

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6285866号
(P6285866)

(45) 発行日 平成30年2月28日 (2018. 2. 28)

(24) 登録日 平成30年2月9日 (2018. 2. 9)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/57	(2006. 01)	A 6 1 K 31/57
A 6 1 K 31/565	(2006. 01)	A 6 1 K 31/565
A 6 1 K 9/08	(2006. 01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 9/10	(2006. 01)	A 6 1 K 9/10
A 6 1 K 47/14	(2006. 01)	A 6 1 K 47/14

請求項の数 27 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-543585 (P2014-543585)
(86) (22) 出願日	平成24年11月21日 (2012. 11. 21)
(65) 公表番号	特表2015-507607 (P2015-507607A)
(43) 公表日	平成27年3月12日 (2015. 3. 12)
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/066406
(87) 国際公開番号	W02013/078422
(87) 国際公開日	平成25年5月30日 (2013. 5. 30)
審査請求日	平成27年11月4日 (2015. 11. 4)
(31) 優先権主張番号	61/662, 265
(32) 優先日	平成24年6月20日 (2012. 6. 20)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/661, 302
(32) 優先日	平成24年6月18日 (2012. 6. 18)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	514127596
	セラピューティックスエムディー インコ ーポレーテッド THERAPEUTICSMD, INC . アメリカ合衆国 フロリダ州 33487 ボカ ラトン ブローケン サウンド パークウェイ ノースウェスト 6800 サード フロアー
(74) 代理人	100147485 弁理士 杉村 憲司
(74) 代理人	100167623 弁理士 塚中 哲雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 天然複合ホルモン補充製剤および療法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

可溶化エストラジオール、懸濁化プロゲステロン、および可溶化剤を含む医薬組成物であって；前記エストラジオールおよび前記懸濁化プロゲステロンのそれぞれが前記可溶化剤中に存在し、前記エストラジオールおよび前記懸濁化プロゲステロンが均一に分散し；前記エストラジオールの少なくとも約90%が前記可溶化剤中で可溶化し；前記可溶化剤がグリセロールのC6～C12脂肪酸エステルを含む油を含む、医薬組成物。

【請求項 2】

部分可溶化プロゲステロンをさらに含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記組成物がゼラチンカプセル内に含有される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記可溶化剤がモノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリド、ならびにこれらの組み合わせから選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記可溶化剤がモノグリセリド、ジグリセリド、およびこれらの組み合わせから選択される、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記モノグリセリドおよびジグリセリドがカプリル酸およびカプリン酸のエステルを含む、請求項5に記載の医薬組成物。

10

20

【請求項 7】

前記エストラジオールが少なくとも約 0.125 mg の有効成分含量を有し、前記プロゲステロンが少なくとも約 25 mg の有効成分含量を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

プロゲステロンのエストラジオールに対する比が少なくとも約 24 : 1、約 25 : 1、約 96 : 1、約 100 : 1、約 192 : 1、または約 200 : 1 である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

可溶化エストラジオール、懸濁化プロゲステロン、および可溶化剤を含む、女性の閉経関連症状治療用医薬組成物であって、

前記エストラジオールおよび前記懸濁化プロゲステロンのそれぞれが前記可溶化剤中に存在し、前記エストラジオールおよび前記懸濁化プロゲステロンが均一に分散し、

前記可溶化剤が グリセロールの C 6 ~ C 12 脂肪酸エステルを含む油 を含み、

前記エストラジオールの少なくとも約 90 % が前記可溶化剤中で可溶化し、

効果的な量の前記医薬組成物が女性に投与される、

女性の閉経関連症状治療用医薬組成物。

【請求項 10】

部分可溶化プロゲステロンをさらに含む、請求項 9 に記載の医薬組成物であって、前記部分可溶化プロゲステロンが前記可溶化剤中で可溶化する、医薬組成物。

【請求項 11】

前記組成物がゼラチンカプセルとして製剤される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記 C 6 ~ C 12 油がモノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリド、ならびにこれらの組み合わせから選択される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記 C 6 ~ C 12 油がモノグリセリド、ジグリセリド、およびこれらの組み合わせから選択される、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記モノグリセリドおよびジグリセリドがカプリル酸およびカプリン酸のエステルを含む、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記エストラジオールが少なくとも約 0.125 mg の有効成分含量を有し、前記プロゲステロンが少なくとも約 25 mg の有効成分含量を有する、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

プロゲステロンのエストラジオールに対する比が約 24 : 1、約 25 : 1、約 96 : 1、約 100 : 1、約 192 : 1、または約 200 : 1 である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記組成物が 200 mg のプロゲステロンソフトゲルカプセルおよび 2 mg のエストラジオールタブレットと生物学的に同等である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記組成物が連続併用療法の処方計画として投与される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

可溶化エストラジオール、懸濁化プロゲステロンおよび グリセロールの C 6 ~ C 12 脂肪酸エステルを含む油 を含有する可溶化剤を含む、女性の閉経関連症状治療用医薬組成物であって、

前記エストラジオールおよび前記懸濁化プロゲステロンが、前記可溶化剤中に存在し、

10

20

30

40

50

前記エストラジオールが、少なくとも14日間沈殿せず、および、
前記医薬組成物が、女性に投与される、
女性の閉経関連症状治療用医薬組成物。

【請求項20】

部分可溶化プロゲステロンをさらに含む、請求項19に記載の医薬組成物であって、前記部分可溶化プロゲステロンが前記可溶化剤中で可溶化する、医薬組成物。

【請求項21】

前記組成物がゼラチンカプセルとして製剤される、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項22】

前記C6～C12油がモノ、ジ、およびトリグリセリド、ならびにこれらの組み合わせから選択される、請求項19に記載の医薬組成物。 10

【請求項23】

前記C6～C12油がモノグリセリド、ジグリセリド、およびこれらの組み合わせから選択される、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項24】

前記モノグリセリドおよびジグリセリドがカプリル酸およびカプリン酸のエステルを含む、請求項23に記載の医薬組成物。

【請求項25】

前記エストラジオールが少なくとも約0.125mgの有効成分含量を有し、前記プロゲステロンが少なくとも約25mgの有効成分含量を有する、請求項19に記載の医薬組成物。 20

【請求項26】

プロゲステロンのエストラジオールに対する比が約24:1、約25:1、約96:1、約100:1、約192:1、または約200:1である、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項27】

前記組成物が200mgのプロゲステロンソフトゲルカプセルおよび2mgのエストラジオールタブレットと生物学的に同等である、請求項19に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

[関連出願の相互参照]

本出願は以下の米国仮特許出願：2011年11月23日出願の米国仮特許出願第61/563,408号「天然複合ホルモン補充療法」；2012年6月18日出願の米国仮特許出願第61/661,302号「エストラジオール製剤」；および2012年6月20日出願の米国仮特許出願第61/662,265号「プロゲステロン製剤」の優先権を主張する。前述の出願はすべてその全開示を本明細書に参照により組み入れる。

【0002】

本開示は、それぞれ本明細書において以下で定義される、エストロゲンおよびプロゲステロン欠乏状態の治療に関する閉経前期、閉経周辺期、閉経期および閉経後期の女性の治療のためにエストラジオールおよびプロゲステロンをそれぞれ単独でまたは組み合わせて提供する製剤を用いる、天然エストロゲンおよびプロゲステロン補充療法に関する。 40

【背景技術】

【0003】

ホルモン補充療法(HRT)は、十分なホルモンが生成されない女性においてホルモンレベルを増加させるように設計された薬剤の群の1つ以上の使用を含む医学的処置である。HRTは、対象が閉経前期、閉経周辺期、閉経期または閉経後期であるかにかかわらず、少なくなった循環エストロゲンおよびプロゲステロンホルモンにより引き起こされる症状を鎮静および予防することができる。しかしながら、閉経期の各段階には特定の病態が 50

存在し得る。

【 0 0 0 4 】

H R Tは現在さまざまな形態で利用可能である。1つの療法は低用量の1つ以上のエストロゲンの投与を含む。別の療法はプロゲステロンまたはプロゲスチンと呼ばれる化学類似体の投与を含む。プロゲステロン投与は、他の病態を治療するとともに、例えば、子宮内膜増殖症（肥厚）を含む、エストロゲン投与からの特定の望ましくない副作用を減少させるように作用し、子宮内膜癌の発生率を低減する。

【 0 0 0 5 】

用量投与のタイミングは周期的に変わることが多く、エストロゲンを毎日服用し、プロゲステロンを毎月約2週間服用する方法は「周期間欠」または「間欠併用H R T」とよく称される。この方法は自然な月経周期を模倣することを意図し、一般的にはプロゲステロンが止まった後の月経と同様の月経を引き起こす。この処方計画は閉経周辺期または閉経期に入ったばかりの女性においてもっとも一般的に用いられる。代替の連続方法ではこうした女性において不正出血を引き起こすことが多いためである。エストロゲンおよびプロゲステロンの両方を毎日一定用量服用する代替方法は「連続併用H R T」と呼ばれる。この方法は通常は無月経を引き起こし、女性が閉経期に入ってしまった後に用いられることがもっとも多い。

10

【 0 0 0 6 】

さまざまな形態のエストロゲン、およびさまざまな形態のプロゲステロンはH R Tにおいて、例えば、タブレット、カプセルおよびパッチを含む、さまざまな投与形態によって用いられる。

20

【 0 0 0 7 】

人体より自然に生成されるホルモンと化学構造が同等の「生物学的同等」ホルモンを用いることができ、天然ホルモン補充療法、またはN H R Tとよく称される。

【 0 0 0 8 】

これらの天然または生物学的同等ホルモンはさまざまな成分から、エストラジオール、エストロン、またはエストリオール（3つの主要なエストロゲン）および人体において自然発生する（内因性）プロゲステロンの化学構造および効果と一致するように製剤される。

【 0 0 0 9 】

現在、生物学的同等エストラジオールはブランドおよびジェネリック両方のF D A認可バージョンで入手可能である。F D A認可のH R T用生物学的同等プロゲステロンは、プロメトリウム（Prometrium；登録商標）（Abbott Laboratories、イリノイ州アボットパーク）として商業的に認識される単体ブランド薬、ならびに開発者よりジェネリック認可された、Teva（イスラエル）およびSofgen Americas, Inc（ニューヨーク）より提供されるジェネリック製品として入手可能である。プレンプロ（Prempro；登録商標）およびプレムフェーズ（Premphase；登録商標）（Pfizer, Inc.傘下のWyeth Laboratories、ニューヨーク）のような他の製品は、プレマリン（雌馬の尿由来のエストロゲン）および合成メドロキシプロゲステロン酢酸エステルを含む連続併用および周期間欠製品の両方を提供する。他の製品も入手可能である。しかしながら、生物学的同等エストラジオールおよび生物学的同等プロゲステロンの組み合わせを含むF D A認可製品は今日市場に存在しない。

30

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 0 】

本開示の各種実施形態によると、可溶化エストラジオールならびに微粒子化および／または部分もしくは完全可溶化プロゲステロンの医薬製剤による周期間欠および連続併用投与を含む天然ホルモン補充療法が提供される。毎日一緒に投与されるエストラジオールならびに微粒子化および／または部分もしくは完全可溶化プロゲステロンは、単一の単位用

50

量または別々の単位用量で、一般的にはソフトカプセル中に組み合わせることができる。タブレットまたはカプセルの28日または1ヶ月の処方計画は、コンプライアンスを向上するため投与日が記載された単一のブリスターパックに包装することができる。それぞれ、天然ホルモン製剤、およびこれらの製剤のホルモン補充療法における使用のさまざまな例を以下に記載する。

【図面の簡単な説明】

【0011】

本明細書に組み入れられ、本明細書の一部を形成する添付の図面は本開示について例示し、本明細書とともにさらに本開示の原理を説明し、当業者が開示実施形態を製造および使用することを可能にする。

10

【図1】各種実施形態による充填材料の例となる製造プロセスを示す。

【図2】各種実施形態によるソフトゲル材料の例となる製造プロセスを示す。

【図3】各種実施形態による例となる製造プロセスを示す。

【図4】実施例10において得られる粒子分布のグラフを示す。

【発明を実施するための形態】

【0012】

しばしば、所定の病態を治療するには医薬品のより高い推奨経口投与用量が必要である。多くの活性成分は治療が必要な患者に完全には吸収されないためである。換言すると、例えば、プロゲステロンのような薬剤のより良く吸収される形態、または対象間での、単独のもしくはエストラジオールと組み合わせたプロゲステロンの吸収のより良い一貫性を提供する形態は、現在推奨されているものより低い有効性成分含量で投与することができ、他の潜在的な利点とともに、副作用プロファイルの低減または最小化をもたらす可能性がある。

20

【0013】

(定義)

「微粒子化プロゲステロン」の語は、本明細書において用いられる場合、約15ミクロン未満のX50粒径値を有する、および/または約25ミクロン未満のX90粒径値を有する微粒子化プロゲステロンを含む。

【0014】

「X50」の語は、本明細書において用いられる場合、試料中の粒子の1/2の直径が所定の数より小さいことを意味する。例えば、5ミクロンのX50を有する微粒子化プロゲステロンは、所定の微粒子化プロゲステロンの試料について、粒子の1/2が5ミクロン未満の直径を有することを意味する。同様に、「X90」の語は、試料中の粒子の90パーセント(%)の直径が所定の数より小さいことを意味する。

30

【0015】

「中鎖」の語は、本明細書において用いられる場合、C4~C18、とくにC6~C12物質、グリセロールの脂肪酸エステル、脂肪酸、ならびにこうした物質のモノ、ジ、およびトリグリセリドを含む、いずれかの中鎖炭素含有物質を意味する。

【0016】

「均一分布」の語は、同様の有効性成分含量および同一のUSP溶解装置でプロメトリウムと比較した溶解試験におけるプロゲステロンの均一な分散、可溶性、または凝集の欠如の少なくとも1つを意味する。

40

【0017】

「生物学的利用能」の語は、本明細書において用いられる場合、血液(血清または血漿)中の活性成分(例えば、プロゲステロン、エストラジオールまたはエストロン)の濃度を意味する。相対生物学的利用能は時間に対する血液(血清または血漿)中の濃度として測定することができる。生物学的利用能を測定および評価するには、AUC、C_{max}、および任意でT_{max}を含む適切なメトリクスにより割り出される他の薬物動態(pK)指標を用いてもよい。

【0018】

50

「AUC」の語は、本明細書において用いられる場合、時間経過に伴うプロゲステロン、エストラジオールまたはエストロンの血中濃度の変化を表す曲線下領域を指す。

【0019】

「 C_{max} 」の語は、本明細書において用いられる場合、時間経過に伴うプロゲステロン、エストラジオールまたはエストロンの血中濃度の変化を表す曲線上に示される血中濃度の最大値を指す。

【0020】

「 T_{max} 」の語は、本明細書において用いられる場合、プロゲステロン、エストラジオールまたはエストロン血中濃度が最大値に達するのにかかる時間を指す。

【0021】

総括してAUC、 C_{max} 、および任意で T_{max} は、動物または人間の対象におけるプロゲステロンのような特定の薬剤製品の薬物動態反応を特徴づけることができる主要な薬物動態パラメータである。

【0022】

「可溶化剤」の語は、本明細書において用いられる場合、例えば限定なしに、溶剤、共溶剤、界面活性剤、乳化剤、油および担体のような、適切な医薬的に許容可能な付形剤を含む、エストラジオールの可溶性を向上させるのに用いることができるいずれかの物質または物質の混合物を意味する。

【0023】

「付形剤」の語は、本明細書において用いられる場合、医薬製品の製剤に用いられる担体、溶剤、油、潤滑剤等のような非活性医薬成分（「API」）物質を指す。それらは一般的には、米国食品医薬品局より公表されているものを含む、構築された政府基準によると、人間を含む動物への投与に安全である。

【0024】

「油」の語は、本明細書において用いられる場合、本明細書に記載されるような微粒子化プロゲステロンを含む、いずれかの適切なプロゲステロン、出発材料、または前駆体を懸濁および/または可溶化する、ピーナッツ油以外の、いずれかの医薬的に許容可能な物質であってもよい。より具体的には、油は、例えば限定なしに、一般的には少なくとも1つのモノ、ジ、およびトリグリセリド、これらの誘導体、またはこれらの組み合わせからなる中鎖脂肪酸を含むことができる。

【0025】

「完全可溶化プロゲステロン」は、本明細書において用いられる場合、溶液中で約100%であるプロゲステロンを意味する。

【0026】

「部分可溶化プロゲステロン」は、本明細書において用いられる場合、約100%未満のいずれかの可溶化の状態であるプロゲステロンを意味する。

【0027】

（説明）

本明細書では、以下の製剤：プロゲステロンを含まない可溶化エストラジオール；エストラジオールを含まない微粒子化プロゲステロン；部分可溶化プロゲステロンを含む微粒子化プロゲステロン；微粒子化プロゲステロンを含む可溶化エストラジオール；部分可溶化プロゲステロンと組み合わせた微粒子化プロゲステロンを含む可溶化エストラジオール；および可溶化プロゲステロンを含む可溶化エストラジオールが提供される。本明細書において提供される根本的な製剤コンセプトは、他の天然または合形成態のエストラジオールおよびプロゲステロンで用いてもよい。微粒子化の詳細、態様および実施形態を本明細書においてさらに定義する。

【0028】

一般的には、本明細書に記載される医薬製剤は、充填カプセル、一般的には、例えば限定なしに、ソフトゼラチンカプセルを含む、当技術分野において周知の1つ以上の材料のソフトカプセルとして調製および投与される。本明細書に記載されるような、微粒子化プ

10

20

30

40

50

ロゲステロンは、標準的な技術を用いてタブレットまたは他の周知の経口投与される投与形態での投与用に調製することもできる。

【0029】

本開示の別の態様は、微粒子化プロゲステロン、部分可溶化プロゲステロンを含む微粒子化プロゲステロンおよび完全可溶化プロゲステロンの医薬製剤を含み、前記製剤は治療対象において、同等の有効性成分含量で投与される場合プロメトリウム（登録商標）により提供される生物学的利用能と比較して増加したプロゲステロンの生物学的利用能を提供することができる。

【0030】

各種態様および実施形態によると、可溶性割合（すなわち、溶液に入る溶質の割合）は重要である。溶液全体の重量に対するエストラジオールの重量比も、本明細書において議論される、意図する投与量のため重要である。とくに、カプセルによって容易に投与することができるある量の溶液中のエストラジオールの標的用量を得ることが望ましい。例えば、カプセル中のエストラジオールの用量を約0.125mg～約2mgとすることが望ましい場合、約250mg～約400mg、好適には約300mg～約350mg、より好適には約325mgの総溶液重量を有することも望ましい。各種実施形態では、総溶液に対するエストラジオールの重量比は、約0.125:50mg～約0.125:1000mg、約1mg:500mg～約1mg:50mg、約1mg:250mg～約1mg:60mg、約1mg:100mg～約1mg:66mg、約2mg:50mg～約2mg:1000mgである。各種実施形態では、単回投与製品の標的は325mgであり、複合製品（例えば、2つ以上のステロイドAPI）の標的充填重量は650mgである。

【0031】

本開示の他の態様は、等用量のプロメトリウムと比較した場合、一般的には可溶化エストラジオールと組み合わせた、本開示のプロゲステロンの製剤におけるプロゲステロンのより均一な溶解、ならびに患者内および患者間の血中濃度のばらつきの低減をさらに提供する。血中濃度のばらつきは、投与後の同等のサンプリング時間でも比較される。理論により限定されるものではないが、これらの態様は各製剤中の可溶化プロゲステロンの割合により影響されると考えられ、こうしたプロゲステロンのより均一な溶解、ならびにより低い患者内および患者間の血中濃度のばらつきは、総プロゲステロンに対する可溶化プロゲステロンのより大きな割合により影響される。プロゲステロンを含む本製剤は食効の低減にも関係し得る。

【0032】

同一のUSP装置を用いる同等の有効性成分含量のプロメトリウムの溶解と比較して本開示の製剤中のプロゲステロンのより均一な溶解は、以下の実施例に記載されるものを含む、API溶解試験用に構築された標準的な技術を用いて測定することができる。

【0033】

プロメトリウムと比較して本開示に従って製剤されたプロゲステロンの患者内および患者間のばらつきの低減は、以下に記載するもののような摂食バイオ実験によって示すことができる。

【0034】

本開示の他の態様は、それぞれ治療が必要な対象における、それぞれ非毒性で効果的な量での、本明細書に記載されるような製剤であって、プロゲステロンが人間を含む動物：子宮内膜増殖症；続発性無月経；前記動物が短い子宮頸部を有する場合、早産；および補充プロゲステロンで治療される他の病態または病状（総括して、「プロゲステロン欠乏状態」）を治療するための前記製剤中の少なくとも1つのAPIである、製剤の使用、ならびに本明細書に記載されるような製剤であって、エストラジオールが人間を含む動物：例えば、血管運動症状を含む閉経期関連症状；例えば限定なしに、顔面紅潮および寝汗（血管運動症状）、睡眠障害、気分変動および外陰萎縮を含む、低エストロゲン症関連症状；ならびに補充エストロゲンで治療される骨粗鬆症および他の非閉経期病態または症状（総括して、「エストロゲン欠乏状態」）を治療するための前記製剤中の少なくとも1

10

20

30

40

50

つのAPIである、製剤の使用を含む。本明細書において用いられる場合、「治療」の語、またはその派生語は、本明細書に記載されるような製剤が予防的に、またはこうした製剤が投与される病態の発症後に投与される場合の記載される病態の部分または完全抑制と考える。本開示の目的のため、「予防」とは、本明細書に記載される障害のいずれか、およびその他から動物を保護するための活性成分の動物への投与を指す。

【0035】

とくに指定のない限り、「天然」とは、本明細書において本明細書で議論されるホルモンを指して用いられる場合、人体において自然発生する（内因性の）ものの化学構造および効果と一致するように製剤される生物学的同等ホルモンを意味する。例となる天然エストロゲンはエストラジオール（ 17β -エストラジオールおよびE2とも記載される）であり、天然プロゲステンはプロゲステロンである。例となる周期/間欠処方計画は、14~18日間毎日約0.125mg~約2.0mgのエストラジオールの投与、ならびにその後10~14日間毎日約0.125mg~約2mgのエストラジオールおよび約25mg~約200mgのプロゲステロンの投与を含む。周期/間欠処方計画は閉経期の女性に特に有用であり得る。本明細書に記載される製剤において用いられるエストラジオールの他の例となる有効性成分含量としては、限定なしに、0.125、0.25、0.375、0.50、0.625、0.75、1.00、1.125、1.25、1.375、1.50、1.625、1.75および2.00mgが挙げられる。本明細書に記載される製剤において用いられるプロゲステロンの他の例となる有効性成分含量としては、限定なしに、25、50、75、100、125、150、175、200、250、300、350および400mgが挙げられる。エストラジオールおよびプロゲステロンそれぞれのこれらの有効性成分含量は、本明細書に記載される製剤で単独でまたは組み合わせて投与することができる。

【0036】

プロゲステロン活性医薬成分は、当業者により一般的に用いられる複数の方法のいずれか1つによって微粒化することができる。各種実施形態では、微粒化プロゲステロンは約15ミクロン未満、約10ミクロン未満、約5ミクロン未満、および/または約3ミクロン未満のX50粒径値を有する。各種実施形態では、微粒化プロゲステロンは約25ミクロン未満、約20ミクロン未満、および/または約15ミクロン未満のX90粒径値を有する。

【0037】

粒径はいずれかの適切な方法で測定することができる。例えば、ベックマン・コールターLS13320レーザー回析式粒度分布測定装置（「ベックマン装置」）を用いて粒径を測定することができる。上述したように、粒径は各種メトリクス、例えば、X50粒径、および/もしくはX90粒径、または同様の粒径の記載により表すことができる。

【0038】

ベックマン装置は分析用の試料を導入するためのさまざまなモジュールとともに用いることができる。ベックマン装置はLS13320ユニバーサルリキッドモジュール（「ULM」）とともに用いることができる。ULMは0.017 μ m~2000 μ mのサイズ範囲内の試料を懸濁させることができる。ULMは試料を感知ゾーンへ送達することができる液体ベースのモジュールである。ULMは試料をベックマン装置中に再循環させる。ULMは2つのホース、液体送達用の1つと排出用のもう1つを備える。用いられる総体積は125mL以下であり得る。約1mg~約10gの試料質量を用いることができる。ULMは、ULM上のスロットに取り付けられたピンによってベックマン装置と相互作用することができる。ULMはさまざまな懸濁液、例えば、水、ブタノール、エタノール、クロロホルム、ヘプタン、トルエン、プロパノール、コールター1Bタイプ分散剤（「コールター1B」）、およびさまざまな他の懸濁液を用いることができる。界面活性剤を用いることもできるが、ポンプ速度は過剰なバブリングを抑制するように調節されるべきである。コールター1Bはアセトアルデヒド、エチレンオキシド、および/または1,4-ジオキサンの1つ以上を含むことができる。ベックマン装置は、フラウンホーファー光学

モデルおよびミ理論を含む、さまざまな光学理論を用いるように構成することができる。

【0039】

ベックマン装置はULMの使用中にベックマン装置を制御するためのソフトウェアを備えることができる。ソフトウェアは、例えば特に、ポンプ速度、気泡除去手順、洗い流し手順、超音波処理手順、および充填手順の使用を制御することができる。試料分析に関するパラメータを構成することもできる。例えば、分析時間を設定することができる。いずれかの適切な分析時間を用いることができるが、各種実施形態では、30秒～120秒、好適には30秒～90秒の時間を用いることができる。

【0040】

ベックマン装置はLS13320マイクロリキッドモジュール(「MLM」)とともに用いることができる。MLMは0.4 μm～2000 μmのサイズ範囲内の試料を懸濁させることができる。MLMは試料を感知ゾーンへ送達することができる液体ベースのモジュールである。MLMは攪拌器を備える。用いられる総体積は12 mL以下であり得る。MLMは、水性および非水性両方の、さまざまな懸濁液を用いることができる。

【0041】

本明細書に記載されるようなエストラジオールおよびプロゲステロンのそれぞれは、以下の教示に従って単独で製剤することができる。これらの製剤は経口投与用に調製することができ、または相溶性に基づき、単一経口単位投与形態でのエストラジオールおよびプロゲステロンの共投与用に組み合わせることができる。

【0042】

本開示のプロゲステロン製剤は医薬的に許容可能な油とのブレンドによって調製され、一般的には、油は少なくとも1つの中鎖脂肪酸、例えば少なくとも1つのモノ、ジ、もしくはトリグリセリド、これらの誘導体、またはこれらの組み合わせからなる中鎖脂肪酸を含む。例えば、限定なしに抗酸化剤、潤滑剤等を含む、他の付形剤が任意で添加される。微粒子化プロゲステロンの懸濁液を形成、または代替ではプロゲステロンを可溶化するのに十分な油が用いられる。

【0043】

医薬的に許容可能な油は、限定なしに、カブロン脂肪酸；カプリル脂肪酸；カプリン脂肪酸；タウリン酸；ミリスチン酸；リノール酸；コハク酸；グリセリン；モノ、ジ、またはトリグリセリド、これらの組み合わせおよび誘導体；ポリエチレングリコール；ポリエチレングリコールグリセリド(ゲルシール(Gelucire；登録商標)；GATTE FOSSE SAS、サン-ブリースト、フランス)；プロピレングリコール；カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド(ミグリオール(Miglyol；登録商標)；SASOL Germany GmbH、ハンブルグ；ミグリオールとしてはミグリオール810、812、816および829が挙げられる)；カブロン酸/カプリル酸/カプリン酸/ラウリン酸トリグリセリド；カプリル酸/カプリン酸/リノール酸トリグリセリド；カプリル酸/カプリン酸/コハク酸トリグリセリド；プロピレングリコールモノカプリレート；プロピレングリコールモノカプレート：(キャプムル(Capmul；登録商標)PG-8および10；キャプムルブランドはABITEC、オハイオ州コロンバスが所有)；プロピレングリコールジカプリレート；プロピレングリコールジカプレート；中鎖モノおよびジグリセリド(キャプムルMCM)；ジエチレングリコールモノエステル(2-(2-エトキシエトキシ)エタノール；トランスクトール(Transcutol)を含む)；ジエチレングリコールモノエチル；飽和ココナッツおよびパーム核油のエステルおよびこれらの誘導体；分留植物脂肪酸のトリグリセリド、これらの組み合わせおよび誘導体の少なくとも1つの使用を含む。

【0044】

他の態様および実施形態では、プロゲステロンは、例えば限定なしに、十分な量の：トランスクトールおよびミグリオール；トランスクトール、ミグリオール、キャプムルPG8および/またはPG10；キャプムルMCM；キャプムルMCMおよび非イオン性界面

10

20

30

40

50

活性剤；ならびにキャプムルM C Mおよびゲルシールを用いて完全に可溶化される。

【 0 0 4 5 】

これらの油のさまざまな比をプロゲステロンの完全可溶化に用いることができる。キャプムルM C Mおよび非イオン性界面活性剤は、例えば限定なしに：65：35、70：30、75：25、80：20、85：15および90：10を含む比で用いることができる。キャプムルM C Mおよびゲルシールは、例えば限定なしに、6：4、7：3、8：2および9：1を含む比で用いることができる。他の組み合わせとともに、本明細書において定義されるような、これらの油および/または可溶化剤、ならびにこれらの組み合わせを用い、本開示のエストラジオールおよびプロゲステロンの複合製剤を形成することができる。

10

【 0 0 4 6 】

これらの油の組み合わせは、プロゲステロンの所望の単位用量に応じて、部分可溶化プロゲステロンを生成することができる。単位投与形態当たりのプロゲステロンの量が多いほど、より少ないプロゲステロンが可溶化され得る。単位用量当たりの有効性成分含量の上限は、一般的には最終投与形態の実際のサイズによってのみ制限される。

【 0 0 4 7 】

各種実施形態では、エストラジオールは部分的に、実質的に、または完全に可溶化される。可溶化エストラジオールは、溶剤中で約：90%可溶性；93%可溶性；95%可溶性；97%可溶性；99%可溶性；および100%可溶性であるエストラジオールを含むことができる。可溶性は質量画分（% w / w）として表すことができる。

20

【 0 0 4 8 】

各種実施形態では、可溶化剤は溶剤または共溶剤の少なくとも1つから選択される。適切な溶剤および共溶剤としては、いずれかのモノ、ジまたはトリグリセリドおよびグリコール、ならびにこれらの組み合わせが挙げられる。

【 0 0 4 9 】

エストラジオールの可溶化剤として用いることもできる、プロゲステロンについて上で参照した油に加えて、他の可溶化剤としては、例えば限定なしに、グリセリルモノおよびジカプリレート、プロピレングリコールならびに1，2，3 - プロパントリオール（グリセロール、グリセリン、グリセリン）が挙げられる。

【 0 0 5 0 】

エストラジオール、プロゲステロンまたはこれらの組み合わせを含有する現在開示されている製剤の他の実施形態では、アニオン性および/または非イオン性界面活性剤を用いることができる。特定の実施形態では、非イオン性界面活性剤が用いられる。例となる非イオン性界面活性剤としては、例えば限定なしに、オレイン酸、リノール酸、パルミチン酸、およびステアリン酸の1つ以上を挙げることができる。さらなる実施形態では、非イオン性界面活性剤としては、商標トウイン（T W E E N）80（登録商標）で市販されるポリソルベート80（S i g m a A l d r i c h、ミズーリ州セントルイス）を含む、ポリエチレンソルビトールエステルを挙げることができる。ポリソルベート80は約60%～70%のオレイン酸を含み、残部は主にリノール酸、パルミチン酸、およびステアリン酸を含む。ポリソルベート80は製剤総質量の約5～50%の範囲内、特定の実施形態では約30%の量で用いることができる。

30

40

【 0 0 5 1 】

さまざまな他の実施形態では、非イオン性界面活性剤は、長鎖脂肪酸のグリセロールおよびポリエチレングリコールエステル、例えば、例えばゲルシール44 / 11およびゲルシール44 / 14を含む、ゲルシールとして市販される、ラウロイルマクロゴール - 32グリセリド、および/またはラウロイルポリオキシリ - 32グリセリドの1つ以上から選択される。これらの界面活性剤は約0.01%より高い濃度で、一般的には約0.01%～10.0%、10.1%～20%、および20.1%～30%のさまざまな量で用いることができる。

【 0 0 5 2 】

50

他の実施形態では、潤滑剤が用いられる。例えばレシチンのような、いずれかの適切な潤滑剤を用いることができる。レシチンはリン脂質の混合物を含むことができる。

【0053】

さらなる実施形態では、抗酸化剤が用いられる。例えば限定なしにブチル化ヒドロキシトルエンのような、いずれかの適切な抗酸化剤を用いることができる。

【0054】

例えば、各種実施形態では、医薬製剤は、約20重量%～約80重量%の担体、約0.1重量%～約5重量%の潤滑剤、および約0.01重量%～約0.1重量%の抗酸化剤を含む。

【0055】

付形剤の選択は、特定の投与モード、付形剤の可溶性および安定性に対する効果、ならびに投与形態の性質のような要素に大きく左右される。各種実施形態に用いられる付形剤としては、着色剤、着香剤、防腐剤および矯味剤を挙げることができる。着色剤は、例えば、約0.1重量%～約2重量%で含むことができる。防腐剤はメチルおよびプロピルパラベンを、例えば、約10:1の比で、および約0.005重量%～0.05重量%の割合で含むことができる。

【0056】

本明細書に記載される製剤において用いられるすべての油、可溶化剤、付形剤およびその他の添加剤は同様に、それぞれ非毒性および医薬的に許容可能でなければならない。

【0057】

上記で参照したように、本開示の製剤は通常、一般的には、例えば、ソフトカプセルのようなカプセルによって、経口投与される。本製剤を用い、当技術分野において知られる標準的な技術を用いて経皮パッチを形成することもできる。本発明の可溶化製剤は、当技術分野において周知の技術を用いて腹腔内投与用に製剤することもできる。

【0058】

各種実施形態によると、製剤はピーナッツ油を含まない。ピーナッツ油を含まないことでピーナッツ系アレルギーを有する対象が負うリスクを排除する。

【0059】

本明細書に記載される各種実施形態によると、カプセルの28日または1ヶ月の処方計画は、とりわけ、コンプライアンスを向上し、関連症状を低減するため、投与日を記載した単一のキット（例えば、ブリスターパック）に包装することができる。カプセルの1つ以上は、例えば、エストラジオールおよび/またはプロゲステロンを含有しない場合があり得る。エストロゲンまたはプロゲステロンAPIを含まないカプセルはプラセボと称することができる。ブリスターパックはブリスターパックを28日に分ける複数の切り込みまたは切り取り線を有することができる。各日の単一のブリスターまたは複数のブリスターをさらに含むことができる。各種実施形態では、各単位用量は微粒子化、部分可溶化もしくは完全可溶化プロゲステロンおよび/または可溶化エストラジオールを本明細書において上述した量で含有してもよいが、他の用量範囲を考慮してもよい。加えて、本明細書では他の構成を有するキットも考慮される。例えば、限定なしに、こうしたブリスターパックを有するキットはいくつかのカプセルを含有することができる。

【0060】

微粒子化および/または部分可溶化もしくは完全可溶化プロゲステロンを含有する本開示の経口投与製剤は、子宮内膜増殖症、続発性無月経および補充プロゲステロンで治療される他の病態の治療にも用いられる。一般的には、本明細書に記載されるプロゲステロン含有製剤は、単独でまたは本開示の可溶化エストラジオールもしくは他のエストロゲン含有製剤と組み合わせて投与されるかにかかわらず、補充エストロゲンの投与の効果に対処するのに用いられる。さまざまな他の実施形態では、本開示の製剤を含有するカプセル、例えばソフトゲルカプセルは腔中または周りに適用することができる。

【0061】

可溶化エストラジオールを含有する本開示の製剤は、例えば、血管運動症状、例えば限

10

20

30

40

50

定なしに、顔面紅潮および寝汗（血管運動症状）、睡眠障害、気分変動、外陰膺萎縮を含む低エストロゲン症関連症状、ならびに骨粗鬆症および補充エストロゲンで治療される他の非閉経期病態を含む、エストロゲン欠乏状態を治療するのに用いられる。

【 0 0 6 2 】

可溶化エストラジオールを含有する本開示の製剤は、萎縮性膺炎または外陰膺萎縮を治療または予防するのに用いることができる。各種実施形態では、カプセル、例えばソフトゲルカプセルを膺中または周りに適用することができる。

【 0 0 6 3 】

本開示のさらなる目的としては、使いやすさによる患者コンプライアンスの向上；使用方法のわかりやすさと不適切な使用による副作用の心配の少なさによる医師採用の増加；誤用による副作用の減少（不正出血の減少）；適切な使用による症状のより良好な効能制御；一般的に用いられる合成プロゲステロンの、単独でまたはエストロゲン（ノルエチンドロン酢酸エステル、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、等）と組み合わせて投与される場合の、例えば、脳卒中、心臓発作、血栓および乳癌を含む、代謝および血管副作用の低減の提供が挙げられる。

【実施例】

【 0 0 6 4 】

（実施例 1：エストラジオール可溶性）

各種実験では、所望の目標をエストラジオールについて $\sim 20 \text{ mg/g}$ の可溶性を達成することとし、 100 mg の充填物質中 2 mg をエストラジオールとするのに十分な可溶性を提供するために適切な溶剤を決定した。エストラジオールを各種溶剤と混合し、溶液をエストラジオールで飽和し、少なくとも 3 日間平衡化し、未溶解粒子を濾過し、HPLC によりエストラジオールの溶解量について透明な浮遊物を分析することにより、初期可溶性実験を行った。

【 0 0 6 5 】

エストラジオール可溶性実験を行った。この表から、少なくとも 1 つの品目（例えばプロピレングリコール）はカプセル化には適さないことがわかる。

【 0 0 6 6 】

【表 1】

成分	可溶性 (mg/g)
PEG 400	105*
プロピレングリコール	75*
ポリソルベート 80	36*
トランスクトール HP	141
キャプムル PG 8	31.2
*参考文献—Salole, E. G. (1987) The Physicochemical Properties of Oestradiol, J Pharm and Biomed Analysis, 5, 635—640	

【 0 0 6 7 】

（実施例 2）

200 mg の総カプセル充填物質中 2 mg のエストラジオールを可溶化することもできる媒体中での 50 mg のプロゲステロンの懸濁を達成することが望ましかった。この製剤を達成するため、必要なエストラジオールの可溶性は $\sim 10 \text{ mg/g}$ でなければならない。 200 mg の総充填重量はサイズ 5 の楕円形ソフトゼラチンカプセルに適していると考えられた。

【 0 0 6 8 】

ソフトゼラチンカプセル化により適している可能性のある溶剤混合物を見出すため、さらなる可溶性実験を行った。可溶性実験は、キャプムル P G 8 およびキャプムル M C M を用い、エストラジオールを各種溶剤システムと混合し、前と同様に濾過後 H P L C によりエストラジオールの溶解量について分析することにより行った。これらの実験の結果を表 2 に示す。これらの結果から、50 % のミグリオール：キャプムル P G 8 ; およびまた単独のまたは 20 % のポリソルベート 80 と組み合わせたキャプムル M C M を含有する混合物が、10 mg / g の標的を満たすのに十分な可溶性を達成することができることは明らかである。15 および 30 % 濃度でミグリオールと混合したキャプムル P G 8 は十分な可溶性を提供しなかった。

【 0 0 6 9 】

【表 2】

成分	可溶性 (mg / g)
ミグリオール：キャプムル P G 8 (85 : 15)	4.40
ミグリオール：キャプムル P G 8 (70 : 30)	8.60
トランスクトール：ミグリオール 812 : キャプムル P G 8 (5 : 65 : 28)	> 12
トランスクトール：ミグリオール 812 : キャプムル P G 8 (5 : 47 : 47)	> 12
ミグリオール：キャプムル P G 8 (50 : 50)	14.0
キャプムル M C M	19.8
ポリソルベート 80 : キャプムル M C M (20 : 80)	15.0

【 0 0 7 0 】

(実施例 3)

さらなる実験を行い、表 3 に報告するように、溶剤混合物中のエストラジオール (4 ~ 6 mg) の安定性を評価した。4 % のトランスクトールを有するミグリオール 812 は温 / 冷サイクルで 96 時間後に沈殿したが、30 および 50 % のミグリオール：キャプムルのブレンド中、または単独のキャプムル M C M 中に可溶化させたエストラジオールは、同じ条件下で少なくとも 14 日間沈殿しなかった。

【 0 0 7 1 】

【表 3】

製剤	エストラジオール mg / g	温 / 冷サイクル結果
トランスクトール：ミグリオール 812 (4 : 96)	4	96 時間後結晶化
ミグリオール 812 : キャプムル P G 8 (70 : 30)	6	14 日後透明
ミグリオール 812 : キャプムル P G 8 (50 : 50)	6	14 日後透明
トランスクトール：ミグリオール 812 : キャプムル P G 8 (5 : 80 : 15)	6	14 日後透明
キャプムル M C M	6	14 日後透明

【 0 0 7 2 】

5 0 : 5 0 のミグリオール：キャプムル P G 8、キャプムル M C M、およびトランスクトール：ミグリオール：キャプムル P G 8 の混合物中に可溶化させた 1 2 m g のエストラジオールは安定であり、少なくとも 1 2 日間沈殿しない。

【 0 0 7 3 】

【表 4】

製剤	エストラジオール m g / g	温／冷サイクル結果
ミグリオール 8 1 2 : キャプムル P G 8 (5 0 : 5 0)	1 2	1 2 日後透明
トランスクトール：ミグリオール 8 1 2 : キャプムル P G 8 (5 : 6 5 : 2 8)	1 2	1 2 日後透明
トランスクトール：ミグリオール 8 1 2 : キャプムル P G 8 (5 : 4 7 : 4 7)	1 2	1 2 日後透明
キャプムル M C M	1 2	1 2 日後透明

10

【 0 0 7 4 】

(実施例 4)

時間経過に伴うエストラジオール溶液の物理的安定性の測定に加えて、カプセル化プロセス中に充填材料が安定であることを測定することが必要である。これらの製剤を試験する 1 つの方法は、充填物質への水の添加である。表 5 でわかるように、ポリエチレングリコール 4 0 0 およびキャプムル M C M 中 6 m g / g の濃度のエストラジオール溶液は少なくとも 7 % の水を再結晶化なしに吸収することができるが、ミグリオール 8 1 2 : キャプムル P G 8 (7 5 : 2 5) 中の同濃度の溶液は沈殿する。

20

【 0 0 7 5 】

ポリエチレングリコール 4 0 0 およびキャプムル M C M 中 1 2 m g / g の濃度のエストラジオール溶液は少なくとも 7 % の水を再結晶化なしに吸収することができる。すべてのキャプムル P G 8 含有製剤は水の添加後に濁る。しかしながら、エストラジオール再結晶化は見られず、(いずれのエストラジオールも含まない) 単独のキャプムル P G 8 も水の添加後に濁ることに留意すべきである。

30

【 0 0 7 6 】

【表 5】

製剤	エストラジオール m g / g	7 % の水の添加後結果
ミグリオール 8 1 2 : キャプムル P G 8 (7 5 : 2 5)	6	沈殿
ミグリオール 8 1 2 : キャプムル P G 8 (5 0 : 5 0)	1 2	濁る
トランスクトール：ミグリオール 8 1 2 : キャプムル P G 8 (5 : 6 5 : 2 8)	1 2	濁る
キャプムル M C M	1 2	透明
トランスクトール：ミグリオール 8 1 2 : キャプムル P G 8 (5 : 4 7 : 4 7)	1 2	濁る
ポリエチレングリコール 4 0 0	1 2	透明

40

50

【 0 0 7 7 】

(実施例 5)

例となる実施形態では、以下の充填材料を含有するカプセルが提供される。

【 0 0 7 8 】

【 表 6 】

成分	M g / カプセル
エストラジオール半水和物	2 . 0 0
モノ、ジまたはトリグリセリド (ミグリオール 8 1 2)	適量
ジエチレングリコールモノエチルエーテル (トランスクトールHP)	6 5 . 0 0
液体レシチン	1 . 6 3
ブチル化ヒドロキシトルエン	0 . 1 3
総充填重量	3 2 5

10

20

【 0 0 7 9 】

(実施例 6)

例となる実施形態では、以下の充填材料を含有するカプセルが提供される。

【 0 0 8 0 】

【 表 7 】

成分	M g / カプセル
エストラジオール半水和物	2 . 0 0
カプリル酸／カプリン酸のモノグリセリド／ジグリセリド／トリグリセリド (キャプムルMCM)	適量
液体レシチン	1 . 6 3
ポリソルベート 8 0	9 7 . 5
総充填重量	3 2 5

30

【 0 0 8 1 】

例となる実施形態では、以下の充填材料を含有するカプセルが提供される。

【 0 0 8 2 】

【 表 8 】

成分	M g / カプセル	% w / w	量 / バッチ
エストラジオール半水和物	2 . 0 3	0 . 6 2	2 0 . 2 g
カプリル酸／カプリン酸のモノグリセリド／ジグリセリド／トリグリセリド (キャプムルMCM)	3 2 2 . 9 7	9 9 . 3 8	3 . 2 3 k g
合計		1 0 0	3 . 2 5 k g

40

【 0 0 8 3 】

50

上記製剤を以下のように調製する：エストラジオールをキャプムルMCMに添加し、溶解するまで混合する。

【0084】

(実施例7：プロゲステロン可溶性)

各種実施形態では、エストラジオールおよびプロゲステロンの両方を溶剤中に溶解することができる。各種実施形態では、エストラジオールおよびプロゲステロンの両方の可溶性は、適当なサイズの物質で治療効果的な用量を得ることができるように、好適にはサイズ3～22の楕円形または長円形カプセル中への封入に適している一般的には1mg～1200mgと考えられる。例えば、各種実施形態では、50mg～100mgのプロゲステロンはある体積の溶剤中に溶解することができる；すなわち、可溶性はカプセル当たり50mg～100mgである。ミグリオールを試したところ、プロゲステロンの良好な担体とみなすことができるが、単独では所望レベルのエストラジオールの可溶化は提供しなかった（例えば、各種実施形態では12mg/gの可溶性が望ましくあり得る）。よって、ミグリオールはプロゲステロンの懸濁液を含む実施形態では用いることができるが、ミグリオールは単体では完全可溶化プロゲステロンおよび/またはエストラジオールを有する実施形態において用いるには望ましくない。

【0085】

表9でわかるように、キャプムルMCM中でのプロゲステロンの可溶性は～73mg/gである。従って、400mgの溶剤中に200mgのプロゲステロンを懸濁させると、用量の一部（～14%）はすでに溶解しているが、残りはまだ懸濁液である。いくつかの態様および実施形態では、再結晶化の可能性を最小化するため、製剤中のプロゲステロンの部分可溶性を最小化することが望ましい。

【0086】

73mg/gの可溶性に基づき、50mgの可溶化プロゲステロンのカプセルを製造するのに必要なカプセルサイズは685mgである。従って、50mgのプロゲステロンおよび2mgのエストラジオールの可溶化製剤を製造することは実行可能であると示された。ミグリオールはもっとも低い可溶性を有したが、その溶剤はエストラジオールを溶解することができず、従ってさらなる実験は2番目に低いキャプムルMCMで進めることを決定した。2mgのエストラジオールは685mgのキャプムルMCM中に溶解することもできることも見出した。

【0087】

【表9】

成分	プロゲステロン可溶性 (mg/g)
キャプムルMCM	73.4
キャプムルPG8	95
ミグリオール812	27.8

【0088】

加えて、9：1の比で組み合わせられたゲルシール44/14およびキャプムルMCMの溶剤中のプロゲステロンの可溶性は約86mg/gまで増加することを見出した。従って、各種実施形態では、プロゲステロンおよび/またはエストラジオールをキャプムルMCMおよびゲルシール44/14の、キャプムルMCMのゲルシール44/14に対する比が9：1である、システム中に溶解することができる。

【0089】

10

20

30

40

【表 10】

成分	プロゲステロン可溶性 (mg / g)
キャプムルMCM：ゲルシール 44 / 14 (9 : 1)	86.4
キャプムルMCM：ゲルシール 44 / 14 (7 : 3)	70.5
キャプムルMCM：ゲルシール 44 / 14 (6 : 4)	57.4

【0090】

(実施例 7)

例となる実施形態では、以下の完全可溶化プロゲステロンおよびエストラジオールを有する充填材料を含有するカプセルが提供される。

【0091】

【表 11】

成分	質量 (mg)	% w / w	量 / カプセル (mg)
プロゲステロン、USP、微粒子化	50.00	7.14	50.00
エストラジオール半水和物、USP	2.03	0.29	2.03
キャプムルMCM、NF		82.57	577.97
ゲルシール 44 / 14、NF		10.0	70.00
合計		100.00	700.00

【0092】

表 11 に示したようなカプセルはいずれかの適切な方法で製造することができる。この実施例の目的のため、混合は羽根車、攪拌器、または他の適切な手段により促進することができる。またこの実施例の目的のため、加熱および / または混合は、窒素ガス N₂ のような、不活性または比較的の不活性なガス雰囲気下で行うことができる。この実施例の目的のための混合および / または加熱は、ステンレススチール容器のような、いずれかの適切な容器内で行うことができる。

【0093】

例えば、キャプムルMCMは30 ~ 50、より好適には35 ~ 45、より好適には40 + / - 2 まで加熱することができる。ゲルシール 44 / 14 をキャプムルMCMに添加し、溶解するまで混合することができる。添加はすべて一度で行ってもよく、または時間をかけて徐々に行ってもよい。熱はゲルシール 44 / 14 およびキャプムルMCMの混合中に継続して加えることができる。

【0094】

熱はゲルシール 44 / 14 およびキャプムルMCM混合物から除去することができる。エストラジオール半水和物を混合物に添加することができる。添加はすべて一度で行ってもよく、または時間をかけて徐々に行ってもよい。微粒子化プロゲステロンを次にゲルシール 44 / 14、キャプムルMCMおよびエストラジオール半水和物の混合物に添加し、溶解するまで混合することができる。添加はすべて一度で行ってもよく、または時間をかけて徐々に行ってもよい。

【0095】

(実施例 8)

例となる実施形態では、以下の懸濁化プロゲステロンを有する充填材料を含有するカプセルが提供される。

【0096】

【表 1 2】

成分	m g / カプセル	%	機能
微粒子化プロゲステロン	2 0 0 . 0 0	3 0 . 7 7	活性剤
中鎖トリグリセリド (ミグリオール 8 1 2 または同等物)	適量	適量	担体
レシチン液体	1 . 6 3	0 . 2 5	潤滑剤 / 乳化剤
ブチル化ヒドロキシトルエン (「B H T」 とも称される)	0 . 1 3	0 . 0 2	抗酸化剤

10

【 0 0 9 7 】

上記製剤を以下のように調製する：ミグリオールを約 4 5 まで加熱する。ゲルシール 4 4 / 1 4 を添加し、溶解するまで混合する。B H T を添加し、溶解するまで混合する。プロゲステロンを懸濁させ、コロイドミルに通す。得られた充填物質はカプセル化に用いることができる。

【 0 0 9 8 】

例となる実施形態では、以下の部分可溶化プロゲステロンを有する充填材料を含有するカプセルが提供される。

20

【 0 0 9 9 】

【表 1 3】

成分	量 / カプセル (m g)	% w / w	機能	量 / パッチ (k g)
微粒子化プロゲステロン、U S P	2 0 0 . 0 0	3 3 . 3 3	活性剤	2 . 0
カプリル酸 / カプリン酸のモノグリセリド / ジグリセリド / トリグリセリド (キャプムル M C M)	3 9 4 . 0	6 5 . 6 7	担体	3 . 9 4
ラウロイルポリオキシシルー 3 2 - グリセリド (ゲルシール 4 4 / 1 4 または同等物)	6 . 0	1	潤滑剤 / 乳化剤	0 . 0 6
合計	6 0 0 . 0 0	1 0 0		6 . 0

30

【 0 1 0 0 】

プロゲステロンおよび部分可溶化プロゲステロンの懸濁液について、ゲルシール 4 4 / 1 4 を 1 % ~ 2 % w / w で添加し、粘度を増加させることができる。上記製剤を以下のように調製する：キャプムル M C M を約 6 5 まで加熱する。ゲルシール 4 4 / 1 4 を添加し、溶解するまで混合する。熱を除去する。プロゲステロンを添加し、混合物をコロイドミルに通す。得られた充填物質はカプセル化に用いることができる。

40

【 0 1 0 1 】

(実施例 9)

例となる実施形態では、以下の懸濁化プロゲステロンを有する充填材料を含有するカプセルが提供される。

【 0 1 0 2 】

【表 1 4】

成分	%	m g / カプセル	機能
微粒子化プロゲステロン	30.77	200.00	活性剤
中鎖トリグリセリド (ミグリオール 812 または同等物)	65.93	428.55	担体
ラウロイルポリオキシルー 32-グリセリド (ゲルシール 44 / 14 または同等物)	3.00	19.50	懸濁化剤
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.03	1.95	抗酸化剤
合計	100	650	

10

【0103】

各種実施形態では、ミグリオールは約 35 ~ 95 重量% ; ゲルシール 44 / 14 は約 0.5 ~ 30 重量% ; および BHT は約 0.01 ~ 0.1 重量% の範囲内の量で存在し得る。

【0104】

(実施例 10)

20

この実施例の目的のため、粒径分析はベックマン装置を用いることにより行う。各種実施形態による微粒子化プロゲステロンを含む API 試料を分析用に提供する。

【0105】

約 0.01 g の各種実施形態による API 試料をコールター 1B および 10 mL の脱イオン水と組み合わせた。超音波処理を 15 秒間行った。ULM を備えたベックマン装置で 90 秒間分析を行った。ベックマン装置はフラウンホーファー光学モデルを用いるように構成した。ベックマン装置は、試料が 4.279 μm の X50、7.442 μm の X75、および 1.590 μm の X25 を有することを示した。ベックマン装置は、平均粒径が 4.975 μm であり、中間粒径が 4.279 μm であり、モード粒径が 6.453 μm であり、標準偏差が 3.956 μm であることも示した。得られた粒子分布のグラフを図 4 に示す。

30

【0106】

(実施例 11)

約 200 mg の微粒子化プロゲステロンおよび 2 mg のエストラジオールを有する製剤試料を油で分散させた。MLM を備えるベックマン装置で 60 秒間分析を行った。ベックマン装置はフラウンホーファー光学モデルを用いるように構成した。ベックマン装置は、試料が 11.0 μm の X50、17.3 μm の X75、および 5.3 μm の X25 を有することを示した。ベックマン装置は、平均粒径が 11.8 μm であり、中間粒径が 11.04 μm であり、モード粒径が 13.6 μm であり、標準偏差が 7.8 μm であることも示した。

40

【0107】

(実施例 12)

最終溶液中でのプロゲステロンの可溶性を増加させるため、ゲルシール 44 / 14 を約 10 % w / w で添加した。

定量配合 : バッチサイズ 10,000 カプセル

【0108】

【表 15】

品目 No.	成分	ラベル表示 (mg)	% w/w	量/カプセル (mg)	量/バッチ (kg)
1.	プロゲステロン、USP、微粒子化	50.00	7.14	50.00	0.50
2.	エストラジオール半水和物、USP	2.03	0.29	2.03	0.02
3.	キャプムルMCM、NF		82.57	577.97	5.78
4.	ゲルシール44/14、NF		10.0	70.00	0.70
		合計:	100.00	700.00	7.00

10

【0109】

最終製剤の例を表15に提供する。製造プロセスは以下のとおりである。キャプムルMCMを40まで加熱する。ゲルシール44/14を添加し、溶解するまで混合する。熱を除去する。エストラジオールを添加し、溶解するまで混合する。微粒子化プロゲステロンを次に添加し、溶解するまで混合する。

【0110】

(実施例13)

例となる実施形態では、以下の完全可溶化エストラジオールおよび部分可溶化プロゲステロンを有する充填材料を含有するカプセルが提供される。

20

【0111】

【表 16】

品目 No.	成分	ラベル表示 (mg)	% w/w	量/カプセル (mg)	量/バッチ (g)
1.	プロゲステロン、USP、微粒子化	50.00	25.000	50.00	500.00
2.	エストラジオール半水和物	0.25	0.129	0.26	2.58
3.	キャプムルMCM、NF		73.371	146.74	1467.42
4.	ゲルシール44/14、NF		1.500	3.00	30.00
		合計:	100.000	200.00	2000.00

30

【0112】

製造プロセスは以下のとおりである。キャプムルMCMを65まで加熱する。ゲルシール44/14を添加し、溶解するまで混合する。熱を除去する。エストラジオールを添加し、溶解するまで混合する。微粒子化プロゲステロンを次に添加し、分散させる。混合物を次にコロイドミルに通す。得られた充填物質はカプセル化に用いることができる。

【0113】

(実施例14)

例となる実施形態では、以下の完全可溶化エストラジオールおよび部分可溶化プロゲステロンを有する充填材料を含有するカプセルが提供される。

40

【0114】

【表 17】

品目 No.	成分	ラベル表示 (mg)	% w/w	量/カプセル (mg)	量/パッチ (g)
1.	プロゲステロン、USP、微粒子化	200.00	33.33	200.0	2000.0
2.	エストラジオール半水和物	2.00	0.35	2.07	20.7
3.	キャプムルMCM、NF		65.32	391.93	3919.3
4.	ゲルシール44/14、NF		1.00	6.0	60.0
		合計:	100.00	600.0	6000.0

10

【0115】

製造プロセスは以下のとおりである。キャプムルMCMを65℃まで加熱する。ゲルシール44/14を添加し、溶解するまで混合する。熱を除去する。エストラジオールを添加し、溶解するまで混合する。微粒子化プロゲステロンを次に添加し、分散させる。混合物を次にコロイドミルに通す。得られた充填物質はカプセル化に用いることができる。

【0116】

(実施例15: 摂食条件下でのプロゲステロンおよびエストラジオールの複合物の実験)

20

この以下の実験プロトコルを用い、24人の正常で健康な成人の閉経後期の女性被験者に摂食条件下で投与した、実施例14に記載されるプロセスによって調製されたプロゲステロン(200mg)およびエストラジオール(2.0mg)を含む本開示の複合製品について生物学的利用能および生物学的同等性のパラメータを構築し、200mgのプロメトリウム(PROMETRIUM; 登録商標)(Catalent Pharmaceuticals、フロリダ州セントピーターズバーグ)および2.0mgのエストレース(ESTRACE; 登録商標)(Bristol-Myers Squibb Co.、ニュージャージー州プリンストン)と比較した。

【0117】

実験デザイン: オープンラベル、バランス、ランダム、2処理、2期間、2連続、単回服薬、2方向クロスオーバーである。

30

【0118】

被験者は、各期間、服薬前少なくとも11.00時間～服薬後少なくとも48.00時間臨床施設に収容され、次の服薬日まで少なくとも14日をウォッシュアウト期間とした。

【0119】

被験者は少なくとも約10.00時間断食した後、高脂肪、高カロリーの朝食を取り、その後服薬し、服薬後さらに04.00時間断食した。

【0120】

標準的な食事が服薬後それぞれ約04.00、09.00、13.00、25.00、29.00、34.00および38.00時間に提供された。

40

【0121】

水は(服薬中に与えられる水以外)服薬前少なくとも約01時間～服薬後約01時間制限された。その他の時間、飲み水は自由に提供された。

【0122】

被験者はカフェインおよび/またはキサンチン含有製品(すなわち、コーヒー、お茶、チョコレート、およびカフェイン含有ソーダ、コーラ、等)の摂取を服薬前少なくとも約24.00時間および実験中、グレープフルーツおよび/またはそのジュースならびにピー含有食品の摂取を服薬前少なくとも約48.00時間および実験中は控えるよう指導された。

50

【 0 1 2 3 】

被験者は服薬後最初の約 4 . 0 0 時間はまっすぐ座ったままとし、この期間は必要な動作のみ許可された。その後被験者は実験の残りの期間は自由に動き回することを許可された。被験者は制限期間中（有害事象後に医師の指示があった場合を除き）横になることを許可されなかった。

【 0 1 2 4 】

被験者は実験開始前 1 4 日以内および実験中はいずれの処方薬も服用しないよう指導された。被験者は実験開始前 7 日以内および実験中はいずれの市販の医薬製品、ハーブ薬、等も服用しないよう指導された。

【 0 1 2 5 】

少なくとも約 1 0 . 0 0 時間の一晚の断食後、高脂肪高カロリーの朝食が実験製品の投与の約 3 0 分前に出された。すべての被験者は出されてから約 3 0 分以内に朝食を全部食べる必要があり、（ランダムスケジュールにより）プロゲステロン 2 0 0 m g およびエストラジオール 2 m g のタブレットの試験製品（T）またはプロメトリウム（登録商標）（プロゲステロン）ソフトゲルカプセル 2 0 0 m g およびエストレース（登録商標）（エストラジオール）タブレット 2 m g の対照製品（R）の単回用量が摂食条件下、各期間周囲温度で、座った姿勢で、約 2 4 0 m L の水で投与された。服薬コンプライアンスを評価するため十分なマウスチェックが行われた。

【 0 1 2 6 】

すべての被験者は実験の最後にまたは必要に応じて臨床検査について評価された。

【 0 1 2 7 】

各期間、2 3 の血液試料が回収された。服薬前血液試料（1 0 m L）は - 0 1 . 0 0、- 0 0 . 5 0、0 0 . 0 0 時間、服薬後血液試料（各 0 . 8 m L）は 0 0 . 2 5、0 0 . 5 0、0 0 . 6 7、0 0 . 8 3、0 1 . 0 0、0 1 . 3 3、0 1 . 6 7、0 2 . 0 0、0 2 . 5 0、0 3 . 0 0、0 4 . 0 0、0 5 . 0 0、0 6 . 0 0、0 7 . 0 0、0 8 . 0 0、1 0 . 0 0、1 2 . 0 0、1 8 . 0 0、2 4 . 0 0 および 4 8 . 0 0 時間で、被験者の前腕の静脈の 1 つに設置された留置カニューレによってラベルをつけた K 2 E D T A バキューテナーに回収された。各静脈内留置カニューレはできる限りその場に保持され、通常の生理食塩水溶液中 1 0 I U / m L のヘパリン約 0 . 5 m L を注入することにより、服薬後試料の回収のために維持された。こうした場合、血液試料はヘパリン含有血液の最初の 0 . 5 m L を排出した後回収された。各カニューレは 2 4 . 0 0 時間試料が回収された後もしくはそれより早く、または詰まった場合除去された。

【 0 1 2 8 】

実験の最後に、試料は、試料の完全性を維持するため十分なドライアイスを含むボックスに入れてバイオ分析施設へ移された。これらの試料は分析までバイオ分析施設に - 7 0 ± 2 0 の温度で保存された。

【 0 1 2 9 】

血漿試料中のプロゲステロン（補正および未補正）、エストラジオール（非抱合）およびエストロン（合計）を、有効な LC - MS / MS 法を用いてアッセイする。

【 0 1 3 0 】

このプロトコルを用いる断食実験も行われた。しかしながら、試験および対照薬剤の投与前の高脂肪の食事ではなく、各被験者は用量投与前少なくとも 1 2 時間断食した。

【 0 1 3 1 】

（実施例 1 6）

各種実施形態による製造方法を図 1 ~ 3 に示す。図 1 を参照すると、充填材料の製造方法 1 0 0 が示される。ステップ 1 0 2 は油性担体を 4 0 ± 5 まで加熱することを含む。加熱はいずれかの適切な手段によって達成することができる。加熱は、ステンレススチール容器のような、いずれかの適切な容器で行うことができる。油性担体は、本明細書に記載されるいずれかの油性担体、例えば、キャプムル M C M であってもよい。

【 0 1 3 2 】

ステップ 104 はゲルシール 44 / 14 を油性担体と混合することを含む。混合は羽根車、攪拌器、または他の適切な手段により促進することができる。ステップ 102 は、窒素ガス N_2 のような、不活性または比較的の不活性なガス雰囲気下で行うことができる。混合は、ステンレススチール容器のような、いずれかの適切な容器で行うことができる。

【0133】

ステップ 106 は、エストラジオールを油性担体およびゲルシール 44 / 14 の混合物中に混合することを含む。混合はスチールタンクまたはバットにおいて行うことができる。混合は羽根車、攪拌器、または他の適切な手段により促進することができる。ステップ 106 は、窒素ガス N_2 のような、不活性または比較的の不活性なガス雰囲気下で行うことができる。

10

【0134】

ステップ 108 は、室温まで冷却することを含む。冷却は操作なしで行うことができ、または冷却は冷却システムの適用により補助することができる。

【0135】

ステップ 110 は、微粒子化プロゲステロンを油性担体、エストラジオールおよびゲルシール 44 / 14 の混合物中に混合することを含む。混合はスチールタンクまたはバットにおいて行うことができる。混合は羽根車、攪拌器、または他の適切な手段により促進することができる。ステップ 110 は、窒素ガス N_2 のような、不活性または比較的の不活性なガス雰囲気下で行うことができる。ステップ 112 は脱ガス化を含む。ステップ 112 から得られる混合物は、ソフトゲルカプセルへの製造に適した充填材料を含む。

20

【0136】

図 2 を参照すると、ソフトゲルカプセル、すなわち、ゲル物質製造 200 が示される。ステップ 202 は、グリセリンを水と混合することを含む。ステップ 202 において用いられる水は、逆浸透、オゾン化、（例えば、炭素カラムを通す）濾過、等のような、いずれかの適切な手段により精製することができる。混合は羽根車、攪拌器、または他の適切な手段により促進することができる。ステップ 202 は、窒素ガス N_2 のような、不活性または比較的の不活性なガス雰囲気下で行うことができる。加熱は温度が 80 ± 5 に達するまで行うことができる。

【0137】

ステップ 204 は、グリセリン水混合物へのゼラチンの添加を含む。混合は羽根車、攪拌器、または他の適切な手段により促進することができる。ステップ 204 は、窒素ガス N_2 のような、不活性または比較的の不活性なガス雰囲気下で行うことができる。ステップ 204 では真空を引き、脱気することができる。

30

【0138】

ステップ 206 は染料のような着色剤の添加を含む。着色剤としては、商標 OPATIN T で販売される製品または他の適切な着色剤を挙げることができる。ステップ 206 は、窒素ガス N_2 のような、不活性または比較的の不活性なガス雰囲気下で行うことができる。ステップ 208 は脱ガス化を含む。ステップ 208 から得られる混合物は、ソフトゲルカプセルの製造においてゲルカプセルとして用いるのに適したゲルカプセル材料を含むことができる。

40

【0139】

図 3 を参照すると、ソフトゲルカプセル組み立てプロセス 300 が示される。ステップ 302 は充填材料を加熱することを含む。充填材料はいずれかの適切な温度まで加熱することができる。各種実施形態では、充填材料を 30 ± 3 まで加熱する。充填材料は充填ホッパーにおいて加熱することができる。充填ホッパーはある体積の充填材料を保持、および / または充填材料を制御体積で分注するように構成された装置を備えることができる。

【0140】

ステップ 304 はゲル物質を充填することを含む。ゲル物質は図 2 のステップ 208 において製造されたゲルカプセル材料から得ることができる。充填は、充填材料をゲルカプ

50

セル材料により画定される体積内に注入、配置、またはそうでなければ堆積することにより行うことができる。充填はエンキャプスレータにおいて行うことができる。スプレッターボックスは 55 ± 10 の温度であり得る。ウェッジ温度は 38 ± 3 であり得る。ドラム冷却温度は 4 ± 2 であり得る。エンキャプスレータはミグリオール 812 または他の適切な潤滑剤を用いて潤滑化することができる。ステップ 304 はこうして 1 つ以上のソフトゲルカプセルを製造する。充填はスプレッターボックスノブを用いる厚さ $0.85 \text{ mm} \pm 0.05 \text{ mm}$ のリボンの製造を含む。充填材料をゲルに注入し、標的重量 $\pm 5\%$ (すなわち、 $650 \pm 33 \text{ mg}$ および $325 \pm 16.3 \text{ mg}$) を有する充填重量をもたらすことができる。

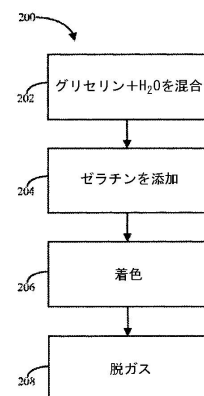
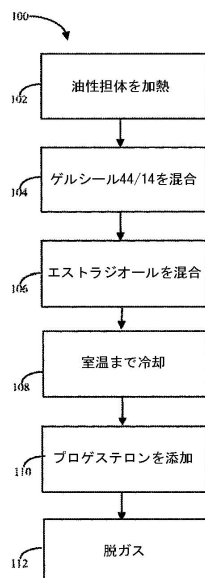
【0141】

10

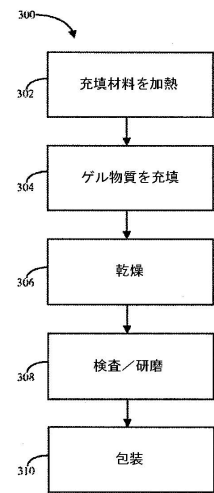
ステップ 306 はソフトゲルカプセルの乾燥を含む。乾燥はタンブルドライヤー、トレイドライヤー、またはこれらの組み合わせで行うことができる。例えば、乾燥は約 10 分～約 120 分間タンブルドライバスケットで行うことができる。乾燥は乾燥室で約 24 時間～約 72 時間継続することができる。ステップ 308 は検査および/または研磨を含むことができる。研磨はイソプロピルアルコールで行うことができる。ステップ 310 は包装を含むことができる。包装はいずれかの適切な手段によって達成することができる。包装は、ソフトゲルカプセルをブリスターパック、ボトル、ボックス、パウチ、または他の許容可能なパッケージに包装することを含む。

【図 1】

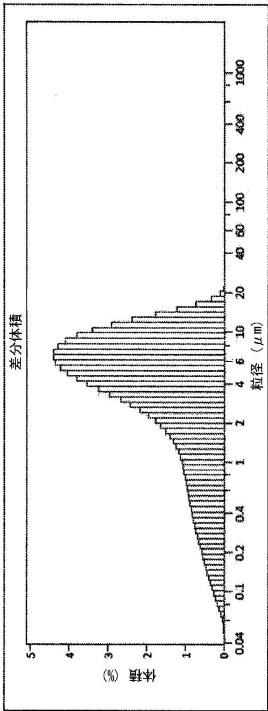
【図 2】



【図 3】



【図 4】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 15/12 (2006.01) A 6 1 P 15/12
A 6 1 K 9/48 (2006.01) A 6 1 K 9/48

(31)優先権主張番号 61/563,408

(32)優先日 平成23年11月23日(2011.11.23)

(33)優先権主張国 米国(US)

前置審査

(72)発明者 ブライアン エー バーニック
 アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 4 9 6 ボカ ラトン ミドルブルック ウェイ 1 7 6 0 1
 (72)発明者 ジャニス ルイーズ カカセ
 アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 1 3 7 マイアミ ノースイースト フィフティセブンス
 ストリート 5 2 7
 (72)発明者 ピーター エイチ アール ペルシカナー
 アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 4 9 6 ボカ ラトン ロイヤル コーブ ウェイ 1 7 0 7
 0
 (72)発明者 ネダ イラニ
 アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 4 1 0 パーム ビーチ ガーデン サンクチュアリ コーブ
 ドライブ 1 0 7 5
 (72)発明者 ジュリア エム アマディオ
 アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 4 3 2 ボカ ラトン サウス フェデラル ハイウェイ 2
 3 3 アpartment 8 1 9

審査官 参鍋 祐子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2 0 0 3 / 0 0 7 7 2 9 7 (US, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 5 7

A 6 1 K 9 / 0 8

A 6 1 K 9 / 1 0

A 6 1 K 9 / 4 8

A 6 1 K 3 1 / 5 6 5

A 6 1 K 4 7 / 1 4

A 6 1 P 1 5 / 1 2

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