９９．９９重量％の範囲にある。いくつかの実施形態では、アルコール性ビヒクルは、医薬組成物の３５重量％から９８重量％、４０重量％から９０重量％、４０重量％から８５重量％、４５重量％から８０重量％、および５０重量％から７５重量％の範囲にある。

【０１３８】

製剤はまた、親水性分子の可溶化を可能にし、製剤のｐＨを調節するための水性ビヒクルを含んでもよい。経皮送達のために使用される場合、そのような水性ビヒクルはまた、皮膚に潤いを与える。水性ビヒクルには、水と、リン酸緩衝溶液（ＰＢＳ）およびトリス緩衝溶液（ＴＢＳ）を含む、アルカリ化溶液および緩衝溶液が含まれる。いくつかの実施形態では、水性ビヒクルは、０．１重量％から６０重量％の範囲にある。好ましい実施形態では、水性ビヒクルは、１５％から４５％、２０％から４０％、および２５％から３５％の範囲にある。好ましい水性ビヒクルはＰＢＳである。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、液体ビヒクルは、動物性油、野菜油、長鎖脂肪酸のエステルなどの親油性化合物、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも１つの油性成分を含む油性ビヒクルである。いくつかの好ましい実施形態では、油性ビヒクルは魚油である。いくつかの実施形態では、水性ビヒクルは、０．１重量％から９５重量％

の範囲である。好ましい実施形態では、油性ビヒクルは、１５％から４５％、２０％から４０％、および２５％から３５％の範囲である。他の実施形態では、混合ビヒクルは、アルコール性ビヒクル：油性ビヒクルが１０：９０、２５：７５、４０：６０、５０：５０、６０：４０、７５：２５、９０：１０（ｗ／ｗ）の比率の範囲で、アルコール性ビヒクルおよび油性ビヒクルを含んでもよい。好ましい実施形態では、ビヒクルは、混合ビヒクルであり、アルコール性ビヒクルと水性ビヒクルとの比は１：１（ｗ／ｗ）である。

ｉｉ．溶媒

【０１４０】

ビヒクル中の適切な溶媒には、限定されないが、アルコール、アセトン、ＤＭＳＯ、ポリエチレングリコール、脂肪酸および脂肪族アルコールおよびそれらの誘導体、ヒドロキシル酸、ピロリドン、尿素、野菜油、魚油などの動物油、エッセンシャルオイルなど、またはその混合物などの有機溶媒、および、水混和性アルコール、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、水混和性エーテル、例えばテトラヒドロフラン、水混和性ニトリル、例えばアクリロニトリル、アセトンまたはメチルエチルケトンなどの水混和性ケトン、ジメチルアセトアミドなどのアミド、プロピレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコール４００、グリコフロル、（テトラグリコール）など、またはそれらの混合物などの水混和性溶媒が含まれる。本発明に有用な水混和性溶媒は、グリセリン、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、またはそれらの混合物である。有用なさらなる溶媒には、ジグリコールモノエチルエーテル；アルキレングリコール、例えばプロピレングリコール；ジメチルイソソルビド；および脱水アルコールが含まれる。好ましい実施形態では、溶媒は無水アルコールなどの脱水アルコールである。溶媒の濃度もまた調節することができる。例えば、いくつかの実施形態では、製剤は、１％未満または１％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％または９０％ｗ／ｗの溶媒を含む。あるいは、溶媒は１％から７０％ｗ／ｗの範囲でありうる。溶媒は、典型的には、薬物を溶解する能力によって選択される。当業者は、ＡＰＩに応じて適切な溶媒を決定できるであろう。好ましい実施形態では、溶媒は無水アルコールなどの脱水アルコールである。より好ましい実施形態では、溶媒は、タラ油、イワシ油およびマグロ油などの魚油である。他の好ましい態様では、溶媒はエーテルである。当業者は、１つを超える溶媒を本明細書に記載の剤形の調製に使用し得ることを理解するであろう。

ｉｉｉ．共溶媒

【０１４１】

共溶媒は、少なくとも１つの治療薬の溶解度を高めるために添加されてもよい。共溶媒は、局所用調製物に対して特に望ましく、アルコール性ビヒクルが、皮膚への適用後、アルコールが蒸発した後に少なくとも１つの治療薬を溶液中に維持するために、使用される。１３０℃から３５０℃の範囲の沸点を有する共溶媒が好ましく、１５０℃から２００℃の範囲のものがさらに好ましい。使用に適した共溶媒は当該技術分野において公知であり、ポリオールおよびポリグリコールが含まれる。共溶媒は、医薬組成物の０．０１％から１０％、好ましくは１％から８％、より好ましくは２％から６％、さらにより好ましくは３％から５％ｗ／ｗの範囲の量で医薬組成物中に存在してもよい。

ｉｖ．可塑剤

【０１４２】

可塑剤は、カプセル、カプレットまたは錠剤のシェルなどの経口剤形、または経皮パッチ層の柔軟性または可撓性を制御するために加えてもよく、したがって、経口剤形および経皮パッチ層のコーティングのｐＨ感受性材料の機械的特性を改善しうる。適切な可塑剤には、限定されないが、石油（例えばパラフィン系プロセスオイル、ナフテン系プロセスオイル、および芳香族プロセスオイル）、スクワレン、スクワラン、植物油（例えば、オリーブ油、椿油、ヒマシ油、トール油、およびピーナッツ油）、シリコーン油、二塩基酸エステル（例えば、ジブチルフタレート、およびジオクチルフタレート）、液体ゴム（例えば、ポリブテンおよび液体イソプレンゴム）、液体脂肪酸エステル（例えば、ミリスチン

酸イソプロピルＩＳＭ）、ヘキシルラウレート、セバシン酸ジエチル、およびセバシン酸ジイソプロピル、クエン酸トリエチル、トリアセチン、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、フタレート、ソルビトール、サリチル酸グリコール、クロタミントン、およびグリセリンまたはそれらの混合物が含まれる。

【０１４３】

一実施形態では、少なくとも１つの可塑剤は、ソルビトールまたはグリセロールである。可塑剤の量は、医薬調製物の化学組成に応じて変わりうる。少なくとも１つのコーティングおよび化学組成および、カプセル、および／またはカプレットおよび／または錠剤のサイズ。いくつかの実施形態では、例えば、可塑剤の量は、少なくとも１つのコーティングの１０重量％から６０重量％の範囲内であり、例えば１０重量％から５０重量％、２０重量％から４０重量％、３０重量％から３５重量％の範囲である。他の実施形態では、可塑剤のポリマーに対する比率は、１０％から５０％、２０％から４０％、３０％から３５％の範囲である。

ｖ．浸透促進剤

【０１４４】

医薬組成物はまた、皮膚への活性剤の浸透を促進するための化合物、すなわち「透過促進剤」または「浸透促進剤」を含んでもよい。適切な浸透促進剤には、局所的、経皮的および／または経粘膜的な薬物送達に関連して一般的に有用なものが含まれる。適切な浸透促進剤の例には、次のものが含まれる。すなわち、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、デシルメチルスルホキシドなどのスルホキシド；ジエチレングリコールモノエチルエーテル、およびジエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル；ラウリル酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、ポロキサマー２３１、ポロキサマー８２、ポロキサマー１８４、Ｔｗｅｅｎ－２０、Ｔｗｅｅｎ－４０、Ｔｗｅｅｎ－６０、Ｔｗｅｅｎ－８０、およびレシチンなどの界面活性剤；Ｃ６－Ｃ２０脂肪酸、ラウリン酸、イソステアリン酸、オクタン酸、オレイン酸、吉草酸などの脂肪酸；エタノール、イソプロパノールなどのアルコール、オレイルアルコール、ラウリルアルコールなどの脂肪族アルコール；ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、プロピオン酸メチル、ステアリン酸ブチル、およびラウリン酸メチル、およびオレイン酸エチルなどの脂肪酸エステル；ジイソプロピルアジペートなどのＣ６－Ｃ２２二酸のジ（低級）アルキルエステル；トランスクトール、（ジエチレングリコールモノエチルエーテル）、プロピレングリコール、エチレングリコール、グリセロール、ブタンジオール、ポリエチレングリコールおよびポリエチレングリコールモノラウレート（ＰＥＧＭＬ；米国特許第４，５６８，３４３号参照）などのポリオールおよびそのエステル；長鎖アルケン（Ｃ７からＣ１６）などのアルケン、およびアミドおよび他の窒素化合物、例えば尿素、ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、２－ピロリドン、１－メチル－２－ピロリドン、エタノールアミン、ジエタノールアミンおよびトリエタノールアミン、メントール、Ｎ－メチルピロリドンなどのピロリドンおよび１－ドデシルアゼパン－２－オンなどのアゾン、２－ノニル－１，３－ジオキソラン（ＳＥＰＡ００９）、ソルビタンモノラウレート（Ｓｐａｎ２０）、およびドデシル－２－ジメチルアミノプロパノアート（ＤＤＡＩＰ）、オイゲノールなどのテルペン、シクロデキストリンであり、０．１％から１０％、通常は２．５％から７．５％、より一般的には５％のｗ／ｗ濃度で提供されてもよい。任意の適切な比率での２つ以上の促進剤の混合物もまた使用され得る。

ｖｉ．ゲル化剤

【０１４５】

別の態様では、ゲル化剤は親油性または親水性であってもよい。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのゲル化剤は、ポリアクリル酸（ＣＡＲＢＯＰＯＬ．（登録商標） Ｂ．Ｆ．Ｇｏｏｄｒｉｃｈ Ｓｐｅｃｉａｌｔｙ Ｐｏｌｙｍｅｒｓ ａｎｄ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ Ｄｉｖ．ｏｆ Ｃｌｅｖｅｌａｎｄ、Ｏｈｉｏ）、カルボキシポリメチレン、カルボキシメチルセルロースなどからなる群から選択され、ＣＡＲＢＯＰＯＬ．（登録商

標）、ポリマーの誘導体、例えばＣａｒｂｏｐｏｌ．（登録商標） Ｕｌｔｒｅｚ １０、Ｃａｒｂｏｐｏｌ（登録商標） ９４０、ＣａｒｂｏｐｏＬ（登録商標） ９４１、ＣａｒｂｏｐｏＬ（登録商標） ９５４、Ｃａｒｂｏｐｏｌ（登録商標） ９８０、ＣａｒｂｏｐｏＬ（登録商標） ９８１、ＣａｒｂｏｐｏＬ（登録商標） ＥＴＤ ２００１、ＣａｒｂｏｐｏＬ（登録商標） ＥＺ－２およびＣａｒｂｏｐｏＬ（登録商標） ＥＺ－３、カルボキシビニルポリマー（カルボマー）、ポロキサマー、ポロキサミン、キトサン、デキストラン、ペクチン、天然ガム、Ｐｅｍｕｌｅｎ．（登録商標）、ポリマー乳化剤、およびＮｏｖｅｏｎ．（登録商標）、ポリカルボフィル、アクリレート／アルキルアクリレートコポリマーなどのアクリル酸コポリマー、ポリアクリルアミド、セルロース誘導体、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、およびカルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）、ベントン（ｂｅｎｔｏｎｅ）、ステアリン酸アルミニウムおよび疎水性シリカなどの脂肪酸金属塩、またはエチルセルロース、およびポリエチレン、が含まれる。さらなる増粘剤、促進剤およびアジュバントは、一般に、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ、Ｍｅａｄｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．, Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａ／Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｆｏｒｍｕｌａｒｙで見ることができる。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのゲル化剤はＨＰＭＣである。他の実施形態では、少なくとも１つのゲル化剤はＣＭＣである。さらに他の実施形態では、少なくとも１つのゲル化剤はＣａｒｂｏｐｏｌである。

【０１４６】

親水性ゲル化剤には、ポリアクリル酸（カルボマー）、ヒドロキシプロピルセルロースなどの多糖類、天然ガムおよび粘土が含まれ、親油性ゲル化剤としては、代表例は改質粘土である。

【０１４７】

ゲル化剤の濃度は、ゲルの粘度を変化させるために調節することができる。例えば、いくつかの実施形態では、製剤は、１％未満、２％未満、３％未満、４％未満、５％未満のゲル化剤を含む。あるいは、ゲル化剤は、医薬組成物の０．１％から８０％ｗ／ｗの範囲でありうる。

ｖｉｉ．界面活性剤

【０１４８】

いくつかの実施形態では、界面活性剤は、親水性界面活性剤または親油性界面活性剤または両方の組み合わせであってもよい。界面活性剤の好適な例は上記に記載されている。使用してもよい市販の親水性界面活性剤は、ＣｒｅｍａｐｈｏｒまたはＥｔｏｃａｓの商品名で供給され、限定されないが、Ｃｒｅｍａｐｈｏｒ ＥＬおよびＲＨ ４０およびＥｔｏｃａｓ ３５および４０、Ｃｒｅｍａｐｈｏｒ ＲＨ１４０またはＥｔｏｃａｓ ４０が含まれる。

【０１４９】

特に経皮送達に適した界面活性剤は、Ｔｗｅｅｎ８５、リン脂質、例えばＰｌｕｒｏｌ Ｏｌｅｉｑｕｅ、ＴＸ－１００、ＡＯＴ－Ｔｗｅｅｎ ８０、ＡＯＴ－ＤＯＬＰＡ、ＡＯＴ－ＯＰＥ４、ＣＴＡＢ－ＴＲＰＯ、レシチン、およびＣＴＡＢ（セチルトリメチルアンモニウムブロミド）およびそれらの混合物を含む。界面活性剤は、５％から２５％、１０％から２０％、１２％から１８％、１４％から１７％、および１５％から１６％の濃度で存在してもよい。

ｖｉｉｉ．中和剤

【０１５０】

少なくとも１つの実施形態では、組成物は中和剤を含んでもよい。本発明に有用な中和剤としては、限定されないが、水酸化ナトリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、アルギニン、アミノメチルプロパノール、トロラミン、およびトロメタミンが含まれる。当業者は、製剤に使用されるゲル化剤の種類に応じて中和剤を選択するであろう。セルロ

ース誘導体がゲル化剤として使用される場合、中和剤は必要とされないことがある。一実施形態では、医薬組成物は、さらに、例えば水酸化ナトリウムなどの中和剤を含む。

ｉｘ．保湿剤

【０１５１】

医薬組成物は、随意に、少なくとも１つの保湿剤を含んでもよい。保湿剤は当該技術分野で公知であり、単独で、または他の保湿剤と組み合わせて、使用される。保湿剤は、皮膚軟化剤および／または保水剤でありうる。皮膚軟化剤は、皮膚を軟化させる物質を指し、皮膚の微細化を改善する傾向がある。皮膚軟化剤は当該技術分野で公知であり、これに限定されないが、ミネラルオイル、石油、ポリデセン、イソヘキサデカン、脂肪酸、ペラルゴン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、ヒドロキシステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リシノール酸、ココアバター、ベニバナ油、オリーブ油、ヒマワリ油、タラ肝油、アボカド油、パーム油、ゴマ油、ダイズ油、シリコーン油、ポリエチレングリコール、スクアレン、ジメチコーン、およびシクロメチコンなどが含まれる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、室温で液体である１以上の皮膚軟化剤を含む。保水剤（すなわち、空気中から水を吸収する吸湿性物質）が使用に適しており、これに限定されないが、グリセリン、プロピレングリコール、ポリオール、ソルビトール、マルチトール、ポリデキストロース、乳酸、尿素などが含まれる。

ｘ．粘着付与剤

【０１５２】

医薬組成物は、少なくとも１つの粘着付与剤を含んでもよい。経皮製剤、例えばパッチ、に使用可能な粘着付与剤の例としては、これに限定されないが、ロジン、ロジン誘導体（例えばロジンのグリセリンエステル、水素添加ロジン、水素添加ロジンのグリセリンエステル、ロジンのペンタエリスリトールエステル）などの樹脂、テルペンおよび変性テルペン、テルペンーフェノル樹脂、脂肪族、環状脂肪族、芳香族樹脂（Ｃ５脂肪族樹脂、Ｃ９芳香族樹脂、Ｃ５／Ｃ９脂肪族／芳香族樹脂、脂肪族炭化水素樹脂、脂肪族飽和炭化水素樹脂）、水素添加炭化水素樹脂、およびそれらの混合物が含まれる。

ｘｉ．接着剤

【０１５３】

接着剤は、経皮パッチの接着剤製剤に有用である。このような接着剤の例としては、これに限定されないが、感圧接着剤、例えば、アクリル酸、天然および合成ゴム、例えばポリイソブチレンゴム、ポリイソプレンゴム、ポリイソアルキレンゴム、スチレンーブタジエンースチレン（ＳＢＳ）ブロックコポリマー、スチレンーイソプレンースチレン（ＳＩＳ）ブロックコポリマー、ビニルアセテート、シリコーンポリマー、ポリブタジエン、アクリルゴム、ビニル系高分子量材料、例えばポリビニルアルキルエーテル、ポリビニルアセテート、ポリビニルアセテートの部分ケン化物、ポリビニルアルコール、およびポリビニルピロリドン；セルロース誘導体、例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロース、多糖類、例えばプルラン、デキストリンおよび寒天、ポリシロキサン、ポリウレタンエラストマーおよびポリエステルエラストマーが含まれる。接着剤は非刺激性、生体適合性および生分解性である。処置を必要とする被験体の皮膚にパッチがしっかりと接着するように接着剤は選択される。好ましくは、パッチの接着剤の濃度は、パッチを除去する際に被験体の皮膚を傷つけたり刺激したりするほど高くはない。少なくともいくつかの実施形態では、組成物は少なくとも１つの接着剤を含んでもよい。

【０１５４】

市販の接着剤には、これに限定されないが、マサチューセッツ州スプリングフィールドのＭｏｎｓａｎｔｏ’ｓ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｇｒｏｕｐ．，のＧＥＬＶＡ７３７、ＧＥＬＶＡ２６５５、およびＧＥＬＶＡ自己架橋性アクリル系接着剤、および、ニュージャージー州ブリッジウォーターのＳｔａｒｃｈ ａｎｄ Ｃｈｅｍｉｃａｌ ｃｏ．から入手できるＤＵＲＯＴＥＫ８７－２５１６、ＤＵＲＯＴＡＫ８７－２１９４、およびＤＵＲＯＴＡＫ８７－２８５２自己架橋性アクリル系接着剤が含まれる。これらの架橋接着剤は、製

薬産業において広く使用されている。
ｘｉｉ．アクリル系接着剤
【０１５５】
いくつかの実施形態では、医薬組成物は接着剤を含んでもよい。いくつかの好ましい実施形態では、接着剤はアクリル系接着剤であってもよい。アクリル系接着剤の例としては、これに限定されないが、（メタ）アクリル酸、例えば（メタ）アクリル酸ブチル、（メタ）アクリル酸ペンチル、（メタ）アクリル酸ヘキシル、（メタ）アクリル酸オクチル、（メタ）アクリル酸ノニル、（メタ）アクリル酸デシル、（メタ）アクリル酸デシル、（メタ）アクリル酸ドデシル、（メタ）アクリル酸トリデシル、　およびそれらのコポリマー、およびそれらと共重合可能な他のモノマーが含まれる。
ｘｉｉｉ．共重合性モノマー
【０１５６】
いくつかの実施形態では、接着剤には、（メタ）アクリル酸、イタコン酸、クロトン酸、マレイン酸、無水マレイン酸およびフマル酸といった共重合性モノマー；スチレンスルホン酸、スルホプロピルアクリレート、（メタ）アクリルオキシナフタレンスルホン酸などのスルホキシル基含有モノマー、ヒドロキシエチル（メタ）アクリレート、およびヒドロキシプロピル（メタ）アクリレートなどの水酸基含有モノマー；（メタ）アクリルアミド、ジエチル（メタ）アクリルアミド、Ｎ－ビニルアクリルアミド、テトラメチルブチルアクリルアミド、およびＮ－メチロール（メタ）アクリルアミドなどのアミド基含有アクリル系モノマー；メタクリル酸アミノエチル、メタクリル酸ジメチルアミノエチル、メタクリル酸ジエチルアミノエチル、およびメタクリル酸タートブチルなどのアルキルアミノアルキル基含有アクリル系モノマー；メトキシエチル（メタ）アクリレート、エトキシエチル（メタ）アクリレート、ブトキシエチル（メタ）アクリレート、テトラヒドロフルフリル（メタ）アクリレート、メトキシエチレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシジエチレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシポリエチレングリコール（メタ）アクリレート、およびメトキシポリプロピレングリコール（メタ）アクリレートなどの、その分子中にエーテル結合を有するアクリル酸のアルキルエステル；Ｎ－（メタ）アクリルアミノ酸などのビニルモノマー；ウレタン、尿素またはアクリル酸のイソシアネートエステルなどのアクリルモノマーなどの官能性モノマー；（メタ）アクリロニトリル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、ビニルピロリドン、ビニルピリジン、ビニルピラジン、ビニルピペラジン、ビニルピペリドン、ビニルピリミジン、ビニルピロール、ビニルイミダゾール、ビニルカプロラクタム、ビニルオキサゾール、ビニルチアゾール、ビニルモルホリン、スチレン、α－メチルスチレンおよびビス（Ｎ、Ｎ’－ジメチルアミノエチル）マレエートなどのビニルモノマーを含んでいてもよい。
ｘｉｖ．架橋剤
【０１５７】
架橋は、任意の適切な架橋剤（例えば化学架橋剤、または、ＵＶ線または電離線による照射）を用いて行うことができる。架橋剤としては、熱硬化性樹脂、例えば、アミノ樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、アルキド樹脂、不飽和ポリエステル、イソシアネート化合物、ブロックイソシアネート化合物、ブチルチタネート、ポリブチルチタネート、アルミニウム亜鉛アセテートおよび他の多価金属、メチロール尿素およびメラミンが含まれうる。一般に、架橋剤は、接着剤製剤の０．００５％から２％の範囲である。
ｘｖ．充填剤
【０１５８】
いくつかの実施形態では、医薬組成物は、少なくとも１つの充填剤を含んでもよい。充填剤は、特に固体剤形およびパッチなどの経皮剤形に有用である。パッチに特に有用な充填剤は、これに限定されないが、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸塩（例えばケイ酸アルミニウムおよびケイ酸マグネシウム）、ケイ酸、硫酸バリウム、硫酸カルシウム、亜鉛酸カルシウム、酸化亜鉛、酸化チタンおよびそれらの混合物が含まれる。
ｘｖｉ．ポリマー

ａ．生分解性ポリマー

【０１５９】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は生分解性ポリマーを含んでもよい。このような生分解性ポリマーは、これには限定されないが、乳酸系ポリマー、例えばポリラクチド、例えばポリ（Ｄ、Ｌ－ラクチド）、すなわちＰＬＡ：グリコール酸系ポリマー、例えばポリグリコリド（ＰＧＡ）、例えばＤｕｒｅｃｔのＬａｃｔｅｌ（登録商標）、ポリ（Ｄ、Ｌ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド、例えば、ＰＬＧＡ（Ｒｅｓｏｍｅｒ（登録商標））；ポリ（ｅ－カプロラクトン）などのポリカプロラクトン、すなわちＰＣＬ（ＤｕｒｅｃｔのＬａｃｔｅｌ（登録商標））、ポリ酸無水物、ポリ（セバシン酸）ＳＡ；ポリ（リシノール酸）ＲＡ；ポリ（フマル酸）、ＦＡ；ポリ（脂肪酸ダイマー）、ＦＡＤ；ポリ（テトラアクリル酸）、ＴＡポリ（イソフタル酸）、ＰＡ；ポリ（ｐ－｛カルボキシフェノキシ｝メタン）、ＣＰＭ；ポリ（ｐ－｛カルボキシフェノキシ｝ヘトキサン）、ＣＰＨ；ポリ（ｐ－｛カルボキシフェノキシ｝プロパン）、ＣＰＰ；ポリアミン、ポリウレタン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリジオキサノン、ポリヒドロキシブチレート、ポリアルキンシュウ酸、ポリアミド、ポリエステルアミド、ポリアセタール、ポリケタール、ポリカーボネート、ポリオルトカーボネート、ポリシロキサン、ポリホスファゼン、コハク酸、ヒアルロン酸、ポリ（リンゴ酸）；ポリ（グルタミン）酸、ポリシロキサン、ポリホスファゼン、コハク酸、ポリアルキレンコハク酸などのポリ（アミノ酸）；ポリビニルピロリドン、ポリスチレン、合成セルロース、ポリアクリル酸、ポリブチル酸、ポリヴァリック（ｐｏｌｙｖａｒｉｃ）酸、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシセルロース、キチン、キトサン、ポリオルトエステルおよびコポリマー、ターポリマー、ジメチルイソソルビド、脂質など、またはその混合物、を含む群から選択される。生分解性ポリマーは、水溶性、酸不溶性または酸可溶性であってもよい。当業者は、所望の製剤および剤形に基づいて、適切なポリマーを選択できるであろう。

ｂ．酸可溶性ポリマー

【０１６０】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は酸可溶性ポリマーを含んでもよい。例えば、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＬおよびＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＳは、アクリル酸エステルとメタクリル酸エステルのコポリマーを含むアクリル樹脂である。それらの第四級アンモニウム基の含量が少ない。アンモニウム基は塩として存在し、ラッカー膜の浸透性を生じさせる。ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＬおよびＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＳは、例えば、ｐＨと無関係に、それぞれ自由に浸透可能で、かつわずかに浸透可能である。ポリマーは、ｐＨ非依存的に、水中および消化液中で膨潤する。膨潤した状態で、それらは水、および溶解したＡＰＩに対して浸透性がある。特定の例としては、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＬ３０Ｄ、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＬ　ＰＯ、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＬ　１００、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＬ　１２，５、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＳ　３０Ｄ、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＳ　ＰＯ、　ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＳ　１００、および、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＳ　１２、５が含まれる。さらなる例としては、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）Ｅ　１００、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）Ｅ　１２，５、およびＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）Ｅ　ＰＯが含まれる。少なくとも１つの実施形態では、少なくとも１つのコーティングはＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＳ　３０Ｄを含む。当業者は、本明細書に列挙される少なくともいくつかの酸可溶性ポリマーも生分解性であることを認識するであろう。

ｃ．酸不溶性ポリマー

【０１６１】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は酸不溶性のポリマーを含んでもよい。酸不溶性のポリマーの非限定的な例としては、酢酸フタル酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、アルギン酸ナトリウムまたはアルギン酸カリウムなどのアルギン酸塩、シェラック、ペクチン、アクリル酸－メチルアクリル酸コポリマー、（粉末または３０％水性分散液として、Ｒｏｈｍ　Ａｍｅｒｉｃａ　Ｉｎｃ．、

Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ、ＮＪからＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＬおよびＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）Ｓという商標で；または３０％分散液として、Ｅａｓｔｍａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．、Ｋｉｎｇｓｐｏｒｔ、ＴＮからＥＡＳＴＡＣＲＹＬ（登録商標）という商標で、市販されている）が含まれる。これらは酸および純水において不溶性である。これらは中性から弱アルカリ性の状態で可溶性になる。これらの浸透性はｐＨに依存し、ｐＨ５．０より上でますます浸透可能になる。特定の例としては、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）Ｌ１００－５５、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）Ｌ３０Ｄ－５５、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）Ｌ１００、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）Ｌ１００ １２，５、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）Ｓ１００、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）Ｓ１２，５、およびＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＦＳ ３０Ｄが含まれる。さらなる例としては、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）Ｅ１００、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）Ｅ １２，５、およびＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＰＯが含まれる。少なくとも１つの実施形態では、調製物はＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）Ｌ１００－５５を含む。いくつかの好ましい実施形態では、調製物はＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）Ｌ３０Ｄ５５を含む。当業者は、本明細書中に列挙される少なくともいくつかの酸不溶性ポリマーも生分解性であることを認識するであろう。

ｄ．水溶性ポリマー

【０１６２】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は水溶性ポリマーを含む。使用に適している水溶性ポリマーは合成のものであっても天然のものであってもよい。使用に適している合成水可溶性ポリマーには、これに限定されないが、ポリ（エチレン）グリコール（ＰＥＧ）、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、（ポリビニルピロリドン－酢酸ビニル（ＰＶＰ－ＶＡ）、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリアクリル酸（ＰＡＡ）、ポリアクリルアミド、Ｎ－（２－ヒドロキシプロピル）メチルアクリルアミド（ＨＰＭＡ）、ジビニルエーテル無水マレイン酸（ＤＩＶＥＭＡ）、ポリオキサゾリン－ポリホスフェート、ポリホスファゼン、が含まれる。天然水可溶性ポリマーには、キサンタンガム、ペクチン、キトサン誘導体、デキストラン、カラギーナン、グアーガム、ＨＰＭＣのようなセルロース・エーテル、ＨＰＣ、ＨＥＣ、ＮａＣＭＣ、およびヒアルロン酸、アルブミン、デンプンおよびデンプン系誘導体が含まれる。いくつかの実施形態では、ＰＶＰが好ましい。当業者は、本明細書中に列挙される少なくともいくつかの水溶性ポリマーも生分解性であることを認識するであろう。

ｘｖｉｉ．薄膜形成剤

【０１６３】

多糖類、多糖類誘導体、ポリメタクリレート、セルロース系ポリマー、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）、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート（セルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピル－メチルセルロースサクシネート）、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、ポリビニル誘導体（ポリビニルアセテートフタレート）、スチレンとマレイン酸との共重合の半エステル、およびビニルアセテートとクロトン酸との共重合、およびそれらの組み合わせが挙げられる。一実施形態では、薄膜形成剤はＨＰＭＣを含む。

ｘｖｉｉｉ．湿潤剤

【０１６４】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は湿潤剤を含んでもよい。湿潤剤は、カプセルまたは錠剤の溶解および崩壊を促進する。湿潤剤の例としては、限定されないが、エトキシル化脂肪族アルコール、ポリオキシエチレン界面活性剤、カルボン酸エステル、ポリエチレングリコールエステル、無水ソルビトールエステル、無水ソルビトールエステルのエトキシル化誘導体、脂肪酸のグリコールエステル、カルボン酸アミド、モノアルキルアミン縮合物およびポリオキシエチレン脂肪酸アミドが含まれる。湿潤剤として使用されうる市販の湿潤剤には、限定されないが、Ｓｏｌｕｔｏｌ、ポリソルベート２０、ポリソルベート

６０、ポリソルベート８０、Ｂｒｉｊ３５、５８、７８、９８、Ｍｙｒｊ５２、５９、Ｃｒｏｄｅｓｔａ　ＳＬ４０、ＳＰＡＮ　６０、ポロキサマー、ポロキサミンなどが含まれる。従って、少なくとも１つの実施形態では、組成物は、Ｓｏｌｕｔｏｌ、ポリソルベート２０、ポリソルベート６０、ポリソルベート８０、Ｂｒｉｊ３５、５８、７８、９８、Ｍｙｒｊ５２、５９、ＣｒｏｄｅｓｔａＳＬ４０、ＳＰＡＮ　６０、ポロキサマー、ポロキサミンを含む群から選択された湿潤剤を含んでもよい。Ｓｏｌｕｔｏｌまたはポリソルベート８０が好ましい。

ｘｉｘ．消泡剤

【０１６５】

消泡剤は、膨張を防止するために本発明において有用であり、これに限定されないが、油系、粉末系、シリコーン系、ＥＯ／ＰＯ系、セスキオレイン酸ソルビタン、またはアルキルポリアクリレートである消泡剤が含まれる。シリコーン系消泡剤の例にはシメチコンを含まれる。消泡剤が使用される場合、油系エマルジョンとして使用されてもよい。従って、いくつかの実施形態では、医薬組成物は消泡剤を含んでもよい。好ましい消泡剤は、シリコンエマルジョン、セスキオレイン酸ソルビタンまたはアルキルポリアクリレートである。

ｘｘ．強化剤

【０１６６】

強化剤または安定剤は、ポリデキストロース、セルロース、またはその誘導体、ポリ－Ｌ－オルニチン、マルトデキストリン、グアーガム、ゼラチン、アルギン酸塩およびアラビアゴムからなる群から選択される。強化剤は、調製物の０．１重量％から２０重量％で存在してもよい。好ましい実施形態では、強化剤はポリデキストロースである。他の好ましい実施形態では、強化剤はポリＬ－オルニチンである。

ｘｘｉ．抗酸化剤

【０１６７】

別の態様では、本明細書に記載される医薬組成物は抗酸化剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、抗酸化剤は、αートコフェロール（ビタミンＥ）、ブチルヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチルヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、アスコルビン酸およびその薬学的に許容可能な塩およびエステル、没食子酸プロピル、クエン酸およびその薬学的に許容可能な塩、リンゴ酸およびその薬学的に許容可能な塩、および亜硫酸塩およびそれらの混合物、からなる群から選択される。

ｘｘｉｉ．抗菌剤

【０１６８】

本発明の医薬組成物はまた、少なくとも１つの抗菌剤を含むことができる。本発明の方法および医薬組成物によって処置されうる感染症は、細菌による傷の任意の日和見感染症、または１を超える細菌の多重感染でありうる。抗菌剤の作用は静菌作用であり、抗生物質は微生物の増殖を阻止するが、必ずしも微生物を殺しはせず、あるいは、抗生物質の活性は殺菌性であり、生物または組み合わされた活性を殺すことができる。本発明の傷管理方法における使用に適した抗生物質は、限定されないが、β－ラクタム（ペニシリンおよびセファロスポリン）、バンコマイシン、バシトラシン、マクロライド（エリスロマイシン）、リンコサミド（クリンドマイシン）、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、アミノグリコシド（ゲンタミシン）、アムホテリシン、セファゾリン、クリンダマイシン、ムピロシン、スルホンアミドおよびトリメトプリム、リファンピシン、メトロニダゾール、キノロン、ノボビオシン、ポリミキシン、テトラサイクリン、およびグラミシジンなど、およびその任意の塩または変種が含まれる。防腐剤も使用することができ、エチルパラ－ヒドロキシベンゾエート、プロピルパラ－ヒドロキシベンゾエート、およびブチルパラヒドロキシベンゾエートが含まれる。

ｘｘｉｉｉ．制御放出剤

【０１６９】

本明細書に開示された医薬調製物は制御放出剤を含んでもよい。使用に適した制御放出剤

の例としては、これに限定されないが、合成ワックス、マイクロクリスタリンワックス、パラフィンワックス、カルナウバワックスおよび蜜ろうを含むワックス；ポリエトキシル化ヒマシ油誘導体、硬化油、グリセリルモノ－ベネート、ジ－ベネート、トリベネート（ｔｒｉｂｅｎａｔｅｓ）、長鎖アルコール、例えばステアリルアルコール、セチルアルコール、およびポリエチレングリコール；およびそれらの混合物が含まれる。硬質パラフィンワックスなどの非消化性ワックス状物質が好ましい。制御放出剤は、製剤の１重量％から５０重量％の範囲の量で存在することができる。いくつかの好ましい実施形態では、制御放出剤は、製剤の少なくとも５重量％、少なくとも１０重量％、少なくとも１５重量％、または少なくとも２０重量％、少なくとも２５重量％の量で存在する。いくつかの他の実施形態では、制御放出剤は、製剤の５重量％超、１０重量％超、１５重量％超、２０重量％超、２５重量％超、または、５０重量％以下の量で存在する。

【０１７０】

経口剤形の遅延放出医薬調製物では、（例えば、カプセル、カプレットおよび錠剤の腸溶コーティングのためのコーティング材料として）酸不溶性ポリマーが好ましい。

ｘｘｉｖ．他の随意の添加物

【０１７１】

本明細書に開示される医薬組成物は、着色剤、香味料、乳白剤、甘味料などの他の任意の添加剤を含んでもよい。

【０１７２】

本明細書に開示される製剤は、治療薬の全身血中濃度をほとんどまたは全く高めずに、処置される領域全体にわたり、必要とされる放出速度（例えば、急速放出または徐放）で、患部組織に最大限の送達および摂取をもたらすように設計される。そのような製剤は、好ましくは、肝臓代謝を回避する。本発明は、本医薬製剤が経口投与、経皮投与および非経口投与に適していることを具体的に規定する。本発明の医薬組成物に有用な医薬製剤には、これに限定されないが、錠剤、カプレット、カプセル、丸剤、糖衣錠、坐剤、溶液、懸濁液、エマルジョン、軟膏、クリーム、ローション、およびゲルが含まれる。経口投与様式の場合、好ましい形態には、錠剤、カプレット、カプセル、トローチ、粉末、シロップなどが含まれる。

【０１７３】

本発明は、本医薬製剤が局所送達に適していることを具体的に規定する。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の局所送達は、組織（例えば、乳房組織および乳管）への経皮、経乳頭、または乳管内送達であってもよい。局所適用と坐剤については、好ましい製剤にはゲル、溶液、油、軟膏、ローション、クリームおよびエマルジョンが含まれる。用語「局所または経皮適用」は、被験体の皮膚の表面から、角質層、表皮および真皮層を通して、および微小循環系へ組成物を送達する任意の様式を意味する。これは、典型的には、濃度勾配下部への拡散によって達成される。この拡散は、細胞内透過、細胞間透過、経皮膚付属器透過、例えば毛包、汗腺および皮脂腺、またはそれらの任意の組み合わせを介して、起こり得る。調製物は、乳房の任意の場所に適用されうる。好ましい実施形態では、障害、過形成、または癌の疑いがあるスポット上に、製剤は直接適用される。より好ましい実施形態では、医薬組成物は、乳首、または乳房の小乳頭状突起に直接適用されてもよい。少なくとも１つの実施形態では、乳管内送達のための好ましい製剤は、ゲルまたは溶液である。

Ｅ．ゲルおよび溶液

【０１７４】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物を含む医薬製剤は、ゲルまたは溶液中に製剤される。本明細書に開示されるゲルおよび溶液は、組織への局所送達に特に適している。いくつかの好ましい実施形態では、調製物は、水アルコール性ゲルまたは水アルコール性溶液である。他の好ましい実施形態では、調製物はヒドロゲルである。一態様では、ゲルまたは溶液は、少なくとも１つの治療薬、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む。少なくとも１つ

の実施形態では、ゲルまたは溶液は、さらに少なくとも１つの賦形剤を含む。そのような賦形剤または成分は上述されており、本明細書で開示された調製における使用に適している。

【０１７５】

生分解性材料を使用して乳房管などの乳管へ注入するための調製物が製剤される場合、乳管内での生体材料の繰り返される注入および分解のサイクルにより、より多量の物質が、時間の経過とともに乳管内に注入されることが可能になることが実証されうる。これらは、典型的に、例えば、（チオマレイン酸としても知られている）メルカプトコハク酸またはジメルカプトコハク酸で、架橋されたかまたは架橋のために誘導体化された、ゲル化剤、天然および／または合成ポリマーおよびコポリマーを含む。ゲルマトリックスの架橋の範囲を増大させると、より小さい空隙を有するゲルが得られる。いくつかの実施形態では、スキャフォールドを架橋溶液と混合する前に、または、スキャフォールドを架橋剤と混合した後であるが過度の架橋が起こる前に、予め製造されたナノキャリアーを、適切なポイントで、ポリマースキャフォールド溶液または架橋溶液のような、ゲル反応系に組み込むことによって、ナノキャリアーをゲルに組み込むことができる。APIは物理的に捕捉されてもよく、または、切断可能な結合を有する修飾された薬物はゲルに物理的に組み込まれているかまたは共有結合していてもよく、制御放出を提供し、さもなければ、ゲルから容易に出る高度に親水性の薬物は可能ではない。

【０１７６】

本発明に有用なポリマーは上述されている。いくつかの好ましい実施形態では、ポリマーは、デンプン、ポリエチレングリコール、またはＰＶＡである。少なくとも１つの実施形態では、少なくとも１つのゲル化剤はＨＰＭＣ、ＣＭＣまたはポリアクリル酸である。例えば、いくつかの実施形態では、調製物は、１％未満、２％未満、３％未満、４％未満、５％未満のゲル化剤を含んでいる。他の実施形態では、ゲル化剤は、０．１％から８０％ｗ／ｗの範囲でありうる。いくつかの実施形態では、調製物はゲル化剤を含まない。

【０１７７】

一態様では、本明細書に開示される調製物は、室温（ＲＴ）すなわち２０℃から２５℃の間では粘度が低い。別の態様では、調製物は、室温（ＲＴ）すなわち２０℃から２５℃の間でより粘度が高い。いくつかの実施形態では、調製物の粘度は、経皮透過または経乳頭透過に適している。他の実施形態では、粘度は、乳管内送達に適している。いくつかの実施形態では、好ましいゲル調製物の特性は、それらが注入時には低粘度であるが、一定期間の経過後、より粘度を増し、次いで固体材料またはヒドロゲルになるという特性である。ヒドロゲルは、溶解せずに水中で膨潤し、大量の水を保持する、三次元の親水性ポリマーネットワークである。ゲル化剤の濃度は、製剤の粘度を変化させるように調節できる。いくつかの実施形態では、調製物は室温で５０００から０．５ｃｐの間の粘度を有する。他の実施形態では、調製物は、室温で２５００ｃｐから０．５ｃｐ、１０００ｃｐから０．５ｃｐ、７５０ｃｐから０．５ｃｐ、５００ｃｐから０．５ｃｐ、２５０ｃｐから０．５ｃｐ、１００ｃｐから０．５ｃｐ、または５０ｃｐから０．５ｃｐの粘度を有する。いくつかの実施形態では、調製物は、室温の２５℃で１０ｃｐ未満、５ｃｐ未満または１ｃｐ未満の粘度を有する。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、ゲルまたは溶液は、ビヒクル、溶媒、共溶媒、浸透促進剤、中和剤、界面活性剤、抗酸化剤、抗菌剤、防腐剤、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの好ましい実施形態では、ゲルはビヒクル、浸透促進剤、ゲル化剤および水を含む。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、ビヒクルは、非水性ビヒクル（アルコール性ビヒクルまたは油性ビヒクルなど）、水性ビヒクル、またはそれらの組み合わせである。アルコール性ビヒクルの量は、製剤の３０重量％から９９．９９重量％の範囲である。いくつかの実施形態では、アルコール性ビヒクルは、３５重量％から９８重量％、４０重量％から９０重量％、４０重量％から８５重量％、４５重量％から８０重量％、および５０重量％から７５重

量％の範囲である。いくつかの実施形態では、水性ビヒクルは、０．１重量％から６０重量％の範囲である。好ましい実施形態では、水性ビヒクルは、１５％から４５％、２０％から４０％、および２５％から３５％の範囲にある。いくつかの好ましい実施形態では、水性ビヒクルは水またはＰＢＳである。他の好ましい実施形態では、好ましいアルコール性ビヒクルは、エタノール、イソプロピルアルコール、プロパノールまたはそれらの組み合わせである。少なくとも１つの好ましい実施形態では、ビヒクルはアルコール性ビヒクルと水性ビヒクルとを含む混合ビヒクルであり、アルコール性ビヒクルと水性ビヒクルとの比は１：１（５０％：５０％）（ｗ／ｗ）である。より好ましい実施形態では、ビヒクルは油性ビヒクルである。本発明で使用するに適している好ましい油性ビヒクルは魚油である。さらにより好ましいビヒクルでは、ビヒクルは、水中油型ビヒクルまたは油中水ビヒクルなどの、油性ビヒクルと水性ビヒクルとを含む混合物である。別の好ましい実施形態では、ビヒクルは、医薬組成物の７５重量％を超える非水性ビヒクルを含む。他の実施形態では、混合ビヒクルは、アルコール性ビヒクルおよび油性ビヒクルを含む。

【０１８０】

医薬製剤のｐＨは、ｐＨ４からｐＨ１１、ｐＨ５からｐＨ１０、ｐＨ６からｐＨ９、およびｐＨ７からｐＨ８の範囲内である。

【０１８１】

少なくとも１つの実施形態では、溶媒は無水アルコールのような脱水アルコールである。溶媒の濃度もまた、調製物の粘度を変化させるように調整できる。例えば、いくつかの実施形態では、調製物は、１％未満または１％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％または８０％ｗ／ｗの溶媒を含む。いくつかの好ましい実施形態では、溶媒は、１％から７０％ｗ／ｗの範囲内でありうる。

【０１８２】

本発明に適した浸透促進剤は、上述されている。いくつかの実施形態では、０．１％から１０％、通常は２．５％から７．５％、より一般的には５％のｗ／ｗ濃度で、浸透促進剤を提供してもよい。いくつかの好ましい実施形態では、浸透促進剤は、エーテル、スルホキシド、ポロキサマー、ピロリドン、アゾンまたは脂肪族アルコールである。少なくとも１つの実施形態では、浸透促進剤はオレイルアルコールまたはラウリルアルコールである。一実施形態では、ゲルはさらに中和剤を含む。水酸化ナトリウムは好ましい中和剤である。選択された成分の性質に応じて、界面活性剤を含むことが有利な場合がある。いくつかの好ましい実施形態では、界面活性剤はＳＤＳ、セトリミド、Ｃａｐｍｕｌ、ＣｒｅｍａｐｈｏｒまたはＴｗｅｅｎ８５である。いくつかの実施形態では、調製物は、全調製物の０．０１％から６％の範囲の界面活性剤を含んでもよい。より好ましい実施形態では、界面活性剤は、全調製物の０．０１％、０．０２％、０．０３％、０．０４％、０．０５％、０．１％、０．５％である。

【０１８３】

いくつかの好ましい実施形態では、保湿剤は全調製物の０．０１％から３０％の範囲である。より好ましい実施形態では、医薬組成物は全調製物の０．０１％、０．０５％、０．１％、０．５％、１％を含む。

【０１８４】

さらに、本発明は、随意に、塩、皮膚軟化剤、保水剤、安定剤、抗菌剤および香料を含んでもよい。

【０１８５】

いくつかの好ましい実施形態では、ゲルは（ａ）ＡＰＩ（ｉ）ＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも１つの治療薬、（ｉｉ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および（ｉｉｉ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物、および（ｂ）魚油を含む。

【０１８６】

他の好ましい実施形態では、ゲルは（ａ）ＡＰＩ（ｉ）ＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはそれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも１つの治療薬、（ｉｉ）少な

くとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および（ｉｉｉ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物；（ｂ）魚油；および（ｃ）ゲル化剤を含む。

【０１８７】

別の好ましい実施形態では、ゲルは、ＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩまたはそれらの組み合わせなどの０．０ｇから１５ｇの少なくとも１つの治療薬、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１ｇから１０ｇの脂肪酸混合物、１００から６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物、０．０１ｇから５０ｇのゲル化剤、および適量から１００ｇまでの魚油を含む。

【０１８８】

別の好ましい実施形態において、ゲルは、ＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはそれらの組み合わせなどの０．０ｇ～１５ｇの少なくとも１つの治療薬、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１ｇ～１０ｇの脂肪酸混合物、１００ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物、０．５ｇ～５０ｇの透過促進剤、３０ｇ～９８ｇの脂肪族アルコール、０．０１ｇ～５０ｇのゲル化剤、および１００ｇまでの魚油（適量）を含む。

【０１８９】

例示的実施形態は、以下の表１に示される。

【０１９０】

【表１】

	組成物 (100g)
デスメチルタモキシフェン	12%
EPA トリグリセリドを含む脂肪酸混合物	4g
コレカルシフェロール	3000 IU
透過促進剤(ラウリルアルコール)	10%
ゲル化剤(Carbopol)	5%
エタノール/イソプロパノール(1:1)	2%
タラ油	適量～100%

【０１９１】

１つの態様において、本発明は、被験体への局所投与および／または乳管内投与のための医薬組成物に関し、該組成物は以下を含む：（ｉ）０．０１％～１５％のＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはその組み合わせ、或いはその薬学的に許容可能な塩；（ｉｉ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１０％～９０％の脂肪酸混合物；（ｉｉｉ）１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物、またはその薬学的に許容可能な塩；および（ｉｖ）１０％～９０％のビヒクル。

【０１９２】

１つの態様において、本発明は、被験体への局所投与および／または乳管内投与のための医薬組成物に関し、該組成物は以下を含む：（ｉ）０．０１％～１５％のＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはその組み合わせ、或いはその薬学的に許容可能な塩；（ｉｉ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１０％～９０％の脂肪酸混合物；（ｉｉｉ）１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物、またはその薬学的に許容可能な塩；（ｉｖ）１０％～９０％のビヒクル；および（ｖ）適量の１００％（ｗ／ｗ）の水。

【０１９３】

１つの態様において、本発明は、被験体への局所投与および／または乳管内投与のための医薬組成物に関し、該組成物は以下を含む：（ｉ）０．０１％～１５％のＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはその組み合わせ、或いはその薬学的に許容可能な塩；（ｉｉ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１０％～９０％の脂肪酸混合物；（ｉｉｉ）１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物、またはその薬学的に許容可能な塩；（ｉｖ）１０％～９０％のビヒクル；および（ｖ）０．１％～８０％の少なくとも１つのゲル化剤。

【０１９４】

１つの態様において、本発明は、被験体への局所投与および／または乳管内投与のための医薬組成物に関し、該組成物は以下を含む：（ｉ）タモキシフェン、シス－タモキシフェン、エンドキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、デスメチルタモキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン（ｂｅｎｚｏｔｈｉｐｈｅｎｅ）、バゼドキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、トレミフェン、ＥＭ６５２、およびＥＲＡ－９２３、並びにそれらの薬学的に許容可能な塩から成る群から選択された、０．０１％～１５％のＳＥＲＭ；（ｉｉ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１０％～９０％の脂肪酸混合物；（ｉｉｉ）１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物、またはその薬学的に許容可能な塩；（ｉｖ）１０％～９０％のビヒクル；および（ｖ）０．１％～８０％の少なくとも１つのゲル化剤。

【０１９５】

１つの態様において、本発明は、被験体への局所投与および／または乳管内投与のための医薬組成物に関し、該組成物は以下を含む：（ｉ）タモキシフェン、シス－タモキシフェン、エンドキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、デスメチルタモキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン（ｂｅｎｚｏｔｈｉｐｈｅｎｅ）、バゼドキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、トレミフェン、ＥＭ６５２、およびＥＲＡ－９２３、並びにそれらの薬学的に許容可能な塩から成る群から選択された、０．０１％～１５％のＳＥＲＭ；（ｉｉ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１０％～９０％の脂肪酸混合物；（ｉｉｉ）１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物、またはその薬学的に許容可能な塩；（ｉｖ）１０％～９０％のビヒクル；（ｖ）０．１％～１０％の透過促進剤；および（ｖｉ）適量の１００％（ｗ／ｗ）の水。

【０１９６】

１つの態様において、本発明は、被験体への局所投与および／または乳管内投与のための医薬組成物に関し、該組成物は以下を含む：（ｉ）フルベストラント、ＡＲＮ－８１０、およびＣＨ４９８６３９９、並びにそれらの薬学的に許容可能な塩から成る群から選択された、０．０１％～１５％のＳＥＲＤ；（ｉｉ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１０％～９０％の脂肪酸混合物；（ｉｉｉ）１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物、またはその薬学的に許容可能な塩；（ｉｖ）１０％～９０％のビヒクル；（ｖ）０．１％～１０％の透過促進剤；および（ｖｉ）適量の１００％（ｗ／ｗ）の水。

【０１９７】

１つの態様において、本発明は、被験体への局所投与および／または乳管内投与のための医薬組成物に関し、該組成物は以下を含む：（ｉ）アナストゾール、エキセメスタン（ｅｘｅｍｅｓｔｒａｎｅ）、およびレトロゾール、並びにそれらの薬学的に許容可能な塩から成る群から選択された、０．０１％～１５％のＡＩ；（ｉｉ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１０％～９０％の脂肪酸混合物；（ｉｉｉ）１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物、またはその薬学的に許容可能な塩；（ｉｖ）１０％～９０％のビヒクル；（ｖ）０．１％～１０％の透過促進剤；および（ｖｉ）適量の１００％（ｗ／ｗ）の水。

【０１９８】

１つの態様において、本発明は、被験体への局所投与および／または乳管内投与のための医薬組成物に関し、該組成物は以下を含む：（ｉ）タモキシフェン、シス－タモキシフェン、エンドキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、デスメチルタモキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、トレミフェン、ＥＭ６５２、およびＥＲＡ－９２３、並びにそれらの薬学的に許容可能な塩から成る群から選択された、１０％～１５％のＳＥＲＭ；（ｉｉ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１０％～９０％の脂肪酸混合物；（ｉｉｉ）１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物、またはその薬学的に許容可能な塩；（ｉｖ）１０％～９０％のビヒクル；（ｖ）０．１％～１０％の透過促進剤；および（ｖｉ）適量の１００％（ｗ／ｗ）の水。

【０１９９】

１つの態様において、本発明は、被験体への局所投与および／または乳管内投与のための医薬組成物に関し、該組成物は以下を含む：（ｉ）タモキシフェン、シス－タモキシフェン、エンドキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、デスメチルタモキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、トレミフェン、ＥＭ６５２、およびＥＲＡ－９２３、並びにそれらの薬学的に許容可能な塩から成る群から選択された、０．０１％～１５％のＳＥＲＭ；（ｉｉ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１０％～９０％の脂肪酸混合物；（ｉｉｉ）１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物、またはその薬学的に許容可能な塩；（ｉｖ）１０％～９０％のビヒクル；（ｖ）０．１％～１０％の透過促進剤；（ｖｉ）０．１％～８０％の少なくとも１つのゲル化剤；および（ｖｉｉ）適量の１００％（ｗ／ｗ）の水。

【０２００】

１つの態様において、本発明は、被験体への局所投与および／または乳管内投与のための医薬組成物に関し、該組成物は以下を含む：（ｉ）タモキシフェン、シス－タモキシフェン、エンドキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、デスメチルタモキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、トレミフェン、ＥＭ６５２、およびＥＲＡ－９２３、並びにそれらの薬学的に許容可能な塩から成る群から選択された、０．０１％～１５％のＳＥＲＭ；（ｉｉ）ＥＰＡトリグリセリドを含む１０％～９０％の脂肪酸混合物；（ｉｉｉ）１０ＩＵ～６０００ＩＵのコレカルシフェロール、またはその薬学的に許容可能な塩；（ｉｖ）１０％～９０％のエタノール；（ｖ）０．１％～１０％の透過促進剤；（ｖｉ）０．１％～８０％の少なくとも１つのゲル化剤；および（ｖｉｉ）適量の１００％（ｗ／ｗ）の水。

【０２０１】

１つの態様において、本発明は、被験体への局所投与および／または乳管内投与のための医薬組成物に関し、該組成物は以下を含む：（ｉ）タモキシフェン、シス－タモキシフェン、エンドキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、デスメチルタモキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、トレミフェン、ＥＭ６５２、およびＥＲＡ－９２３、並びにそれらの薬学的に許容可能な塩から成る群から選択された、０．０１％～５％のＳＥＲＭ；（ｉｉ）トリグリセリドまたはリン脂質から選択された形態においてＥＰＡ：ＤＨＡを含む１０％～９０％の脂肪酸混合物；（ｉｉｉ）１０ＩＵ～４０００ＩＵのコレカルシフェロール、またはその薬学的に許容可能な塩；（ｉｖ）１０％～９０％のエタノール；（ｖ）０．１％～１０％の透過促進剤；（ｖｉ）ＨＰＭＣ、ＣＭＣ、Ｃａｒｂｏｐｏｌ、および／またはポリアクリル酸などの、０．１％～１０％の少なくとも１つのゲル化剤；および（ｖｉｉ）適量の１００％（ｗ／ｗ）のＰＢＳ。

【０２０２】
１つの態様において、本発明は、被験体への局所投与および／または乳管内投与のための医薬組成物に関し、該組成物は以下を含む：（ｉ）０．０１％～１５％のＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはその組み合わせ、およびその薬学的に許容可能な塩；（ｉｉ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１０％～９０％の脂肪酸混合物；（ｉｉｉ）１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物、またはその薬学的に許容可能な塩；（ｉｖ）１０％～９０％のビヒクル；（ｖ）０．１％～１０％の透過促進剤；（ｖｉ）グリセリンなどの０～１０％（ｗ／ｗ）のモイスチャライザー；および（ｖｉｉ）適量の１００％（ｗ／ｗ）の水。

【０２０３】
１つの態様において、本発明は、被験体への局所投与および／または乳管内投与のための医薬組成物に関し、該組成物は以下を含む：（ｉ）０．０１％～１５％のＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはその組み合わせ、およびその薬学的に許容可能な塩；（ｉｉ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１０％～９０％の脂肪酸混合物；（ｉｉｉ）１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物、またはその薬学的に許容可能な塩；（ｉｖ）１０％～９０％のビヒクル；（ｖ）０．１％～１０％の透過促進剤；（ｖｉ）α－トコフェロールなどの０．１％～５％（ｗ／ｗ）の抗酸化剤；および（ｖｉｉ）適量の１００％（ｗ／ｗ）のＰＢＳ。

【０２０４】
１つの実施形態において、組成物は、（ｉ）０．０１％～５％のＳＥＲＤ、ＳＥＲＭ、ＡＩ、またはその組み合わせ、およびその薬学的に許容可能な塩；（ｉｉ）９９％を越えるＥＰＡトリグリセリドを含む６０％の脂肪酸混合物；（ｉｉｉ）８００ＩＵのコレカルシフェロール、およびその薬学的に許容可能な塩；（ｉｖ）３０％のエタノール；（ｖ）２％の透過促進剤；（ｖｉ）５％のポリアクリル酸；および（ｖｉｉ）適量の１００％（ｗ／ｗ）の魚油を含む。

【０２０５】
１つの実施形態において、組成物は、（ｉ）０．０１％～１０％のＳＥＲＤ、ＳＥＲＭ、ＡＩ、またはその組み合わせ、およびその薬学的に許容可能な塩；（ｉｉ）９９％を越えるＥＰＡトリグリセリドまたはリン脂質を含む６０％の脂肪酸混合物；（ｉｉｉ）８００ＩＵのコレカルシフェロール、およびその薬学的に許容可能な塩；（ｉｖ）３０％のオレイルアルコール；（ｖ）５％のポリアクリル酸；および（ｖｉ）適量の１００％（ｗ／ｗ）の魚油を含む。

【０２０６】
別の実施形態において、組成物は、（ｉ）０．０１％～１５％の少なくとも１つの治療薬；（ｉｉ）ＥＰＡ、ＤＨＡ、ＡＬＡ、ＨＴＡ、ＳＤＡ、ＥＴＥ、ＥＴＡ、ＥＰＡ、ＨＰＡ、ＤＰＡ、クルパノドン酸、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸、およびそれらの組み合わせから成る群から選択された、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸トリグリセリドを含む２０％～６０％の脂肪酸混合物；（ｉｉｉ）１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物；および（ｉｖ）ビヒクルを含み；ここで、ビヒクルは、ｗ／ｖのゲルまたは溶液、（ａ）６０％～８０％非水性ビヒクル、（ｂ）十分な量の魚油、および（ｃ）０．５重量％～６重量％のゲル化剤を含む。

【０２０７】
別の実施形態において、組成物は、（ｉ）０．０１％～１５％のＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはそれらの組み合わせ；（ｉｉ）ＥＰＡ、ＤＨＡ、ＡＬＡ、ＨＴＡ、ＳＤＡ、ＥＴＥ、ＥＴＡ、ＥＰＡ、ＨＰＡ、ＤＰＡ、クルパノドン酸、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸、およびそれらの組み合わせから成る群から選択された、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸トリグリセリドを含む２０％～６０％の脂肪酸混合物；（ｉｉｉ）１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物；および（ｉｖ）ビヒクルを含み；ここで、ビヒクルは、ｗ／ｖのゲルまたは溶液、（ａ）５０％ｗ／ｖの脂肪族アルコール；（ｂ）０．５重量％～６重量％のゲル化剤；および（ｃ）十分な量の魚

油を含む。
【０２０８】
別の実施形態において、組成物は、（ｉ）タモキシフェン、シス－タモキシフェン、エンドキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、デスメチルタモキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、トレミフェン、ＥＭ６５２、ＥＲＡ－９２３、フルベストラント、ＡＲＮ－８１０、ＣＨ４９８６３９９、アナストゾール、エキセメスタン、およびレトロゾール、並びにそれらの薬学的に許容可能な塩、或いはそれらの組み合わせから成る群から選択された、０．０１％～１５％の少なくとも１つの治療薬；（ｉｉ）ＥＰＡ、ＤＨＡ、ＡＬＡ、ＨＴＡ、ＳＤＡ、ＥＴＥ、ＥＴＡ、ＥＰＡ、ＨＰＡ、ＤＰＡ、クルパノドン酸、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸、およびそれらの組み合わせから成る群から選択された、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸トリグリセリドまたはリン脂質を含む２０％～６０％の脂肪酸混合物；（ｉｉｉ）１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物；および（ｉｖ）ビヒクルを含み；ここで、ビヒクルは、ｗ／ｖのゲルまたは溶液、（ａ）１０％～８０％のアルコール性ビヒクルまたは水性ビヒクル、（ｂ）十分な量の魚油、および（ｃ）０．５重量％～６重量％のゲル化剤を含む。
【０２０９】
別の実施形態において、組成物は、（ｉ）タモキシフェン、シス－タモキシフェン、エンドキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、デスメチルタモキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、トレミフェン、ＥＭ６５２、ＥＲＡ－９２３、フルベストラント、ＡＲＮ－８１０、ＣＨ４９８６３９９、アナストゾール、エキセメスタン、およびレトロゾール、並びにそれらの薬学的に許容可能な塩、或いはそれらの組み合わせから成る群から選択された、０．０１％～１５％の少なくとも１つの治療薬；（ｉｉ）ＥＰＡ、ＤＨＡ、ＡＬＡ、ＨＴＡ、ＳＤＡ、ＥＴＥ、ＥＴＡ、ＥＰＡ、ＨＰＡ、ＤＰＡ、クルパノドン酸、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸、およびそれらの組み合わせから成る群から選択された、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸トリグリセリドまたはリン脂質を含む１００％～９０％の脂肪酸混合物；（ｉｉｉ）１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物；および（ｉｖ）十分な量の魚油を含む。
【０２１０】
局所用薬物送達に関連する多くの要因と方法は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：　Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ，　Ａｌｆｏｓｏ　Ｒ．　Ｇｅｎａｒｏ（Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ　Ｗｉｌｌｉａｍｓ　＆　Ｗｉｌｋｉｎｓ，　２０００），　ａｔ　ｐａｇｅｓ　８３６－５８、およびＰｅｒｃｕｔａｎｅｏｕｓ　ａｂｓｏｒｐｔｉｏｎ：　Ｄｒｕｇｓ，　Ｃｏｓｍｅｔｉｃｓ　Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ　Ｍｅｔｈｏｄｏｌｏｇｙ，　Ｂｒｏａｕｇｈ　ａｎｄ　Ｍａｉｂａｃｋ（Ｍａｒｃｅｌ　Ｄｅｋｋｅｒ，　１９９９）において概説されている。このような刊行物が証明するように、当業者は、効果的な経皮送達または局所送達を達成するための様々な要因および方法を扱うことができる。
【０２１１】
＜Ｆ．装置＞
本明細書に開示される組成物を含む調製物は、被験体の皮膚に組成物を塗布するのに適した任意の手段によって投与されてもよく、例えば、限定されないが、パッチ、加圧容器または非加圧容器から噴霧化されたまたは噴霧化されないスプレーなどの塗布具によりまたは塗布具無しで、手で塗布される。いくつかの実施形態において、測定された用量の塗布具から、または１回量の組成物を含む塗布具からなどのように、組成物は測定された用量において投与される。
【０２１２】

また別の態様において、調製物は、経皮技術および乳管内技術を含む他の送達技術と組み合わせて被験体に投与されてもよく、これらの技術は限定されないが、イオン導入および電気穿孔方法（皮膚にミクロの電位を適用する）、皮膚に医薬品有効成分（ＡＰＩ）の強化剤を運ぶための非キャビテーショナルおよびキャビテーショナル超音波の適用、透過促進剤、熱切除、微細針、マイクロダーマアブレーション（ｍｉｃｒｏｄｅｒｍａｂｒａｓｉｏｎ）、および陽圧をもたらすための機械装置などの磁場の適用、および薬物負荷の異なる勾配を備えたナノで製造されたパッチの使用も含む。

【０２１３】

従って、１つの態様における本発明は、組成物を投与するための装置を提供する。ＳＥＲＭのいくつかなど、本発明の治療薬のいくつかは、光の悪影響に敏感な場合もあり、故にいくつかの実施形態においては、装置は不透明（ｏｐａｑｕｅ）でもよい。

【０２１４】

いくつかの実施形態において、装置は、組成物を包含する薬物リザーバを含む。リザーバは、組成物を包含するのに適切な任意の形状、大きさ、構成、および任意の材料でもよい。例えば、リザーバは可撓性または剛性でもよく、単一の構築物であってもよく、または、積層、ヒートシーリング、溶接、鋲接などにより共に固定される複数の片から形成されてもよい。リザーバは、丸められた壁、周辺付近で略平行に合わせられた２つの壁（これらの壁は、可撓性であるか、変形させられたもの、変形可能なものか、熱成形されたブリスターにより形成されるか、或いは剛性であってもよい）、または底壁と円筒壁、或いは組成物を包含するのに適切な他の構造で構成されてもよい。いくつかの実施形態において、リザーバは、バッグ、パウチ、匂い袋、ブリスター、アンプル、ピペット、バイアル、キャニスター、チューブ、カテーテル、またはボトルを含む。いくつかの実施形態において、リザーバは、変形時に組成物の流れを作動させるように適合される、変形可能な壁を含む。いくつかの実施形態において、リザーバは、装置におけるスポンジ状の部分であり得る。

【０２１５】

いくつかの実施形態において、装置は１つのリザーバを含む。他の実施形態において、装置は２以上のリザーバを含む。各リザーバは、１回量の組成物を含有し、または、本発明の目的に適切な任意の量の組成物を含有してもよい。

【０２１６】

いくつかの実施形態において、リザーバは、組成物が中に保存される、ゲルまたはマトリックスを含む。いくつかの好ましい実施形態において、リザーバは、ポリアクリルアミドゲル、ポロクサマー（ｐｏｌｏｘｏｍｅｒ）ゲル、またはポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）とエチルセルロースのポリマーマトリクスを含む。他の実施形態において、ゲルは水性アルコールゲルである。組成物に適切な担体は、組成物が標的組織へ送達されることを可能にする、任意の水性媒体、油、エマルジョン、軟膏剤、およびそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、マトリックス中で非イオン性界面活性剤により形成および／または安定化される、逆ミセルの中に閉じ込められてもよい。経皮送達に特に適した界面活性剤は、Ｔｗｅｅｎ８５、リン脂質、例えばｐｌｕｒａｌ　ｏｌｅｉｑｕｅ、ＴＸ－１００、ＡＯＴ－ｔｗｅｅｎ８０、ＡＯＴ－ＤＯＬＰＡ、ＡＯＴ－ＯＰＥ４、ＣＴＡＢ－ＴＲＰＯ、レシチン、およびＣＴＡＢ（セチルトリメチルアンモニウム臭化物）、並びにそれらの組み合わせを含む。界面活性剤は、５重量％～２５重量％、１０重量％～２０重量％、１２重量％～１８重量％、１４重量％～１７重量％、１５重量％、１６重量％、および１７重量％の濃度で提供されてもよい。

【０２１７】

＜Ｇ．経皮デバイス＞

１つの態様において、パッチ、テープ、シート、包帯、または当業者に既知の他の形態などの経皮デバイスは、本明細書に記載される組成物、および、接着性製剤を含む少なくとも１つの接着層を含む。組成物は、装置の接着層へ直接組み込まれてもよい。従って、いくつかの実施形態において、装置は、接着剤中の単層薬物、または接着剤中の多層薬物

でもよい。

【０２１８】

他の実施形態において、装置はバッキング層を含む。好ましくは、バッキング層は不浸透性である。いくつかの実施形態において、バッキング層は、装置が皮膚に順応するように可撓性である。いくつかの実施形態において、装置は、組成物、バッキング層、および少なくとも１つの接着層を含む。いくつかの好ましい実施形態において、薬物リザーバは、片側を不浸透性のバッキング層、および接着製剤を含む接着層で包囲され、接着製剤はもう片側において皮膚に接触する。好ましくは、装置は、少なくとも３日間にわたり十分な量の組成物を送達する。

【０２１９】

バッキング層は、接着層を支持するのに適切な任意の材料であり得る。この材料は、拡張可能な層または非拡張可能な層であり得る。バッキング層は、布、不織布、ポリウレタン、ポリエチレンテレフタレート、エチレン酢酸ビニル、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン（例えば、低密度ポリエチレンおよび高密度ポリエチレン）、ポリエチレンテレフタレート、アルミニウム板、レーヨン、およびそれらの組み合わせや複合体でもよい。ポリエチレンテレフタレート－アルミニウム－ポリエチレンの複合体であるバッキング層も、適切である。

【０２２０】

いくつかの実施形態において、装置は更に、随意に律速的であり得る剥離ライナーを含んでもよい。いくつかの実施形態において、組成物は、剥離ライナー上に適用またはコーティングされてもよい。剥離ライナーの限定されない例は、塩化ビニルフィルム、ポリエチレンフィルム、ポリプロピレンフィルム、ポリエステルフィルム、適切なフッ素重合体またはシリコーンベースの紙で覆われたポリエチレン被覆紙、医薬品添加物の仕様に従ったポリエチレンテレフタレートセパレーター、および剥離紙（紙を剥離する）を含む。本明細書に開示されるような医薬組成物は、上述のような適切なビヒクルへと溶解され、分散され、または懸濁され、そして剥離ライナー上にコーティングを施される。その後、剥離ライナーは乾燥され、従来の方法を用いてバッキング上に積層される。

【０２２１】

他の実施形態において、パッチなどの経皮薬物送達装置は、バッキング層に加えて少なくとも２つの別個の層を含んでもよい。本明細書に記載される組成物を含む第１の層は、バッキング層に取り付けられ、薬物リザーバ（リザーバ層）として機能する。第２の層（即ち、律速層）は、バッキングに接する表面とは反対に第１の総の表面に取り付けられる、感圧性接着層を含む。律速層は、被験体の皮膚に付着するよう機能し（皮膚接触層）、被験体への薬物の送達の速度を制御する。

【０２２２】

また他の実施形態において、経皮薬物送達装置は、バッキング層に加えて少なくとも３つの別個の層を含む。本明細書に開示される組成物を含む第１の層は、バッキング層に取り付けられ、薬物リザーバ（リザーバ層）として機能する。第２の層（即ち、律速層）は、バッキング層に接する表面とは反対に第１の総の表面に取り付けられる、律速膜を含む。第３の層は、第１の層に接する膜の表面とは反対にある膜の表面に取り付けられる、感圧性接着剤を含む。第３の層は、装置の使用時に被験体の皮膚と接触する。この第３の層は「皮膚接触層」と称される。

【０２２３】

接着層は典型的に、接着製剤を含む。接着製剤中の感圧性接着剤は、経皮薬物送達に有用な任意の接着剤でもよい。好ましくは、そのような接着剤は、非刺激性であり、生体適合性であり、接着製剤の他の成分に適合し、且つ生物分解性である。接着剤の限定されない例は上述される。感圧性薬物送達接着剤は、薬物リザーバに使用される経皮薬物送達製剤に使用されるものと同じまたは異なっていてもよい。いくつかの実施形態において、律速層に使用される感圧性接着剤は、リザーバ層に使用されるものと同じである。他の実施形態において、皮膚接触層（第３の層）に使用される感圧性接着剤は、薬物リザーバ層に

使用されるものと同じである。

【０２２４】

好ましくは、皮膚接触層に使用される感圧性接着剤は、アクリル酸塩、天然ゴム、および合成ゴムから成る群から選択されたポリマーを含む。いくつかの実施形態において、接着剤はアクリル酸塩接着剤である。いくつかの好ましい実施形態において、感圧性接着剤は、天然ゴム、合成ゴム、ポリイソプレン、スチレン－イソプレン－スチレンのブロック（ＳＩＳ）、スチレン－ブタジエン－スチレンのブロックコポリマー（ＳＢＳ）、スチレン－ブタジエンのゴム、ポリイソブチレンゴム、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態において、感圧性接着剤は好ましくは、ＳＩＳまたはポリイソブチレンである。当業者は、装置中の接着剤の濃度が、装置の除去時に被験体の皮膚を傷つけるまたは刺激するほど高いものではないことを認識する。好ましい実施形態において、そのような接着剤の濃度は、装置の１０％ｗ／ｗ～４０％ｗ／ｗ、好ましくは２０％ｗ／ｗ～４０％まで変動する。

【０２２５】

いくつかの実施形態において、接着製剤は、架橋結合にさらされてもよい。好ましい実施形態において、架橋結合剤の濃度は、接着製剤の０．００５％～２％まで変動する。

【０２２６】

装置の律速膜または律速層の存在は、そのような膜を欠いた装置と比較して、装置の皮膚浸透プロファイルを変化させることができる。そのようなメンブレンまたは層の厚みは典型的に、２０μｍ～１２０μｍまで変動する。好ましくは、厚みは５０μｍである。適切な膜は、限定されないが、０．２５重量％～２５重量％の酢酸ビニルを含有する、エチレン：酢酸ビニルのコポリマーから調製された連続薄膜メンブレンを含む。いくつかの好ましい実施形態において、連続薄膜メンブレンは、２重量％～１５重量％の酢酸ビニルを含有する、エチレン：酢酸ビニルのコポリマーから調製される。

【０２２７】

皮膚接触層におけるＡＰＩの濃度は、リザーバ層におけるものよりも高く、リザーバ層における者よりも低く、またはリザーバ層におけるものと同じでもよい。好ましい実施形態において、リザーバ中の組成物が経時的に皮膚接触層へと拡散するので、皮膚接触層中のＡＰＩの濃度は、リザーバ層におけるものよりも高い。

【０２２８】

律速層における異なる濃度の制御放出薬剤の包含、異なる層における有効成分の親和性の差異、および／または、装置の異なる層にわたる拡散速度の差異は各々、被験体への組成物の送達の速度を調整するために使用することができる。加えて、層の相対的な厚みは、薬物送達の速度の制御を増大させ得る。

【０２２９】

いくつかの実施形態において、接着製剤は更に、色素、架橋剤、粘着付与剤、透過促進剤などの経皮送達促進剤、接着促進剤、ゲル化剤、結晶化抑制剤、充填剤、乳化剤、抗炎症剤、抗菌剤、モイスチャライザー、防腐剤、抗酸化剤などの、他の任意の成分または添加剤を含み、略均一な混合物中で共に混合される。

【０２３０】

少なくとも１つの実施形態において、接着製剤は、結晶化を妨げる１以上の添加剤を更に含んでもよい。本発明に有用な結晶化阻害剤は、限定されないが、オクチルドデカノール、デキストリン誘導体、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリプロピレングリコール（ＰＰＧ）、マンニトール、ポロクサマー４０７、１８８、４０１、および４０２などのポロクサマー、並びにポロキサミン９０４と９０８などのポロキサミンを含む。そのような結晶化阻害剤は、リザーバ、または、０．１％～１０％に及ぶ濃度の１以上の接着層の中に存在してもよい。いくつかの好ましい実施形態において、装置は、ポリマー／接着剤の０．５％ｗ／ｗ～９％ｗ／ｗ、１％ｗ／ｗ～８％ｗ／ｗ、２％ｗ／ｗ～６％ｗ／ｗ、３％ｗ／ｗ～５％ｗ／ｗに及ぶ濃度で結晶化阻害剤を含む。

【０２３１】

パッチなどの経皮薬物送達装置に含むことが可能なポリエチレングリコールは、低分子量のＰＥＧ、高分子量のＰＥＧ、またはそれらの組み合わせを含んでもよい。低分子量のＰＥＧは、例えばＰＥＧ２００～ＰＥＧ６００、好ましくはＰＥＧ４００～ＰＥＧ６００を含む。高分子量のＰＥＧは、ＰＥＧ２０００～ＰＥＧ２０，０００を含む。いくつかの実施形態において、経皮パッチは、ＰＥＧ６０００とＰＥＧ２０，０００を含む。いくつかの実施形態において、接着性組成物は、２％～５％のＰＥＧ４００～ＰＥＧ６００を含む。他の実施形態において、接着性組成物は、パッチの１重量％～１０重量％、好ましくは２重量％～８重量％、４重量％～６重量％、および３重量％～５重量％までの、ＰＥＧ２０００～ＰＥＧ２０，０００を含む。

【０２３２】

接着製剤は更に粘着付与剤を含んでもよい。いくつかの好ましい実施形態において、粘着付与剤は、ロジン、ロジン誘導体、水素化合ロジンのグリセリンエステル、ロジンのペンタエリスリトールエステル、テルペン、修飾されたテルペン、テルペン－フェノール樹脂、脂肪族樹脂、脂環式樹脂、および芳香族樹脂、水素化炭化水素樹脂、およびそれらの組み合わせである。粘着付与剤の量は、接着製剤の総量に基づいて、５重量％～７０重量％、好ましくは５重量％～６０重量％、より好ましくは１０％重量％～５０重量％まで変動する。

【０２３３】

他の実施形態において、接着製剤は１以上の可塑剤を含んでもよい。接着製剤に適した可塑剤は上述される。いくつかの実施形態において、流動パラフィン、ＩＳＭ、セバシン酸ジエチル、およびラウリン酸ヘキシルが好ましく、中でも流動パラフィンがより好ましい。使用される可塑剤の濃度は、接着製剤の５％ｗ／ｗ～７０％ｗ／ｗ、好ましくは１０％ｗ／ｗ～６０％ｗ／ｗ、より好ましくは１０％ｗ／ｗ～５０％ｗ／ｗまで変動する。

【０２３４】

いくつかの実施形態において、接着製剤は、例えば０．１％～１０％、一般的には２．５％～７．５％、より一般的には５％のｗ／ｗ濃度で、本明細書に開示される透過促進剤または浸透促進剤を含む。ポリビニルピロリジン（ＰＶＰ）やその他上記に開示されるものなどのゲル化剤も、例えば５％～２５％、７％～２０％、８％～１８％、１０％～１６％、１０％～１２％、および１４％～１６％のｗ／ｗ濃度で、経皮パッチ製剤に含まれてもよい。

【０２３５】

いくつかの実施形態において、パッチなどの経皮薬物送達装置の構成要素は、適切なバッキング層に付着することが可能な薄膜を形成するために、薄膜形成剤（例えば、ＰＶＰ、エチルセルロース、非イオン性界面活性剤）に含まれ、低級アルコール（例えば、エタノール、プロパノール、イソプロパノール）中で混合され、疎水性表面上で乾燥される。

【０２３６】

本発明の装置はまた、０．０１％～５％、好ましくは０．０５％～２％、より好ましくは０．１％～１％、更に好ましくは０．０１％～０．０５％に及ぶ濃度で、少なくとも１つの抗菌剤を含んでもよい。好ましい実施形態において、抗菌剤は、抗生物質または抗真菌剤である。好ましい防腐剤は、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、またはそれらの組み合わせである。

【０２３７】

いくつかの実施形態において、パッチは、パターニングされたパッチ（ｐａｔｔｅｒｎｅｄ　ｐａｔｃｈ）（例えば、微細針パッチ）であり得る。例えば、場合によっては、酸化膜マスクを含むシリコンウェーハは、厚いフォトレジストによる通常の接触石版印刷技術を用いてパターニングされ、深い反応性イオンエッチングにさらされ得る。

【０２３８】

１つの態様において、本発明の医薬組成物は、急速放出薬剤、即時放出薬剤、緩慢放出薬剤、中程度放出薬剤、徐放性薬剤、遅延放出薬剤、および制御放出薬剤から選択される薬剤を含む。いくつかの実施形態において、徐放性または制御放出薬剤は、ステアリン酸

、パルミチン酸、グリセロール、およびそれらのＰＥＧエステル、Ｐｒｅｃｉｒｏｌ　ＡＴ０５、Ｉｍｗｉｔｏｒ　１９１、Ｉｍｗｉｔｏｒ　３７０、Ｉｍｗｉｔｏｒ　３７５、Ｍｙｖｅｒｏｌ　１８－０６、Ｃａｐｒｏｌ　ＥＴ、Ｃｉｔｈｒｏｌ　２ＭＳ、Ｍａｒｏｓｏｌ　１８３、およびそれらの組み合わせから成る群から選択される。

【０２３９】

パッチ製剤と接着層は生物分解性となるように設計され、乳房組織または乳頭に適用されると、局所的に濃縮された組成物の送達を促進する一方で、治療期間中に望ましいものとして、急速放出薬物送達、中程度放出薬物送達、緩慢放出薬物送達、制御放出薬物送達、時間放出薬物送達、または徐放性薬物送達をもたらす。十分に考慮される時間は、本発明の装置により提供される流動速度、および処置される疾病の考慮により、当業者により選択され得る。

【０２４０】

パッチは、本発明の目的に適切な任意の形状または大きさでもよい。１つの態様において、パッチは、乳頭または乳輪を覆うように適用される。従って、いくつかの実施形態において、パッチは、乳頭に接する非接着性の中心帯を含むことが、考慮される。パッチの形状は、円形、楕円形、長方形、正方形、長楕円形、扇型、または任意の他の適切な形状でもよい。パッチは任意の適切な色でもよい。いくつかの実施形態において、パッチの色は、無彩色（例えば、皮膚、または肌の色）、黒、または白色でもよい。通常、装置は、１ｃｍ^2～１００ｃｍ^2、好ましくは５ｃｍ^2～３０ｃｍ^{2}の表面積を有する。

【０２４１】

好ましい実施形態において、パッチは、（ｉ）ＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはそれらの組み合わせから成る群から選択された少なくとも１つの治療薬、（ｉｉ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および（ｉｉｉ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む。いくつかの好ましい実施形態において、パッチはエンドキシフェンを含む。いくつかの好ましい実施形態において、パッチは、エンドキシフェン、ＥＰＡトリグリセリドを含む脂肪酸混合物、およびコレカルシフェロールを含む。

【０２４２】

＜Ｈ．経乳頭／乳管内装置＞

本明細書に開示される製剤は、必要とする被験体の乳管に送達されてもよい。いくつかの実施形態において、ゲルまたは溶液、好ましくは本明細書に開示されるような水性アルコールゲルまたは水性アルコール溶液などの医薬調製物は、被験体の少なくとも１つの乳管に送達されてもよい。本明細書に開示される組成物は、単一または複数の乳管に送達されてもよい。いくつかの実施形態において、調製物は、１～３の乳管、１～４の乳管、１～５の乳管、１～６の乳管、１～８の乳管、３～８の乳管、および５～８の乳管に送達されてもよい。

【０２４３】

組成物は、例えば装置の使用により、乳管への送達に適した任意の方法で乳管へと局所的に送達されてもよい。いくつかの他の実施形態において、前記方法は、経乳頭方法により組成物を送達する工程を含む。経乳頭薬物送達の方法は、当該技術分野において知られている［Ｄａｖｅ　ｅｔ　ａｌ．　ＰＬｏｓ　Ｏｎｅ．　２０１４，　Ｄｅｃ　２９：９（１２）：　ｅ１１５７１２；　Ｌｅｅ　ｅｔ．　ａｌ，　Ｉｎｔｌ．　Ｊ．　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ，　３８７　（２０１０）　１６１－１６６］。そのような装置の限定されない例は、その全体において引用により本明細書に組み込まれる特許出願ＰＣＴ／ＵＳ１５／１０８０８に記載されるような、乳頭を介して乳管へ組成物を送達する装置である。いくつかの実施形態において、調製物は、陽圧下で乳管へと押しつけられる（ｆｏｒｃｅｄ）。いくつかの好ましい実施形態において、調製物は装置の処理チャンバに含有され、調製物を乳房の乳頭または乳輪に接触させることにより、および調製物に陽圧を加えて乳管に押し付けることにより、経乳頭送達方法によって被験体へと送達される。

【０２４４】

他の実施形態において、調製物は、乳管装置を乳管内に使用して送達されてもよい。乳

管への送達に使用される、乳管装置の限定されない例は、シリンジと針、マイクロニードル、カテーテル、マイクロカテーテル、または、例えば乳頭を介して乳管へ適切に挿入され得る他の装置を含む。組成物を送達するのに有用な乳管装置のいくつかの例は、各々が出願の全体において引用により組み込まれている、米国特許第７，３８４，４１８号、米国特許第６，６８９，０７０号、および米国特許第６，４１３，２２８号に記載されている。いくつかの実施形態において、乳頭に乳管装置（例えばマイクロカテーテル）を配して、乳管に調製物を注入することにより、本明細書に記載される組成物が乳管に注入される場合がある。他の実施形態において、調製物は、注入式または留置乳管装置を使用して被験体に投与されてもよい。従って、組成物は、乳管に配することが可能な留置リザーバを使用して、被験体の乳管に送達されてもよい。いくつかの実施形態において、装置は、空の場合に留置リザーバに再充填するために、または乳管から留置リザーバの回収を提供するために、リザーバに接続され線またはチューブを持つ場合もある。例えば、５～８の乳管が膨張され、カニューレ挿入され、および組成物は、適切な留置装置により乳管へと送達され、前記装置は限定されないが、留置カテーテル、ビーズ、マイクロビーズ、チップ、または薬物送達に適した装置の他の任意の形態を含む。装置は、本明細書に開示される組成物の送達に適した任意の大きさでもよい。いくつかの実施形態において、乳管装置は生物分解性である。いくつかの実施形態において、乳管装置は非アレルギー性である。特に好ましい実施形態において、乳管装置は、カテーテル、マイクロカテーテル、またはナノカテーテルである。乳管への薬物送達は、速いものであるか、または経時的に持続的なものであってもよい。

【０２４５】

＜Ｉ．経口剤形＞

本発明の別の態様において、医薬組成物は経口送達のために処方される。経口剤形は、経口投与に適した任意の形状であり得、球状（０．０５－５ｍＬ）、卵形（０．０５－７ｍＬ）、楕円形、ナシ形（ｐｅａｒ）（０．３－５ｍＬ）、円筒状、立方体、規則的および／または不規則な形状などである。いくつかの実施形態において、経口製剤は、カプセル、カプレット、または錠剤である。経口剤形が錠剤である場合、錠剤は例えば、崩壊錠、速崩壊錠、発泡錠、速溶錠、および／または小型錠剤であり得る。

【０２４６】

剤形がカプセルである場合、少なくとも１つの好ましい実施形態において、カプセルはシームレスカプセルである。他の好ましい実施形態において、カプセルは、ハードカプセルまたはソフトカプセルである。より好ましい実施形態において、カプセルは、ゼラチンカプセル、ゼラチン非含有カプセル、「キャップ－イン－キャップ」カプセル、アルギン酸カプセル、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）カプセル、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）カプセル、またはデンプンカプセルである。

【０２４７】

「キャップ－イン－キャップ」カプセルの一例はＤｕｏＣａｐ（商標）である。ＤｕｏＣａｐは、より大きな液体入りカプセルへの予め充填されたより小さなカプセルの挿入を可能にする、カスタム設計された充填装置を使用した、専門家による充填技術を含んでいる。より小さな、内カプセルは、製剤または製品の要件に従って液体または半固形物の製剤の何れかを含んでもよく、カプセルの何れかまたは両方は、ゼラチンまたはＨＰＭＣ組成物であり、必要であればコーティングを施すことができる。ＤｕｏＣａｐ（ＴＭ）は、Ｅｎｃａｐにより成功裡に商業化されており、本発明の目的に適している。

【０２４８】

一態様において、アルギン酸カプセルは、Ｍ－アルギン酸塩、Ｇ－アルギン酸塩、またはそれらの組み合わせであるアルギン酸塩を含む。１つの実施形態において、アルギン酸塩は、シェルの全重量に関して１重量％～８０重量％を含む。

【０２４９】

一実施形態において、カプセルは、ハードゼラチンカプセルまたはソフトゼラチンカプセルである。１つの好ましい実施形態において、カプセルはソフトゼラチンカプセルであ

る。別の好ましい実施形態において、カプセルはハードゼラチンカプセルである。
【０２５０】
１つの態様において、ゼラチンは、シェルの全重量に関して１重量％～８０重量％までに及ぶ。別の態様において、ソフトゼラチンカプセルにおけるゼラチンのＢｌｏｏｍ強度は典型的に１５０～２００Ｂｌｏｏｍ（またはグラム）である。ハードゼラチンカプセルにおけるＢｌｏｏｍ強度は、ソフトゼラチンカプセルのものよりも高く調整され、２００－３００Ｂｌｏｏｍである。ハードカプセルの粘性は、好ましくは４４～６０ｍＰａであり、一方でソフトゲルカプセルの粘性は、使用されるゼラチンのタイプに依存して、好ましくは２．８～４．５ｍＰａである。
【０２５１】
ゼラチンは、動物由来または非動物由来のものでもよい。一態様において、ゼラチンカプセルは、タイプＡゼラチン、タイプＢゼラチン、およびそれらの組み合わせから選択されたゼラチンを含む。ゼラチンは、コラーゲンの二次的で、ある程度までより高度な構造の破壊により生成される。ゼラチンを形成するためにコラーゲンが加工される２つの一般的なプロセスは、酸性およびアルカリ性の前処置、その後の抽出を含む。タイプＡゼラチンは動物の皮膚（ｓｋｉｎ　ｏｒ　ｈｉｄｅ）から抽出され、コラーゲンストックの性質に依存して１０－３０時間にわたり酸に浸される。タイプＢゼラチンは、アルカリ性の前処置にさらされるコラーゲン原材料に由来し、ストックの性質と周囲温度に依存して３－１０週にわたりライミングピット（ｌｉｍｉｎｇ　ｐｉｔｓ）に残る。
【０２５２】
いくつかの好ましい実施形態において、カプセルは非動物材料または植物材料で作られている。１つの態様において、非動物カプセルはデンプンを含み、これは、従来の可塑剤（グリセロール、ソルビトールなど）（１０％ｗ／ｗ～６０％ｗ／ｗの乾燥シェル）および水により処方することで、２０秒未満以内に設定するために押し出され得る溶融した塊を形成し、温度調節したキャスティングドラム上に機械的に強力な弾性膜を生成する。密閉は、２５℃～８０℃の間の温度で実行される。デンプンは、任意の源（例えばジャガイモなどの野菜）から得られるものでもよい。いくつかの実施形態において、アミロペクチン含有量は５０％ｗ／ｗである。デンプンカプセルの大きさは、０、１、２、３、および４－ＵＳＰ　２３並びにＮＦ１８でもよい。デンプンカプセルの例はプルランカプセルを含む。市販で入手可能な他のデンプンカプセルは、Ｃａｔａｌｅｎｔにより製造されたＶｅｇｉＣａｐｓ（商標）を含む。
【０２５３】
カプセルは、医薬品とカプセル充填相製剤（ｃａｐｓｕｌｅ　ｆｉｌｌ　ｐｈａｓｅ　ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ）の充填のためのカプセル充填機器における使用に適用可能であってもよい。従って、本発明のカプセルは、シェルと充填相を含む。いくつかの実施形態において、カプセルは経口溶解カプセルでもよく、ここでカプセルは、カプセルを摂取するために液体を噛んだり飲んだりする必要無しに、被験体の唾液の中で分解する。他の実施形態において、カプセルは、カプセルが治療剤のごくわずかな放出により胃の中を通過し、上部の腸で溶けるようになるのを可能にする、腸溶コーティングなどの少なくとも１つの保護コーティングを持つ時間放出または制御放出カプセルでもよい。いくつかの実施形態において、シェルは少なくとも１つの補強剤を含む。いくつかの好ましい実施形態において、補強剤はポリデキストロースまたはポリ－Ｌ－オルニチンである。
【０２５４】
従って、本発明のカプセルのシェルは、少なくとも１つのコーティングを含んでもよい。そのようなコーティングは、医薬品有効成分の放出を遅らせ、または防護壁層として作用し、或いはその両方を行うことができる。例えば、少なくとも１つのコーティングは、胃酸または消化液にさらされることなく経口剤形が胃を通過するのを可能にすることで、本明細書に記載される組成物（即ち、少なくとも１つの治療薬、および／または少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および／または少なくとも１つのビタミンＤ化合物）の医薬品有効成分の胃の外側の遅延放出をもたらす。従って、いくつかの実

施形態において、本発明の剤形は、遅延放出、修飾された放出、時間放出、制御放出、持続放出、および徐放の剤形であるカプセルを含む。

【０２５５】

いくつかの実施形態において、カプセルは、＜１０％、＜１５％、＜２０％、および＜２５％などの３０％未満の合計ＡＰＩである胃の中で放出し、残りは小腸の中で放出する。本発明はまた、組成物（少なくとも１つの治療薬、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および少なくとも１つのビタミンＤ化合物）のＡＰＩがそれぞれ、胃腸管の通過中に異なる時間と位置で放出される実施形態を包含する。いくつかの実施形態において、カプセルは単相カプセルでもよい。他の実施形態において、カプセルは多相カプセルでもよい。

【０２５６】

いくつかの実施形態において、腸溶コーティング、副層、上層、およびそれらの組み合わせから少なくとも１つのコーティングが選択される。本明細書に使用されるような用語「副層」は、カプセル壁（例えばシェル壁）または錠剤表面と、腸溶コーティングとの間に位置するコーティング膜を意味する。本明細書に使用されるような「上層」は、カプセルシェルを覆う腸溶コーティング上のコーティング膜を意味する。

【０２５７】

本発明のいくつかの実施形態において、カプセルのシェルは少なくとも１つの腸溶コーティングを含む。他の実施形態において、ゼラチンカプセルは少なくとも１つの腸溶コーティングと、腸溶コーティング上に少なくとも１つの上層を含む。別の実施形態において、ゼラチンカプセルは少なくとも１つの腸溶コーティングと、カプセル壁と腸溶コーティングとの間にある少なくとも１つの副層を含む。また別の実施形態において、少なくとも１つの腸溶コーティングと、カプセル壁と腸溶コーティングとの間にある少なくとも１つの副層を含む、ゼラチンカプセルは更に、腸溶コーティングの上の少なくとも１つの上層を含む。

【０２５８】

１つの態様において、少なくとも１つの副層は密閉剤を含む。適切な密閉剤は、例えば、ＨＰＭＣ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、グアーゴム、およびキサンタンゴムなどの、浸透性または可溶性の薬剤を含む。他の薬剤は、密閉剤または障壁層の加工可能性を改善するために付け加えることができる。そのような薬剤は、タルク、コロイドシリカ、ポリビニルアルコール、二酸化チタン、微粉化シリカ、ヒュームドシリカ、モノステアリン酸グリセロール、三珪酸マグネシウム、およびステアリン酸マグネシウム、またはそれらの混合物を含む。密閉剤または障壁層は、流動床コーター（例えばワースターコーティング）またはパンコーティングシステムなど、任意の既知の手段を使用して溶液（例えば、水性）または懸濁液から適用され得る。適切な密閉剤または障壁は、例えばＣｏｌｏｒｃｏｎからのＯｐａｄｒｙ（登録商標）生成物を含む。１つの実施形態において、少なくとも１つの副層および／または少なくとも１つの上層は、ＨＰＭＣを含む。

【０２５９】

本発明について熟考されるコーティング材料の限定されない例は、ゼラチン、薄膜形成要素、ポリマー、およびコポリマーを含む。副層と上層の化学組成は、カプセルの全体組成に依存して変動し得る。本明細書に使用されるポリマーは、酸不溶性、または酸可溶性でもよい。遅延放出カプセルについて、例えば、酸不溶性ポリマーは、例えば腸溶コーティング用のコーティング材料として好ましい。酸不溶性ポリマーの限定されない例は当該技術分野で知られている。限定されない例は上述される。少なくとも１つのコーティングに適した追加の材料は、胃の中で低ｐＨでは溶解しないが、腸の中では高ｐＨで溶解する、薬学的に許容可能な酸性化合物を含む。いくつかの好ましい実施形態において、ポリマーとコポリマーは、限定されないがアクリル酸塩ベースのポリマーおよびコポリマーを含む。いくつかの好ましい実施形態において、メタクリル酸、メタクリル酸メチル間のコポリマー、メタクリル酸とアクリル酸メチルとの間のコポリマー、メタクリル酸とメタクリ

ル酸エチルとの間のコポリマー、およびメタクリル酸とアクリル酸エチルとの間のコポリマー、並びに、多糖類および／またはセルロースベースのポリマーおよびコポリマー（酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ＨＰＭＣ、および酢酸コハク酸ＨＰＭＣ）が、好ましい。他の実施形態において、好ましいポリマーは酢酸フタル酸ポリビニルを含む。酸不溶性のポリマーまたはコポリマーは、湿ったゼラチン質量の８重量％～２０重量％におよび量で存在する。

【０２６０】

少なくとも１つのコーティングは、ｐＨ非依存性またはｐＨ依存性でもよい。本発明の１つの態様において、少なくとも１つのコーティングはｐＨ非依存性である。ｐＨ非依存性プロファイルを持つコーティングは通常、予め定めた期間の後に腐食するまたは溶けて無くなる。期間は通常、コーティングの厚みに比例する。少なくとも１つの実施形態において、少なくとも１つのコーティングはｐＨ非依存性ポリマーを含む。ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）ＲＳ　３０Ｄが、少なくとも１つのコーティングに好ましいポリマーである。別の態様において、少なくとも１つのコーティングはｐＨ依存性である。ｐＨ依存性のプロファイルを持つコーティングは通常、胃の酸性ｐＨ中ではあるがその保全性を維持され得、空腸、即ち上部の腸のより塩基性の環境への侵入後に腐食するか、または溶けて無くなる。いくつかの好ましい実施形態において、少なくとも１つのコーティングは、ｐＨ依存性陰イオンポリマーを含む。ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）Ｌ３０Ｄ　５５が好ましい。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのコーティングは水溶性ポリマーを含む。ＰＶＰが好ましい。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのコーティングは、５より下のｐＨでは不溶性であり、６を超えるｐＨでは可溶性である。

【０２６１】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示された腸の層、副層、および上層に典型的な材料は、薄膜形成剤を含む。薄膜形成剤の限定されない例は上述される。少なくとも１つの実施形態において、薄膜形成剤はＨＰＭＣを含む。薄膜形成剤とポリマーとの組成比率は、ゲル質量がソフトカプセルになるように調整される。薄膜形成剤対ポリマーの比率は、シェルの１５：８５ｗ／ｗ～４５：５５ｗ／ｗにまでおよび得る。好ましい実施形態において、薄膜形成剤：酸不溶性ポリマーの重量比は、１５％：５０％である。

【０２６２】

コーティング材料の量、または少なくとも１つのコーティングの厚みは、化学組成および異なるコーティング層の数、並びに、カプセルの化学組成、大きさ、および形状に依存して変動してもよい。コーティングは、少なくとも１つの治療薬、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および少なくとも１つのビタミンＤ化合物の実質的な放出を妨げるのに十分な厚みであるが、カプセルまたは錠剤の大きさには著しく寄与しない。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのコーティングの厚みは、１０ミクロン～２ｍｍ、好ましくは２０ミクロン～１ｍｍ、より好ましくは５ミクロン～０．５ｍｍにおよびくつかの実施形態において、少なくとも１つのコーティングは、１％～５０％の乾燥カプセルシェル材料（例えばゼラチン）を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのコーティングを含むシェルの重量は、カプセルの最終重量の１０％～２０％に及ぶ。

【０２６３】

少なくとも１つのコーティングは、限定されないがクエン酸トリエチル、トリアセチン、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、フタル酸塩、ソルビトール、およびグリセリン、またはそれらの混合物を含む群から選択される、少なくとも１つの可塑剤を含んでもよい。１つの実施形態において、少なくとも１つの可塑剤はソルビトールまたはグリセロールである。可塑剤の量は、少なくとも１つのコーティングの化学組成、並びに、カプセル、カプレット、および／または錠剤の化学組成および大きさに依存して変動してもよい。いくつかの実施形態において、例えば、可塑剤の量は、１０重量％～５０重量％、２０重量％～４０重量％、３０重量％～３５重量％など、少なくとも１つのコーティングの１０重量％～６０重量％に及ぶ。他の実施形態において、可塑剤対ポリマーの

比率は、１０％～５０％、２０％～４０％、および３０％～３５％に及ぶ。
【０２６４】
いくつかの実施形態において、少なくとも１つのコーティングは、少なくとも１つの治療薬（例えば、ＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはそれらの組み合わせ）を含む。いくつかの好ましい実施形態において、少なくとも１つの治療薬は、カプセルシェルの少なくとも１つのコーティングにおける薄膜形成剤の中で溶解し、分散した、マイクロカプセル化され、ナノカプセル化され、または他に包含される。シェルは、１％～４０％の少なくとも１つの治療薬を含む。いくつかの好ましい実施形態において、シェルは、０．５ｍｇ、１ｍｇ、１．５ｍｇ、２ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、５０ｍｇ、および１００ｍｇの少なくとも１つの治療薬を含む。少なくとも１つの好ましい実施形態において、シェルは０．５ｍｇ～１ｍｇのアナストロゾールを含む。別の実施形態において、少なくとも１つのコーティングは、少なくとも１つの治療薬および少なくとも１つの追加の薬物を含む。
【０２６５】
少なくとも１つの実施形態において、シェルは、ゼラチン、可塑剤、および水またはバッファーを含む。別の実施形態において、シェルは、植物性多糖類、多糖誘導体、またはそれらの組み合わせを含む。好ましい実施形態において、シェルは、デンプン、カラギーナン、またはそれらの組み合わせを含む。より好ましい実施形態において、シェルは、Ｅｕｄｒａｇｉｔ　Ｌ３０Ｄ－５５分散液、ＰＥＧ－４００、タルク、消泡剤、および水またはバッファーを含む、薄膜被覆製剤を含む。
【０２６６】
消泡剤は、本発明において膨満の予防に有用であり、油ベース、粉末ベース、シリコーンベース、ＥＯ／ＰＯベース、またはポリアクリル酸アルキルである消泡剤を含む。シリコーンベースの消泡剤の例は、限定されないがシメチコンを含む。消泡剤は使用時に、油ベースのエマルジョンとして使用されてもよい。
【０２６７】
また別の態様において、少なくとも１つのコーティングは随意に、着色剤、乳白剤、甘味料、および抗酸化剤、付着防止剤、可溶化剤、分散剤、またはそれらの組み合わせを含む。
【０２６８】
経口剤形が急速に溶解する形態であると、シェルは更に、口腔または水中での薄膜またはカプセルの崩壊を促進し、および／またはその溶解速度を上げるための、溶解促進剤を含む。溶解促進剤は、マルトース、ラクトース、ソルビトール、グルコン酸ラクトン、マンニトール、キシリトール、マルチトール、およびイソマルトから選択されてもよい。１つの態様において、溶解促進剤は、０．１重量％～３５重量％のカプセルシェル固形物で提供される。いくつかの実施形態において、０．１％～１％のラウリル硫酸ナトリウムが、溶解の速度を上げるようカプセルへの水の浸透を促進するために、充填相に加えられてもよい。
【０２６９】
いくつかの実施形態において、シェルは湿潤剤を含む。いくつかの実施形態において、０．１重量％～１５重量％、０．５重量％～１０重量％、１重量％～５重量％、または１．５重量％～３重量％の湿潤剤が、シェルに含まれる。好ましい実施形態において、湿潤剤はＳｏｌｕｔｏｌである。別の好ましい実施形態において、湿潤剤はｓｏｌｕｔｏｌであり、溶解促進剤はソルビトールである。また別の好ましい実施形態において、湿潤剤はＳｏｌｕｔｏｌであり、可塑剤はグリコールである。また別の好ましい実施形態において、湿潤剤はＳｏｌｕｔｏｌであり、補強剤はポリデキストロースである。
【０２７０】
いくつかの実施形態において、カプセルシェルは更に補強剤を含む。補強剤は、ポリデキストロース、セルロース、セルロース誘導体、マルトデキストリン、グアーゴム、ゼラチン、アルギン酸塩、およびアラビアゴムから成る群から選択される。補強剤は、０．１％ｗ／ｗ～２０％ｗ／ｗのシェルで提供される。好ましい実施形態において、補強剤はポ

リデキストロースである。

【０２７１】

更に別の態様において、カプセルの充填相は、固形物、半固形物、液体、または溶液の充填物、懸濁液、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、充填相は、油ベースの充填物、アルコール性充填物、ペースト、粉末、およびそれらの組み合わせから成る群から選択される。いくつかの実施形態において、充填相は賦形剤を含む。他の実施形態において、充填相は更に、ビヒクル、共溶媒、透過促進剤、吸収促進剤、界面活性剤、ゲル化剤、中和剤、またはそれらの組み合わせを含む。１つの実施形態において、ビヒクルは、親油性、親水性、または混合されたビヒクルである。

【０２７２】

好ましい実施形態において、充填相は液体充填物を含む。いくつかの実施形態において、充填相は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物を含む。他の実施形態において、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物を含む充填相は更に、少なくとも１つのビタミンＤ化合物、および随意に、少なくとも１つの追加の薬物を含む。いくつかの実施形態において、脂肪酸混合物は脂肪酸油混合物である。従って、いくつかの好ましい実施形態において、充填相は魚油を含む。好ましい実施形態において、魚油は、アンチョビ油、マグロ油、またはタラ油である。いくつかの実施形態において、魚油は、オメガ－３脂肪酸が豊富であってもよい。他の実施形態において、オメガ－３脂肪酸が豊富な魚油を含む充填相は更に、上述のような少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む。

【０２７３】

脂質ベースの製剤の自己乳化は、ＡＰＩのバイオアベイラビリティを増強し、且つ「食効」が僅かしかまたは全くない吸収変動性を最小限にすることができる。故に、他の実施形態において、充填相は、少なくとも１つの油相を含む少なくとも１つのエマルジョンを含んでもよく、少なくとも１つの油相は更に、脂肪酸混合物および少なくとも１つの界面活性剤を含む。また別の実施形態において、少なくとも１つの油相は更に、少なくとも１つのビタミンＤ化合物、および随意に、少なくとも１つの追加の薬物を含む。更に別の実施形態において、油相は共界面活性剤を含む。少なくとも１つの実施形態において、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物は、エマルジョンの５０重量％～９０重量％、５５重量％～８５重量％、６０重量％～８０重量％、６５重量％～７５重量％、および７０重量％～９５重量％に及ぶ。

【０２７４】

いくつかの実施形態において、エマルジョンは、水中油型エマルジョン、油中水型エマルジョン、または水中油中水型エマルジョンである。いくつかの好ましい実施形態において、エマルジョンは水中油型エマルジョンである。エマルジョンは、親水性または脂肪親和性の乳化剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において、Ｌｉｐｏｖｅｎｏｅｓ（登録商標）、Ｌｉｐｏｖｅｎｏｅｓ（登録商標）１０％　ＰＬＲ、Ｓｔｒｕｃｔｏｌｉｐｉｄ（登録商標）、およびＯｍｅｇａｖｅｎ（登録商標）から水中油型エマルジョンが選択される。

【０２７５】

いくつかの実施形態において、少なくとも１つのエマルジョンは更に、各々少なくとも１つのエマルジョンの総重量に関して、０．１重量％～３重量％の界面活性剤、および０．１重量％～６重量％の少なくとも１つのゲル化剤を含む。使用され得る界面活性剤は上述される。好ましい実施形態において、界面活性剤はＣａｐｍｕｌである。いくつかの実施形態において、ゲル化剤はＨＰＭＣまたはＣＭＣである。充填相の粘性は、カプセルへのカプセル化に適した任意の粘性であり、充填相中のゲル化剤の量を変えることにより調整されてもよい。

【０２７６】

１つの態様において、少なくとも１つの治療薬は、充填相中で溶かされるか、分散するか、または懸濁化される。いくつかの実施形態において、少なくとも１つの治療薬は、少

なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物において部分的または全体的に溶かされるか、分散するか、または懸濁化される。他の実施形態において、少なくとも１つの治療薬は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸および少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む脂肪酸混合物において部分的または全体的に溶かされるか、分散するか、または懸濁化される。別の実施形態において、少なくとも１つの治療薬は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸および少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む脂肪酸混合物内にカプセル化される、予め形成された固形剤形に含まれる。また別の実施形態において、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物内にカプセル化される、少なくとも１つの治療薬（ＳＥＲＤ、ＳＥＲＭ、ＡＩ、またはそれらの組み合わせなど）を含む、前述の予め形成された固形剤形は更に、少なくとも１つのビタミンＤ化合物、少なくとも１つの追加の薬物、またはそれらの組み合わせを含む。

【０２７７】

充填相は随意に、シェルまたは充填相の中に存在し得る、ＡＰＩのバイオアベイラビリティを増強するのに有用な少なくとも１つの賦形剤を含んでもよい。フルベストラント、シス－タモキシフェン、エンドキシフェン、アナストロゾール、および４－ＯＨＴなどの可溶性が乏しい薬物のバイオアベイラビリティは頻繁に、脂肪分解によりインビボで消化される、ソフトカプセルへと充填される脂質ベースの製剤から増強され得る。いくつかの実施形態において、充填相は更に、胆汁酸塩またはキレート化剤などの吸収促進剤を含む。

【０２７８】

随意に、セルロースポリマー（メチルセルロース）などのポリマー、カプリル／カプリン酸のモノグリセリドおよびジグリセリド、カプリロカプリルモノグリセリド（ｃａｐｒｙｌｏｃａｐｒｙｌ　ｍａｃｒｏｇｌｙｃｅｒｉｄｅｓ）、ポリソルベート８０、および／またはアルギン酸ナトリウムは、ＡＰＩの放出速度を調節するために充填相に加えられてもよい。放出速度は、充填相におけるポリマーまたはアルギン酸塩の比率がラクトースなどの水溶性成分に比べて増大されると遅延されることを、当業者は認識する。

【０２７９】

経口剤形はまた、着色剤、香料、防腐剤、および他の添加剤を含んでもよい。

【０２８０】

いくつかの好ましい実施形態において、充填相は、鉱油およびワックス（例えばパラフィンワックス）などの他の賦形剤、ポリエチレングリコール（例えばＰＥＧ４００～ＰＥＧ６００）、溶媒（例えばジメチルイソソルビド、ジエチレングリコールモノエチルエーテル）、グリセリン、およびポリビニルピロリジン（ＰＶＰ）を含み得る。

【０２８１】

いくつかの実施形態において、充填相は、ＡＰＩの可溶性を増大させるための０％ｗ／ｗ～１０％ｗ／ｗに及ぶ水またはアルコール、シェルから充填物までのグリセリンの移動を遅らせるための１％～４％に及ぶグリセリン、ＡＰＩの可溶性を増大させ且つ薬物結晶化の阻害により安定性を改善するためにＰＥＧと組み合わせて使用される０％ｗ／ｗ～１０％ｗ／ｗに及ぶＰＶＰを含む。

【０２８２】

従って、本発明の好ましい実施形態は、少なくとも１つの治療薬、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む、カプセル、カプレット、または錠剤を提供する。いくつかの実施形態において、経口剤形は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物を含む充填相、および、少なくとも１つの治療薬を含むシェルにカプセル化される少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む、カプセルである。

【０２８３】

また別の実施形態において、経口剤形は、以下を含むソフトカプセルまたはハードカプセルである：（ｉ）ＥＰＡトリグリセリドまたはリン脂質を含む脂肪酸混合物、コレカルシフェロール、および随意に賦形剤を含む、充填相、および（ｉｉ）ＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ

、ＡＩ、およびそれらの組み合わせから成る群から選択される少なくとも１つの治療薬を含む薄膜形成剤を含んでいるシェルであって、少なくとも１つの治療薬の濃度は０．０１ｍｇ～５００ｍｇにおよびくつかの好ましい実施形態において、少なくとも１つの治療薬の濃度は０．１ｍｇ～１００ｍｇに及ぶ。また別の実施形態において、経口剤形は、４０ｍｇのフルベストラントを含むソフトカプセルである。更に別の実施形態において、経口調製物は、０．５ｍｇ～１０ｍｇのアナストロゾールを含むソフトカプセルである。

【０２８４】

いくつかの実施形態において、経口医薬組成物は、少なくとも１つの治療薬；少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物；および少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む。いくつかの実施形態において、前記組成物は、カプセル、カプレット、および錠剤である。いくつかの実施形態において、カプセルは、ゼラチンカプセル、ゼラチン非含有カプセル、キャップ－イン－キャップカプセル、アルギン酸カプセル、ＨＰＭＣカプセル、ＰＶＡカプセル、およびシームレスカプセルである。いくつかの実施形態において、カプセルは、ハードカプセルまたはソフトカプセルである。

【０２８５】

＜Ｊ．カプセルの調製＞

カプセルシェルは、例えば、プレートプロセス、ロータリーダイプロセス、レシプロケートリーダイ（ｒｅｃｉｐｒｏｃａｔｏｒｙ ｄｉｅ）プロセス、Ｎｏｒｔｏｎカプセルマシン、およびＡｃｃｏｇｅｌカプセルマシンを用いることにより、当該技術分野で既知の方法の何れかを用いて作ることができる（ＭｃＧｕｆｆｙ，Ｉｒｅｎａ，Ｓｏｆｔｇｅｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ａｓ ａ Ｌｉｐｉｄ－Ｂａｓｅｄ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｔｏｏｌ ｆｏｒ Ｂｉｏａｖａｉｌａｂｉｌｉｔｙ Ｅｎｈａｎｃｅｍｅｎｔ，Ｃａｔａｌｅｎｔ Ｐｈａｒｍａ Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ，Ｓｏｍｅｒｓｅｔ，ＮＪ，Ｍａｒ．２０１１）。ソフトおよびハードゼラチンカプセルの典型的な製造業者は、Ｃａｔａｌｅｎｔ Ｐｈａｒｍａ Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ，Ｓｏｍｅｒｓｅｔ Ｎ．Ｊ．、Ｐｈａｒｍａｇｅｌ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ｓｐａ，Ｌｏｄｉ，Ｉｔａｌｙ、およびＳｏｆｔ Ｇｅｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｉｎｃ．，Ｃｏｍｍｅｒｃｅ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ，ＣａｐｓｕＧｅｌ，Ｉｎｃ．，Ｍｏｒｒｉｓｔｏｗｎ，Ｎ．Ｊ．，Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ，ＩＮを含む。ＨＰＭＣカプセルシェルの製造業者はＳｈｉｏｎｏｇｉ Ｑｕａｌｉｃａｐｓ（ＱＵＡＬＩ－Ｖ）、Ｖｅｇｉｃａｐｓ（Ｃａｔａｌｅｎｔ）を含む。

【０２８６】

ソフトゼラチンカプセルシェルを作る簡潔な方法が随伴する。

【０２８７】

ゼラチンの所望量（ソフトシェルについて１５０Ｂｌｏｏｍ）が、水と混合される。ソルビトールまたはグリセリン、或いはこれらの組み合わせなどの可塑剤が、ゼラチンと水の混合物に加えられ、ゼラチンが溶融液体ゲル塊へと変わるまで典型的に約３時間にわたり熱したタンク（ゼラチン溶解装置）の中で溶かされる。随意に、乳白剤、着色剤、またはフレーバーマスク（ｆｌａｖｏｒ ｍａｓｋ）をゼラチンの溶解前に混合物に加えてもよい。ゲル質量は、冷却保存のために閉じられた清潔な環境において得られる。ゼラチンのシートが形成されると、所望の大きさおよび形状で窪みを含有する、ツインセットのロータリーダイを用いて、２つの平らなリボンが製造され得る。ロータリーダイはリボンを二次元形状へと切断し、外部の周囲に密封を形成する。同時に、ポンプが、充填楔に組み込まれるノズルを介して正確な容量の充填相をシェルへと送達し、充填楔の先端は、切断点にある２つのダイポケットの間の２つのリボンの間に位置している。楔を加熱して密閉プロセスを促進する。楔の注入により、２つの平らなリボンはダイポケットにまで拡張し、三次元の最終製品をもたらす。カプセル化後、ソフトゲルカプセルを、精製物に依存して２日～２週間にわたり乾燥し、研磨する。

【０２８８】

カプセルシェルには少なくとも１つのコーティングが提供される。コーティングは、例

えば、流動化された空気ベッドまたは水平なドラムを通過し、カプセルシェルの表面上へのコーティング中で噴霧するかまたは浸漬させることにより、適切な方法で提供されてもよい。限定されない例として、所望量のアナストロゾールは、アルコール（例えばエタノールまたはイソプロパノール）および薄膜形成剤（例えばＨＰＭＣ）と混合され、薄膜形成剤の中でアナストロゾールが完全に溶けるまで撹拌され、それにより各カプセルは、被験体に予め定めた固定量のアナストロゾール、例えばカプセル１つにつき０．５ｍｇまたは１ｍｇを送達する。アナストロゾールを含む薄膜形成剤は次に、カプセルシェルの表面上に噴霧されてもよい。代替的に、カプセルシェルは、アナストロゾールを含む薄膜形成剤に浸漬されてもよい。その後、カプセルは乾燥され、研磨され、軽い密閉ボトルなどの適切なディスペンサーの中に保管される。

【０２８９】

ゼラチンカプセルの典型的な充填相を調製するために、エタノールをイソプロパノールに加えてアルコール混合物を調製し、撹拌する。トリグリセリド形態（例えばＥＰＡトリグリセリド）に少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物を、窒素の下で撹拌しながらエタノール／イソプロパノール混合物に加える。グリセロールなどの界面活性剤を、混合物に随意に加えてもよい。次に、少なくとも１つのビタミンＤ化合物（コレカルシフェロール（Ｃｈｏｌｃａｌｃｉｆｅｒｏｌ））を、完全に溶けるまで、オメガ－３脂肪酸トリグリセリドを含む脂肪酸混合物にゆっくりと加える。所望の最終重量の充填相に、魚油を十分な量で加える。０．２μｍの空隙率を持つ、典型的に１または２つのフィルタを使用して、濾過により溶液を滅菌する。滅菌濾液はカプセルシェルへと充填されると、N_2オーバーレイの下で維持される。

【０２９０】

別の実施形態において、所望量のコレカルシフェロールを、市販で入手可能な精製されたオメガ－３魚油に加え、上述のように調製されたカプセルシェルに充填する。随意に、α－トコフェロールなどの抗酸化剤を、精製されたオメガ－３脂肪酸トリグリセリド魚油に加えてもよい。

【０２９１】

別の例として、ソフトゼラチンカプセルを上述のように調製してもよい。記載したように充填相を調製してもよい。充填相に対して、エタノールおよびイソプロピルアルコールなどのアルコールといったアルコール性溶媒に溶解するアナストロゾールを、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、およびコレカルシフェロールなどの少なくとも１つのビタミンＤ化合物に加えてもよい。

【０２９２】

従って、１つの態様において、医薬調製物を調製する方法が提供され、該方法は、次のものの混合物を調製する工程を含む：（ａ）少なくとも１つの治療薬：（ｂ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物；（ｃ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物；（ｄ）および随意に、賦形剤。

【０２９３】

いくつかの実施形態において、方法は、経口剤形の充填相における少なくとも１つの治療薬を溶かす、分散させる、または懸濁させる工程を含む。いくつかの好ましい実施形態において、方法は、経口剤形で混合物を調製する工程を含む。他の実施形態において、方法は、シェルに含まれる少なくとも１つの治療薬を提供する工程を含む。いくつかの実施形態において、方法は、複数の治療薬を提供する工程を含む。他の実施形態において、方法は、複数のオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物を提供する工程を含む。いくつかの実施形態において、方法は、カプセル、カプレット、および錠剤から成る群から選択された経口剤形中に組成物を含む。好ましい実施形態において、経口剤形はカプセルである。また別の実施形態において、経口剤形は、ソフトカプセルまたはハードカプセルである。いくつかの好ましい実施形態において、少なくとも１つの治療薬は、ＳＥＲＤ、ＳＥＲＭ、ＡＩ、またはそれらの組み合わせである。シス－タモキシフェン、デスメチルタモキシフェン、エンドキシフェン、４－ＯＨＴ、フルベストラント、およびアナストロゾールが好

ましい。

【０２９４】

１つの態様において、方法は、即時放出形態、急速放出形態、緩慢放出形態、中程度放出形態、徐放性形態、時間放出形態、遅延放出形態、および制御放出形態から成る群から選択される形態である調製物を含む。好ましい実施形態において、方法は、徐放性形態である調製物を含む。

【０２９５】

いくつかの実施形態において、方法は、カプセルシェルに少なくとも１つのコーティングを提供する工程を含む。いくつかの好ましい実施形態において、少なくとも１つのコーティングは、腸溶コーティング、副層、上層、またはそれらの組み合わせである。

【０２９６】

他の実施形態において、方法は、ゼラチン、アルギン酸塩、薄膜形成剤、ポリマー、およびコポリマーから選択される少なくとも１つの材料を含む、少なくとも１つのコーティングを提供する工程を含む。また他の実施形態において、方法は、少なくとも１つのコーティングにおいて少なくとも１つの可塑剤を提供する工程を含む。コーティング中の可塑剤は、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、フタル酸塩、ソルビトール、グリセリン、およびそれらの混合物から成る群から選択される。いくつかの実施形態において、方法は、密閉剤を含む少なくとも１つのコーティングを提供する。他の実施形態において、方法は、透過促進剤を含む少なくとも１つのコーティングを提供する。他の実施形態において、方法は、Ｅｕｄｒａｇｉｔ　Ｌ３０Ｄ分散液、ＰＥＧ４００、タルク、Ｓｉｍｅｔｈｉｃｏｎエマルジョン、および水を含む薄膜形成剤を含む少なくとも１つのコーティングを提供する。他の実施形態において、薄膜形成剤は、組成物の５重量％～１５重量％、１０重量％～１５重量％、１１重量％～１４重量％、および１０重量％～１３重量％である。他の実施形態において、薄膜形成剤は少なくとも１つの治療薬を含む。また更なる実施形態において、方法は、複数の治療薬を含む薄膜形成剤を提供する。

【０２９７】

いくつかの実施形態において、シェルは、ゼラチン、アルギン酸塩、セルロース、デンプン、ＰＶＰコポリマー、またはそれらの混合物で構成される。好ましい実施形態において、カプセルは、ハードカプセルまたはソフトカプセルである。別の好ましい実施形態において、カプセルはソフトゼラチンカプセルである。また別の好ましい実施形態において、カプセルは、ＨＰＭＣカプセルまたはデンプンカプセルである。方法の別の実施形態において、デンプンおよびカラギーナン、またはこれらの組み合わせは、カプセルシェルの調製に使用される。

【０２９８】

いくつかの実施形態において、ソフトカプセルは、プレート、ロータリーダイプロセス、またはレシプロケーティングダイプロセスを使用して調製される、方法が提供される。いくつかの実施形態において、方法は、０．０１５インチ～０．０５０インチの厚みに及ぶシェルの調製のためのリボンを提供する。好ましい実施形態において、厚みは０．０２０インチである。シェル組成物の含水量は、２％～０％、および４％～８％であり得る。好ましい実施形態において、含水量は８％である。

【０２９９】

他の実施形態において、充填相は、ビヒクル、鉱油、ワックスマトリックス、増量剤、油ベース乳化剤、および水ベース乳化剤、またはそれらの組み合わせを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態において、充填相は、中和剤、吸着剤、ゲル化剤、またはそれらの組み合わせを随意に含んでもよい、方法が提供される。

【０３００】

また他の実施形態において、充填相は少なくとも１つの追加の薬物を含んでもよい、方法が提供される。いくつかの好ましい実施形態において、少なくとも１つの追加の薬物を含む方法が提供される。抗癌抗体は、ｎｉｍｏｔｕｘｕｍａｂ、トラスツズマブ（Ｈｅｒ

ｃｅｐｔｉｎ（商標））、アレムツズマブ（ＣＡＭＰＡＴＨ（商標））、ベバシズマブ（Ａｖａｓｔｉｎ（商標））、ブレンツキシマブ、ベドチン（Ａｄｃｅｔｒｉｓ（商標））、セツキシマブ（Ｅｒｂｉｔｕｘ）、ゲムツズマブ（Ｍｙｌｏｔａｒｇ）、イピリムマブ（ＭＤＸ－１０１／Ｙｅｒｖｏｙ）、オファツムマブ（Ａｒｚｅｒｒａ）、パニツムマブ（Ｖｅｃｔｉｂｉｘ）、リツキシマブ（Ｒｉｔｕｘｉｎ，Ｍａｂｔｈｅｒａ）、およびトシツモマブ（Ｂｅｘｘａｒ）から成る群から選択されてもよい。特にトラスツズマブが好ましい。

【０３０１】

いくつかの好ましい実施形態において、医薬調製物を調製する方法が提供され、該方法は、以下の工程を含む：（ａ）一定量の少なくとも１つの治療薬を提供する工程；（ｂ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む一定量の脂肪酸混合物を提供する工程；（ｃ）一定量の少なくとも１つのビタミンＤ化合物を提供する工程；（ｄ）少なくとも１つの賦形剤を提供する工程；（ｅ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、少なくとも１つのビタミンＤ化合物、および少なくとも１つの賦形剤を組み合わせる工程であって、それにより充填相を形成する、工程；および（ｆ）シェルに充填相をカプセル化する工程であって、少なくとも１つの治療薬はシェルに含まれている、工程。そのような方法により調製された医薬調製物は、カプセル、カプレット、および錠剤を含む。

【０３０２】

少なくとも１つの好ましい実施形態において、医薬組成物を調製する方法が提供され、該方法は、以下の工程を含む：（ａ）１：１０～１０：１のｗ／ｗに及ぶ、ＥＰＡとＤＨＡを含む一定量の脂肪酸油性混合物を提供する工程；（ｂ）ＥＰＡとＤＨＡを含む脂肪酸油性混合物において少なくとも１つのビタミンＤ化合物を提供する工程；（ｃ）シェルの脂肪酸油性混合物をカプセル化する工程；（ｄ）シェルにコーティングを提供する工程；および（ｅ）シェルのコーティングにおいて一定量のアナストロゾールを提供する工程。

【０３０３】

製剤の各成分の量は、必要とされる製剤の仕様に従って選択され、その例は本明細書に記載されている。例えば、ＥＰＡトリグリセリドを含む６０％ｗ／ｖの脂肪酸混合物、２０００ＩＵのコレカルシフェロール、エタノールとイソプロパノールの４０％ｗ／ｖの混合物、完成したソフトカプセルそれぞれに０．５ｍｇのアナストロゾール、および残量の魚油を含む製剤を調製するために、各成分の量が加えられる。

【０３０４】

いくつかの実施形態において、経口送達用のカプセルは、０．１ｍｇ～５００ｍｇのＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはそれらの組み合わせを含むシェル；および、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸トリグリセリドまたはリン脂質を含む２０％～６０％の脂肪酸混合物を含む充填相；および、１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む。

【０３０５】

いくつかの実施形態において、ソフトゼラチンカプセルは、０．５ｍｇまたは１ｍｇのアナストロゾールを含むシェル；（ａ）少なくとも９９％のＥＰＡトリグリセリドまたはリン脂質および（ｂ）４００ＩＵのコレカルシフェロールを含む６０％の脂肪酸混合物；および十分な量の魚油を含む。

【０３０６】

＜Ｋ．キット＞

本発明はまた、本明細書に開示される医薬組成物を含むキットに関する。１つの実施形態において、キットは、一定量の少なくとも１つの治療薬およびその薬学的に許容可能な担体を含む第１の医薬組成物：少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む一定量の脂肪酸混合物を含む第２の医薬組成物；一定量の少なくとも１つのビタミンＤ化合物およびその薬学的に許容可能な担体を含む第３の医薬組成物：および、必要とする被験体を処置するための、第１、第２、および第３の医薬組成物の使用説明書を含む。

【０３０７】

別の実施形態において、キットは、一定量の少なくとも１つの治療薬およびその薬学的に許容可能な担体を含む第１の医薬組成物：少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む一定量の脂肪酸混合物並びに一定量の少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む第２の医薬組成物；および、必要とする被験体を処置するための第１および第２の医薬組成物の使用説明書を含む。

【０３０８】

また別の実施形態において、キットは、一定量の少なくとも１つの治療薬並びに少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む一定量の脂肪酸混合物を含む第１の医薬組成物；一定量の少なくとも１つのビタミンＤ化合物およびその薬学的に許容可能な担体を含む第２の医薬組成物：および、必要とする被験体を処置するための第１および第２の医薬組成物の使用説明書を含む。

【０３０９】

更に別の実施形態において、キットは、一定量の少なくとも１つの治療薬、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む一定量の脂肪酸混合物、並びに一定量の少なくとも１つのビタミンＤ化合物、および薬学的に許容可能な担体を含む１つの医薬組成物；および、乳房疾病の危険があるまたは該疾病を患う被験体を処置するための医薬組成物の使用説明書を含む。

【０３１０】

別の態様において、本明細書に開示されるキットは随意に、少なくとも１つの追加の薬物およびその薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物を含む。そのような追加の薬物の例は本明細書に開示される。

【０３１１】

また別の態様において、本明細書に開示されるキットは随意に、乳房疾病の危険があるまたは該疾病を患う被験体に、医薬組成物を送達するための装置を含む。任意の適切な装置は、本明細書に開示される医薬組成物の送達のために使用することができる。特に、米国特許第５，７９８，２６６号、第６，６８９，０７３号、および第６，８８７，２１０号に記載される装置が、使用に適している。

【０３１２】

好ましい実施形態において、必要とする被験体の処置に適しているキットは、被験体の乳管へ医薬組成物を送達するための装置であって、該装置は、乳管に送達される組成物を保持するためのユニットを含み、該ユニットは、乳頭上で配され且つ支持されるように大きさを合わせられ且つ構成され、前記装置は更に、ユニットから乳管へと組成物を送達するための細長部材を含み、該細長部材はユニットと連通状態にあり、乳管内に位置するように大きさを合わせられ、且つ乳管内に位置するように遠位末端を持ち、該遠位末端は非外傷性の先端を持つ、装置；少なくとも１つの治療薬、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、並びに少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む医薬組成物；および医薬組成物と共に装置の使用のための説明書を含む。

【０３１３】

いくつかの実施形態において、本発明が用量、単位用量または製薬の用量パッケージの複数回投与を提供する。いくつかの実施形態において、包装は、毎日２回、毎日、毎週、週に２回、隔週、毎月、３か月ごと、６か月ごと、または毎年の適用など、投薬レジメンまたは適用のスケジュールを反映する。好都合なことに、医薬組成物のそのような包装は、治療上有効な量などの組成物の量の正確な適用を促進し、単回用量の塗布具または測定された用量の塗布具を含む。

【０３１４】

１つの実施形態において、医薬組成物は、装置において組成物を保持するためのユニットに予め装填される。本明細書に開示される組成物は、その粘性および使用目的に適するように任意の適切な容器で包装することができる。従って、本発明はまた、本明細書に開示される組成物を含む、閉じられた容器を提供する。

【０３１５】

＜Ｖ．処置の方法およびレジメン＞

本発明はまた、少なくとも１つの治療薬、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む医薬組成物を、エストロゲン関連障害または乳房障害のリスクがあるまたはこれらを有している被験体に投与することにより、被験体を処置する方法も提供する。本発明は特に、乳房障害および／またはエストロゲン関連障害を進行および／または再発させるリスクのある被験体、特に、高いリスクのある女性、および少なくとも２人の家族がこのような障害を患っている女性における、乳房障害および／またはエストロゲン関連障害の予防方法を包含する。

【０３１６】

本明細書に記載される方法において、被験体は、本明細書に開示される医薬組成物および調製物を、経口（例えば、カプセル、錠剤、カプレット等として）、経皮（例えば、ゲルまたは溶液、パッチ、軟膏、クリーム、ローション等として）、非経口（注射による）、乳管内（例えば、ゲルまたは溶液として）、または、処置および薬物送達に適している他の方法または形態で、投与され得る。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される組成物は、単独療法として必要とする被験体に投与される。他の実施形態において、組成物は、併用療法として投与される。

【０３１７】

１つの態様において、方法は、必要とする被験体への医薬組成物を経口投与する工程を含む。例えば、方法は、本明細書に開示される組成物を含む任意の適切な経口剤形（例えばカプセル、カプレット、および錠剤等）を被験体に投与する工程を含む。上記に開示されるように、少なくとも１つの治療薬（ＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはそれらの組み合わせなど）、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物（ＥＰＡおよびＤＨＡなど）、および少なくとも１つのビタミンＤ化合物（コレカルシフェロールなど）を含む組成物を投与する工程は、ＥＲ＋－関連障害および乳房障害の処置、アジュバント療法の副作用の低減、および／または処置コンプライアンスの向上に都合が良い。

【０３１８】

いくつかの実施形態において、エストロゲン関連障害または乳房障害のリスクがあるまたはそれらを患う被験体を処置する方法は、（ｉ）被験体の乳頭に乳管装置を配する工程、および（ｉｉ）少なくとも１つの治療薬、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む、治療上有効な量の組成物を被験体に投与する工程を含む。他の実施形態において、エストロゲン関連障害または乳房障害のリスクがあるまたはそれらを患う被験体を処置する方法は、（ｉ）被験体の乳管に乳管装置を配する工程、および（ｉｉ）少なくとも１つの治療薬、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む、治療上有効な量の組成物を被験体に投与する工程を含む。いくつかの好ましい実施形態において、方法は、留置乳管装置を含む。他の好ましい実施形態において、方法は、被験体への組成物を投与後の乳管装置の回収を含む。いくつかの実施形態において、投与された組成物は、乳管に薬物デポ（ｄｒｕｇ　ｄｅｐｏｔ）を形成する。そのような方法は、経時的に有効成分を放出することができる組成物を含む。

【０３１９】

いくつかの実施形態において、処置方法は、必要とする被験体の乳管に組成物を送達する工程を含み、該工程は乳管に乳管装置を配することを含み、前記乳管装置は、乳管の一部内に配され且つ維持されるように大きさを合わせられ且つ構成される留置のユニットを含み、該留置ユニットは乳管内に配するための非外傷性遠位端部を有しており、前記乳管装置は更にユニットから伸長する細長部材を含み、該細長部材は、留置ユニットが乳管内に配されると乳管から広がるように配され得、ここで組成物は、少なくとも１つの治療薬、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を脂肪酸混合物、並びに少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む。

【０３２０】

いくつかの実施形態において、処置方法は、必要とする被験体の乳管に組成物を送達す

る工程を含み、該工程は乳管に乳管装置を配することを含み、乳管装置は、乳管内に留まることができる留置リザーバ、および空の場合に留置リザーバを再装填するために、または乳管からの留置リザーバの回収をもたらすためにリザーバに接続されるラインまたはチューブを含み、ここで、組成物は乳管へと放出され、ここで、組成物は、少なくとも１つの治療薬、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を脂肪酸混合物、並びに少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む。

【０３２１】

いくつかの実施形態において、処置方法は、必要とする被験体の乳管に組成物を送達する工程を含み、該工程は乳管に乳管装置を配することを含み、乳管装置は、乳管に送達される組成物を保持するためのユニットを含み、該ユニットは、乳頭上で配され且つ支持されるように大きさを合わせられ且つ構成され、前記装置は更に、ユニットから乳管へと組成物を送達するための細長部材を含み、該細長部材はユニットと連通状態にあり、乳管内に位置するように大きさを合わせられ、且つ乳管内に位置するように遠位末端を持ち、該遠位末端は非外傷性の先端を持っており、ここで、組成物は、少なくとも１つの治療薬、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を脂肪酸混合物、並びに少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む。

【０３２２】

いくつかの実施形態において、方法は、被験体の乳管に乳管装置を配する前に、被験体の乳管を特定し且つカニューレ挿入する工程を含む。他の実施形態において、方法は、被験体の乳管において乳管装置をカニューレ挿入するまたは配する前に、被験体の乳管をマッピングする工程を含む。いくつかの実施形態において、方法は、被験体の乳管に留置乳管装置を配する工程を含む。

【０３２３】

別の態様において、方法は、経皮（即ち、局所）適用により少なくとも１つの乳房に医薬組成物を投与する工程を含む。例えば、方法は、塗布具を使用してまたはその使用無しに、被験体の少なくとも片胸または両胸に直接、経皮剤形（装置（例えば、ゲル、溶液、クリーム、軟膏、ローションなど）または薬物送達装置（例えば、パッチ、テープ、包帯など））を適用する工程、または、エアロゾル化されたまたは非エアロゾル化のスプレーを使用して組成物を噴霧する工程を含む。別の態様において、方法は、被験体の乳管に組成物を送達する工程を含み、該工程は、装置の処理チャンバ内に含まれる組成物を、乳房の乳頭または乳輪と接触させること、および組成物に陽圧を加えることを含む。

【０３２４】

いくつかの実施形態において、乳房障害またはエストロゲン関連障害のリスクがあるまたはそれらを患う被験体を処置する方法は、以下を含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含む：（ｉ）治療上有効な量の少なくとも１つの治療薬；（ｉｉ）エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、α－リノレン酸、ヘキサデカトリエン酸、ステアリドン酸、エイコサトリエン酸、エイコサテトラエン酸、エイコサペンタエン酸、ヘンエイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸、クルパノドン酸、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸、Ｎｉｓｉｎｉｃ酸、およびそれらの組み合わせから成る群から選択された、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸トリグリセリドを含む２０％～６０％の脂肪酸混合物；（ｉｉｉ）１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物；および（ｉｖ）十分な量の魚油を含む。

【０３２５】

いくつかの実施形態において、乳房障害またはエストロゲン関連障害のリスクがあるまたはそれらを患う被験体を処置する方法は、以下を含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含む：（ｉ）治療上有効な量の少なくとも１つの治療薬；（ｉｉ）エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、α－リノレン酸、ヘキサデカトリエン酸、ステアリドン酸、エイコサトリエン酸、エイコサテトラエン酸、エイコサペンタエン酸、ヘンエイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸、クルパノドン酸、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸、ニシン酸、およびそれらの組み合わせから成る群から選択された、少なく

とも１つのオメガ－３脂肪酸トリグリセリドを含む２０％～６０％の脂肪酸混合物；（ｉｉｉ）１０ＩＵ～６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物；（ｉｖ）十分な量の魚油、および（ｖ）０．５重量％～６重量％のゲル化剤を含み；ここで、パーセンテージはゲルのｗ／ｗである。いくつかの好ましい実施形態において、少なくとも１つの治療薬は５％未満である。

【０３２６】

高血漿濃度を生成しない、高濃度の経皮および乳管内の投与による組成物の局所送達は、本明細書に開示される実施形態のいくつかの特定の利点である。

【０３２７】

従って、方法は、正常な更年期前の女性において８０ｐｇ／ｍＬ未満の血漿濃度、または平均エストラジオール濃度を結果としてもたらす、ＳＥＲＭ（タモキシフェン、シス－タモキシフェン、エンドキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、デスメチルタモキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドフォキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、トレミフェン、ＥＭ６５２、およびＥＲＡ－９２３）の用量の投与を含む。好ましい実施形態において、５０ｐｇ／ｍＬ未満の血漿濃度を結果としてもたらすＳＥＲＭの用量が、好ましい。５ｎｇ／ｍＬ未満の血漿濃度を結果としてもたらす、フルベストラントなどのＳＥＲＤの用量が好ましい。より好ましい実施形態において、２ｎｇ／ｍＬ未満の血漿濃度を結果としてもたらす、フルベストラントの用量が好ましい。５０ｎｇ／ｍＬ未満の血漿濃度を結果としてもたらす、アナストロゾール、レトロゾール、またはエキセメスタンなどのＡＩの用量が好ましい。より好ましい実施形態において、１０ｎｇ／ｍＬ未満の血漿濃度を結果としてもたらす、アナストロゾール、レトロゾール、およびエキセメスタンの用量が好ましい。この局所投与および組成物の低血漿濃度の利点は、容易に当業者に明白となる。

【０３２８】

いくつかの実施形態において、方法は、必要とする被験体への、少なくとも１つの治療薬の１日投与を含み、前記治療薬は、０．１ｍｇ／乳房～２５０ｍｇ／乳房、０．１ｍｇ／乳房～２００ｍｇ／乳房、０．１ｍｇ／乳房～１５０ｍｇ／乳房、０．１ｍｇ／乳房～１００ｍｇ／乳房、０．１ｍｇ／乳房～５０ｍｇ／乳房、０．５ｍｇ／乳房～５０ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房～４５ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房～４０ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房～３５ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房～３０ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房～２５ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房～２０ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房～１５ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房～１０ｍｇ／乳房、１ｍｇ／乳房～２５ｍｇ／乳房、２ｍｇ／乳房～２０ｍｇ／乳房、３ｍｇ／乳房～３０ｍｇ／乳房、および４ｍｇ／乳房～４０ｍｇ／乳房に及ぶ。いくつかの好ましい実施形態において、組成物は、経皮または乳管内投与されてもよい。

【０３２９】

好ましい実施形態では、被験体に毎日投与される少なくとも１つの治療薬の用量は、０．１ｍｇ／乳房から１００ｍｇ／乳房までの範囲である。より多くの好ましい実施形態では、被験体に毎日投与される少なくとも１つの治療薬の用量は、１日当たり、０．１ｍｇ／乳房、０．５ｍｇ／乳房、１ｍｇ／乳房、１．５ｍｇ／乳房、２ｍｇ／乳房、３ｍｇ／乳房、４ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房、１０ｍｇ／乳房、１５ｍｇ／乳房、２０ｍｇ／乳房、または２５ｍｇ／乳房である。そのような用量は、本明細書に記載されるように経皮的におよび／または乳管内に投与されてもよい。いくつかの実施形態では、投薬される少なくとも１つの治療薬は、タモキシフェン、シス－タモキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、エンドキシフェン、 デスメチルタモキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、 イドキシフェン、トレミフェン、ＥＭ６５２、ＥＲＡ－９２３、フルベストラント、ＡＲＮ－８１０、ＣＨ４９８６３９９、アナストロゾール、エキセメスタン、およびレトロゾールから成る群から選択される、ＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、またはＡＩである。４－ヒドロキシタモキシフェンは、毎日０．２５ｍｇ／乳房、０．５０ｍｇ／乳房、０．７

５ｍｇ／乳房、１ｍｇ／乳房、２ｍｇ／乳房の用量で被験体に経皮的に投与され得る。０．５０ｍｇ／乳房、０．７５ｍｇ／乳房、および１ｍｇ／乳房の４－ＯＨＴの毎日の経皮的な用量が好ましい。他の実施形態では、被験体に経皮的に投与されたフルベストラントは、１日当たり、０．２５ｍｇ／乳房、１ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房、１０ｍｇ／乳房、２０ｍｇ／乳房、２５ｍｇ／乳房、３０ｍｇ／乳房、３５ｍｇ／乳房、および４０ｍｇ／乳房である。

【０３３０】

いくつかの実施形態では、方法は、必要としている被験体に組成物を経皮的に投与する工程を含み、該組成物は、０．１ｍｇ／乳房から２５０ｍｇ／乳房、０．１ｍｇ／乳房から２００ｍｇ／乳房、０．１ｍｇ／乳房から１５０ｍｇ／乳房、０．１ｍｇ／乳房から１００ｍｇ／乳房、０．１ｍｇ／乳房から５０ｍｇ／乳房、０．５ｍｇ／乳房から５０ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房から４５ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房から４０ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房から３５ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房から３０ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房から２５ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房から２０ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房から１５ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房から１０ｍｇ／乳房、１ｍｇ／乳房から２５ｍｇ／乳房、２ｍｇ／乳房から２０ｍｇ／乳房、３ｍｇ／乳房から３０ｍｇ／乳房、および４ｍｇ／乳房から４０ｍｇ／乳房までの範囲のある量の少なくとも１つの治療薬；５０ｍｇ／ｇから１５０ｍｇ／ｇの範囲のＥＰＡトリグリセリドまたはリン脂質と５００ｍｇ／ｇから８５０ｍｇ／ｇの範囲のＤＨＡトリグリセリドまたはリン脂質の治療上有効な量の脂肪酸混合物；および４００から６０００ＩＵ、１０００から４０００ＩＵ、２０００から４０００ＩＵ、または１０ＩＵから４００ＩＵまでの範囲の量の少なくとも１つのビタミンＤ化合物、を含む。

【０３３１】

他の実施形態では、方法は、必要としている被験体への組成物の乳管内投与を含み、該組成物は、乳管当たりのゲルの重量で、０．１ｍｇ／ｇから１００ｍｇ／ｇ、０．５ｍｇ／ｇから４５ｍｇ／ｇ、１ｍｇ／ｇから４５ｍｇ／ｇ、１ｍｇ／ｇから４０ｍｇ／ｇ、１ｍｇ／ｇから３５ｍｇ／ｇ、１ｍｇ／ｇから３０ｍｇ／ｇ、１ｍｇ／ｇから２５ｍｇ／ｇ、１ｍｇ／ｇから２０ｍｇ／ｇ、１ｍｇ／ｇから１５ｍｇ／ｇ、１ｍｇ／ｇから１０ｍｇ／ｇ、および１ｍｇ／ｇから５ｍｇ／ｇまでの範囲の少なくとも１つの治療薬を含む。少なくとも１つの好ましい実施形態では、組成物は、ゲルの重量で、０．２５ｍｇ／ｇ、０．５ｍｇ／ｇ、１ｍｇ／ｇ、２ｍｇ／ｇ、５ｍｇ／ｇ、１０ｍｇ／ｇおよび２０ｍｇ／ｇの量で乳管当たりに投与される。一態様では、投与される少なくとも１つの治療薬は、タモキシフェン、シス－タモキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、エンドキシフェン、デスメチルタモキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、トレミフェン、ＥＭ６５２、ＥＲＡ－９２３、フルベストラント、ＡＲＮ－８１０、ＣＨ４９８６３９９、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、またはそれらの組み合わせである。少なくとも１つの好ましい実施形態では、投与される少なくとも１つの治療薬は、４－ＯＨＴ、タモキシフェン、シス－タモキシフェン、デスモタモキシフェン（ｄｅｓｍｏｔａｍｏｘｉｆｅｎ）、フルベストラントまたはアナストロゾールである。

【０３３２】

別の態様では、方法は、乳管当たり、０．０１ｍｇ／ｍＬから４５ｍｇ／ｍＬ、０．５ｍｇ／ｍＬから４５ｍｇ／ｍＬ、１ｍｇ／ｍＬから４５ｍｇ／ｍＬ、１ｍｇ／ｍＬから４０ｍｇ／ｍＬ、１ｍｇ／ｍＬから３５ｍｇ／ｍＬ、１ｍｇ／ｍＬから３０ｍｇ／ｍＬ、１ｍｇ／ｍＬから２５ｍｇ／ｍＬ、１ｍｇ／ｍＬから２０ｍｇ／ｍＬ、１ｍｇ／ｍＬから１５ｍｇ／ｍＬ、１ｍｇ／ｍＬから１０ｍｇ／ｍＬ、および１ｍｇ／ｍＬから５ｍｇ／ｍＬまでの範囲の用量の少なくとも１つの治療薬の被験体への投与を含む。好ましい実施形態では、乳管当たりの被験体に投与される少なくとも１つの治療薬の用量は、２０ｍｇ／ｍＬである。

【０３３３】

一態様では、フルベストラントは、１ｍｇ／ｍＬから４０ｍｇ／ｍＬに範囲の用量で必

要としている被験体に投与される。

【０３３４】

いくつかの実施形態では、方法は、以下を含む用量の組成物を被験体に投与する工程を含む：０．１ｍｇ／ｍＬから４５ｍｇ／ｍＬ、０．５ｍｇ／ｍＬから４５ｍｇ／ｍＬ、１ｍｇ／ｍＬから４５ｍｇ／ｍＬ、１ｍｇ／ｍＬから４０ｍｇ／ｍＬ、１ｍｇ／ｍＬから３５ｍｇ／ｍＬ、１ｍｇ／ｍＬから３０ｍｇ／ｍＬ、１ｍｇ／ｍＬから２５ｍｇ／ｍＬ、１ｍｇ／ｍＬから２０ｍｇ／ｍＬ、１ｍｇ／ｍＬから１５ｍｇ／ｍＬ、１ｍｇ／ｍＬから１０ｍｇ／ｍＬ、および１ｍｇ／ｍＬから５ｍｇ／ｍＬまでの範囲のある量の少なくとも１つの治療薬；５０ｍｇ／ｇから１５０ｍｇ／ｇの範囲のＥＰＡトリグリセリドまたはリン脂質と５５０ｍｇ／ｇから８５０ｍｇ／ｇのＤＨＡトリグリセリドまたはリン脂質のある量の脂肪酸混合物；および乳管当たり、１０ＩＵから４００ＩＵ、４００ＩＵから６０００ＩＵ、１０００ＩＵから４０００ＩＵ、または２０００ＩＵから４０００ＩＵの範囲のある量の少なくとも１つのビタミンＤ化合物。

【０３３５】

いくつかの実施形態では、方法は、経口量の組成物を被験体に投与する工程を含み、該組成物は、１日当たり、０．１ｍｇから５０ｍｇ、０．２ｍｇから４０ｍｇ、０．３ｍｇから３０ｍｇ、０．４ｍｇから２５ｍｇ、０．５ｍｇから２０ｍｇ、１ｍｇから１０ｍｇ、０．１ｍｇから１０ｍｇ、および０．５ｍｇから５ｍｇまでの範囲の量で少なくとも１つの治療薬を含む。好ましい実施形態では、経口量は、０．１ｍｇから１０ｍｇまでの範囲である。より好ましい実施形態では、経口量は、０．５ｍｇまたは１．０ｍｇである。少なくとも１つの実施形態では、経口に投薬されている組成物に含まれた少なくとも１つの治療薬は、アナストロゾールである。

【０３３６】

いくつかの実施形態では、方法は、組成物を被験体に投与する工程を含み、該組成物は、５０ｍｇ／ｇから１５０ｍｇ／ｇまでの範囲の量のＥＰＡおよび６５０ｍｇ／ｇから７５０ｍｇ／ｇまでの範囲の量のＤＨＡを含む脂肪酸混合物を含む。ＥＰＡは、トリグリセリドまたはリン脂質の形態であり得る。他の実施形態では、組成物は、７５０ｍｇ／ｇから９００ｍｇ／ｇまでの範囲の量でオメガ－３脂肪酸をさらに含む脂肪酸混合物を含む。さらに他の実施形態では、被験体は、リン脂質およびトリグリセリドの形態から選択される少なくとも２００ｍｇ／ｇのＥＰＡおよび少なくとも５００ｍｇ／ｇのＤＨＡを含む脂肪酸混合物を含む組成物を投与される。さらに他の実施形態では、脂肪酸混合物は、少なくとも７００ｍｇ／ｇのオメガ－３脂肪酸および２０００ＩＵ－４０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む。

【０３３７】

他の実施形態では、被験体は、１日当たり２５μｇから２００μｇまでの範囲の量で少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む組成物を投与される。他の実施形態では、被験体は、１日当たり１μｇから５μｇまでの範囲の量で少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む組成物を投与される。

【０３３８】

ＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはそれらの組み合わせ、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む、組成物により乳房障害またはエストロゲン関連障害を処置するための処置レジメンが、被験体のタイプ、年齢、重量、性別、食事、および病状、ならびに利用される特定のＡＰＩの活性、効能、薬物動態プロファイル、および毒性プロファイルなどの薬理学的考察を含む、様々な因子に依存し得ることが当業者によって認識される。したがって、実際に利用される処置レジメンは、被験体間で広く異なり得る。本発明はまた、本明細書に記載される処置および送達の用量または方法に限定されない。当業者は、本発明で包含される投与レジメンが、１日１回、１日２回、１日３回、週１回、２週間に１回、月２回、月１回、２か月ごと、年４回、６か月ごと、および年１回、被験体に投薬すること、あるいは医師または医療従事者が適切であると考え得るレジメンを含むことが認識される。

【０３３９】
本発明ではさらに、本明細書に開示された組成物および処置レジメンの効果および安全性は、処置の間および後に評価され得る。本発明ではまた、被験体の乳房症状は、本明細書に開示された組成物による予防処置前に判定され得る。例えば、本発明では、乳房障害またはエストロゲン関連障害の先の病歴および／または家族歴を有する女性は、乳房障害および／またはエストロゲン関連障害を進行させるリスクまたはその再発性に関して試験され、そのような障害の予防および処置のために本明細書に開示された組成物を投与される。したがって、いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に開示された組成物による処置の前、間および／または後に、被験体の乳房症状（乳房障害および／またはエストロゲン関連障害の進行、再発、および予後のリスクなど）を評価する工程を含む。いくつかの実施形態では、方法は、被験体から生体サンプルを収集する工程、被験体の乳房障害および／またはエストロゲン関連障害の状態を予測する試験結果に基づいて、生体サンプルを試験する工程、および少なくとも１つの治療薬、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む、組成物を必要としている被験体に投与する工程を含む。

【０３４０】
被験体から収集され得る生体サンプルは、乳頭吸引液（ＮＡＦ）、血液、血漿、血清、乳房細胞、または組織、あるいはそれらの組み合わせを含んでいる。ＮＡＦサンプルを収集する方法は、当該技術分野で公知である（例えば、米国特許第５，７９８，２６６号、米国特許第６，６８９，０７３号、米国特許第６，８８７，２１９号）。好ましくは、これらの方法は非侵襲性である。本明細書に提供される方法は、例えば、以下に記載される装置などの、ＮＡＦサンプルの収集に使用され得る、適切な搾乳ポンプ装置または乳管アクセス器具を用いて実施され得る：米国特許第５，７９８，２６６号；米国特許第６，６８９，０７３号；米国特許第６，８８７，２１０号；米国特許第６，４１３，２２８号；および米国特許第６，６８９，０７０号（これら各々は、その全体が引用によって本明細書に組み込まれる）。そのような乳管アクセス器具は、流体を乳管へと送達するおよびＮＡＦサンプルを収集するための単一の細長いルーメンを有してもよい。ＮＡＦサンプルは、乳房障害の診断および分類に有用である（米国特許出願公開番号２０１３／０１１５６２９、および米国特許出願公開番号２０１３／０１３０３１０（これら各々は、その全体が引用によって本明細書に組み込まれる））。

【０３４１】
一態様では、被験体を処置する方法が提供され、該方法は、（ａ）被験体からＮＡＦサンプルを収集する工程；（ｂ）ＮＡＦサンプルを試験する工程；（ｃ）被験体の乳房状態を判定する工程；（ｄ）乳房状態に基づいて、（ｉ）少なくとも１つの治療薬、（ｉｉ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および（ｉｉｉ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む、組成物を被験体に投与する工程を含む。乳房障害およびエストロゲン関連障害の予防および処置および／または予後において組成物の有効性を評価するための試験方法は、限定することなく、細胞、細胞遊離ＤＮＡ（ｃｆＤＮＡ）、ＲＮＡ、脂質、糖脂質、炭水化物、乳頭吸引液（ＮＡＦ）サンプル中のタンパク質の存在、平均の乳房密度の変化、バイオマーカー発現（例えば、ＣＫ５、ＣＫ１４、ＣＫ７、ＣＫ１９、ｐ５３、ｕＰＡ、ＰＡＩ、およびＧａｌ－ＧａｌＮａｃ）の変化などを含む、被験体における遺伝マーカーおよび他のバイオマーカーの数を経時的に測定する工程を含む。診断試験に有用なバイオマーカー（例えば、細胞接着および／またはカテプシンＤ、プラスミノーゲン活性化因子およびコラゲナーゼなどの細胞運動性マーカー）の他の限定しない例は、ＵＳ６，６１０，４８４、ＵＳ６，２８７，５２１、ＵＳ６，６８９，０７３、ＵＳ６，８８７，２１０、およびＵＳ７，１２８，８７７に開示され、それらの開示は、本出願においてその全体が本明細書に組み込まれる。

【０３４２】
いくつかの実施形態では、ＮＡＦの試験を含む方法は、被験体からＮＡＦサンプルを収集する工程、および限定することなく、ＣＫ５、ＣＫ１４、ＣＫ７、ＣＫ１８、Ｃｙｃｌ

ｉｎ Ｂ１、ＭＵＣ１などのサイトケラチン、ｐ５３、ｕＰＡＲ、ＰＡＩ、およびＧａｌ－Ｇａｌ－ＮＡｃなどの腫瘍抑制因子を含むバイオマーカーに結合するまたはそうでなければそれを特定する抗体または他の試薬を含む、スライドまたは吸着紙などの装置に吸着されたＮＡＦサンプルの細胞を接触させる工程を含む。１つ以上の抗体の細胞への結合が検出され、データは、様々なコンピュータアルゴリズムを使用して分析される。例えば、ｐ６３の存在は、基底型（ｂａｓａｌ－ｌｉｋｅ）乳癌の存在を示すだろう。いくつかの実施形態では、ＣＫ５／ＣＫ１４およびＣＫ７／ＣＫ１８の存在は、通常の乳管過形成を暗示するだろう。他の実施形態では、ＣＫ７／ＣＫ１８の存在、およびＣＫ５／ＣＫ１４の減少したまたは陰性の存在は、異型乳管過形成またはＤＣＩＳを暗示するだろう。他の実施形態では、ＣＫ７／ＣＫ１８の増加は、乳癌、具体的には管腔乳癌の存在を示すだろう。侵襲性の乳房病変は、筋上皮（ｍｙｏｐｅｉｔｈｅｌｉａｌ）細胞（ＣＫ１／ＣＫ１４および／またはｐ６３）の数の減少または欠如、および腺上皮細胞（ＣＫ１７／ＣＫ１８）の存在で示される。一次乳癌は例えば、管腔（乳管壁）細胞の増加および筋上皮細胞の数の減少で示される。いくつかの実施形態では、筋上皮細胞の欠如または数の減少および腺細胞の存在は、侵襲性の病変を暗示するだろう。

【０３４３】

したがって、少なくとも１つの実施形態では、必要としている被験体を処理する方法は、以下を含むＮＡＦサンプル上で行われた試験を含む：ａ）被験体からＮＡＦサンプルを収集する工程；ｂ）ＣＫ５、ＣＫ１４、ＣＫ７、ＣＫ１８、およびｐ６３に結合する抗体を含む吸着紙に吸着されたＮＡＦサンプルの細胞を接触させる工程；ｃ）前記細胞の抗体の１つ以上の結合を検出する工程；およびｄ）抗体の結合パターンに基づいて癌を分類する工程。いくつかの実施形態では、吸着紙は、ｕＰＡＩ、ＰＡＲおよびＧａｌ－ＧａｌＮａｃに結合する抗体を含む。

【０３４４】

他の診断試験は、細胞診断（例えば、細胞の形状、サイズ、クロマチン含有量、核：細胞質の比率など）を評価する、全タンパク質の測定を含んでいる。

【０３４５】

他の実施形態では、ＮＡＦサンプルから分離された細胞は、その成長パターンを研究するおよび抑制されない増殖に対するそれらの傾向を判定するために、実験室において維持または培養され得る。これらの細胞はまた、被験体のＤＮＡ（ミトコンドリアＤＮＡを含む）、ＲＮＡ（限定することなく、マイクロＲＮＡ、１６Ｓ ＲＮＡを含む）の単離および配列決定に順番に使用されてもよく、乳房障害のバイオマーカーの存在または欠如に対する試験にさらされてもよい。

【０３４６】

乳房障害のバイオマーカーは、乳房障害の分類、乳房障害の進行（またはその欠如）のスクリーニング、診断およびモニタリングに有用であり、限定することなく、遺伝子突然変異、一塩基変異多型（ＳＮＰ）、遺伝子またはＤＮＡのコピー数の変化または変異、ＤＮＡメチル化パターンまたはシグネチャ、ヒストンメチル化パターンまたはシグネチャの変化、マイクロＲＮＡパターン、１６Ｓ ＲＮＡ配列の変化、マイクロバイオームの変更、癌のバイオマーカー、例えば、限定することなく、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２などの発現の変更の存在または欠如を特定することを含む。様々な市販の癌遺伝子パネル（例えば、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，ＷＡ，ＢＲＡＣＡＡｎａｌｙｓｉｓ ｆｒｏｍ Ｍｙｒｉａｄ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．ＵＴからのＢＲＯＣＡ試験）が、当該技術分野で知られており、本発明の目的に有用である。別の態様では、診断試験は、患者サンプル（例えばＮＡＦ）におけるマイクロＲＮＡ（ＭｉＲＮＡ）の分析を含み得る。ｍｉＲＮＡプロファイリングに関する最近の研究は、それらの正常組織の対応物と比較した、乳癌中のｍｉＲＮＡｓの差次的発現を明らかにした。例えば、ｍｉＲ－１５５、ｍｉＲ－２１、ｍｉＲ－２７、ｍｉＲ１０ｂの発現の増加は、乳癌の存在を示すだろう。いくつかの実施形態では、ｍｉＲ－１２５（ａおよびｂ）、ｍｉＲ１４５およびｍｉＲ２０５の減少は、乳癌を暗示するだろう。いくつかの実施形態では、ｍ

ｉＲ－１５５、ｍｉＲ－２１、ｍｉＲ－２７、およびｍｉＲ１０ｂの増加、およびｍｉＲ－１２５（ａおよびｂ）、ｍｉＲ１４５およびｍｉＲ２０５の減少は、乳癌を暗示するだろう。他の実施形態では、ｍｉＲ－１４０（腫瘍抑制因子）の減少は、ＤＣＩＳおよび／またはＩＤＣを暗示し、乳癌進行の増加を示唆するだろう。

【０３４７】

一態様では、遺伝子突然変異の存在または欠如のためのスクリーニング、診断、およびモニタリングの方法は、限定することなく、ジデオキシによる個々の遺伝子あるいは遺伝子または遺伝子集団のパネルの配列決定、サンガーシーケンシング、次世代シーケンシング、単細胞シーケンシング、単一核シーケンシング、単一分子のリアルタイムシーケンシング、全ゲノムシーケンシング、エキソームシーケンシング、単細胞からのＲＮＡシーケンシング、マイクロアレイ分析、ＰＣＲなどを含んでいる。試験の結果に基づいて、処置に対する被験体の反応性、予後、あるいはそのような障害または再発を進行させる可能性が、判定または予測され得る。用量および／または処置レジメンが、その後、試験結果に基づいて確立および／またはで調節され得る。

【０３４８】

いくつかの実施形態では、方法は、遺伝子突然変異、一塩基変異多型（ＳＮＰ）、コピー数、ＤＮＡメチル化パターンまたはシグネチャ、ヒストンメチル化パターンまたはシグネチャ、マイクロＲＮＡパターン、マイクロバイオームパターン、および癌のバイオマーカーから成る群から選択される、ＮＡＦサンプル上で行われる試験を含む。

【０３４９】

他の実施形態では、方法は、以下を含む、ＮＡＦサンプル上で行われる試験を含む：ａ）被験体からＮＡＦサンプルを収集する工程；ｂ）ＮＡＦサンプルの細胞の単一核のシーケンシングを行う工程；ｃ）癌の存在または再発のリスクを判定する工程；およびｄ）治療上有効な量の組成物を被験体に投与する工程。単細胞シーケンシングを行う方法は、当該技術分野で知られている（Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ．２０１４，５１２：１５５－１６０）。そのような単一核または単細胞のシーケンシングは、全ゲノムまたはエキソームベースで行われ得る。そのような単一核のシーケンシングは、特に、サンプル中の細胞の数が、例えば、ＮＡＦサンプルにおいて非常に少ない条件下で、乳癌の細胞系統の特定に好都合である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示された方法は、１００個未満の細胞、５０個未満の細胞、１０個未満の細胞、９個未満の細胞、８個未満の細胞、７個の細胞、６個未満の細胞、５個未満の細胞、４個未満の細胞、３個未満の細胞、２個未満の細胞を必要とする。より好ましくは、これらの方法は、２個の細胞を必要とする。さらにより好ましくは、これらの方法は、単細胞を必要とする。単細胞を必要とする方法は、非侵襲性の方法を使用する被験体からのサンプル上の単一核のシーケンシングなどの技術を使用して診断試験を実行する際に特に好都合である。

【０３５０】

少なくとも１つの実施形態では、処置の方法は、ａ）被験体からＮＡＦサンプルを収集する工程；ｂ）ＮＡＦサンプルから少なくとも１個の細胞を提供する工程；ｃ）全ゲノムシーケンシングを行う工程；ｄ）乳房障害またはエストロゲン関連障害の存在または再発に対する被験体のリスクを判定する工程；およびｅ）治療上有効な量の医薬組成物を投与する工程を含み、ここで医薬組成物は、少なくとも１つの治療薬、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む。

【０３５１】

いくつかの実施形態では、処置のための方法は、医薬組成物を被験体に投与する工程を含み、該医薬組成物は、少なくとも１つの治療薬；少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物；および少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの治療薬は、ＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはそれらの組み合わせ、およびそれらの薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、ＳＥＲＭは、タモキシフェン、シス－タモキシフェン、４－ＯＨＴ、デスメチルタモキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドキシフェン、アルゾキ

シフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、トレミフェン、ＥＭ６５２およびＥＲＡ－９２３から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、ＳＥＲＭは、４－ＯＨＴ、デスメチルタモキシフェン、またはエンドキシフェンである。いくつかの実施形態では、ＳＥＲＤは、フルベストラント、ＡＲＮ－８１０、またはＣＨ４９８６３９９である。いくつかの実施形態では、ＳＥＲＤはフルベストラントである。いくつかの実施形態では、ＡＩは、アナストロゾール、エキセメスタンおよびレトロゾールから成る群から選択される、いくつかの実施形態では、ＡＩはアナストロゾールである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの治療薬は、医薬組成物の０．０１重量％から１５重量％の間である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸は、ＥＰＡ、ＤＨＡ、ＡＬＡ、ＨＴＡ、ＳＤＡ、ＥＴＥ、ＥＴＡ、ＥＰＡ、ＨＰＡ、ＤＰＡ、クルパノドン酸、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸、ニシン酸、およびそれらの組み合わせから成る群から選択される。いくつかの実施形態では、オメガ－３脂肪酸は、トリグリセリドまたはリン脂質である。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物は、医薬組成物の１０重量％から９０重量％の間である。いくつかの実施形態では、脂肪酸混合物は、４００ｍｇ／ｇから６００ｍｇ／ｇの少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む。いくつかの実施形態では、脂肪酸混合物は、複数のオメガ－３脂肪酸を含む。いくつかの実施形態では、脂肪酸混合物は、ＥＰＡとＤＨＡの混合物を含む。いくつかの実施形態では、脂肪酸混合物は脂肪酸油混合物である。いくつかの実施形態では、脂肪酸油混合物は、海産油、植物系油、藻類油、および微生物油から成る群から選択される少なくとも１つの油に由来する。いくつかの実施形態では、海産油は魚油である。いくつかの実施形態では、脂肪酸混合物はエマルジョンである。いくつかの実施形態では、エマルジョンは、油中アルコール型エマルジョン、アルコール中油型エマルジョン、水中油型エマルジョン、油中水型エマルジョン、水中油中水型エマルジョン、または油／アルコール／水エマルジョンである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのビタミンＤ化合物は、カルシフェロール、コレカルシフェロール、エルゴカルシフェロール、ビタミンＤ代謝産物、２５ヒドロキシビタミンＤ３、２５ヒドロキシビタミンＤ２、２５（ＯＨ）Ｄ、１，２５（ＯＨ）（２）Ｄ、２５ヒドロキシビタミンＤ４、２５ヒドロキシビタミンＤ５、２５ヒドロキシビタミンＤ７、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ３、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ２、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ４、１，２５ジヒドロキシ－１９－ノル－ビタミンＤ２、１－アルファヒドロキシビタミンＤ３、ビタミンＤアナログ、およびそれらの組み合わせから成る群から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのビタミンＤ化合物は、コレカルシフェロールである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのビタミンＤ化合物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物において部分的または全体的に溶解されるか、分散されるか、または懸濁される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの治療薬および少なくとも１つのビタミンＤ化合物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物において部分的または全体的に溶解されるか、分散されるか、または懸濁される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのビタミンＤ化合物は、１０ＩＵ－６０００ＩＵの間の範囲の活性を有する。特定の実施形態では、医薬組成物はさらに、賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ゲル、溶液、ローション、軟膏、クリーム、またはエマルジョンで製剤される。いくつかの実施形態では、ゲルは、ビヒクル、共溶媒、安定化剤、中和剤、浸透促進剤、吸収促進剤、界面活性剤、ゲル化剤、ポリマー、コポリマー、架橋剤、抗酸化剤、保湿剤、抗菌剤、防腐剤、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、ビヒクルは油性ビヒクルである。いくつかの実施形態では、油性ビヒクルは魚油である。いくつかの実施形態では、ゲル化剤は、ＨＰＭＣ、ＣＭＣ、Ｃａｒｂｏｐｏｌまたはポリアクリル酸である。いくつかの実施形態では、浸透促進剤は、エーテル、スルホキシド、ポロキサマー、ピロリドン、アゾン、または脂肪アルコールである。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、ＳＤＳ、セトリミド、Ｃａｐｍｕｌ、Ｃｒｅｍａｐｈｏｒ、またはＴｗｅｅｎ８５である。いくつかの実施形態では、抗酸化剤は、αトコフェロー

ル、ＢＨＡ、ＢＨＴ、アスコルビン酸、およびそれらの薬学的に許容可能な塩およびエステル、没食子酸プロピル、クエン酸、およびそれらの薬学的に許容可能な塩、リンゴ酸、およびそれらの薬学的に許容可能な塩、並びに亜硫酸塩およびそれらの混合物である。

【０３５２】

いくつかの実施形態では、方法は、少なくとも１つの追加の薬物をさらに含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の薬物は、アルキル化剤、 抗悪性腫瘍剤、抗模倣薬、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤、コルチコステロイド、分化誘導薬、抗癌抗体、免疫療法剤、アントラサイクリン、白金、ビンカアルカロイド、カンプトテシン、ホルモン、１－アルファ－ヒドロキシラーゼ阻害剤、２４－ヒドロキシラーゼ阻害剤、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の薬物は、トラスツズマブである。

【０３５３】

いくつかの実施形態では、処置の方法は、医薬組成物を被験体に投与する工程を含み、該医薬組成物は、０．０１ｇから１５ｇの少なくとも１つの治療薬；少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１ｇから１０ｇの脂肪酸混合物；１０ＩＵから６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物；および１００ｇまで（適量）の魚油を含み、ここで医薬組成物は、組織への局所送達が可能である。

【０３５４】

いくつかの実施形態では、処置の方法は、医薬組成物を被験体に投与する工程を含み、該医薬組成物は、０．０１％から１５％のＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩまたはそれらの組み合わせ、あるいはそれらの薬学的に許容可能な塩；少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む１０％から９０％の脂肪酸混合物；１０ＩＵから６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩；および１０％から９０％のビヒクルを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、組織への局所送達が可能である。

【０３５５】

いくつかの実施形態では、処置の方法は、少なくとも１つのゲル化剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つのゲル化剤は、医薬組成物の０．１％ｗ／ｗから８０％ｗ／ｗである。

【０３５６】

いくつかの実施形態では、ＳＥＲＭは、タモキシフェン、シス－タモキシフェン、エンドキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、デスメチルタモキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、トレミフェン、ＥＭ６５２およびそのＥＲＡ－９２３、およびそれらの薬学的に許容可能な塩から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、ＳＥＲＤは、フルベストラント、ＡＲＮ－８１０、およびＣＨ４９８６３９９、およびそれらの薬学的に許容可能な塩から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、ＡＩは、アナストロゾール、エキセメスタン、およびレトロゾール、およびそれらの薬学的に許容可能な塩から成る群から選択される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経皮、経乳頭、または乳管内の装置を使用して送達される。いくつかの実施形態では、経皮デバイスは、塗布具、パッチ、テープ、シート、包帯、噴霧装置およびエアロゾライザーから成る群から選択される。いくつかの実施形態では、経皮配達のためのパッチは、バッキング層、および皮膚と接触する接着面を有する接着層を有し、ここで接着層は、少なくとも３日間、乳房障害またはエストロゲン関連障害を処置するのに十分な、（ａ）少なくとも１つの治療薬、（ｂ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および（ｃ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物、を含む薬物リザーバを含む。

【０３５７】

いくつかの実施形態では、経皮送達のためのパッチは、バッキング層、第１の層に配置された薬物リザーバ、および感圧接着層を含む皮膚と接触する第２の層を含み、ここで第２の層は、バッキング層に接する表面に対向した第１の層の表面に結合され、第２の層は

律速層であり、薬物リザーバは、少なくとも３日間、乳房障害またはエストロゲン関連障害を処置するのに十分な、（ａ）少なくとも１つの治療薬、（ｂ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および（ｃ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物、を含む組成物を含む。いくつかの実施形態では、経皮送達のためのパッチは、バッキング層；第１の層に配置された薬物リザーバ；律速膜を含む第２の層であって、律速膜が、バッキング層に接する表面に対向した第１の層の表面に結合されている、第２の層；および第１の層に接する律速膜の表面に対向した律速膜の表面に結合された感圧接着剤を含む、皮膚と接触する第３の層を含み、ここで薬物リザーバは、少なくとも３日間乳房障害またはエストロゲン関連障害を処置するのに十分な、（ａ）少なくとも１つの治療薬、（ｂ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および（ｃ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物、を含む組成物を含む。

【０３５８】

いくつかの実施形態では、方法は、被験体の乳管に組成物を送達する工程であって、装置の処理チャンバー内に含まれた組成物を乳房の乳頭と接触させることを含む、工程；および組成物に陽圧を加える工程を含む。いくつかの実施形態では、方法は、シリンジと針、極微針、カテーテル、マイクロカテーテル、ビーズ、およびマイクロビーズから成る群から選択される装置を使用して、被験体の乳管に組成物を送達する工程を含む。いくつかの実施形態では、方法は、被験体の乳管に組成物を送達する工程を含み、該工程は、乳管中に留まることができる留置リザーバ、および随意に、空のときに留置リザーバに再充填するために、または乳管からの留置リザーバの回収を提供するために、留置リザーバに接続されたラインまたはチューブを含む、乳管デバイスを乳管に置くことを含み、ここで組成物は乳管に放出される。

【０３５９】

いくつかの実施形態では、処置のための方法は、経口医薬組成物を被験体に投与する工程を含み、該経口医薬組成物は、少なくとも１つの治療薬；少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物；および少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの治療薬は、タモキシフェン、シス－タモキシフェン、エンドキシフェン、４－ＯＨＴ、デスメチルタモキシフェン、４－ヒドロキシ－Ｎ－デスメチルタモキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、トレミフェン、ＥＭ６５２、ＥＲＡ－９２３、フルベストラント、ＡＲＮ－８１０、ＣＨ４９８６３９９、アナストロゾール、エキセメスタン、およびレトロゾールである。いくつかの実施形態では、経口医薬組成物は、カプセル、カプレット、および錠剤で製剤される。いくつかの実施形態では、カプセルは、ゼラチンカプセル、ゼラチンフリーのカプセル、キャップ-イン-キャップのカプセル、アルギン酸塩カプセル、ＨＰＭＣカプセル、ＰＶＡカプセル、およびシームレスカプセルである。いくつかの実施形態では、カプセルは、ハードカプセルまたはソフトカプセルである。いくつかの実施形態では、カプセルは、０．１ｍｇから５００ｍｇのＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、ＡＩ、またはそれらの組み合わせを含むシェル；および（ａ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸のトリグリセリドまたはリン脂質を含む２０％から６０％の脂肪酸混合物、および（ｂ）１０ＩＵから６０００ＩＵの少なくとも１つのビタミンＤ化合物、を含む充填相を含む。いくつかの実施形態では、ソフトカプセルは、０．５ｍｇまたは１ｍｇのアナストロゾールを含むシェル；（ａ）少なくとも９９％のＥＰＡトリグリセリドまたはリン脂質を含む６０％の脂肪酸混合物、および（ｂ）４００ＩＵのコレカルシフェロールを含む、充填相；および十分な量の魚油、を含む。

【０３６０】

いくつかの実施形態では、経口医薬組成物は、少なくとも１つの追加の薬物をさらに含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の薬物は、アルキル化剤、抗悪性腫瘍剤、抗模倣薬、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤、コルチコステロイド、分化誘導薬、抗癌抗体、免疫療法剤、アントラサイクリン、白

金、ビンカアルカロイド、カンプトテシン、ホルモン、１－アルファ－ヒドロキシラーゼ阻害剤、２４－ヒドロキシラーゼ阻害剤、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の薬物は、トラスツズマブである。

【０３６１】

いくつかの実施形態では、方法は、０．１ｍｇ／乳房から２５０ｍｇ／乳房、０．１ｍｇ／乳房から２００ｍｇ／乳房、０．１ｍｇ／乳房から１５０ｍｇ／乳房、０．１ｍｇ／乳房から１００ｍｇ／乳房、０．１ｍｇ／乳房から５０ｍｇ／乳房、０．５ｍｇ／乳房から５０ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房から４５ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房から４０ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房から３５ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房から３０ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房から２５ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房から２０ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房から１５ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房から１０ｍｇ／乳房、１ｍｇ／乳房から２５ｍｇ／乳房、２ｍｇ／乳房から２０ｍｇ／乳房、３ｍｇ／乳房から３０ｍｇ／乳房、および４ｍｇ／乳房から４０ｍｇ／乳房までの範囲の日用量の少なくとも１つの治療薬を被験体に送達する工程を含む。いくつかの実施形態では、被験体は、０．２５ｍｇ／乳房、０．７５ｍｇ／乳房、１ｍｇ／乳房、または２ｍｇ／乳房の日用量のエンドキシフェンを投与される。いくつかの実施形態では、被験体は、０．２５ｍｇ／乳房、１ｍｇ／乳房、５ｍｇ／乳房、１０ｍｇ／乳房、２０ｍｇ／乳房、２５ｍｇ／乳房、３０ｍｇ／乳房、３５ｍｇ／乳房、または４０ｍｇ／乳房の日用量のフルベストラントを投与される。いくつかの実施形態では、乳管当たりの被験体に投与された少なくとも１つの治療薬の用量は、ゲルの重量で、０．２５ｍｇ／ｇ、０．５ｍｇ／ｇ、１ｍｇ／ｇ、２ｍｇ／ｇ、５ｍｇ／ｇ、１０ｍｇ／ｇおよび２０ｍｇ／ｇである。いくつかの実施形態では、被験体への経口医薬組成物の乳管内投与は、乳管当たり２０ｍｇ／ｍＬの用量で少なくとも１つの治療薬を送達する。いくつかの実施形態では、経口医薬組成物は、０．１ｍＬから２ｍＬ、０．１ｍＬから１．５ｍＬ、０．５ｍＬから１ｍＬまでの範囲の量で乳管内に投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの治療薬の血液または血漿中の濃度は、少なくとも３日間で５０ｎｇ／ｍｌ未満である。

【０３６２】

いくつかの実施形態では、処置のための方法は、被験体からＮＡＦサンプルを収集する工程：試験方法を使用してＮＡＦサンプルを試験する工程；被験体の乳房状態を判定する工程；および被験体の乳房状態に基づいて、（ａ）少なくとも１つの治療薬、（ｂ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物；および（ｃ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物、を含むある量の医薬組成物を被験体に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、試験は、遺伝子突然変異、一塩基変異多型の変異、遺伝子コピー数の変異、ＤＮＡコピー数の変異、ＤＮＡメチル化パターンの変更、ヒストンメチル化パターンの変化、マイクロＲＮＡパターンの変化、マイクロバイオームの変更、細胞診断の変更、および癌のバイオマーカーの発現の変更の存在または欠如を判定することから成る群から選択される。いくつかの実施形態では、試験する工程は、（ａ）細胞診検査；（ｂ）単一核のシーケンシング；（ｃ）単細胞のシーケンシング；（ｄ）マイクロアレイ分析；（ｅ）ＰＣＲ分析；（ｆ）免疫組織化学的検査；（ｇ）免疫蛍光検査；（ｈ）１６Ｓ ＲＮＡシーケンシング；および（ｉ）ＲＦＬＰ、を行う。いくつかの実施形態では、配列決定は、ジデオキシ法、サンガーシーケンシング、次世代シーケンシング、単一分子のリアルタイムシーケンシング、全ゲノムシーケンシング、エキソームシーケンシング、およびＲＮＡシーケンシングを含む。いくつかの実施形態では、試験する工程は、被験体からＮＡＦサンプルを収集する工程；ＣＫ５、ＣＫ１４、ＣＫ７、ＣＫ１８、およびｐ６３に結合する抗体を含む吸着紙に吸着されたＮＡＦサンプルの細胞を接触させる工程；前記細胞の抗体の１つ以上の結合を検出する工程；および抗体の結合パターンに基づいて乳房状態を分類する工程を含む。

【０３６３】

いくつかの実施形態では、処置のための方法は、被験体からＮＡＦサンプルを収集する

工程；ＮＡＦサンプルから少なくとも１個の細胞を提供する工程；細胞の全ゲノムシーケンシングを行う工程；乳房障害またはエストロゲン関連障害の存在または再発に対する被験体のリスクを判定する工程；および治療上有効な量の医薬組成物を投与する工程を含む、ここで医薬組成物は、（ａ）少なくとも１つの治療薬、（ｂ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸混合物、および（ｃ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む。

【０３６４】

ＶＩ．併用療法

いくつかの実施形態では、組成物は、他の治療と組み合わせて被験体に投与される。いくつかの他の実施形態では、組成物は、少なくとも１つの追加の薬物と組み合わせて使用される。併用療法が施される場合、少なくとも１つの追加の薬物は、本明細書に記載されるような単一の組成物に含まれ得るか、または別々に（例えば、同時にまたは連続して）投与され得る。治療上有効な量の少なくとも１つの追加の薬物は、当業者に周知である。しかしながら、同時にまたは連続して、アジュバント療法として投与されたときに送達される少なくとも１つの追加の薬物の量を判定することは、主治医または医療従事者の能力内に十分にある。

【０３６５】

一態様では、少なくとも１つの追加の薬物は、少なくとも１つの治療薬、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸を含む脂肪酸、および少なくとも１つのビタミンＤ化合物を含む、単一の組成物中に溶解されるか、分散されるか、または懸濁される。

【０３６６】

さらに別の態様では、少なくとも１つの追加の薬物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸、および少なくとも１つのビタミンＤアナログ、およびそれらの薬学的に許容可能な担体を含む、脂肪酸混合物中に溶解されるか、分散されるか、または懸濁される。

【０３６７】

少なくとも１つの追加の薬物は、経口剤形（カプセル、カプレットまたは錠剤など）にあるときに、シェルに含まれ得るか、あるいは充填相にまたはそのような経口剤形の両方に含まれ得る。

【０３６８】

Ａ．抗癌剤

いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の薬物は、化学療法薬である。化学療法薬の例は、”Ｐｈｙｓｉｃｉａｎ's Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ”，６４ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｔｈｏｍｓｏｎ Ｒｅｕｔｅｒｓ，２０１０に列挙される例ものを含み、これは引用によって本明細書に組み込まれる。これらの化学療法薬のほとんどの安全且つ有効な投与のための方法は、当業者に公知である。さらに、それらの投与は、標準的な文献に記載されている。例えば、多くの化学療法薬の投与は、”Ｐｈｙｓｉｃｉａｎ's Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ”（ＰＤＲ，ｅ．ｇ．，２０１０ ｅｄｉｔｉｏｎ，ＰＤＲ Ｎｅｔｗｏｒｋ，Ｍｏｎｔｖａｌｅ，Ｎ．Ｊ．）に記載され、その開示はまた、その全体も引用によって組み込まれる。

【０３６９】

簡潔には、化学療法薬の限定しない例は、アルキル化剤、抗悪性腫瘍剤、抗模倣薬、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤、コルチコステロイド、分化誘導薬、抗癌抗体、抗癌標的薬物、免疫療法剤、アントラサイクリン、白金、ビンカアルカロイド、カンプトテシン、ホルモン、ｍｉＲＮＡｅｔｃを含む。

【０３７０】

一態様では、化学療法薬は、ドキソルビシン、パクリタキセル、またはそれらの誘導体、５－ＦＵ、およびカルボプラチンまたはそれらの誘導体である。

【０３７１】

本明細書に記載される組成物と組み合わせて投薬され得る適切な抗悪性腫瘍剤は、例えば、限定することなく、アルキル化剤（限定することなく、ナイトロジェンマスタード、

エチレンイミン誘導体、スルホン酸アルキル、ニトロソ尿素、およびトリアジンを含む）、ウラシルマスタード、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ（商標））、クロルメチン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブチル、ピポブロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホルアミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、テモゾロミド、およびそれらの組み合わせを含む。

【０３７２】

他の化学療法剤または抗癌剤は、例えば、限定することなく、メトトレザト、フルオロウラシル、ゲムシタビン、およびそれらの組み合わせなどの、代謝拮抗剤（限定することなく、葉酸拮抗薬または抗葉酸剤、ピリミジンアナログ、プリンアナログ、およびアデノシンデアミナーゼ阻害剤を含む）を含む。適切な化学療法剤または抗癌剤はさらに、特定の天然物およびそれらの誘導体、例えば、限定することなく、ビンブラスチン、ドキソルビシン、ビンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、シタラビン、パクリタキセル（ＴＡＸＯＬ（商標））、デオキシコホルマイシン、マイトマイシンＣ、ミトラマイシン、Ｌ－アスパラギン、インターフェロン（特にＩＦＮ－α）、エトポシド、およびテニポシド、並びにそれらの組み合わせなどの、ビンカアルカロイド、抗癌性抗生物質、酵素、リンホカイン、およびエピポドフィロトキシンを含む。

【０３７３】

本発明はまた、組成物が、抗体治療薬または抗癌性抗体などの他の抗癌剤と組み合わせて使用され得ることを熟考する。さらなる実施形態では、追加の薬物は、標的とされた抗癌性抗体、つまり特定の腫瘍型を標的とする抗体である。用語「抗体」は、最も広い意味では使用され、望ましい生物活性を示す限り、無傷のモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、少なくとも２つの無傷の抗体から形成された多重特異性抗体（例えば二重特異性抗体）、および抗体フラグメントを具体的には包含する。用語「抗体フラグメント」は、無傷の抗体の一部、好ましくは、無傷の抗体の抗原結合または可変領域を含む。抗体フラグメントの例は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、およびＦｖのフラグメント；二重特異性抗体；線状抗体（Ｚａｐａｔａ ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ．８（１０）：１０５７－１０６２，１９９５）；一本鎖抗体分子；および抗体フラグメントから形成された多重特異性抗体、を含む。標的とされた抗癌性抗体は、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体であり得、Ｐａｓｑｕｅｔｔｏ ｅｔ ａｌ．，”Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｕｓｉｎｇ Ｉｍｍｕｎｏｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ”，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．，３４（９）：６１１－６２８（Ｎｏｖ－Ｄｅｃ ２０１１）に記載されるものから選択され得、これは引用によって本明細書に組み込まれる。

【０３７４】

一態様では、標的とされた抗癌性抗体は、とりわけ、ゲムツズマブ（Ｍｙｌｏｔａｒｇ）、アレムツズマブ（ＣＡＭＰＡＴＨ（商標））、リツキシマブ（Ｒｉｔｕｘｉｎ，Ｍａｂｔｈｅｒａ）、トラスツズマブ（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（商標））、ニモツズマブ（ｎｉｍｏｔｕｘｕｍａｂ）、セツキシマブ（Ｅｒｂｉｔｕｘ）、エルロチニブ（ＴＡＲＣＥＶＡ．ＲＴＭ．，Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／ＯＳＩ Ｐｈａｒｍ．）、ベバシズマブ（Ａｖａｓｔｉｎ（商標））、ペルツズマブ（ＯＭＮＩＴＡＲＧ．（登録商標）．，ｒｈｕＭａｂ ２Ｃ４，Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、ブレンツキシマブベドチン（Ａｄｃｅｔｒｉｓ（商標））、イピリムマブ（ＭＤＸ－１０１およびＹｅｒｖｏｙとしても知られる）、オファツムマブ（Ａｒｚｅｒｒａ）、パニツムマブ（Ｖｅｃｔｉｂｉｘ）、およびトシツモマブ（Ｂｅｘｘａｒ）の１つ以上である。 別の態様では、標的とされた抗体は、アレムツズマブ、アポリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バピネオズマブ、ベバシズマブ、ビバツズマブメルタンシン、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブペゴル、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エプラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズ

マブ、マツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリツマブ、ペクフシツズマブ、ペクツズマブ、ペルツズマブ、ペキセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レシビズマブ、ロベリズマブ、ルプリズマブ、シブロツズマブ、シプリズマブ、ソンツズマブ、タカツズマブテトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、トラスツズマブ、トコツズマブ、セルモレーキン、トゥクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブ、およびビシリズマブの１つ以上である。別の実施形態では、少なくとも１つの追加の薬物は、とりわけ、限定されないが、ＣＴＬＡ－４、４－１ＢＢおよびＰＤ－１を含む、免疫共刺激分子に対する抗体、サイトカイン（限定されないが、ＩＬ－１０、ＴＧＦ－ベータなどを含む）に対する抗体、および限定されないが、ＣＣＲ２、ＣＣＲ４などを含む、ケモカイン受容体を含む。

【０３７５】

他の実施形態では、少なくとも１つの追加の薬物は、標的とされた薬物である。本明細書で使用されるような用語「標的とされた薬物」は、腫瘍増殖に必要とされる特定の「標的とされた」分子を干渉することによって癌細胞増殖をブロックする治療薬を指す。上記のＰａｓｑｕｅｔｔｏを参照し、これは引用によって本明細書に組み込まれる。一態様では、標的とされた薬物は、とりわけ、限定することなく、ダサチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、レスタウルチニブ、ルキソリチニブ、クリゾチニブ、バンデタニブ（ｖａｎｄｅｔａｂｉｂ）、カボザンチニブ、アフリベルセプト、アジポチド（ａｄｉｐｏｔｉｄｅ）、デニロイキンジフチトクス、エベロリムス、およびテムシロリムスを含む。

【０３７６】

他の化学療法剤または抗癌剤は、例えば、白金配位薬剤（ｐｌａｔｉｎｕｍ ｃｏｏｒｄｉｎａｔｉｏｎ ａｇｅｎｔ）（例えば、シスプラスチン、およびカルボプラチン）、抗悪性腫瘍酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生体応答調節剤、成長阻害剤、造血成長因子、免疫モジュレーター、ケモカイン、サイトカイン（例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）またはＦＬＴ３－リガンド）、細胞移動遮断薬、および血管新生の阻害剤などの、細胞毒性薬を含む。血管新生阻害剤は、限定されないが、抗ＶＥＧＦ（血管内皮細胞増殖因子）およびＩＦＮ－アルファなどの、血管新生シグナル伝達カスケードをブロックする、アンジオスタチン、エンドスタチン、トロンボスポンジン、血小板因子４、軟骨由来の阻害剤（ＣＤＩ）、レチノイド、インターロイキン－１２、組織メタロプロテアーゼ阻害物質１、２、および３（ＴＩＭＰ－１、ＴＩＭＰ－２、およびＴ１ＭＰ－３）およびタンパク質を含む。

【０３７７】

代替的に、組成物は、放射線療法の効果を増大させるために使用されてもよく、これは腫瘍の局所にまたは全身に送達され得る。さらに別の実施形態では、少なくとも１つの追加の薬物は、ホルモン治療薬である。本明細書で使用されるような用語「ホルモン治療薬」は、テストステロン、またはジヒドロテストステロンなどの特定のホルモンの活性を干渉することによって癌細胞増殖をブロックする薬物を指す。

【０３７８】

したがって、少なくとも１つの追加の薬物は、アルキル化剤、抗悪性腫瘍剤、抗模倣薬、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤、コルチコステロイド、分化誘導薬、抗癌性抗体、免疫療法剤、アントラサイクリン、白金、ビンカアルカロイド、カンプトテシン、ホルモン、２４－ヒドロキシラーゼ阻害剤、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される。一実施形態では、少なくとも１つの追加の薬物は、抗癌性抗体である。好ましい実施形態では、少なくとも１つの追加の薬物は、トラスツズマブ（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（商標））である。

【０３７９】

Ｂ．ビタミンＤ化合物異化作用の阻害剤

別の態様では、少なくとも１つの追加の薬物は、ビタミンＤ異化作用の阻害剤、例えば、酵素２４－ヒドロキシラーゼの阻害剤を含み得る。２４－ヒドロキシラーゼは、ビタミンＤの活性型の血中濃度のレベルを、主として糞便によって分泌されたそれほど活性でない型まで減少させる。そのような阻害剤の限定しない例は、大豆イソフラボンおよびゲニステインを含む。

【０３８０】

Ｃ．ＭｉＲＮＡ

別の態様では、本明細書に開示された組成物と組み合わせて被験体に投与される少なくとも１つの追加の薬物は、マイクロＲＮＡ（ＭｉＲＮＡ）、ｍｉＲＮＡのアップレギュレーター（ｕｐｒｅｇｕｌａｔｏｒｓ）またはダウンレギュレーター（ｄｏｗｎｒｅｇｕｌａｔｏｒｓ）、あるいはそれらの組み合わせを含み得る。ｍｉＲＮＡプロファイリングに関する最近の研究は、それらの正常組織の対応物と比較した、乳癌中のｍｉＲＮＡｓの差次的発現を明らかにした。例えば、ｍｉＲ－１５５、ｍｉＲ－２１、ｍｉＲ－２７、ｍｉＲ１０ｂは、アップレギュレートされ、自然に発癌性であり、一方でｍｉＲ－１２５（ａおよびｂ）、ｍｉＲ１４５およびｍｉＲ２０５は、ダウンレギュレートされた。他の研究は、ｍｉＲ－１４０が、ＳＯＸ２とＳＯＸ９の相互作用によってＤＣＩＳおよびＩＤＣの両方で腫瘍抑制因子として機能し、ＭｉＲ－１４０発現の損失が、結果として乳癌進行の増加をもたらすことを示した。限定しない例として、本発明の組成物は、ｍｉＲ－１２５ａ、ｍｉＲ－１２５ｂ、ｍｉＲ２００、ｍｉＲ１４５、ｍｉＲ２０５、ｍｉ１４６ａ、ｌｅｔ－７ａ－ｄ、ｍｉＲ－２６ａ、ｍｉＲ３４、ｍｉＲ３１ｍｉＲ－１０１、ｍｉＲ２００ｂ、ｍｉＲ－３３５、ｍｉＲ－１２６、ｍｉＲ－２０６、ｍｉＲ－１７－５ｐおよびｍｉＲ－１４０、またはそれらのアップレギュレーターと組み合わせて、被験体に投与され得る。他の限定しない例として、本発明の組成物は、ｍｉＲ－１５５、ｍｉＲ１０ｂ、ｍｉＲ２１、ｍｉＲ２７およびｍｉＲ－５２０ｃおよびｍｉＲ－３７３のダウンレギュレーターと組み合わせて、被験体に投与され得る。

【０３８１】

Ｄ．ＤＮＡメチル化モジュレーター

別の態様では、本明細書に開示された組成物と組み合わせて被験体に投与される少なくとも１つの追加の薬物は、ＤＮＡメチル化モジュレーターを含む。ＤＮＡメチル化、およびＤＮＡメチル化に伴うタンパク質における異常は、癌において生じると知られている；例えば、癌抑制遺伝子の過剰メチル化（Ｒａｄｐｏｕｒ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ ＯＮＥ，Ｊａｎ ２０１１，６：１ ｅ１６０８０）、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ－１（ＤＮＭＴ１）および他のＤＮＭＴの異常発現（Ｂａｙｌｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｈｕｍ．Ｍｏｌ．Ｇｅｎｅｔ．２００１，１０：６８７－６９２）、および特有の遺伝子および反復配列の低メチル化（Ｓｏａｒｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ．１９９９ Ｊａｎ １；８５（１）：１１２－８；Ｅｈｒｌｉｃｈ Ｍ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ ２００２，２１：５４００－５４１３）。したがって、本発明は、組成物および本発明の組成物と組み合わせてＤＮＡメチル化モジュレーターを投与することを含む処置方法を包含している。いくつかの実施形態では、ＤＮＡメチル化モジュレーターは、ＤＮＡメチル化阻害剤である。ＤＮＡメチル化阻害剤の例は、限定することなく、５－アザシチジン、５－アザ－２’－デオキシシチジン、およびＭＧ９８を含む。好ましい実施形態では、少なくとも１つの追加の薬物は、５－アザシチジン、５－アザ－２’－デオキシシチジン、およびＭＧ９８から成る群から選択される。

【０３８２】

いくつかの実施形態では、ＤＮＡメチル化モジュレーターは、ＤＮＡメチル化活性化因子である。好ましい実施形態では、ＤＮＡメチル化活性化因子は、Ｓ‐アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）（Ｌｕｏ ｅｔ ａｌ．，Ｈｕｍａｎ Ｇａｓｔｒｉｃ Ｃａｎｃｅｒ ａｎｄ Ｃｏｌｏｎ Ｃａｎｃｅｒ．Ｉｎｔ．Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｓｃｉ．２０１０；６（７）：７８４－７９５）である。乳癌におけるＤＮＡ低メチル化は、予後因子および腫瘍進行に関連している。

【０３８３】
一態様では、被験体のＤＮＡメチル化プロファイルまたはシグネチャは、亜硫酸水素塩マッピング、特異的な癌遺伝子のメチル化感受性ＰＣＲまたはメチル化感受性制限分析などの、当該技術分野で既知の方法による処置前に、乳房組織のサンプル、ＮＡＦおよび乳管液サンプル、および血液または血清のサンプルなどの、癌のサンプルから判定される。いくつかのメチル化された遺伝子および癌遺伝子が、当該技術分野で公知であり、それらは、限定することなく、ＢＲＣＡ１、ＢＲＣＡ２、ＡＰＣ、ＢＩＮ１、ＣＳＴ６、ＧＳＴＰ１、Ｐ１６、Ｐ２１、ＥＳＲ－ｂ、ＣＩＭＰ、およびＴＩＭＰ３を含む。好ましい実施形態では、被験体のＤＮＡメチル化プロファイルまたはシグネチャは、乳房組織、ＮＡＦ、および乳管液および血液のサンプルから成る群から選択されるサンプル上で判定される。

【０３８４】
別の態様では、被験体のＤＮＡメチル化シグネチャは、単一核シーケンシング、多重シーケンシング、亜硫酸水素塩で覆われたＤＮＡの次世代シーケンシング（ＮＧＳ）（Ｌｉｓｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ２００９，４６２：３１５－３２２）、メチル化されたＤＮＡ免疫沈降（ＭｅＤＩＰ）などの全ゲノムのアプローチ、その後の高密度オリゴヌクレオチドアレイ（Ｋｅｓｈｅｔ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ．２００６，３８：１４９－１５３）またはＮＧＳ（Ｒｕｉｋｅ，Ｙ ｅｔ ａｌ．，ＢＭＣ Ｇｅｎｏｍｉｃｓ ２０１０，１１：１３７）いずれか一方、およびゲノムにおいて分布された十分特徴づけられたＣＧ部位のメチル化の状態を測定する、専用のＩｌｌｕｍｉｎａ ２７Ｋおよび４５０Ｋのアレイ（Ｂｉｂｉｋｏｖａ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｏｍｉｃｓ ２０１１，９８：２８８－２９５）のハイブリダイゼーションを使用して判定され得る。いくつかの実施形態では、被験体のメチル化されたＤＮＡは、ＤＮＡメチル化マッピング前に濃縮され得る（ｅｎｒｉｃｈｅｄ）。

【０３８５】
Ｅ．他の組み合わせ
別の態様では、本明細書に記載される組成物は、放射線治療、プロバイオティクス細菌、天然の物質および栄養補助食品（例えば、緑茶の没食子酸エピガロカテキン（ＥＧＣＧ）およびレセルバトロール（ｒｅｓｅｒｖａｔｒｏｌ））、ホルモン療法（例えば、エノボサーム（ｅｎｏｂｏｓａｍ）（オスタリン、ＭＫ－２８６６、ＧＴｘ－０２４）、ＢＭＳ－５６４，９２９、ＬＧＤ－４０３３、ＡＣ－２６２，３５６、ＪＮＪ－２８３３０８３５、ＬＧＤ－３３０３、Ｓ－４０５０３およびＳ－２３などの選択的アンドロゲン受容体モジュレーター（ＳＡＲＭ））、抗炎症剤（ＣＯＸ－２インヒビターおよびセレキシコブ（Ｃｅｌｅｂｒｅｘ）、ビオックス、メロキシカム、イブプロフェン、ナプロキセン（Ａｎａｐｒｏｘ，Ｎａｐｒｏｓｙｎ）、ジクロフェナク（Ｃａｍｂｉａ、カタフラム、ボルタレン）、エトドラク（Ｌｏｄｉｎｅ）、フェノプロフェン（ナルフォン）、フルルビプロフェン（Ａｎｓａｉｄ）およびオキサプロジン（Ｄａｙｐｒｏ）などの非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）など）、スタチン（例えば、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチンメバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンなど）のコレステロール低下薬、イニパリブ（ｉｎｉｐａｒｉｂ）（ＢＳＩ ２０１）、ＢＭＮ－６７３、オラパリブ（ＡＺＤ－２２８１）、ルカパリブ（Ｒｕｃａｐａｒｉｂ）（ＡＧ０１４６９９、ＰＦ－０１３６７３３８）、ベリパリブ（ＡＢＴ－８８８）、ＭＫ ４８２７、ＢＧＢ－２９０および３－アミノベンズアミドなどの、ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤、ラパマイシン（ｍＴＯＲ）、ＰＩ３ＫおよびＩＧＦ１Ｒの哺乳動物標的の阻害剤、およびレチノイドと組み合わせられ得る。

【実施例】
【０３８６】
本発明の好ましい実施形態が本明細書に示され記載されているが、そのような実施形態が例示目的のみで提供されることは当業者にとって明白となる。多くの変更、変化、およ

び置換が、本発明から逸脱することなく当業者に想到される。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代案が、本発明の実施において利用され得ることを理解されたい。以下の請求項は本発明の範囲を定義するものであり、これらの請求項の範囲内の方法および構造並びにそれらの同等物が、それによって包含されるものであることが意図されている。

【０３８７】

実施例１

４－ヒドロキシタモキシフェンのゲル製剤の組成物

本実施例は、本開示に従うおよび以下の表２に示されるような、ゲル配合した（ｇｅｌ－ｆｏｒｍｕｌａｔｅｄ）調製物の組成物を提供する。

【０３８８】

【表２】

表２

成分	１００ｇのゲル当たりの量
エンドキシフェン	0.015 g および 0.03 g
脂肪酸混合物－ＥＰＡトリグリセリド	3.0 g
コレカルシフェロール	.001 g
パルミチン酸イソプロピル, US USP	1 g
HPMC	1.5 g
魚油	適量 100 g

【０３８９】

実施例２

フルベストラントのゲル製剤の組成物

本実施例は、本開示に従うおよび以下の表３に示されるような、ゲル配合した調製物の組成物を提供する。

【０３９０】

【表３】
表３

成分	１００ｇのゲル当たりの量
フルベストラント	0.02ｇおよび0.04ｇ
脂肪酸混合物－ＥＰＡ：ＤＨＡトリグリセリド（1:1.2）	4.0ｇ
コレカルシフェロール	.001ｇ
エタノール：イソプロパノール（1:1 v/v）US　USP	60ｇ
CMC	5ｇ
タラ油	適量 100ｇ

【０３９１】
実施例３
アナストロゾールのソフトゼラチンカプセルの調製
本実施例は、本開示の態様による、アナストロゾールのソフトゼラチンカプセルの準備およびそれらの分析について記載する。
【０３９２】
＜ソフトゼラチンカプセルのシェルの調製＞
ゲル塊は以下のように調製される：酸不溶性ポリマー、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｌ３０Ｄ ５５を、水－アルカリのビヒクル中に溶解する。クエン酸トリエチルを加える。薄膜形成剤、ゼラチン（石灰ブルーム（ｌｉｍｅ ｂｌｏｏｍ）、１５０ Ｂｌｏｏｍ）を、可塑剤のソルビトールと混合し、腸溶性ポリマー溶液に加え、２時間混合して、６０℃で一晩維持する。表４は典型的な組成物を提供する。
【０３９３】
【表４】
表４

成分	パーセンテージ (%)
ゼラチン	27
Eudragit L30D 55	20
ソルビトール	15
クエン酸トリエチル	2
水酸化アンモニウム	5
水	31

【０３９４】
ゲル塊を、冷たいドラム（１０℃から１３℃）上に０．０３”の厚さを有するリボンとして投じる。２セットのリボンを調製し、ロータリーダイプロセスを用いて、リボンを適切なサイズおよび形状に切断する。２つのリボン部分を、熱で一緒に融合して、縫い合わ

せた（ｓｅａｍｅｄ）ソフトゼラチンカプセルのシェルを作成する。

【０３９５】

次に、アナストロゾールを、エタノール／イソプロパノールの混合物（１：１　ｖ／ｖ）中で可溶化する。薄膜形成剤を、撹拌しながら、４５：５５のアナストロゾール対ＨＰＭＣの割合で、十分な量のポリマー、ＨＰＭＣと、アナストロゾール溶液とを混合することによって調製する。消泡剤Ａ（３滴）を混合物に加える。薄膜形成剤／アナストロゾールの混合物を、０．５ｍｇのアナストロゾール／カプセルを被験体に送達するのに十分な量でカプセルのシェルの外部表面上に噴霧する。シェル（固相）および液体の充填相の重量は、それぞれ、およそ１５０ｍｇ／カプセルおよび１０００ｍｇ／カプセルになる。カプセルのシェルを使用して、以下に記載される充填相の製剤をカプセル化する。

【０３９６】

＜透析チャンバーを使用するメチレンブルーの浸透性研究＞

ソフトゼラチンカプセルのシェルの浸透性を、カプセルのシェルからの充填相の製剤の潜在的な漏出を判定するために試験する。２つのチャンバーを用いる透析セットを、２つのチャンバーのためのセパレーターとして作用するカプセルのシェルのゲル塊リボンを用いてセットアップする。水溶性染料、０．１ＮのＨＣｌ中に溶解されたメチレンブルーを、１つのチャンバーに入れる。カプセルのシェルのゲル塊によって分離された第２のチャンバーに、色素なしで０．１ＮのＨＣｌを入れる。透析チャンバーのセットアップを、３７℃で振動する水浴中に入れる。サンプルを、１０、２０、３０、４５、６０、９０、１２０、および１８０分の周期的な時間間隔で除去する。それは最大６０分を予期され、メチレンブルー色素の著しい放出は観察されない。６０分後の放出はどれも、１０％未満であると予期される。

【０３９７】

＜充填相の製剤（液相中のオメガ－３油およびコレカルシフェロール）の調製＞

トリグリセリド形態でオメガ－３脂肪酸、ＥＰＡおよびＤＨＡを含む脂肪酸混合物を含む充填相の製剤を調製する。イソプロパノール（１：１　ｖ／ｖ）にエタノールを加えて撹拌することによって、アルコール混合物を調製する。１．２：１の比率でのＥＰＡトリグリセリドおよびＤＨＡトリグリセリドを含む脂肪酸混合物を、４０℃まで加熱し、完全に溶解するまで、これにコレカルシフェロール（２０００ＩＵ）を加える。ＥＰＡ：ＤＨＡのトリグリセリドおよびコレカルシフェロールを含む脂肪酸混合物を、次に、窒素下で撹拌しながらエタノール／イソプロパノールの混合物にゆっくり加える。タラ油を、ＥＰＡおよびＤＨＡのトリグリセリドの完全溶解を確かなものとするのに十分な量で加える。充填相の製剤を、典型的に０．２μｍの空隙率の１つまたは２つのフィルターを使用して、濾過によって殺菌する。殺菌した濾液を、カプセルのシェルへと充填すると、N_2のオーバーレイの下で維持する。

【０３９８】

＜充填相の製剤試験＞

ソフトゲルカプセルの充填相の製剤の適合性を、アナストロゾール錠剤（アリミデックス）の標準対照とともにＨＰＬＣ／ＧＣ分析を使用して判定する。ソフトゼラチン剤形のサンプルを、４０℃（乾燥）で時間ｔ＝０、２、および４週間の時間で試験する。並行研究を、７日間室温で充填相を保持することによって実行する。充填製剤を、物理的安定性の徴候に関して視覚的に調査する。水および可塑剤の負荷を、最大１０％の水および５％の可塑剤を用いて充填相を添加することによって実行する。０．０１ＮのＨＣｌおよびｐＨ６．８のＰＢＳバッファーにおける分散性を試験する。熱サイクルでの製剤の安定性を試験する。

【０３９９】

【表５】

表５．典型的なソフトゼラチンカプセル組成物。

成分	量	位相
アナストロゾール	０．５ｍｇ、１ｍｇ、および２ｍｇ	固相（シェル）
脂肪酸混合物－ＥＰＡ：ＤＨＡトリグリセリド（1.2:1）	60%	液相
コレカルシフェロール	2000 IU	液相
エタノール：イソプロパノール（1:1 v/v）	40%	液相
魚油	適量	液相

【０４００】

実施例４

ポリマーおよび異なるリボン厚さに対するゼラチンの様々な割合を有しているゲル塊

腸溶性ポリマーおよびゼラチンの重量比が４５重量％を含む実施例３（ａ）に基づいて作られたゲル塊を、１：１９（５％）、１：９（１０％）および１：５．７（１５％）のゼラチン重量比に対するポリマーを有して製造する。結果として生じるゲル塊を、薄膜として投じ、ＵＳＰ崩壊および溶解装置を使用して、腸溶性に関して特徴づける。

【０４０１】

実施例５

溶解（放出速度）試験

３７℃で、５０ｒｐｍ、９００ｍＬの擬似胃液（酵素なし、「ＳＧＦ」）、および９００ｍＬの擬似腸液（酵素なし、「ＳＩＦ」）でのＵＳＰ溶解パドルシステムを使用して、放出速度試験を実行する。連続フロー系を使用して、３時間の間１分の間隔で２７２ｎｍ（アナストロゾール）での吸光度をモニタリングする。カプセルを、２０インチのステンレス鋼スクリーンの円筒状ケージ（１ｃｍの直径×３ｃｍの長さ）に入れる。

【０４０２】

放出速度試験を、３７℃でＵＳＰ溶解パドルシステムを使用して実行する。カプセルを最初の２時間ＳＧＦにさらし、次に、ケージをＳＩＦ培地に移す。これを各カプセルに対して３回実行し、結果を判定する。薬物の放出を、２４５ｎｍでＵＶ検出器を使用して、ＵＰＬＣを用いて判定する。コーティングの保護された完全性を暗示する吸光度の変化はない。

【０４０３】

実施例６

過形成の治療処置

２つの乳管（１つは彼女の右の乳房；もう１つは左の乳房における）において過形成と診断された患者を、以下のように経皮組成物においてエンドキシフェンで処置する。被験体は、マモグラフィーを含む、任意の可能な方法によって過形成と診断され得る。以下の限定しない例では、被験体は、ＮＡＦ流体を使用して過形成と診断される。十分な量のＮＡＦを、被験体の各乳房から収集する。各乳房からのサンプルを、細胞診検査を使用して分析し、これらのバイオマーカーに向けられた抗体を使用して、癌のバイオマーカーＣＫ

５、ＣＫ１４、ＣＫ７、ＣＫ１８、およびｐ５３の発現パターンを判定する。その分析は、２つの疑わしい乳管における乳管過形成の障害を明らかにする。疑わしい乳管にそれぞれ、小さな浸透圧ポンプを取り付け、これを、疑わしい乳管への局所麻酔下で、乳管開口部および乳管内腔に通して、各々の浸透圧ポンプ機構を快適に収容する各乳管の乳管洞へと入れる。ポンプを特定する、および後にポンプを回収する手段を提供するために、小さなワイヤーまたは糸を、アクセスされた乳管を通って突出させたままにする。ポンプに実施例１のゲルを充填する。ポンプは、１ｍＬのゲルを各乳管へと分散させる。乳管液中のエンドキシフェンの予期される量を特定するために、ポンプ設置後にごく一部の乳管液を吸引することによって、ポンプ機構を試験する。エンドキシフェン組成物が有効であるどうかを判定するために、ＮＡＦを収集することによって、乳管細胞を、細胞診断で定期的に（つまり、週１回、２週間に１回、月ごとなど）再分析する。ＮＡＦはまた、オメガ－３脂肪酸が有効であるかどうかを特定するために、および投薬量または放出速度が増加または低下させる必要があるかどうかを決定するために、Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）、血清アミロイドＡタンパク質（ＳＡＡ）、ベータタンパク質－１（ＢＰ１）などの、炎症マーカーの存在に関して試験される。血清エストラジオールのレベルおよびエンドキシフェンレベルも、それらの全身性のレベルを判定するために、血液を採取し、血漿を分離することによって、モニタリングする。

【０４０４】

実施例７

フルベストラントを用いて乳管を注入することによる癌病変の治療処置

マモグラフィーにより陽性であり、上に記載されるように試験された乳房において乳管液を有している、閉経後の女性を、フルベストラントで乳管内に処置する。細胞学的解析によって乳管の１つにおいて高悪性度のＤＣＩＳ病変を特定する。その試験には、ＮＡＦからの細胞の単一核シーケンシングが付随し、いくつかの乳癌遺伝子における変異は陽性となる。疑わしい乳管をつなぐ乳頭にカニューレが挿入され、乳管のサイズは、累進的により大きな乳管造影用の針を使用することによって推定され、開口部および開口部の真下の内腔のサイズを判定する。開口部が乳管造影用の針の使用後に拡大された後に、マイクロカテーテル管を、麻酔下で特定された乳管開口部へと挿入する。マイクロカテーテル管を、その端部が乳頭表面と同一平面になるまで、乳管内腔に押し込む。その後、被験体は、実施例２の生分解性のフルベストラントの水アルコールゲル（２０ｍｇ／ｇ ｗ／ｗのゲル）の第１の投与を受ける。投与されるゲルの量は、乳管洞および乳管内腔の容量（典型的に約１ｍＬ）に依存し、可能である最良の程度まで、乳管にゲルを充填する。ゲルの放散（ｄｉｓｓｉｐａｔｉｏｎ）時間は、ゲルにおける有効医薬品成分およびＨＰＭＣの濃度、および乳管に送達されるゲルの量に基づいて推測される。被験体は、期間の完了時により多くのゲルの再投与のために計画を立て直される。チューブは、（およそ３週間から６週間後に生じる）再投与を促進するために、予め決められた位置にとどまる。

【０４０５】

被験体はそれぞれ、乳房密度に対するゲルの効果を測定するために、処置の前および後にマモグラフィーの試験を受ける。

【０４０６】

血液およびＮＡＦのサンプルを、０、７、１４、２１、２８、３５、４２および４９日の処置の前および中に収集する。全血球計算（ＣＭＣ）、ビリルビン、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（ＳＧＰＴ）、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（ＳＧＯＴ）、アルカリフォスファターゼ、クレアチニン、アナストロゾール、エストラジオール、濾胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）、黄体形成ホルモン（ＬＨ）、プロゲステロン、性ホルモン結合グロブリン（ＳＨＢＧ）、コレステロール、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）、低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）、トリグリセリド、フィブリノゲン、Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）および抗トロンビンＩＩＩに関して、エストラジオールおよびフルベストラントの血漿中濃度を、組成物の安全性および効能の判定のために測定する。ＮＡＦサンプルを、ＮＡＦ細胞に対する、エストラジオール、フルベストラント、オメ

ガー３脂肪酸、コレカルシフェロール、およびサイトケラチンの発現に関して試験する。

【０４０７】

血漿エストラジオールのレベルが５ｎｇ／ｍＬ未満になり、組成物および用量が被験体による十分な耐性があることが予期される。処置は、ＦＳＨ、ＬＨまたはエストラジオールあるいはプロゲステロンのホルモンのレベルに影響するとは予期されない。

【０４０８】

実施例８

アナストロゾールの経口のソフトゼラチンカプセルでの処置による癌病変の治療処置

乳癌手術を予定する３１人の女性の閉経後の被験体を、無作為に１から５の群に割り当てる。被験体は、１ｍｇ／日で経口のアリミデックス（Ａｓｔｒａｚｅｎｅｃａ）、または表４において概説されるような経口のソフトゲルカプセルのいずれかを受ける。処置は、毎日、手術前に４週間続く。試験は、１日１回経口で得られた固定のオメガ－３脂肪酸およびコレカルシフェロールの用量を用いて３回の異なる経口量のアナストロゾール（０．５ｍｇ、１ｍｇ、および２ｍｇ）を評価する。１人の被験体はプラセボを受ける。

【０４０９】

処置の開始の日（時間＝０日目）に、被験体はそれぞれ、乳房密度に対するベースラインをセットアップするためにマモグラフィーの試験を受ける。血漿エストラジオールの濃度に対するベースラインを確立するために、血液を採取する。搾乳ポンプ装置、ＦｏｒｅＣｙｔｅを使用して、各被験体からＮＡＦサンプルを収集する。その後、処置期間の７、１４、２１、２８日目に、血液およびＮＡＦを採取する。処置の最後の日に、手術に先立って、被験体はそれぞれ、乳房密度に対する処置の効果を判定するために、再びマモグラフィーの試験を受ける。

【０４１０】

手術中に、乳房組織の２つのサンプル（１ｃｍ^3）を切除する（１つは腫瘍サンプルおよびもう１つは肉眼的に正常なサンプル）。それらを、分析するまで液体のN_2中ですぐに凍結させる。

【０４１１】

処置の前および後の血液サンプルを、全血球計算（ＣＭＣ）、ビリルビン、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（ＳＧＰＴ）、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（ＳＧＯＴ）、アルカリフォスファターゼ、クレアチニン、アナストロゾール、エストラジオール、濾胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）、黄体形成ホルモン（ＬＨ）、性ホルモン結合グロブリン（ＳＨＢＧ）、コレステロール、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）、低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）、トリグリセリド、フィブリノゲン、Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）および抗トロンビンＩＩＩに関して分析する。ＮＡＦサンプルを、存在する場合にサイトケラチンおよび腫瘍マーカーの発現の変化に関して試験する。

【０４１２】

処置の前および後のＮＡＦサンプルを、癌型の分類（例えば、基底型であるか管腔型であるか）に使用し、ＮＡＦ細胞上のＣＫ５、ＣＫ１４、ＣＫ７、ＣＫ１８、およびｐ６３の発現のパターンを判定する。ＮＡＦにおけるアナストロゾール、オメガ－３脂肪酸、コレカルシフェロールおよびエストラジオールの濃度を測定する。処置期間の７、１４、２１、２８日目に、被験体に対する薬物の効果をモニタリングするために、これらの試験を繰り返す。

【０４１３】

被験体の各乳房の処置の前および後の乳房密度を判定する。

【０４１４】

局所の刺激および炎症、めまい発作、膀胱炎、膣炎、顔面紅潮などの副作用をモニタリングする。血漿エストラジオールのレベルが５ｎｇ／ｍＬ未満になり、組成物および用量が被験体による十分な耐性があることが予期される。血漿アナストロゾールのレベルが検出可能となることが予期されるが、オメガ－３脂肪酸およびコレカルシフェロールが原因でその効果が縮小されると予期される。処置は、ＦＳＨ、ＬＨまたはエストラジオールあ

るいはプロゲステロンのホルモンのレベルに影響するとは予期されない。
【０４１５】
実施例９
皮膚モデルによるエンドキシフェンの浸透
本実施例は、エンドキシフェン浸透の研究のための様々な皮膚モデルについて記載する。
【０４１６】
＜ＥｐｉＤｅｒｍ（商標）皮膚モデル＞
ＥｐｉＤｅｒｍ（商標）を、薬注前に５％のCO_2により３７℃で１時間インキュベートする。ＥｐｉＤｅｒｍ（商標）のバッチの各々を、３日間の送達内に使用する。病院の手術室からＩＲＢに承認されたヒトの皮膚サンプルを得る。新鮮な乳房切除術および腹壁形成術による検体から皮下脂肪を除去し、全層皮膚を固定して、外科用ブレード（Ｇｅｏｒｇｅ Ｔｉｅｍａｎｎ ａｎｄ ｃｏ．Ｈａｕｐｐａｕｇｅ，ＮＹ）または電動皮節（ｅｌｅｃｔｒｉｃ ｄｅｒｍａｔｏｍｅ）（ｒｏｂｉｎｓ ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ Ｉｎｃ．，Ｃｈａｔｈａｍ，ＮＪ）を用いて、分層皮膚（ＳＴＳ）を得る。ＳＴＳサンプルの厚さを、電子デジタル μｍを用いて測定する（Ｔｒｅｓｎａ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ ｃｏ．Ｆｕｉｌｉｎ，Ｃｈｉｎａ）。
【０４１７】
ＥｐｉＤｅｒｍ（商標）およびＳＴＳのサンプルを、３ｍｍ×１０ｍｍの部分に切断し、Ｃｒｙｏｍｏｌｄ上に水平に置き、組織凍結用培地に埋め込み（ＯＣＴＴＭ化合物；Ｔｉｓｓｕｅ－Ｔｅｋ，Ｓａｋｕｒａ Ｆｉｎｔｅｋ ＵＳＡ，Ｔｏｒｒａｎｃｅ，ＣＡ）、マイクロトーム／クライオスタットチャンバー中で冷凍し、７ミクロンで区分し、Ｍａｙｅｒのヘマトキシリンおよびエオシンで染色する。１０μのバーを備えるＮｉｋｏｎ Ｅｃｌｉｐｓｅの光学顕微鏡を使用して、２０×の対物レンズで画像を得て、皮膚へのエンドキシフェンの浸透度を測定するために、皮膚画像に重ねる。
【０４１８】
＜ブタの皮膚モデル＞
雌ブタ乳房の条片を、洗浄手順前に地方の屠殺場から死後に得て、実験室に輸送し、氷で冷やしたＨＥＰＥＳ修飾したハンクス緩衝平衡塩類溶液（ＨＢＢＳ）に入れる。ブタの乳頭の新鮮に切除した条片を、ぬるま湯で洗浄し、２ｃｍ×２ｃｍの腹部の皮膚に囲まれた乳頭を、鈍的剥離によって切除する。皮膚の脂肪組織も、鈍的剥離によって除去し、拡散細胞でセットアップされるまで、その部分をＨＨＢＳ中で維持する。
【０４１９】
インビトロでの乳頭にわたる（ｔｒａｎｓ－ｍａｍｍａｒｙ ｐａｐｉｌｌａ）送達を、ドナーチャンバーおよび受容体チャンバーという、２つの別々のチャンバーから成るフランツ拡散セルシステム（Ｆｒａｎｚ ｄｉｆｆｕｓｉｏｎ ｃｅｌｌ ｓｙｓｔｅｍ）を使用して試験する。ブタの乳房サンプルを、細胞コンパートメント間に載せ、それらのフランジを、Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ．２０１０，３８７，１６１－１６６）に記載されるように中心におよび上方に面して乳頭を用いて高真空シリコングリースで塗りつける（ｓｍｅａｒｅｄ）。２つのチャンバーを、漏出を最小限にするためにクランプで一緒に保持する。受容体チャンバーは、約４．３ｍＬの容積を有し、サンプリングアームによって受容体流体を充填される。マイクロ撹拌機のバーを加え、完全な拡散細胞を、３７℃で水浴中にセットアップされた水中用の磁気撹拌機の土台に上に置く。乳房が水平位置に載せられるときに、ドナーを、グリースが塗られたスライドグラスで密封し、細胞を９０°回転させ、必要に応じて支持する。３０分後、５００μＬの組成物を、ピペットまたは水アルコールゲルの場合にはスパーテルによって皮膚の表面に適用する。その後、ドナーのコンパートメントを、実験室の薄膜で閉塞する（ｎ＝４）。
【０４２０】
６時間後、拡散細胞を破壊し、乳房組織を回収する。過剰な投与量およびグリースを取

り払い、拡散した細胞を切除し、１０，０００ｘｇで遠心分離にかけて過剰な溶液およびゲルを除去し、メスでおよそ１ｍｍ×１ｍｍ×１ｍｍの立方体に切断し、５ｍＬの遠心分離管へと入れる。メタノール（２ｍＬ）を加え、チューブを、３０分間ボルテックスで混合し、その後３０分間回転式の血液細胞混合機上に置く。その後、チューブを１０，０００ｘｇで遠心分離にかけ、上清を１０ｍＬのガラス瓶へとデカントする。さらなる分割量のメタノールを加え、抽出過程をさらに２回繰り返し、その後、プールされた上清を５０℃に設定された真空オーブンにおいて減少させる。その後、残留物を１ｍＬのＨＰＬＣ移動相で再構成する。

【０４２１】

サンプルを、逆相液体クロマトグラフィーによって分析する。分析物を分離し、結果に対する統計分析を行う。縦に方向付けされた乳頭への薬物送達を、ウィルコクソンの符号付順位和検定によって、横に方向付けられた乳頭への薬物送達と比較し、組み合わせたサンプルの製剤を、Ｋｒｕｓｋａｌ－Ｗａｌｌｉｓのノンパラメトリックな ＡＮＡＯＶＡ検定（Ｉｎｓｔａｔ ３，ＧｒａｐｈＰａｄソフトウェア，ＣＡ，ＵＳＡ）によって比較する。信頼区間を９５％に設定し、ｐ＜０．０５を統計的に有意なものとして考える。

【０４２２】

実施例１０

インビトロでの皮膚浸透試験の方法

本実施例は、以下の試験方法による皮膚浸透データを得る方法について記載する。

【０４２３】

経皮送達デバイスが評価されるときに、剥離ライナーを、典型的に２．０ｃｍ^{2}のパッチから除去し、パッチを、ヒトの死体皮膚に適用し、皮膚との均一の接触を引き起こすように押しつける。結果として生じるパッチ／皮膚の積層体を、縦の拡散細胞の下部部分の開口部にわたってパッチ側を上にして置く。拡散細胞を集め、受容体流体が皮膚に接触するように、下部部分を、１０ｍＬの暖かい（３２℃）受容体流体（０．１ＭのＰＢＳ、ｐＨ６．８）で充填する。使用時に、サンプリングポートが覆われる。

【０４２４】

細胞を、実験の全体にわたって３２±２℃で維持する。受容体流体を、実験の全体にわたって磁気撹拌機によって撹拌して、均一なサンプル、および皮膚の皮膚側の縮小された拡散障壁を確かなものとする。全体量の受容体流体を、指定された時間間隔で引き出し、すぐに新鮮な流体と交換する。引き出した流体を、０．４５μのフィルターに通して濾過する。その後、最後の１－２ｍＬを、有効成分、４－ＯＨＴ、デスメチルタモキシフェン、エンドキシフェン、フルベストラント、およびアナストロゾールに関して分析する。ＨＰＬＣ法を使用する（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｐｈｅｒｅｘ、７５×４．６ｍｍ、３μｍの粒径；移動相：４００：２００：４００のメタノール：アセトニトリル：緩衝液。緩衝液は酢酸を用いてｐＨ６．６に調節された酢酸アンモニウム溶液になる；流量：２ｍＬ／ｍｉｎ；検出器：２３０ｎｍのＵＶ；注射量：１０μＬ；ランタイム：１．９ｍ）。皮膚に浸透する有効成分の累積量を計算し、μｇ／ｃｍ^{2}として報告する。

【０４２５】

実施例１１

エンドキシフェンのパッチの調製

エンドキシフェンのパッチは、以下のように調製され得る：エンドキシフェンのカチオン塩を、エンドキシフェンがすべて溶解されるまで撹拌しながら、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、メタノール、アセトン、２－ブタノン、トルエン、アルカン、およびそれらの混合物などの有機または親油性の溶媒に加える。溶解された治療薬を、ＥＰＡトリグリセリドを含む脂肪酸混合物に加え、混合する。この混合物に、６０００ＩＵのコレカルシフェロールを、Ｎ$_2$のオーバーレイの下で撹拌しながら加える。この溶液に対して、ＳＩＳブロックなどのコポリマー、ＩＳＭなどの浸透促進剤が、コーティング組成物を提供する。均質なコーティング組成物が得られるまで、混合物を振盪し、撹拌する。その後、結果として生じる組成物を、従来のコーティング法（例えば、ナイフコーティン

グまたは押出ダイコーティング）を使用して剥離ライナーに適用して、コーティング組成物の予め定義された均一厚さを提供し、乾燥して、溶媒を残らずすべて除去する。その後、剥離ライナーを、ポリウレタンのバッキング層上へと積層させる。

【０４２６】

実施例１２

パッチ安定性の方法

エンドキシフェンのパッチ（２０ｃｍ^2）を、パウチ（ｐｏｕｃｈｅｓ）（ＢＡＲＥＸ（商標）／アルミニウム／ポリエステルまたはＢＡＲＥＸ（商標）／アルミニウム／ラミネート紙）において密封し、２５℃／６０％の相対湿度および４０℃／７５％の相対湿度の条件下で保存する。パッチを、以下に記載される試験方法を使用して、保存前および１か月、２か月、３か月、６か月、１年、および２年の予め設定された保存期間後に、それらの薬物含量および／またはそれらのプローブタックに関して試験する。

【０４２７】

＜薬物含量の試験方法＞

薬物含量の試験データを、以下の試験方法を使用して得る。剥離ライナーをパッチから除去し、パッチを１２０ｍＬのジャーに入れる。バッキングおよびコーティングを、７５：２５の容量のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）：メタノール（ＭｅＯＨ）から成る７５ｍＬ溶液を使用して抽出する。サンプルを一晩振盪する。結果として生じる溶液の１０ｍＬを４４ｍＬのバイアルに入れて、３０ｍＬの追加のＴＨＦ：ＭｅＯＨを各バイアルに加えることによって、サンプルの希釈液を調製する。その後、これらの最終的な希釈液の分割量を、ヘリウムキャリアガスを用いてＪ＆Ｗ ＤＢ－５溶融シリカ毛細管カラム（１５ｍ×０．５３ｍｍの内径（ｉ．ｄ．）、（５％－フェニル）－メチルポリシロキサンの１．５μｍの薄膜）使用する、炎イオン化検出（ＧＣ－ＦＩＤ）を用いるガスクロマトグラフィーによる分析のために、オートサンプラーのバイアルに入れる。

【０４２８】

＜プローブタックの試験方法＞

タックのデータを、Ｄｉｇｉｔａｌ Ｐｏｌｙｋｅｎ Ｐｒｏｂｅ Ｔａｃｋ Ｔｅｓｔ，Ｍｏｄｅｌ ８０－０２－０１（Ｔｅｓｔｉｎｇ Ｍａｃｈｉｎｅｓ Ｉｎｃ．，Ａｍｉｔｙｖｉｌｌｅ，Ｎ．Ｙ．）を使用して得る。マシンのセッティングは以下の通りである：速度：０．５ｃｍ／秒、休止時間：２秒；モード：ピーク。ステンレス鋼プローブを使用する。試験の結果は、プローブと試験サンプルの表面との間の結合を破壊するのに必要とされる力である。力は「タックのグラム」で測定される。

【０４２９】

＜ビトロ皮膚に対する引き剥し粘着力の方法＞

引き剥し粘着力のデータを、以下の試験方法を使用して得る。引き剥し粘着力の試験は、ＡＳＴＭ Ｄ３３３０－９０に基づく。これは、伸張引張試験機（ｅｘｔｅｎｓｉｏｎ ｔｅｎｓｉｌｅ ｔｅｓｔｅｒ）の一定割合で行った１８０°の剥離角で基板からの剥離を伴う。使用される基板は、ヒトの背中の皮膚を模倣するように設計されているＩｎｎｏｖａｔｉｖｅ Ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔ Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ，Ｉｎｃ．から入手可能な人工代用皮膚である、Ｖｉｔｒｏ－ｓｋｉｎ（商標）Ｎ－１９ （ＶＳ）である。ＶＳを、７０：３０の容量の水：グリセロールから成る溶液を含有しているチャンバーにおいて約１６時間、２３℃での使用前に、一定の湿度を維持するように調整する。すべての試験を、ＶＳのテクスチャード加工された（ｔｅｘｔｕｒｅｄ）側面上で行う。調整チャンバーからのＶＳの除去後すぐに、ＶＳを、両面の接着テープを使用して、フォームテープ（３Ｍ １７７７、４０ミリ（１０１６μｍ）の厚さ）のバッキングに付け、これを鋼鈑に付けて、安定した試験表面を提供する。試験を、２３℃±２℃および５０％±３％の相対湿度で、制御環境において行う。コーティングされたシートの１．０ｃｍ幅の条片を、剥離試験前に２分間休止させる。

【０４３０】

コーティングされた条片の自由端を折り畳み、したがって、除去の角度は１８０°にな

る。除去の剥離速度が判定され、粘着力は、１センチメートル当たりのグラム（ｇ／ｃｍ）として予め分類される。

【０４３１】

実施例１３

エンドキシフェンの経皮パッチでの処置による癌病変の治療処置

実施例１１に記載されるようなエンドキシフェンのカチオン塩を含む０．８６グラムの製剤を含有しているリザーバパッチを、１２人のヒト被験体上で試験する。リザーバパッチは、６ｃｍ^{2}の皮膚用製剤の接触面積を有する。パッチを、乳房の乳頭および乳輪に適用する。パッチを、除去前の７２時間、被験体の皮膚に適用する。一部の被験体において、第２のパッチは、第２のパッチの除去前にさらに７２時間、乳房上の異なる位置に７２時間後に置かれ得る。

【０４３２】

パッチ適用後のエンドキシフェンの平均血漿中濃度を判定する。薬物血漿中濃度曲線（ＡＵＣ）値または０－７２時間および０から１４４時間の下での平均面積を、判定し、ｎｇ－ｈ／ｍＬとして表わす。

【０４３３】

前述の記載は、理解の明瞭さのためだけに与えられ、本発明の範囲内の修正が当業者に容易に明白になるため、不必要な限定がそこから理解されるべきではない。

【０４３４】

本明細書および続く請求項の全体にわたって、組成物が成分または材料を含むものとして記載される場合、組成物は、他に明確に限定されない限り、列挙される成分または材料のあらゆる組み合わせから本質的に成るまたはそれらから成ることも可能であることが熟考される。同様に、方法が特定の工程を含むものとして記載される場合、方法は、他に明確に限定されない限り、列挙される工程のあらゆる組み合わせから本質的に成るまたはそれらから成る、および列挙される工程のあらゆる順序にある、即ち、同じまたは類似した組成物を結果としてもたらすことも熟考される。本明細書に例示的に開示された発明は適切に、本明細書に具体的には開示されていない要素または工程がない状態で実施され得る。

【０４３５】

本発明の特定の実施形態に対する引用が詳細になされ、それらの例は本明細書に例証される。本開示の任意のおよび全ての部分が、テキストから他の方法で明白でない限り、本開示の他の部分と組み合わせて読み取られ得ることが意図される。本発明は、列挙された実施形態に関連して記載されているが、本発明をこれらの実施形態に限定するようには意図されないことが理解される。請求項で定義されるように本発明の範囲内に含まれるかもしれない、すべての代替案、修飾、および同等物を包含することが具体的に意図されている。本明細書における様々な箇所で、本発明の化合物の置換基が群で開示され得る。本発明が、そのような群のメンバーの各々のおよびすべての個体のサブの組み合わせを含むことが、具体的に意図されている。

【０４３６】

明瞭さのために、別々の実施形態の文脈において記載されている本発明の特定の特徴が、単一の実施形態において組み合わせでも提供され得ることがさらに認識される。反対に、簡潔さのために、単一の実施形態の文脈において記載されている本発明の様々な特徴が、別々にまたは任意の適切なサブの組み合わせでも提供され得る。

【０４３７】

さらに、請求項が組成物を列挙する場合、他に示されない限り、または矛盾または不整合性が生じることが当業者に明らかでない限り、本明細書に開示された目的のいずれかのために組成物を使用する方法が含まれる、および本明細書に開示された製造の方法のいずれかまたは当該技術分野で既知の他の方法に従う組成物の製造方法が含まれることが理解されるべきである。さらに、本発明は、本明細書に開示された化合物および組成物を調製する方法のいずれかに従って作られた組成物を包含する。

【０４３８】
本発明の好ましい実施形態が本明細書に示され記載されるが、そのような実施形態が例示目的のみで提供されることは当業者にとって明白となる。多くの変更、変化および置換が、本発明から逸脱することなく当業者に想到される。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代案が、本発明の実施において利用され得ることを理解されたい。以下の請求項は本発明の範囲を定義するものであり、これらの請求項の範囲内の方法および構造並びにそれらの同等物が、それによって包含されるものであることが意図されている。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 16/26170

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 9/70; A61K 31/138; A61K 31/59 (2016.01)
CPC - A61K 9/7023; A61K 31/138; A61K 31/59
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(8): A61K 9/70; A61K 31/138; A61K 31/59 (2016.01)
CPC: A61K 9/7023; A61K 31/138; A61K 31/59

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC: 424/449; 514/651; 514/560; 514/167 (key word limited; see search terms below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PatBase, Google Patents, Google Scholar
Search terms used: Tamoxifen, vitamin D, omega-3 fatty acid mixture, estrogen-related, breast disease/disorder

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X -- Y	US 2009/0068190 A1 (BORTZ) 12 March 2009 (12.03.2009); para [0012], [0015], [0018], [0041]-[0042], [0049]-[0051], [0054]-[0055], [0057], [0059]-[0060], [0062]-[0064], [0079], [0083], [0090]	1-3, 9-10, 12-15, 26-29, 31, 33-34 ---------- 11, 16-25, 30, 32, 38-41, 42/38, 42/39, 45-49
Y	US 5,149,851 A (STOUT et al.) 22 September 1992 (22.09.1992); col 4 ln 61-63	11
Y	WO 2014/175748 A1 (SMARTFISH AS) 30 October 2014 (30.10.2014); pg 2 ln 29-33	16-20, 30, 38, 42/38
Y	US 2010/0092497 A1 (KANWAR et al.) 15 April 2010 (15.04.2010); para [0016], [0027], [0168], [0213]	21-25, 38-41, 42/38, 42/39
Y	WO 2014/150829 A1 (SWING AEROBICS LICENSING, INC.) 25 September 2014 (25.09.2014); para [0039]	32
Y	US 2003/0099694 A1 (CEVC et al.) 29 May 2003 (29.05.2003); para [0039]-[0040], [0065], [0084], [0127], [0173]; Fig. 12	45-49
A	WO 2014/093313 A1 (KANG) 19 June 2014 (19.06.2014); entire document	1-3, 9-34, 38-42, 45-49
A	US 2009/0291102 A1 (FORTIN) 26 November 2009 (26.11.2009); entire document	1-3, 9-34, 38-42, 45-49
A	US 6,537,571 B1 (MULLER) 25 March 2003 (25.03.2003); entire document	45-49
A	US 5,613,958 A (KOCHINKE et al.) 25 March 1997 (25.03.1997); entire document	45-49

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
09 August 2016 (09.08.2016)	25 AUG 2016
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 16/26170

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Group I+: Claims 1-58 directed to pharmaceutical compositions comprising:
I. at least one therapeutic agent;
ii. a fatty acid mixture comprising at least one omega-3 fatty acid; and
iii. at least one vitamin D compound.
The pharmaceutical composition will be searched to the extent that it encompasses: the SERM, tamoxifen (first choices in claims 2 and 3) as the therapeutic agent; and wherein the composition is capable of being delivered transdermally (first choice in claim 45).
It is believed that claims 1-3, 9-34, 38-42 and 45-49 read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the pharmaceutical composition described above.

--Please see extra sheet---

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3, 9-34, 38-42 and 45-49

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

International application No.
PCT/US 16/26170

Continuation of Box III - Observations where unity of invention is lacking:

Applicant is invited to elect additional compositions, wherein each additional composition elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected composition. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the ?+? group(s) will result in only the first claimed invention to be searched.
Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a pharmaceutical composition comprising a combination of an SERM and a SERD, where the SERM is tamoxifen and the SERD is fulvestrant wherein the composition is capable of being delivered locally to a tissue (i.e., claims 1-3, 5-6, 9-34, 38-43 and 45-49).

Group II: Claims 59-65, directed to a method of preparing a pharmaceutical composition comprising:
i. at least one therapeutic agent;
ii. a fatty acid mixture comprising at least one omega-3 fatty acid; and
iii. at least one vitamin D compound
and excipients.

Group III: Claims 66-144, directed to a method of treatment of a subject at risk for or having a breast disorder or an estrogen-related disorder, the method comprising administering to the subject a pharmaceutical composition comprising:
i. at least one therapeutic agent;
ii. a fatty acid mixture comprising at least one omega-3 fatty acid; and
iii. at least one vitamin D compound.

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique pharmaceutical composition, which is not required by any other invention of Group I+.

Group II includes the technical feature of a method of making a pharmaceutical composition, not required by Group I+ or Group III.

Group III includes the technical feature of a method of treating a breast disorder or an estrogen-related disorder, not required by Groups I+ or Group II.

Common technical features:

The inventions of Group I+ share the technical feature of a pharmaceutical composition comprising:
i. at least one therapeutic agent;
ii. a fatty acid mixture comprising at least one omega-3 fatty acid; and
iii. at least one vitamin D compound.

This shared technical feature, however, does not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by WO 2014/093313 A1 to Kang (hereinafter Kang), which discloses a pharmaceutical composition for treatment of a subject in risk (para [0008]: "novel therapeutic formula that is suitable and beneficial for cancer patients") for or having a breast disorder (para [0057]: "synergistic antiproliferation effect of curcumin and docosahexaenoic acid in SK-BR-3 breast cancer cells") or an estrogen-related disorder (para [0079]: "altered estrogen metabolism") comprising:
i. at least one therapeutic agent (para [0094]: "Curcumin 200 mg; EGCG [epigallocatechin-3-gallate) 100 mg");
ii. a fatty acid mixture comprising at least one omega-3 fatty acid (para [0094]: "Omega-3 EPA / DHA 2 g"); and
iii. at least one vitamin D compound (para [0094]: "Vitamin D 300 IU").
As said composition was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the inventions of Groups I+.

Groups I+-III also share the technical feature of a pharmaceutical composition comprising:
i. at least one therapeutic agent;
ii. a fatty acid mixture comprising at least one omega-3 fatty acid; and
iii. at least one vitamin D compound,
wherein the composition is capable of being delivered locally to the tissue or
delivered orally as a dosage form.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as follows:

Kang teaches the pharmaceutical composition described above as an oral dosage form (para [0094], in several forms of oral administration).

---Continued on Next sheet--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 16/26170

--Continuation of Previous Sheet--

US 2009/0068190 A1 to Bortz (hereinafter Bortz), discloses a pharmaceutical composition for treatment of a subject in risk for or having a breast disorder or an estrogen-related disorder (para [0090]: "the combinations are also useful for the treatment and/or prevention of several types of cancer in a subject. In one alternative, the cancer is an estrogen related cancer. Examples of estrogen related cancers include breast cancer") comprising:
i. at least one therapeutic agent (para [0042]: "the combination may include an anti-proliferative agent ... about 20 mg to about 40 mg of tamoxifen");
ii. a fatty acid mixture comprising at least one omega-3 fatty acid (para [0012]: "in one embodiment, the PUFA may be an omega-3 fatty acid"); and
iii. at least one vitamin D compound (para [0018]: "the combination may include one or more vitamins in addition to folate. Suitable vitamins for use in the combinations include ... vitamin D");
wherein the composition is capable of being delivered locally to a tissue (para [0079]: "liquids; suspensions; emulsions; or semisolids and gels").
Whereas Bortz does not specifically disclose a specific example with all three ingredients being present in a single composition/formulation, in view of the above disclosure, the person of the ordinary skills in the art would be capable of combining the aforementioned components in the said single composition/formulation in the course of routine experimentation.

As said compositions were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I+-III.

The inventions of Group I+, II-III thus lack unity under PCT Rule 13.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P 3/02	*(2006.01)*	A61P	3/02 102	
A61K 31/202	*(2006.01)*	A61K	31/202	
A61K 31/138	*(2006.01)*	A61K	31/138	
A61K 31/565	*(2006.01)*	A61K	31/565	
A61K 31/416	*(2006.01)*	A61K	31/416	
A61K 31/4196	*(2006.01)*	A61K	31/4196	
A61K 31/566	*(2006.01)*	A61K	31/566	
A61K 31/593	*(2006.01)*	A61K	31/593	
A61K 31/232	*(2006.01)*	A61K	31/232	
A61K 31/683	*(2006.01)*	A61K	31/683	
A61K 9/06	*(2006.01)*	A61K	9/06	
A61K 9/08	*(2006.01)*	A61K	9/08	
A61K 9/107	*(2006.01)*	A61K	9/107	
A61K 47/38	*(2006.01)*	A61K	47/38	
A61K 47/32	*(2006.01)*	A61K	47/32	
A61K 47/34	*(2017.01)*	A61K	47/34	
A61K 47/20	*(2006.01)*	A61K	47/20	
A61K 45/06	*(2006.01)*	A61K	45/06	
A61K 39/395	*(2006.01)*	A61K	39/395 N	
A61K 47/44	*(2017.01)*	A61K	47/44	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P 5/32	*(2006.01)*	A61P	5/32	

(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,RO,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

Fターム(参考) 4C076 AA06 AA09 AA11 AA12 AA17 AA36 AA53 AA54 AA56 BB01
BB31 CC17 CC30 DD05F DD09F DD09N EE09P EE23N EE32P EE54
FF02 FF04 FF12 FF16 FF21 FF34 FF35 FF36 FF39 FF43
FF51 FF57 FF61 FF63
4C084 AA22 AA23 MA02 MA17 MA22 MA28 MA35 MA37 MA52 MA63
MA66 NA05 NA14 ZA811 ZB261 ZB262 ZC111 ZC112 ZC202 ZC412
ZC751
4C085 AA13 AA14 EE03 GG01 GG08 GG10
4C086 AA01 AA02 BC37 BC60 DA09 DA14 DA34 MA03 MA04 MA05
MA17 MA22 MA28 MA35 MA37 MA52 MA63 MA66 NA05 NA14
ZA36 ZA81 ZB11 ZC11 ZC75
4C206 AA01 AA02 DA05 DB09 DB48 FA23 KA01 MA03 MA04 MA05
MA37 MA42 MA48 MA55 MA57 MA72 MA83 MA86 NA05 NA14
ZA36 ZA81 ZB11 ZC11 ZC75