



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0040209  
(43) 공개일자 2017년04월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61K 9/06** (2006.01) **A61K 31/565** (2006.01)  
**A61K 31/57** (2006.01) **A61K 47/06** (2017.01)  
**A61K 47/14** (2017.01) **A61K 9/00** (2006.01)

(52) CPC특허분류  
**A61K 9/06** (2013.01)  
**A61K 31/565** (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7002451

(22) 출원일자(국제) 2015년07월29일  
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2017년01월25일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/042621

(87) 국제공개번호 WO 2016/018993  
국제공개일자 2016년02월04일

(30) 우선권주장  
 62/030,540 2014년07월29일 미국(US)  
 62/152,674 2015년04월24일 미국(US)

(71) 출원인  
**씨러퓨텍스엠디, 인코퍼레이티드**  
 미국 플로리다 보카 래턴 3 플로어 브로큰 사운드  
 파크웨이 엔더블유 6800 (우: 33487)

(72) 발명자  
**페르시카너, 피터**  
 미국 33496 플로리다 보카레이던 로얄 코브 웨이  
 17070  
**간타, 아제이**  
 미국 33410 플로리다 노스 팜 비치 생크추어리 코  
 브 드라이브 727  
 (뒷면에 계속)

(74) 대리인  
**특허법인 남앤드남**

전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 발명의 명칭 경피 크림

### (57) 요 약

본 발명은 하나 이상의 용해제 및 침투 촉진제와 함께 프로게스테론을 함유하는 경피 약학적 조성물에 관한 것이고, 여기서 약학적 조성물은 국소 투여용 크림으로서 제형화된다. 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 프로게스테론, 중쇄 오일, 및 d-리모넨을 함유한다. 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 프로게스테론, 중쇄 오일, 침투 촉진제 (예컨대, 프로필렌 글리콜, 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르, 글리콜 에테르), 및 임의로 d-리모넨을 함유한다. 특정 구체예에서, 약학적 조성물은 에스트라디올을 추가로 포함한다. 대상체에서 호르몬 결핍증과 관련된 병태를 치료하는 방법이 또한 기재된다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/57* (2013.01)

*A61K 47/06* (2013.01)

*A61K 47/14* (2013.01)

*A61K 9/0014* (2013.01)

(72) 발명자

**아마디오, 줄리아**

미국 33486 플로리다 보카레이턴 월넛 테라스 1110

**레가시, 제이슨**

미국 33404 플로리다 리비에라 비치 노스 콩그레스  
애비뉴 2129 산시리오 앤 컴퍼니 인코포레이티드  
(내)

**토르스테인손, 토르스테인**

미국 33404 플로리다 리비에라 비치 노스 콩그레스  
애비뉴 2129 산시리오 앤 컴퍼니 인코포레이티드  
(내)

---

**샤디아크, 아네트**

미국 08873 뉴저지 서머셋 베튼우드 드라이브 36

**원케르, 리차드**

미국 33487 플로리다 보카레이턴 3 플로어 브로큰  
사운드 파크웨이 엔더블유 6800 쎄러퓨틱스 앤디,  
인코퍼레이티드 (내)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

프로게스테론,

중쇄(medium-chain) 오일, 및

d-리모넨을 포함하는 경피 약학적 조성물로서,

약학적 조성물이 국소 투여용 크림으로서 제형화되는, 경피 약학적 조성물.

#### 청구항 2

제 1항에 있어서, 약 1.5% (w/w) 내지 약 3.5% (w/w) 범위의 양의 프로게스테론을 포함하는 경피 약학적 조성물.

#### 청구항 3

제 2항에 있어서, 약 2% (w/w) 내지 약 3% (w/w) 범위의 양의 프로게스테론을 포함하는 경피 약학적 조성물.

#### 청구항 4

제 1항에 있어서, 중쇄 오일이 중쇄 트리글리세라이드를 포함하고, 중쇄 트리글리세라이드가 카프릴 트리글리세라이드 및 카프르 트리글리세라이드를 실질적으로 포함하는 경피 약학적 조성물.

#### 청구항 5

제 1항에 있어서, 약 1% (w/w) 내지 약 12% (w/w) 범위의 양의 d-리모넨을 포함하는 경피 약학적 조성물.

#### 청구항 6

제 5항에 있어서, 약 1.5% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 범위의 양의 d-리모넨을 포함하는 경피 약학적 조성물.

#### 청구항 7

제 1항에 있어서,

약 1.5% (w/w) 내지 약 3.5% (w/w) 범위의 양의 프로게스테론;

약 10% (w/w) 내지 약 30% (w/w) 범위의 양의 중쇄 오일; 및

약 1% (w/w) 내지 약 12% (w/w) 범위의 양의 d-리모넨을 포함하는 경피 약학적 조성물.

#### 청구항 8

제 7항에 있어서,

약 2% (w/w) 내지 약 3% (w/w) 범위의 양의 프로게스테론;

약 15% (w/w) 내지 약 25% (w/w) 범위의 양의 중쇄 오일; 및

약 1.5% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 범위의 양의 d-리모넨을 포함하는 경피 약학적 조성물.

#### 청구항 9

제 7항에 있어서,

약 2.5% (w/w)의 양의 프로게스테론;

약 15% (w/w)의 양의 중쇄 오일; 및

약 5% (w/w)의 범위의 양의 d-리모넨을 포함하는 경피 약학적 조성물.

#### 청구항 10

제 1항에 있어서, 에스트라디올을 추가로 포함하는 경피 약학적 조성물.

#### 청구항 11

제 10항에 있어서, 약 0.001% (w/w) 내지 약 0.5% (w/w)의 범위의 양의 에스트라디올을 포함하는 경피 약학적 조성물.

#### 청구항 12

제 10항에 있어서, 약 0.005% (w/w)의 양의 에스트라디올을 포함하는 경피 약학적 조성물.

#### 청구항 13

제 10항에 있어서, 약 0.05% (w/w)의 양의 에스트라디올을 포함하는 경피 약학적 조성물.

#### 청구항 14

제 1항에 있어서,

약 2.5% (w/w)의 양의 프로게스테론;

약 15% (w/w)의 양의 중쇄 오일로서, 중쇄 오일이 중쇄 트리글리세라이드를 포함하고, 중쇄 트리글리세라이드가 카프릴 트리글리세라이드 및 카프르 트리글리세라이드를 실질적으로 포함하는, 중쇄 오일;

약 5% (w/w)의 양의 d-리모넨;

약 3% (w/w)의 양의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르;

약 5% (w/w)의 양의 프로필렌 글리콜 모노라우레이트;

글리세롤 모노스테아레이트 및 PEG-75 스테아레이트를 포함하는, 약 7% (w/w)의 양의 스테아레이트 혼합물;

세틸 알콜, 세테쓰-20, 및 스테아레쓰-20을 포함하는, 약 3.5% (w/w)의 양의 세틸 알콜 혼합물;

약 0.2% (w/w)의 양의 카르보머;

약 3% (w/w)의 양의 레시틴;

약 4% (w/w)의 양의 프로필렌 글리콜;

약 0.2% (w/w)의 양의 메틸 파라벤;

약 0.02% (w/w)의 양의 프로필 파라벤;

약 0.5% (w/w)의 양의 시트르산;

약 0.8% (w/w)의 양의 소듐 포스페이트; 및

정제수를 포함하는 경피 약학적 제형.

#### 청구항 15

제 14항에 있어서, 약 0.005% (w/w)의 양의 에스트라디올을 추가로 포함하는 경피 약학적 제형.

#### 청구항 16

제 1항에 있어서,

약 2.5% (w/w)의 양의 프로게스테론;

약 15% (w/w)의 양의 중쇄 오일로서, 중쇄 오일이 중쇄 트리글리세라이드를 포함하고, 중쇄 트리글리세라이드가 카프릴 트리글리세라이드 및 카프르 트리글리세라이드를 실질적으로 포함하는, 중쇄 오일;

약 5% (w/w)의 양의 d-리모넨;

약 3% (w/w)의 양의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르;  
약 5% (w/w)의 양의 프로필렌 글리콜 모노라우레이트;  
약 0.1% (w/w)의 양의 부틸화된 하이드록시톨루엔;  
글리세롤 모노스테아레이트 및 PEG-75 스테아레이트를 포함하는, 약 7% (w/w)의 양의 스테아레이트 혼합물;  
세틸 알콜, 세테쓰-20, 및 스테아레쓰-20을 포함하는, 약 3.5% (w/w)의 양의 세틸 알콜 혼합물;  
약 0.2% (w/w)의 양의 카르보머;  
약 3% (w/w)의 양의 레시틴;  
약 4% (w/w)의 양의 프로필렌 글리콜;  
약 0.2% (w/w)의 양의 메틸 파라벤;  
약 0.02% (w/w)의 양의 프로필 파라벤;  
약 0.5% (w/w)의 양의 시트르산;  
약 0.8% (w/w)의 양의 소듐 포스페이트; 및  
정제수를 포함하는 경피 약학적 제형.

#### 청구항 17

제 16항에 있어서, 약 0.005% (w/w)의 양의 에스트라디올을 추가로 포함하는 경피 약학적 제형.

#### 청구항 18

프로게스테론,

중쇄 오일을 포함하는 용해제, 및

침투 촉진제를 포함하는 경피 약학적 조성물로서, 약학적 조성물이 국소 투여용 크림으로서 제형화되는, 경피 약학적 조성물.

#### 청구항 19

제 18항에 있어서, 침투 촉진제가 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 및 프로필렌 글리콜을 포함하는 경피 약학적 조성물.

#### 청구항 20

제 18항에 있어서, 침투 촉진제가 d-리모넨을 추가로 포함하는 경피 약학적 조성물.

#### 청구항 21

제 18항에 있어서, 조성물이,

프로게스테론,

중쇄 오일,

프로필렌 글리콜 모노라우레이트,

디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 및

프로필렌 글리콜을 포함하고,

약학적 조성물이 국소 투여용 크림으로서 제형화되는 경피 약학적 조성물.

#### 청구항 22

제 21항에 있어서, 약 1.5% (w/w) 내지 약 3.5% (w/w) 범위의 양의 프로게스테론을 포함하는 경피 약학적 조성

물.

### 청구항 23

제 22항에 있어서, 약 2% (w/w) 내지 약 3% (w/w) 범위의 양의 프로게스테론을 포함하는 경피 약학적 조성물.

### 청구항 24

제 18항에 있어서, 중쇄 오일이 중쇄 트리글리세라이드를 포함하고, 중쇄 트리글리세라이드가 카프릴 트리글리세라이드 및 카프르 트리글리세라이드를 실질적으로 포함하는 경피 약학적 조성물.

### 청구항 25

제 21항에 있어서,

약 1.5% (w/w) 내지 약 3.5% (w/w) 범위의 양의 프로게스테론; 및

약 10% (w/w) 내지 약 30% (w/w) 범위의 양의 중쇄 오일을 포함하는 경피 약학적 조성물.

### 청구항 26

제 25항에 있어서,

약 2% (w/w) 내지 약 3% (w/w) 범위의 양의 프로게스테론; 및

약 15% (w/w) 내지 약 25% (w/w) 범위의 양의 중쇄 오일을 포함하는 경피 약학적 조성물.

### 청구항 27

제 25항에 있어서,

약 2.5% (w/w)의 양의 프로게스테론; 및

약 15% (w/w)의 양의 중쇄 오일을 포함하는 경피 약학적 조성물.

### 청구항 28

제 21항에 있어서, 에스트라디올을 추가로 포함하는 경피 약학적 조성물.

### 청구항 29

제 28항에 있어서, 약 0.001% (w/w) 내지 약 0.5% (w/w)의 범위의 양의 에스트라디올을 포함하는 경피 약학적 조성물.

### 청구항 30

제 29항에 있어서, 약 0.005% (w/w)의 양의 에스트라디올을 포함하는 경피 약학적 조성물.

### 청구항 31

제 29항에 있어서, 약 0.05% (w/w)의 양의 에스트라디올을 포함하는 경피 약학적 조성물.

### 청구항 32

제 21항에 있어서,

약 2.5% (w/w)의 양의 프로게스테론;

약 15% (w/w)의 양의 중쇄 오일로서, 중쇄 오일이 중쇄 트리글리세라이드를 포함하고, 중쇄 트리글리세라이드가 카프릴 트리글리세라이드 및 카프르 트리글리세라이드를 실질적으로 포함하는, 중쇄 오일;

약 3% (w/w)의 양의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르;

약 5% (w/w)의 양의 프로필렌 글리콜 모노라우레이트;

글리세롤 모노스테아레이트 및 PEG-75 스테아레이트를 포함하는, 약 7% (w/w)의 양의 스테아레이트 혼합물;

세틸 알콜, 세테쓰-20, 및 스테아레쓰-20을 포함하는, 약 3.5% (w/w)의 양의 세틸 알콜 혼합물;  
 약 0.2% (w/w)의 양의 카르보머;  
 약 3% (w/w)의 양의 레시틴;  
 약 4% (w/w)의 양의 프로필렌 글리콜;  
 약 0.2% (w/w)의 양의 메틸 파라벤;  
 약 0.02% (w/w)의 양의 프로필 파라벤;  
 약 0.5% (w/w)의 양의 시트르산;  
 약 0.8% (w/w)의 양의 소듐 포스페이트; 및  
 정제수를 포함하는 경피 약학적 제형.

### 청구항 33

제 32항에 있어서, 약 0.005% (w/w)의 양의 에스트라디올을 추가로 포함하는 경피 약학적 제형.

### 청구항 34

제 32항에 있어서, 약 0.05% (w/w)의 양의 에스트라디올을 포함하는 경피 약학적 제형.

### 청구항 35

제 21항에 있어서,

약 2.5% (w/w)의 양의 프로게스테론;  
 약 15% (w/w)의 양의 중쇄 오일로서, 중쇄 오일이 중쇄 트리글리세라이드를 포함하고, 중쇄 트리글리세라이드가 카프릴 트리글리세라이드 및 카프르 트리글리세라이드를 실질적으로 포함하는, 중쇄 오일;  
 약 3% (w/w)의 양의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르;  
 약 5% (w/w)의 양의 프로필렌 글리콜 모노라우레이트;  
 약 0.1% (w/w)의 양의 부틸화된 하이드록시톨루엔;  
 글리세롤 모노스테아레이트 및 PEG-75 스테아레이트를 포함하는, 약 7% (w/w)의 양의 스테아레이트 혼합물;  
 세틸 알콜, 세테쓰-20, 및 스테아레쓰-20을 포함하는, 약 3.5% (w/w)의 양의 세틸 알콜 혼합물;  
 약 0.2% (w/w)의 양의 카르보머;  
 약 3% (w/w)의 양의 레시틴;  
 약 4% (w/w)의 양의 프로필렌 글리콜;  
 약 0.2% (w/w)의 양의 메틸 파라벤;  
 약 0.02% (w/w)의 양의 프로필 파라벤;  
 약 0.5% (w/w)의 양의 시트르산;  
 약 0.8% (w/w)의 양의 소듐 포스페이트; 및  
 정제수를 포함하는 경피 약학적 제형.

### 청구항 36

제 35항에 있어서, 약 0.005% (w/w)의 양의 에스트라디올을 추가로 포함하는 경피 약학적 제형.

### 청구항 37

제 35항에 있어서, 약 0.05% (w/w)의 양의 에스트라디올을 추가로 포함하는 경피 약학적 제형.

## 청구항 38

제 1항에 따른 경피 약학적 제형을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 호르몬 결핍증과 관련된 병태를 치료하는 방법.

## 청구항 39

제 19항에 따른 경피 약학적 제형을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 호르몬 결핍증과 관련된 병태를 치료하는 방법.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001]

관련 출원의 전후-참조

[0002]

본 출원은 2014년 7월 29일 출원된 미국 가특허 출원 62/030,540호, 및 2015년 4월 24일 출원된 미국 가특허 출원 62/152,674호에 대한 우선권을 주장하며, 이들 출원은 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

### 배경 기술

[0003]

호르몬 대체 요법(HRT)은 적절한 호르몬 생산이 부족한 여성에서 호르몬 수준을 증가시키도록 설계된 약물 그룹 중 하나 이상의 사용을 포함하는 의학적 치료이다. HRT는 폐경-전, 폐경-전후, 폐경, 또는 폐경-후 대상체에서 순환하는 에스트로겐 및 프로게스테론 호르몬의 감소로 인한 증상을 완화 및 예방할 수 있다.

[0004]

P4 (프레근-4-엔-3,20-디온)로도 공지된 프로게스테론 (CAS# 57-83-0)은 여성 생리 주기, 임신, 및 인간 및 다른 종의 배아발생에 관여하는  $C_{21}$  스테로이드 호르몬이다. 프로게스테론은 프로게스토겐이라는 호르몬의 부류에 속하고, 주요한 자연 발생, 내인성 인간 프로게스토겐이다. 프로게스테론 및 이의 유사체의 이용은 다수의 의학적 용도를 지니며, 둘 모두 급성 병태 뿐만 아니라 천연 프로게스테론 수준의 장기적인 감소를 다룬다. 폐경-전, 폐경-전후, 폐경, 및 폐경-후 여성에서 불규칙하거나, 일관되지 않거나, 감소된 호르몬 생산으로 인해 바람직하지 않은 부작용이 나타난다. 프로게스테론은 에스트로겐 정제를 복용 중인 자궁 절제술을 받지 않은 폐경후 여성에서 자궁내막 과형성의 예방에 사용하도록 처방된다. 프로게스테론은 또한 속발성 무월경에 사용하도록 처방된다.

[0005]

$17\beta$ -에스트라디올, 오에스트라디올, 또는 E2로도 공지된 에스트라디올 (CAS# 50-28-2)은 인체에서 내생적으로 발견되고 주된 여성 호르몬이다. 에스트라디올은 다른 과정 중에서도 암컷의 발생 및 월경 생식 주기의 조절, 생식 조직의 발생, 및 골 조직의 유지에 기여한다. 여성 대상체의 에스트라디올 결핍증은 조산, 수면 장애, 기분 변화, 외음부-질 위축, 및 골다공증과 같은 병태와 관련된다.

[0006]

기준의 국소 경피 조성물은 높은 투여량의 호르몬이 투여되도록 제형화되고, 프로게스테론의 제한된 흡수 및 생체이용률의 문제를 겪는다. 따라서, 프로게스테론 및 에스트라디올을 포함하는 다른 호르몬의 보다 효과적인 전달을 위한 신규한 경피 약학적 조성물이 요구된다. 본원에 기재된 발명은 이러한 및 다른 요구를 충족시킨다.

### 발명의 내용

[0007]

발명의 간단 개요

[0008]

한 양태에서, 프로게스테론, 중쇄(medium-chain) 오일, 및 d-리모넨을 함유하는 경피 약학적 조성물이 제공되고, 여기서 약학적 조성물은 국소 투여용 크림으로서 제형화된다. 특정 구체예에서, 약학적 조성물은 에스트라디올을 추가로 포함한다.

[0009]

또 다른 양태에서, 프로게스테론, 중쇄 오일을 함유하는 용해제, 및 침투 촉진제를 포함하는 경피 약학적 조성물이 제공되고, 여기서 약학적 조성물은 국소 투여용 크림으로서 제형화된다. 특정 구체예에서, 약학적 조성물은 에스트라디올을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 d-리모넨을 추가로 포함한다. 관련 양태에서, 프로게스테론, 중쇄 오일, 및 프로필렌 글리콜; 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르; 및 글리콜 에테르로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 구성원을 함유하는 경피 약학적 조성물이 제공되고; 여기서 약학적 조성물은 국소 투여용 크림으로서 제형화된다. 몇몇 그러한 일부 구체예에서, 조성물은 프로게스테론, 중쇄 오일, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 및 프로필렌 글리콜을 함유한다. 일부

그러한 구체예에서, 조성물은 d-리모넨을 추가로 포함한다.

[0010] 또 다른 양태에서, 대상체에서 프로게스테론 결핍증 또는 에스트라디올 결핍증과 같은 호르몬 결핍증과 관련된 병태를 치료하는 방법이 제공된다. 그러한 방법은 본원에 개시된 경피 약학적 제형을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

[0011] 도 1은 본원에 기재된 경피 약학적 제형을 제조하기 위한 공정을 도시한다.

도 2는 본원에 기재된 경피 약학적 제형을 시험하기 위한 공정을 도시한다.

도 3은 상이한 농도의 d-리모넨을 갖는 프로게스테론 조성물에 대한 Franz 확산 세포 플러스 데이터를 도시한다.

도 4는 d-리모넨을 갖는 프로게스테론 조성물 및 갖지 않는 프로게스테론 조성물에 대한 Franz 확산 세포 플러스 데이터를 도시한다.

도 5A는 인간 대상체에서 예시적인 프로게스테론/에스트라디올 크림의 투여 후 프로게스테론 수준에서의 변화를 도시한다. 손가락끝 모세관 혈액, 타액 및 혈청 샘플로부터 결정된 기준선 프로게스테론 이상의 변화가 도시된다.

도 5B는 로그 스케일로 플로팅된 데이터를 도시한다.

도 6A는 인간 대상체에서 예시적인 프로게스테론/에스트라디올 크림의 투여 후 에스트라디올 수준에서의 변화를 도시한다. 손가락끝 모세관 혈액, 타액 및 혈청 샘플로부터 결정된 기준선 에스트라디올 이상의 변화가 도시된다.

도 6B는 로그 스케일로 플로팅된 데이터를 도시한다.

도 7A는 비-편광을 이용하여 복굴절 현미경으로 본 혼합된 크림을 도시한다 (10 x 40).

도 7B는 편광을 이용하여 복굴절 현미경으로 본 혼합된 크림을 도시한다 (10 x 40).

도 7C는 비-편광을 이용하여 복굴절 현미경으로 본 본원에 기재된 조성물 I을 도시한다 (10 x 40).

도 7D는 편광을 이용하여 복굴절 현미경으로 본 본원에 기재된 조성물 I을 도시한다 (10 x 40).

도 7E는 비-편광을 이용하여 복굴절 현미경으로 본 본원에 기재된 조성물 II를 도시한다 (10 x 40).

도 7F는 편광을 이용하여 복굴절 현미경으로 본 본원에 기재된 조성물 II를 도시한다 (10 x 40).

도 8은 난소절제 후 에스트라디올 또는 에스트라디올/프로게스테론으로 처리된 랫트에 대해 수집된 자궁 중량 데이터를 도시한다.

도 9는 난소절제 후 에스트라디올 또는 에스트라디올/프로게스테론으로 처리된 랫트로부터 수집된 자궁 조직 견본을 도시한다; 견본은 혜마톡실린 및 에오신으로 염색됨.

도 10은 에스트라디올/피하 프로게스테론으로 처리된 랫트 및 대조군에 비해 에스트라디올/국소 프로게스테론으로 처리된 난소절제된 랫트로부터 수집된 질의 조직 견본을 도시한다; 견본은 혜마톡실린 및 에오신으로 염색됨.

도 11A는 에스트라디올/피하 프로게스테론으로 처리된 랫트 및 대조군에 비해, 에스트라디올/국소 프로게스테론으로 처리된 난소절제된 랫트의 혈장에서 관찰된 프로게스테론 수준을 도시한다.

도 11B는 에스트라디올/피하 프로게스테론으로 처리된 랫트 및 대조군에 비해, 에스트라디올/국소 프로게스테론으로 처리된 난소절제된 랫트의 침샘에서 관찰된 프로게스테론 수준을 도시한다.

도 11C는 에스트라디올/피하 프로게스테론으로 처리된 랫트 및 대조군에 비해, 에스트라디올/국소 프로게스테론으로 처리된 난소절제된 랫트의 자궁에서 관찰된 프로게스테론 수준을 도시한다. 기하 평균은 도 11C의 데이터에 대해 플로팅된다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 발명의 상세한 설명

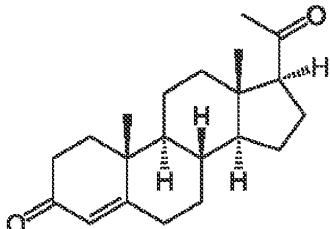
## I. 도입

피부에 크림의 도포 후 경피적으로 흡수되는 용해되거나 부분적으로 용해된 프로게스테론을 포함하는 경피 약학적 크림 조성물이 본원에 제공된다. 조성물은, 예컨대 피부 또는 질 조직 및 주위 영역을 통해, 국소적으로 흡수될 수 있고 그 치료적 효과를 나타낼 수 있다. 일반적으로, 본원에 기재된 약학적 조성물은 프로게스테론-결핍 여성 대상체에서 유용하다. 조성물은 또한 에스트로겐 결핍증의 치료와 함께 이용될 수 있다. 본원에 기재된 크림은 시험관내 침투 모델 (Franz 확산 세포)에서 탁월한 프로게스테론 용해성 및 높은 프로게스테론 풀러스를 나타낸다. 크림은 높은 용량과 관련된 부작용을 최소화할 수 있고, 피부 및 다른 조직에 국소적으로 도포된 프로게스테론의 증가된 생체이용률을 제공할 수 있다. 놀랍게도, 본원에 기재된 조성물은 다른 투여 방식 (예컨대, 피하 투여를 통해)에 비해 낮은 수준의 프로게스테론 대사를 지닌 프로게스테론을 투여하는데 이용될 수 있다.

## II. 정의

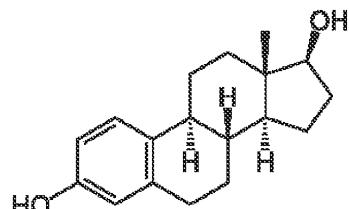
[0016] 본원에서 사용되는 용어 "약학적 조성물"은 활성 약학적 성분 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제의 혼합물을 의미한다. 본원에 기재된 약학적 조성물은, 임의로 에스트라디올과 함께, 프로게스테론을 활성 약학적 성분으로 함유한다.

[0017] 본원에서 사용되는 용어 "프로게스테론"은 프레근-4-엔-3,20-디온을 의미한다. 프로게스테론은 상호교환적으로 P4로도 불리며 인체에서 내생적으로 발견된다. 본원에서 사용되는 프로게스테론은 하기 구조를 갖는 인체에서 발견되는 프로게스테론의 생체-동일 또는 체내-동일 형태를 의미한다:



[0018]

[0019] 본원에서 사용되는 용어 "에스트라디올"은  $(17\beta)$ -에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17-디올을 의미한다. 에스트라디올은 상호교환적으로  $17\beta$ -에스트라디올, 오에스트라디올, 또는 E2로도 불리며 인체에서 내생적으로 발견된다. 본원에서 사용되는 에스트라디올은 하기 구조를 갖는 인체에서 발견되는 에스트라디올의 생체-동일 또는 체내-동일 형태를 의미한다:



[0020]

[0021] 본 발명의 목적을 위해, 에스트라디올의 무수 형태 또는 헤미하이드레이트 형태는 널리 공지되고 이해된 기술에 따라 물 또는 물 부족을 고려하여 서로 대체될 수 있다.

[0022] 본원에서 사용되는 용어 "용해제"는 프로게스테론 또는 에스트라디올을 용해시키거나 부분적으로 용해시키는 작용제 또는 작용제의 조합물을 의미한다. 예를 들어 및 비제한적으로, 적합한 용해제는 중쇄 오일을 포함한다. 하나 이상의 활성 약학적 성분, 예컨대 프로게스테론 또는 에스트라디올을 바람직한 정도로 가용화 또는 용해시키는 다른 용매 및 공-용매가 또한 용해제의 일부로서 포함될 수 있다. 본원에 기재된 제형에 사용하기 적합한 용해제는 약학적 등급 용해제 (예컨대, 약학적 등급 중쇄 오일)를 함유할 수 있다. 용해제(들) 또는 생성된 제형의 특성 또는 성능을 향상시키기 위해 다른 부형제 또는 성분이 용해제(들)에 첨가되거나 이와 혼합될 수 있음이 당업자에게 이해될 것이다. 그러한 부형제의 예는 비제한적으로 계면활성제, 애멸전화제, 중점제, 착색제 등을 포함한다.

- [0023] 본원에서 사용되는 용어 "중쇄"는 지방산 함유 분자의 지방족 사슬 길이를 의미한다. "중쇄"는 구체적으로 6 (C6) 내지 14 (C14) 탄소 원자를 갖는 지방산 지방족 테일 또는 탄소 사슬을 함유하는 지방산, 지방산 에스테르, 또는 지방산 유도체를 의미한다.
- [0024] 용어 "중쇄 지방산" 및 "중쇄 지방산 유도체"는 본원에 기재된 범위를 포함하는, 6 내지 14개 탄소를 갖는 지방족 테일 (즉, 탄소 사슬)을 지닌 지방산 또는 지방산 유도체를 의미한다. 지방산은 적어도 하나의 말단 탄소 원자가 카르복실산 작용기에 존재하는, 분자되지 않은 지방족 탄소 사슬로 구성된다. 지방산 유도체는, 예를 들어, 비제한적으로 지방산으로부터 유래된 성분을 포함하는 모노-, 디-, 및 트리-글리세라이드를 포함하는 지방산 에스테르 및 지방산 함유 분자, 뿐만 아니라 에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르를 포함한다. 하나를 초과하는 지방산 에스테르가 백본, 예컨대 글리세롤 백본, 프로필렌 글리콜 백본, 폴리에틸렌 글리콜 백본 등에 존재할 때, 지방산 에스테르는 동일하거나 상이할 수 있음이 당업자에게 이해될 것이다. 예를 들어, 트리글리세라이드에서, 3개 모두의 지방산 에스테르는 동일할 수 있거나, 지방산 에스테르 중 2개는 동일하고 하나는 상이할 수 있거나, 3개 모두의 지방산 에스테르는 상이할 수 있다. 디글리세라이드에서, 2개의 지방산 에스테르는 동일하거나 상이할 수 있다. 지방산 에스테르가 동일하거나 상이한 것과 무관하게, 실질적으로 또는 대부분 모든 지방산 에스테르는 중쇄일 것이다. 당업자는 지방족 테일이 포화되거나 불포화될 수 있음을 이해할 것이다 (탄소 원자 사이에 하나 이상의 이중 결합 지님). 일부 구체예에서, 지방족 테일은 포화되며 (즉, 탄소 원자 사이에 이중 결합 지니지 않음); 예는 비제한적으로 카프로산, 카프릴산, 카프르산, 라우르산, 미리스트산, 및 이들의 유도체를 포함한다. 중쇄 지방산 또는 중쇄 지방산 유도체는 C6-C14, C6-C12, C8-C14, C8-C12, C6-C10, C8-C10, 또는 기타인 것들을 포함하는, 6-14개 탄소 원자를 갖는 지방족 탄소 사슬을 갖는 것들을 포함한다.
- [0025] 본원에서 사용되는 용어 "오일"은 본원에 기재된 마이크로화된 프로게스테론 또는 에스트라디올을 포함하는, 임의의 적합한 양의 프로게스테론 또는 에스트라디올, 출발 물질, 또는 전구체를 혼탁시키거나 용해시킬 수 있는 땅콩유를 제외한 임의의 약학적으로 허용되는 오일을 의미한다.
- [0026] 본원에서 사용되는 용어 "중쇄 오일"은 오일의 지방산 분획의 조성이 실질적으로 중쇄 (즉, C6 내지 C14) 지방산이고, 즉, 오일의 지방산의 조성 프로파일이 실질적으로 중쇄인 오일을 의미한다. 오일의 지방 분획의 지방산은 유리 지방산 또는 지방산 에스테르로서 존재할 수 있다. 본원에서 사용되는 "실질적으로"는 오일의 지방산 분획의 20% 내지 100% (상한 및 하한 포함)가 중쇄 지방산, 즉, 6 내지 14개 탄소 원자를 갖는 지방족 탄소 사슬을 갖는 지방산으로 구성됨을 의미한다. 일부 구체예에서, 오일의 지방산 분획의 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 또는 약 95%는 중쇄 지방산으로 구성된다. 본원에서 사용되는 "대부분"은 오일의 지방산 분획의 50% 또는 50% 초과가 중쇄 지방산, 즉, 6 내지 14개 탄소 원자를 갖는 지방족 탄소 사슬을 갖는 지방산으로 구성됨을 의미한다. 당업자는 "알킬 함량" 또는 "알킬 분포"가 주어진 오일의 특성을 나타내는 용어 "지방산 분획"을 대신하여 사용될 수 있고, 이들 용어가 본원에서 상호교환적으로 이용됨을 용이하게 이해할 것이다. 이와 같이, 본원에 기재된 제형에 사용하기 적합한 중쇄 오일은 오일의 지방산 분획이 실질적으로 (또는 대부분) 중쇄 지방산인 중쇄 오일, 또는 오일의 알킬 함량 또는 알킬 분포가 실질적으로 (또는 대부분) 중쇄 알킬 (C6-C14 알킬)인 중쇄 오일을 포함한다. 본원에 기재된 제형에 사용하기 적합한 중쇄 오일은 약학적 등급임이 당업자에게 이해될 것이다. 중쇄 오일의 예는, 예를 들어 및 비제한적으로, 중쇄 지방산, 글리세롤(예컨대, 예를 들어, 모노-, 디- 및 트리글리세라이드)의 중쇄 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜의 중쇄 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜의 중쇄 지방산 유도체, 및 이의 조합물을 포함한다. 본원에 기재된 제형에 사용된 중쇄 오일은 하나를 초과하는 중쇄 오일의 혼합물을 수 있음이 당업자에게 이해될 것이다. 중쇄 오일의 혼합물의 지방산 분획의 20% 내지 100% (상한 및 하한 포함)가 중쇄 지방산, 즉, 6 내지 14개 탄소 원자를 갖는 지방족 탄소 사슬을 갖는 지방산으로 구성된 경우 중쇄 오일의 임의의 혼합물이 이용될 수 있다. 예로서 및 비제한적으로, 중쇄 오일은 MIGLYOL 812 (카프릴/카프르 트리글리세라이드) 및 MIGLYOL 840 (프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트)의 혼합물, CAPMUL MCM (카프릴/카프르 트리글리세라이드) 및 MIGLYOL 812 (카프릴/카프르 트리글리세라이드)의 혼합물, MIGLYOL 812, MIGLYOL 840 및 Capmul MCM의 혼합물 등일 수 있다.
- [0027] 본원에서 사용되는 용어 "중쇄 트리글리세라이드"는 각각의 글리세롤 하이드록실기가 본원에 기재된 중쇄 지방산으로 에스테르화된 글리세롤 (즉, 프로판-1,2,3-트리올) 백본을 갖는 화합물을 의미한다. 중쇄 트리글리세라이드의 예는 비제한적으로 카프로 트리글리세라이드, 카프릴 트리글리세라이드, 카프르 트리글리세라이드, 및 라우르 트리글리세라이드를 포함한다. 중쇄 트리글리세라이드는 글리세롤 백본에 2 또는 3개의 상이한 중쇄 지방산 에스테르를 갖는 혼합된 트리글리세라이드일 수 있다.

- [0028] 본원에서 사용되는 용어 "d-리모넨"은 (+)-4-이소프로페닐-1-메틸사이클로헥세 및 (+)-p-멘타-1,8-디엔을 포함하는 동의어로도 알려진 (4R)-1-메틸-4-(1-메틸에테닐)-사이클로헥센을 의미한다.
- [0029] 본원에서 사용되는 용어 "디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르"는 TRANSCUTOL®, CARBITOL™, 및 3,6-디옥사-1-옥탄올을 포함하는 동의어로도 알려진 2-(2-에톡시에톡시)에탄올, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 의미한다.
- [0030] 본원에서 사용되는 용어 "프로필렌 글리콜 모노라우레이트"는 1,2-프로판디올 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노도데카노에이트, EMALEX PGML, RIKEMAL PL 100, 및 LAURO글리콜™ 90을 포함하는 동의어로도 알려진 1,2-프로판 디올을 갖는 도데칸산의 모노에스테르를 의미한다.
- [0031] 본원에서 사용되는 용어 "스테아레이트"는 스테아르산, 즉, 옥타데칸산, 및 이의 에스테르를 의미한다. 스테아레이트는 비제한적으로 글리세롤 모노스테아레이트, 소듐 1-메틸 9-(설포옥시)스테아레이트, 펜타에리트리톨 모노스테아레이트, PEG-10 스테아레이트, PEG-14 스테아레이트, PEG-40 스테아레이트, PEG-2 스테아레이트, PEG-3 스테아레이트, PEG-4 스테아레이트, PEG-150 스테아레이트, PEG-6 스테아레이트, PEG-8 스테아레이트, PEG-8 스테아레이트, PEG-75 스테아레이트, PEG-75 디스테아레이트, PEG-3 디스테아레이트, PEG-6 디스테아레이트, PEG-8 디스테아레이트, PEG-2 디스테아레이트, PEG-4 디스테아레이트, PEG-12 디스테아레이트, PEG-20 디스테아레이트, PEG-32 디스테아레이트 등, 뿐만 아니라 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. "스테아레이트 혼합물"은 본원에 언급된 임의의 스테아레이트 중 2개 이상을 함유한다. 시판되는 스테아레이트 혼합물의 예는 GELOT™ 64를 포함한다.
- [0032] 본원에서 사용되는 용어 "세틸 알콜"은 팔미토일 알콜 및 n-헥사데실 알콜을 포함하는 동의어로도 알려진 1-헥사데칸올을 의미한다. 세틸 알콜 유도체는 비제한적으로 세테쓰-2, 세테쓰-4, 세테쓰-20, 세테쓰-8-포스페이트, PEG-13 세틸 에테르 카르복실산 등을 포함하는 세틸 알콜의 에틸렌 글리콜 및 폴리(에틸렌 글리콜) 에테르, 뿐만 아니라 이의 약학적 염을 포함한다. "세틸 알콜 혼합물"은 본원에 기재된 세틸 알콜 및 하나 이상의 세틸 알콜 유도체를 함유한다. 대안적으로, 세틸 알콜 혼합물은 본원에 기재된 2개 이상의 세틸 알콜 유도체를 함유한다. "세틸 알콜 혼합물"은 또한 스테아릴 알콜 (즉, 1-옥타데칸올)의 유도체, 예컨대 스테아릴 알콜의 에틸렌 글리콜 또는 폴리(에틸렌 글리콜) 에테르 (예컨대, 스테아레쓰-3, 스테아레쓰-20 등)를 함유할 수 있다. 시판되는 세틸 알콜 혼합물의 예는 EMULCIRE™ 61을 포함한다.
- [0033] 본원에서 사용되는 용어 "카르보머"는 가교되거나 비가교된 폴리(아크릴산) 폴리머 또는 코-폴리머를 의미한다. 카르보머의 예는 비제한적으로 카르보폴 제품, 예컨대 카르보폴® 934, 카르보폴® 940, 카르보폴® 941, 카르보폴® 980, 카르보폴® 981, 카르보폴® 1342, 및 카르보폴® 1382를 포함한다.
- [0034] 본원에서 사용되는 용어 "레시틴"은 식물 또는 동물 조직으로부터 얻은 임의의 지질 추출물을 의미한다. 예를 들어, 대두, 달걀, 및 기타 공급원으로부터 레시틴 제조물이 수득될 수 있다. 레시틴은 전형적으로 인지질, 당지질, 스팽고지질, 및 중성 지질을 포함하는 다수의 성분을 함유한다. 포스파티딜콜린 (예컨대, 디스테아로일-sn-포스파티딜콜린)은 전형적으로 가장 많은 레시틴 제조물의 대부분을 차지한다. 레시틴은, 예컨대 수소화를 통해 화학적으로 변형될 수 있다.
- [0035] 본원에서 사용되는 용어 "프로필렌 글리콜"은 이소프로필렌 글리콜 및 메틸에틸 글리콜을 포함하는 동의어로도 공지된 1,2-프로판디올을 의미한다.
- [0036] 본원에서 사용되는 용어 "메틸 파라벤"은 메타벤, 메틸 부테스, 및 메틸 p-하이드록시벤조에이트를 포함하는 동의어로도 공지된 4-하이드록시벤조산 메틸 에스테르를 의미한다.
- [0037] 본원에서 사용되는 용어 "프로필 파라벤"은 프로타벤, 프로필 부테스, 및 프로필 p-하이드록시벤조에이트를 포함하는 동의어로도 공지된 4-하이드록시벤조산 프로필 에스테르를 의미한다.
- [0038] 본원에서 사용되는 용어 "시트르산"은 2-하이드록시-1,2,3-프로판트리카르복실산 및 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 의미한다. 당업자는 본원에 기재된 조성물에 시트르산 대신 다른 약학적으로 허용되는 산이 이용될 수 있음을 이해할 것이다.
- [0039] 본원에서 사용되는 용어 "소듐 포스페이트"는 소듐 양이온 (즉,  $\text{Na}^+$ ) 및 포스페이트 음이온 (즉,  $\text{PO}_4^{3-}$ )을 함유하는 염을 의미한다. 모노소듐 포스페이트 (디하이드레이트), 디소듐 포스페이트 (무수) 등을 포함하는 다수의 소듐 포스페이트 염 및 수화물이 본원에 기재된 조성물에 이용될 수 있다. 당업자는 본원에 기재된 조성물에 소듐 포스페이트 대신 다른 약학적으로 허용되는 염기가 이용될 수 있음을 이해할 것이다.

- [0040] 본원에서 사용되는 용어 "국소 투여"는 대상체의 피부 또는 다른 조직을 조성물과 접촉시킴에 의한 본원에 기재된 조성물의 투여를 의미한다. 조성물의 국소 투여는 또한 피부 또는 조직에서 조성물을 제거하는 것을 포함할 수 있다.
- [0041] 본원에서 사용되는 용어 "경피 약학적 조성물"은 국소 투여시 대상체의 피부 또는 다른 조직을 통해 전달되는 활성 약학적 성분을 함유하는 조성물을 의미한다.
- [0042] 본원에서 사용되는 용어 "치료" 및 "치료하는"은 감소; 완화; 증상을 감소시키거나 증상, 손상, 병리학 또는 병태를 환자가 더 잘 견딜 수 있게 하는 것; 증상 또는 병태의 빈도 또는 기간의 감소; 또는, 일부 경우에, 증상의 개시를 예방하는 것과 같은 임의의 객관적 또는 주관적 파라미터를 포함하는, 손상, 병리학, 병태, 또는 증상 (예컨대, 동통)의 전체 또는 부분 치료 또는 개선을 의미한다. 증상의 치료 또는 개선은 임의의 객관적 또는 주관적 파라미터 (예컨대, 신체 검사의 결과 포함)에 기반할 수 있다.
- [0043] 본원에서 사용되는 용어 "크림"은 피부 또는 다른 조직에 외부 도포하기 위해 의도된 연질, 반고체, 약학적 및 미용적으로 허용되는 제조물을 의미한다. 크림은 전형적으로 유중수 에멀젼으로서 또는 수중유 에멀젼으로서 제형화된 수성 기재를 포함한다.
- [0044] 본원에서 사용되는 용어 "대상체"는 비체한적으로 영장류 (인간 및 비-인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 뱃트, 마우스 등을 포함하는 포유동물과 같은 동물을 의미한다. 다양한 구체예에서, 대상체는 인간, 예컨대 자궁을 가진 여자이다.
- [0045] 본원에서 사용되는 용어 "호르몬 결핍증"은 대상체에서 하나 이상의 호르몬의 낮은 수준을 의미한다. 정상 호르몬 수준은 대상체마다 다를 것이고 공지된 방법을 통해 결정될 수 있다. 낮은 호르몬 수준은 비체한적으로 피로, 불규칙 출혈, 성욕 저하, 및 우울증을 포함하는 증상과 관련되거나 관련되지 않을 수 있다. 호르몬 결핍증과 관련된 병태는 자궁내막 과형성; 자궁내막증; 속발성 무월경; 대상체의 자궁경부가 짧을 때 조기 출산; 예를 들어, 혈관운동 증상 (예컨대, 안면 홍조 및 식은땀)을 포함하는 폐경-관련 증상; 예를 들어 및 비체한적으로 혈관운동 증상, 수면 장애, 기분 변화, 및 외음부-질 위축을 포함하는 에스트로겐 결핍증과 관련된 증상과 관련하여; 및 골다공증 및 보충적 프로게스테론 또는 에스트로겐으로 치료되는 다른 비-폐경기 질병 상태 또는 병태를 포함한다.
- [0046] 본원에서 사용되는 용어 "마이크론화된 프로게스테론" 및 "마이크론화된 에스트라디올"은 1  $\mu\text{m}$  미만 (예컨대, 500  $\mu\text{m}$  미만 또는 100  $\mu\text{m}$  미만)의 평균 입자 크기를 갖는 결정질 프로게스테론 또는 에스트라디올을 의미한다. 일부 구체예에서, 마이크론화된 에스트라디올 또는 마이크론화된 프로게스테론은 약 15 마이크론 ( $\mu\text{m}$ ) 미만의 X50 입자 크기 값 또는 약 25 마이크론 미만의 X90 입자 크기 값을 갖는다. 일부 구체예에서, 마이크론화된 프로게스테론 또는 에스트라디올은 5 마이크론 미만의 X90 입자 크기를 갖는다. 용어 "X50"은 샘플 중 입자의 절반 (50%)이 주어진 수보다 직경이 더 작음을 의미한다. 예를 들어, 5 마이크론의 X50을 갖는 마이크론화된 프로게스테론은, 마이크론화된 프로게스테론의 주어진 샘플에 대해, 입자의 절반이 5 마이크론 미만의 직경을 지님을 의미한다. 유사하게, 용어 "X90"은 샘플 중 입자의 90 퍼센트 (90%)가 주어진 수보다 직경이 더 작음을 의미한다.
- [0047] 수치를 수식하기 위해 본원에서 사용되는 용어 "약"은 그 명시적인 값을 둘러싼 가까운 범위를 나타낸다. "X"가 수치인 경우, "약 X"는 0.9X 내지 1.1X의 값 또는 0.95X 내지 1.05X의 값을 나타낼 것이다. "약 X"에 대한 임의의 언급은 구체적으로 적어도 값 X, 0.95X, 0.96X, 0.97X, 0.98X, 0.99X, 1.01X, 1.02X, 1.03X, 1.04X, 및 1.05X를 나타낸다. 따라서, "약 X"는, 예컨대 "0.98X"의 청구 한계에 대한 서면 기재 증거를 교시하고 제공하기 위한 것이다.
- [0048] 본원에서 사용되는 용어 "또는"은 논리적 이접성(disjunction)으로 정의되는 것으로 이해되며 (즉, 및/또는), 용어 "어느 하나", "이 아닌 한", "대안적으로" 및 유사한 효과의 단어와 함께 그와 같이 명시적으로 표시되지 않는 한 배타적인 이접성을 나타내지 않을 것이다.
- [0049] **III. 경피 약학적 조성물**
- [0050] 본원에 기재된 약학적 조성물은 프로게스테론을 용해시키거나 부분적으로 용해시키고 이의 경피 흡수를 촉진시키는 물질과 함께 프로게스테론을 함유한다. 조성물은 프로게스테론과 조합된 에스트라디올을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 프로게스테론, 중쇄 오일을 함유하는 용해제, 및 침투 촉진제를 포함하는 경피 약학적 조성물이 제공되고, 여기서 약학적 조성물은 국소 투여용 크림으로서 제형화된다. 관련 구체예에서, 프로게스테

론, 중쇄 오일, 및 프로필렌 글리콜; 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르; 및 글리콜 에테르로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 구성원을 함유하는 경피 약학적 조성물이 제공되고; 여기서 약학적 조성물은 국소 투여용 크림으로서 제형화된다. 일부 구체예에서, 조성물은 테르펜을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 테르펜은 d-리모넨이다.

[0051] 관련 양태에서, 프로게스테론, 중쇄 오일, 및 테르펜 침투 촉진제를 함유하는 경피 약학적 조성물이 제공되고, 여기서 약학적 조성물은 국소 투여용 크림으로서 제형화된다. 다양한 구체예는 프로게스테론, 중쇄 오일, 및 d-리모넨을 함유하는 경피 약학적 조성물을 제공하고, 여기서 약학적 조성물은 국소 투여용 크림으로서 제형화된다.

[0052] 본원에 기재된 경피 약학적 조성물은 호르몬 결핍증을 치료하기에 적합한 임의의 양의 프로게스테론을 함유할 수 있다. 특정 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 주어진 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 1.5% (w/w) 내지 약 3.5% (w/w)의 프로게스테론을 함유한다. 조성물은, 예를 들어, 약 1.8% (w/w) 내지 약 3.2% (w/w), 또는 약 2.1% (w/w) 내지 약 2.9% (w/w), 또는 약 2.4% (w/w) 내지 약 2.7% (w/w), 또는 약 1.5% (w/w) 내지 약 2% (w/w), 또는 약 2% (w/w) 내지 약 2.5% (w/w), 또는 약 2.5% (w/w) 내지 약 3% (w/w), 또는 약 3% (w/w) 내지 약 3.5% (w/w)의 프로게스테론을 함유할 수 있다. 조성물은 약 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 또는 3.0% (w/w)의 프로게스테론을 함유할 수 있다. 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 1.5% (w/w) 내지 약 3.5% (w/w) 범위의 양의 프로게스테론을 포함한다. 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 2% (w/w) 내지 약 3% (w/w) 범위의 양의 프로게스테론을 포함한다. 본원에 기재된 조성물은 또한 1.5% (w/w) 미만 및 3% (w/w) 초과 농도의 프로게스테론을 함유할 수 있다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 0.1 mg 내지 약 200 mg 범위의 프로게스테론의 1일 용량을 제공하기에 충분한 양으로 프로게스테론을 함유한다.

[0053] 본원에 기재된 경피 약학적 조성물은 호르몬 결핍증을 치료하기에 적합한 임의의 양의 에스트라디올을 함유할 수 있다. 특정 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 주어진 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 0.001% (w/w) 내지 약 0.5% (w/w)의 에스트라디올을 함유한다. 관련 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 주어진 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 0.005% (w/w)의 에스트라디올, 또는 약 0.05% (w/w)의 에스트라디올을 함유한다. 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 예를 들어, 약 0.001% (w/w) 내지 약 0.002% (w/w)의 에스트라디올, 또는 약 0.002% (w/w) 내지 약 0.005% (w/w)의 에스트라디올, 또는 약 0.005% (w/w) 내지 약 0.01% (w/w)의 에스트라디올, 또는 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.02% (w/w)의 에스트라디올, 또는 약 0.02% (w/w) 내지 약 0.05% (w/w)의 에스트라디올, 또는 약 0.05% (w/w) 내지 약 0.1% (w/w)의 에스트라디올, 또는 약 0.1% (w/w) 내지 약 0.2% (w/w)의 에스트라디올, 또는 약 0.2% (w/w) 내지 약 0.5% (w/w)의 에스트라디올, 또는 약 0.002% (w/w) 내지 약 0.2% (w/w)의 에스트라디올, 또는 약 0.005% (w/w) 내지 약 0.1% (w/w)의 에스트라디올, 또는 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.05% (w/w)의 에스트라디올을 함유할 수 있다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 0.5 mg 내지 약 1.0 mg 범위의 에스트라디올의 1일 용량을 제공하기에 충분한 양으로 에스트라디올을 함유한다.

[0054] 본원에 기재된 약학적 조성물은 용해된 프로게스테론 또는 부분적으로 용해된 프로게스테론을 포함할 수 있고, 여기서 프로게스테론 또는 이의 일부는 가용화되거나 용해된다. 일부 구체예에서, 프로게스테론은 "부분적으로 용해되고" 프로게스테론의 일부는 조성물에서 가용화되거나 용해되고 프로게스테론의 일부는 조성물에 혼탁된다 (즉, 일부는 마이크로화된 채로 있다). 부분적으로 용해된 프로게스테론은 약 1% 용해된, 약 5% 용해된, 약 10% 용해된, 약 15% 용해된, 약 20% 용해된, 약 25% 용해된, 약 30% 용해된, 약 35% 용해된, 약 40% 용해된, 약 45% 용해된, 약 50% 용해된, 약 55% 용해된, 약 60% 용해된, 약 65% 용해된, 약 70% 용해된, 약 75% 용해된, 약 80% 용해된, 약 85% 용해된, 약 90% 용해된, 또는 약 95% 용해된 프로게스테론을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 프로게스테론은 "완전히 용해되고" 프로게스테론의 전부 또는 거의 전부는 가용화되거나 용해된다. 완전히 용해된 프로게스테론은 약 96% 용해된, 약 97% 용해된, 약 98% 용해된, 약 99% 용해된, 또는 약 100% 용해된 프로게스테론을 포함할 수 있다.

[0055] 본원에 기재된 조성물은 용해된 에스트라디올을 포함할 수 있고, 여기서 에스트라디올 또는 이의 일부는 가용화되거나 용해된다. 용해된 에스트라디올은 약 1% 용해된, 약 5% 용해된, 약 10% 용해된, 약 15% 용해된, 약 20% 용해된, 약 25% 용해된, 약 30% 용해된, 약 35% 용해된, 약 40% 용해된, 약 45% 용해된, 약 50% 용해된, 약 55% 용해된, 약 60% 용해된, 약 65% 용해된, 약 70% 용해된, 약 75% 용해된, 약 80% 용해된, 약 85% 용해된, 약 90% 용해된, 또는 약 95% 용해된 에스트라디올을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 에스트라디올은 "완전히 용해되고" 에스트라디올의 전부 또는 거의 전부는 가용화되거나 용해된다. 완전히 용해화된 에스트라디올은 약

96% 용해된, 약 97% 용해된, 약 98% 용해된, 약 99% 용해된 또는 약 100% 용해된 에스트라디올을 포함할 수 있다.

[0056] 일부 구체예에서, 프로게스테론 및 에스트라디올 중 하나 또는 둘 모두는 상기 기재된 대로 용해된다. 일부 구체예에서, 어느 하나의 에스트라디올, 프로게스테론, 또는 둘 모두는 상기 기재된 대로 완전히 용해된다.

[0057] 다양한 구체예에서, 본원에 기재된 프로게스테론 및 에스트라디올 조성물은 용해제와의 블렌딩을 통해 제조된다. 특정 구체예에서, 용해제는 약학적으로 허용되는 오일을 함유한다. 일부 구체예에서, 용해제는 중쇄 오일을 포함한다. 일부 구체예에서, 용해제는 C6-C14 중쇄로 실질적으로 구성된 중쇄 오일을 함유하고, 예컨대, 오일에 존재하는 지방산 에스테르의 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90%는 C6-C14이다. 일부 구체예에서, 용해제는 C6-C12 중쇄 지방산 에스테르로 실질적으로 구성된 중쇄 오일을 함유하고, 예컨대, 오일에 존재하는 사슬의 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90%는 C6-C12이다. 일부 구체예에서, 오일은 적어도 하나의 중쇄 모노-, 디-, 또는 트리글리세라이드, 또는 이의 유도체, 또는 이의 조합물을 포함한다. 일부 구체예에서, 중쇄 오일은 적어도 하나의 중쇄 지방산 프로필렌 글리콜 모노에스테르 또는 디에스테르; 또는 적어도 하나의 중쇄 지방산 폴리에틸렌 글리콜 에스테르; 또는 적어도 하나의 중쇄 지방산 글리세라이드 모노에스테르, 디에스테르, 또는 트리에스테르를 포함한다. 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 또는 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르는 비제한적으로 카프로산 (C6), 에난트산 (C7), 카프릴산 (C8), 펠라르곤산 (C9), 카프르산 (C10), 운데실산 (C11), 라우르산 (C12), 트리데실산(C13), 또는 미리스트산 (C14)의 에스테르, 뿐만 아니라 이의 조합물을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, C6-C14 오일은 불포화된다. 일부 구체예에서, 용해제는 땅콩유를 함유하지 않는다.

[0058] 일부 구체예에서, 용해제는 하나 이상의 모노-, 디-, 또는 트리글리세라이드 또는 이의 조합물을 갖는 중쇄 오일을 포함한다. 예시적인 글리세라이드는 카프릴/카프르 트리글리세라이드인 MIGLYOLS®을 포함한다 (SASOL Germany GMBH, Hamburg). MIGLYOLS는 MIGLYOL 810 (카프릴/카프르 트리글리세라이드), MIGLYOL 812 (카프릴/카프르 트리글리세라이드), MIGLYOL 816 (카프릴/카프르 트리글리세라이드), 및 MIGLYOL 829 (카프릴/카프르/석신 트리글리세라이드)를 포함한다. 용해제는 또한, 예를 들어: 카프로/카프릴/카프르/라우르 트리글리세라이드; 카프릴/카프르/리놀레 트리글리세라이드; 및 카프릴/카프르/석신 트리글리세라이드를 포함하는 다른 카프릴/카프르 트리글리세라이드를 포함할 수 있다. 예시적인 카프릴/카프르 모노-, 디-, 또는 트리글리세라이드는 비제한적으로 CAPMUL MCM, CAPMUL MCM C10, CAPMUL MCM C8, CAPMUL MCM C8 EP, 및 CAPMUL 708 G (CAPMUL® 브랜드는 ABITEC, Columbus, Ohio의 소유이다)를 포함한다. 분획화된 식물성 지방산의 다른 모노-, 디-, 및 트리글리세라이드, 및 이의 조합물 또는 유도체가 본원에 기재된 조성물에 사용될 수 있다. 예를 들어, 용해제는 포화된 코코넛 및 팜핵유의 1,2,3-프로판트리올 (글리세롤, 글리세린, 글리세린) 에스테르 및 이의 유도체일 수 있다.

[0059] 일부 구체예에서, 시판되는 지방산 글리세롤 및 글리콜 에스테르는 천연 오일로부터 제조되므로 주로 용해제를 구성하고 특성화하는 지방산 에스테르 이외의 성분을 포함할 수 있다. 그러한 다른 성분은, 예컨대, 다른 지방산 모노-, 디-, 및 트리글리세라이드, 지방산 모노- 및 디에스테르 에틸렌 또는 프로필렌 글리콜, 유리 글리세롤 또는 글리콜, 또는 유리 지방산일 수 있다. 예를 들어, ABITEC에 의한 CAPMUL MCM C8에 대한 기술적 데이터 시트는 중쇄 지방산 (주로 카프릴)의 모노- 및 디글리세라이드로 구성된 CAPMUL MCM C8을 기재하고 ≤ 1% C6, ≥ 95% C8, ≤ 5% C10, 및 ≤ 1.5% C12 및 그 초과의 알킬 함량을 기재한다. 추가 예로서, MIGLYOL 812는 65-80% 카프릴(C8)산 및 20-35% 카프르(C10)산을 지닌 지방산 조성을 갖는 카프릴/카프르 트리글리세라이드로서 기재된다. 그러나, 이것은 또한 소량의 다른 지방산, 예컨대, 최대 약 2%의 카프로(C6)산 및 라우르(C12)산, 및 최대 약 1%의 미리스트(C14)산을 함유할 수 있다.

[0060] 임의의 적합한 양의 중쇄 오일이 본원에 기재된 조성물에 사용될 수 있다. 일반적으로, 경피 약학적 조성물은 약 10% (w/w) 내지 약 30% (w/w)를 함유한다. 조성물은, 예를 들어, 약 14% (w/w) 내지 약 26% (w/w) 중쇄 오일, 또는 약 18% (w/w) 내지 약 22% (w/w) 중쇄 오일, 또는 약 10% (w/w) 내지 약 25% (w/w) 중쇄 오일, 또는 약 10% (w/w) 내지 약 20% (w/w) 중쇄 오일, 또는 약 10% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 중쇄 오일, 또는 약 15% (w/w) 내지 약 20% (w/w) 중쇄 오일, 또는 약 20% (w/w) 내지 약 25% (w/w) 중쇄 오일, 또는 약 25% (w/w) 내지 약 30% (w/w) 중쇄 오일을 함유할 수 있다. 조성물은 약 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30% (w/w)의 중쇄 오일을 함유할 수 있다. 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 10% (w/w) 내지 약 30% (w/w) 범위의 양의 중쇄 오일을 포함한다. 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 15% (w/w) 내지 약 25% (w/w) 범위의 양의 중쇄 오일을 포함한다.

- [0061] 일부 구체예에서, 중쇄 오일은 중쇄 트리글리세라이드의 혼합물을 포함한다. 일부 구체예에서, 중쇄 오일의 혼합물을 카프릴/카프로 트리글리세라이드를 함유한다. 중쇄 트리글리세라이드의 혼합물의 예는 MIGLYOL 812, MIGLYOL 840 등을 포함한다.
- [0062] 본원에 기재된 조성물은 용해제 외에 피부를 통한 호르몬의 경피 전달을 촉진시키는 하나 이상의 침투 촉진제를 일반적으로 함유한다. 적합한 침투 촉진제의 예는 비제한적으로 알킬 메틸 설폴사이드 (예컨대 디메틸 설폴사이드, 데실메틸 설폴사이드, 테트라데실메틸 설폴사이드 등); 피롤리돈 (예컨대 2-피롤리돈, N-메틸-2-피롤리돈, N-(2-하이드록시에틸)-피롤리돈 등); 라우로카프람; 아세톤; 디메틸 아세트아미드; 디메틸 포름아미드; 테트라하이드로푸르푸릴 알콜; 클로피브릭산 아미드; 혼사메틸렌 라우르아미드; 우레아; N,N-디에틸- $\alpha$ -톨루아미드; 프로필렌 글리콜; 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르; 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르; 및 글리콜 에테르를 포함한다.
- [0063] 프로필렌 및 폴리에틸렌 글리콜의 예시적인 지방산 에스테르는 비제한적으로 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트 (예컨대, CAPMUL PG-8 또는 CAPMUL PG-8 NF); 프로필렌 글리콜 모노카프레이트 (예컨대, CAPMUL PG-10); 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (예컨대, CAPMUL PG-12 EP/NF, LAUROGLYCOL 90); 프로필렌 글리콜 디카프릴레이트; 프로필렌 글리콜 디카프레이트; 프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/디카프레이트 (예컨대, MIGLYOL 840); 및 프로필렌 글리콜 디라우레이트 (예컨대, CAPMUL PG-2L EP/NF)를 포함한다. 예시적인 글리콜 에테르는 비제한적으로 2-이소프로포시에탄올, 에틸렌 글리콜 모노부틸 에테르, 및 디에틸렌 글리콜 모노에테르 (예컨대, 부톡시디글리콜; 디프로필렌 글리콜 메틸 에테르; 2-(2-에톡시에톡시)에탄올로도 언급되는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 및 TRANSCUTOL®, GATTEFOSSE SAS, Saint-Priest, France 등)을 포함한다.
- [0064] 특정 구체예에서, 본원에 기재된 조성물은 테르펜 또는 테르펜 유도체를 함유한다. 테르펜은 프로게스테론 및 에스트라디올의 용해성을 개선시켜, 조성물에서 결정의 형성을 방지할 수 있다. 테르펜은 또한 피부를 통한 호르몬의 경피 전달을 촉진하는 침투 촉진제로서 작용할 수 있다. 테르펜은 이소프렌 (즉,  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH})_3\text{CH}=\text{CH}_2$ )으로부터 유래된 탄소 골격을 갖는 -종종 생물학적 기원의- 탄화수소 화합물이다. 테르펜 백본의 탄소 원자는 하이드록실, 옥소, 및 카르복시기와 같은 산소 치환기를 지닐 수 있다. 테르펜은 비제한적으로  $\text{C}_5$  헤미테르펜,  $\text{C}_{10}$  모노테르펜,  $\text{C}_{15}$  세스퀴테르펜, 및  $\text{C}_{20}$  디테르펜을 포함한다. 특수한 테르펜의 예는 미르센, 오시멘, 리날룰, 네롤, 게라니올, 시트로넬올, 리모넨, 테르피넨, 펠란드렌, 시멘, 아스카디올, 폴레곤, 비사볼룰, 캄페 및 피넨을 포함한다. 특정 구체예에서, 테르펜은 d-리모넨 (즉, (4R)-1-메틸-4-(1-메틸에테닐)-사이클로헥센)이다.
- [0065] 프로필렌 글리콜, 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르, 글리콜 에테르, 및 이의 조합물은 대상체에서 표적화된 조직으로의 전달을 위한 프로게스테론 및 에스트라디올의 침투를 향상시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 조성물은 프로게스테론, 중쇄 오일, 및 프로필렌 글리콜을 함유한다. 일부 구체예에서, 조성물은 프로게스테론, 중쇄 오일, 프로필렌 글리콜, 및 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르를 함유한다. 일부 구체예에서, 조성물은 프로게스테론, 중쇄 오일, 및 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르를 함유한다. 일부 구체예에서, 조성물은 프로게스테론, 중쇄 오일, 프로필렌 글리콜, 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르, 및 글리콜 에테르를 함유한다. 일부 구체예에서, 조성물은 프로게스테론, 중쇄 오일, 및 글리콜 에테르를 함유한다. 일부 구체예에서, 조성물은 프로게스테론, 중쇄 오일, 프로필렌 글리콜, 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르, 및 글리콜 에테르를 함유한다. 그러한 구체예에서, 조성물은 또한 비제한적으로 세틸 알콜 혼합물, 스테아레이트 혼합물, 카르보머, 및 레시틴을 포함하는 추가적인 성분을 함유할 수 있다. 일부 그러한 구체예에서, 조성물은 또한 테르펜, 예컨대 d-리모넨을 포함할 수 있다.
- [0066] 일부 구체예에서, 프로필렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 및 이의 조합물은 본원에 기재된 조성물에서 침투 촉진제로서 이용된다. 일부 구체예에서, 조성물은 프로게스테론, 중쇄 오일, 및 프로필렌 글리콜을 함유한다. 일부 구체예에서, 조성물은 프로게스테론, 중쇄 오일, 프로필렌 글리콜, 및 프로필렌 글리콜 모노라우레이트를 함유한다. 일부 구체예에서, 조성물은 프로게스테론, 중쇄 오일, 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 함유한다. 일부 구체예에서, 조성물은 프로게스테론, 중쇄 오일, 및 프로필렌 글리콜 모노라우레이트를 함유한다. 일부 구체예에서, 조성물은 프로게스테론, 중쇄 오일, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 함유한다. 일부 구체예에서, 조성물은 프로게스테론, 중쇄 오일, 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 함유한다. 일부 구체예에서, 조성물은 프로게스테론, 중쇄 오일, 프로필렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 함유한다. 일부 그러한 구체예에서, 조성물은 또한 테르펜, 예컨대 d-리모넨을 포함할 수 있다.

- [0067] 임의의 적합한 양의 프로필렌 글리콜이 경피 조성물에 포함될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 약 1% (w/w) 내지 약 10% (w/w)의 프로필렌 글리콜, 또는 약 2% (w/w) 내지 약 9% (w/w)의 프로필렌 글리콜, 또는 약 3% (w/w) 내지 약 8% (w/w)의 프로필렌 글리콜, 또는 약 4% (w/w) 내지 약 7% (w/w)의 프로필렌 글리콜, 또는 약 5% (w/w) 내지 약 6% (w/w)의 프로필렌 글리콜을 함유할 수 있다. 조성물은 약 1% (w/w) 내지 약 5% (w/w)의 프로필렌 글리콜, 또는 약 2% (w/w) 내지 약 5% (w/w)의 프로필렌 글리콜, 또는 약 3% (w/w) 내지 약 4% (w/w)의 프로필렌 글리콜을 함유할 수 있다. 조성물은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 약 10% (w/w)의 프로필렌 글리콜을 함유할 수 있다.
- [0068] 임의의 적합한 양의 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르가 경피 조성물에 포함될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 약 1% (w/w) 내지 약 10% (w/w)의 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르, 또는 약 2% (w/w) 내지 약 9% (w/w)의 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르, 또는 약 3% (w/w) 내지 약 8% (w/w)의 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르, 또는 약 4% (w/w) 내지 약 7% (w/w)의 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르, 또는 약 5% (w/w) 내지 약 6% (w/w)의 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르를 함유할 수 있다. 조성물은 약 2% (w/w) 내지 약 7% (w/w)의 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르, 또는 약 3% (w/w) 내지 약 6% (w/w)의 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르를 함유할 수 있다. 조성물은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 약 10% (w/w) 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르를 함유할 수 있다. 일부 그러한 구체예에서, 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르는 프로필렌 글리콜 모노라우레이트이다.
- [0069] 임의의 적합한 양의 글리콜 에테르가 경피 조성물에 포함될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 약 1% (w/w) 내지 약 10% (w/w)의 글리콜 에테르, 또는 약 1% (w/w) 내지 약 5% (w/w)의 글리콜 에테르, 또는 약 2% (w/w) 내지 약 4% (w/w)의 글리콜 에테르를 함유할 수 있다. 조성물은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 약 10% (w/w)의 글리콜 에테르를 함유할 수 있다. 일부 그러한 구체예에서, 글리콜 에테르는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테리이다.
- [0070] 본원에 기재된 경피 약학적 조성물은 임의의 적합한 양의 테르펜, 예컨대 d-리모넨을 함유할 수 있다. 일반적으로, 조성물은 약 1% (w/w) 내지 약 12% (w/w)의 d-리모넨을 함유한다. 조성물은, 예를 들어, 약 2% (w/w) 내지 약 10% (w/w)의 d-리모넨, 또는 약 1% (w/w) 내지 약 4% (w/w)의 d-리모넨, 또는 약 4% (w/w) 내지 약 8% (w/w)의 d-리모넨, 또는 약 8% (w/w) 내지 약 12% (w/w)의 d-리모넨, 또는 약 1% (w/w) 내지 약 5% (w/w)의 d-리모넨, 또는 약 5% (w/w) 내지 약 10% (w/w)의 d-리모넨을 함유할 수 있다. 조성물은 약 2% (w/w) 내지 약 8% (w/w)의 d-리모넨, 또는 약 3% (w/w) 내지 약 7% (w/w)의 d-리모넨, 또는 약 4% (w/w) 내지 약 6% (w/w)의 d-리모넨을 함유할 수 있다. 조성물은 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 또는 12% (w/w)의 d-리모넨을 함유할 수 있다. 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 1% (w/w) 내지 약 12% (w/w) 범위의 양의 d-리모넨을 포함한다. 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 1.5% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 범위의 양의 d-리모넨을 포함한다.
- [0071] 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 1.5% (w/w) 내지 약 3.5% (w/w) 범위의 양의 프로게스테론; 및 약 10% (w/w) 내지 약 30% (w/w) 범위의 양의 중쇄 오일을 포함한다. 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 1.5% (w/w) 내지 약 3.5% (w/w) 범위의 양의 프로게스테론; 약 10% (w/w) 내지 약 30% (w/w) 범위의 양의 중쇄 오일; 및 약 1% (w/w) 내지 약 12% (w/w) 범위의 양의 d-리모넨을 포함한다.
- [0072] 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 2% (w/w) 내지 약 3% (w/w) 범위의 양의 프로게스테론; 및 약 15% (w/w) 내지 약 25% (w/w) 범위의 양의 중쇄 오일을 포함한다. 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 2% (w/w) 내지 약 3% (w/w) 범위의 양의 프로게스테론; 약 15% (w/w) 내지 약 25% (w/w) 범위의 양의 중쇄 오일; 및 약 1.5% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 범위의 양의 d-리모넨을 포함한다.
- [0073] 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 2.5% (w/w)의 양의 프로게스테론 및 약 15% (w/w)의 양의 중쇄 오일을 포함한다. 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 2.5% (w/w)의 양의 프로게스테론; 약 15% (w/w)의 양의 중쇄 오일; 및 약 5% (w/w)의 양의 d-리모넨을 포함한다.
- [0074] 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 에스트라디올을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 0.001% (w/w) 내지 약 0.5% (w/w) 범위의 양의 에스트라디올을 포함한다. 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.1% (w/w) 범위의 양의 에스트라디올을 포함한다. 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 0.005% (w/w)의 양의 에스트라디올을 포함한다. 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 0.05% (w/w)의 양의 에스트라디올을 포함한다.

- [0075] 본원에 기재된 조성물은 각각의 전문이 본원에 참조로서 포함되는 미국 특허 5,453,279호; 6,056,972호; 6,238,284호; 및 7,404,965호에 기재된 것들을 비제한적으로 포함하는, 공지된 경피 호르몬 조성물에 사용되는 임의의 부형제를 추가로 함유할 수 있다. 일부 구체예에서, 조성물은 또한 비제한적으로 세틸 알콜 혼합물, 스테아레이트 혼합물, 카르보머, 및 레시틴을 포함하는 추가적인 성분을 함유할 수 있다. 조성물은 또한 비제한적으로 본원에 기재된 비이온성 또는 이온성 계면활성제, 에멀젼화제, 착색제, 보존제, 항산화제 등을 포함하는 추가적인 성분 및 부형제를 함유할 수 있다.
- [0076] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 비이온성 또는 이온성 계면활성제를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 비이온성 계면활성제는 중쇄 지방산 또는 장쇄 지방산의 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 에스테르, 예를 들어, GELUCIRE®로서 시판되는 라우로일 마크로골-32 글리세라이드 또는 라우로일 폴리옥실-32 글리세라이드, 예를 들어, GELUCIRE® 39/01 (포화된 C12-C18 지방산의 글리세롤 에스테르); GELUCIRE® 43/01 (hard fat NF/JPE); GELUCIRE® 44/14 (라우로일 마크로골-32 글리세라이드 EP, 라우로일 폴리옥실-32 글리세라이드 NF, 라우로일 폴리옥실글리세라이드 (USA FDA IIG)); 및 GELUCIRE® 50/13 (스테아로일 마크로골-32 글리세라이드 EP, 스테아로일 폴리옥실-32 글리세라이드 NF, 스테아로일 폴리옥실글리세라이드 (USA FDA IIG)) 중 하나 이상으로부터 선택된다.
- [0077] 일부 구체예에서, 비이온성 계면활성제는, 예를 들어 및 비제한적으로, 올레산, 리놀레산, 팔미트산, 및 스테아르산 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구체예에서, 비이온성 계면활성제는 상표명 TWEEN® 80 (Sigma Aldrich, St. Louis, MO) 하에 시판되는 폴리소르베이트 80을 포함하는 폴리에틸렌 소르비톨 에스테르를 포함한다. 폴리소르베이트 80은 약 60%-70%의 올레산을 포함하고 나머지는 주로 리놀레산, 팔미트산, 및 스테아르산을 포함한다.
- [0078] 일부 구체예에서, 비이온성 계면활성제는, 예를 들어 MCM 대 TEOFSE® 63의 비가, 예를 들어, 8:2 또는 9:1인 CAPMUL MCM로 사용될 수 있는 TEOFSE® 63 (GATTEFOSSE SAS, Saint-Priest, France)로서 시판되는 PEG-6 팔미토스테아레이트 및 에틸렌 글리콜 팔미토스테아레이트를 포함한다. 다른 예시적인 용해제/비이온성 계면활성제 조합물은 비제한적으로 MIGLYOL 812:GELUCIRE® 50/13 또는 MIGLYOL 812:TEFOSE® 63을 포함한다.
- [0079] 비이온성 또는 이온성 계면활성제는 약 0.01% 초과의 농도, 예를 들어 약 0.01%-30.0%, 약 0.1% 내지 10.0%, 또는 약 1% 내지 10.0%, 10% 내지 30%의 농도로 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 약 10.0 중량%의 계면활성제를 포함한다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 약 0.1 중량% 내지 약 5.0 중량%, 예컨대, 약 1.0 중량%의 계면활성제를 포함한다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 약 5.0 중량% 내지 약 15.0 중량%의 계면활성제를 포함한다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 약 10.0 중량% 내지 약 20.0 중량%의 계면활성제를 포함한다. 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 30.0 중량% 미만, 29.0 중량% 미만, 28.0 중량% 미만, 27.0 중량% 미만, 26.0 중량% 미만, 25.0 중량% 미만, 24.0 중량% 미만, 23.0 중량% 미만, 22.0 중량% 미만, 21.0 중량% 미만, 20.0 중량% 미만, 19.0 중량% 미만, 18.0 중량% 미만, 17.0 중량% 미만, 16.0 중량% 미만, 15.0 중량% 미만, 14.0 중량% 미만, 13.0 중량% 미만, 12.0 중량% 미만, 11.0 중량% 미만, 10.0 중량% 미만, 9.0 중량% 미만, 8.0 중량% 미만, 7.0 중량% 미만, 6.0 중량% 미만, 5.0 중량% 미만, 4.0 중량% 미만, 3.0 중량% 미만, 2.0 중량% 미만, 또는 1.0 중량% 미만의 계면활성제를 포함한다.
- [0080] 상기 기재된 계면활성제는 본원에 기재된 조성물에서 에멀젼화제로서 작용할 수 있다. 적합한 에멀젼화제는 비제한적으로 소르비탄 에스테르 (Span™로도 언급됨), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르 (폴리소르베이트; Tween™로도 언급됨), 및 글리세릴 에스테르를 포함한다. 소르비탄 에스테르의 예는 비제한적으로 소르비탄 모노올레이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 트리올레이트, 및 소르비탄 트리스테아레이트를 포함한다. 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르의 예는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 소르비탄 에스테르, 예컨대 PEG-(5)-소르비탄 모노올레이트, PEG-(4)-소르비탄 모노스테아레이트, PEG-(4)-소르비탄 모노라우레이트, PEG-소르비탄 트리올레이트, 및 PEG-소르비탄 트리스테아레이트를 포함한다. 글리세릴 에스테르의 예는 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노라우레이트, 및 글리세릴 트리스테아레이트를 포함한다.
- [0081] 본 발명에 이용될 수 있는 다른 에멀젼화제는 레시틴, 콜레스테롤, 포스파티딜글리세롤, 알킬 알콜, 폴록사민 (Pluronic™/Synperonic™으로도 언급됨), 폴록사민 (Tetronic™으로도 언급됨), 소듐 라우릴설페이트, 소듐 세틸스테아릴설페이트, 및 포타슘 올레이트를 포함한다.
- [0082] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 또 하나의 다른 부형제, 예컨대-비제한적으로-착색제, 항료, 보존제, 항산화제, 텍스처 개질제, 점도 (레올로지) 개질제, 또는 완충제를 추가로 포함한다. 부형제의 선택은 크림 제형에서

성분의 용해성 및 안정성에 대한 부형제의 효과와 같은 인자에 크게 의존할 것이다. 착색제는, 예를 들어, 약 0.1 중량% 내지 약 2 중량% 범위의 양으로 이용될 수 있다. 보존제는, 예를 들어, 약 0.002 중량% 내지 약 0.05 중량%, 예컨대 약 0.005 중량% 내지 약 0.05 중량% 또는 약 0.002 중량% 내지 약 0.02 중량% 범위의 양으로 이용될 수 있다. 보존제는 비제한적으로 약 10:1의 비의 메틸 대 프로필 파라벤을 포함할 수 있다. 당업자는 특정 조성물 및 의도된 투여 방식에서 호르몬의 양을 포함하는 인자에 기초하여 특정 부형제 및 이의 양을 선택하는 방법을 알고 있을 것이다.

[0083] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 페놀산 알데하이드(들)를 추가로 포함한다. 본원에서 이용되는 페놀산 알데하이드는 비제한적으로 바닐린 (4-하이드록시-3-메톡시벤즈알데하이드), 메틸바닐린, 및 에틸바닐린 (3-에톡시-4-하이드록시벤즈알데하이드, 부르보날)을 포함한다.

[0084] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 항산화제를 추가로 포함한다. 적합한 항산화제의 예는 비제한적으로 부틸화된 하이드록시톨루엔 (BHT), 부틸화된 하이드록시아니솔, 3차-부틸 하이드로퀴논, 프로필 갈레이트, 옥틸 갈레이트, 도데실 갈레이트, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 에리토르브산, 4-헥실레조르시놀,  $\alpha$ -토코페롤,  $\beta$ -토코페롤,  $\gamma$ -토코페롤,  $\delta$ -토코페롤 및 이의 혼합물을 포함한다. 일부 구체예에서, 항산화제는 BHT이다. BHT의 포함은 조성물의 저장 및 사용 동안 d-리모넨의 산화를 방지할 수 있다.

[0085] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 하나 이상의 겔화제를 추가로 포함한다. 적합한 겔화제는 비제한적으로 셀룰로스 유도체, 폴리아크릴산 유도체, 및 검을 포함한다. 셀룰로스 유도체의 예는 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 및 카르복시메틸 셀룰로스를 포함한다. 폴리아크릴산 유도체의 예는 폴리아크릴산, 폴리메틸아크릴레이트, 및 폴리에틸아크릴레이트를 포함한다. 폴리아크릴산 유도체의 예는 가교된 폴리아크릴레이트 (예컨대, 카르보풀 980® NF 폴리머, LUBRIZOL, Wickliffe, Ohio)를 추가로 포함한다. 검의 예는 아가, 알긴산, 글루코만난, 아라비아 검, 소듐 알기네이트, 및 트래거칸트를 포함한다. 겔화제는 약학적 조성물의 점도를 높여서 조성물이 미용적으로 우수하고 의도된 용도에 적합한 유동 특성을 갖도록 보장하기 위해 이용될 수 있다.

[0086] 특정 구체예에서, 약학적 조성물의 요망되는 pH를 달성하거나 유지하기 위해 완충제 시스템이 이용된다. 완충제 시스템은 당업자에게 잘 알려져 있고, 약학적 생성물에 적합하고 주어진 약학적 조성물에 적절한 임의의 완충제 시스템이 사용될 수 있다. 구체예에서, 완충제 시스템은 시트르산 및 이염기성 소듐 포스페이트의 조합물일 수 있다. 전형적으로, 정제수를 첨가하여 약학적 조성물이 최종 중량이 되게 한다.

[0087] 일반적으로, 본원에 기재된 약학적 조성물에 이용된 용해제, 침투 촉진제, 계면활성제, 및 부형제는 무독성이고, 약학적으로 허용되며, 서로 상용가능하고, 약학적 조성물 및 다양한 성분의 안정성을 서로에 대해 유지한다. 추가로, 약학적 조성물을 구성하는 다양한 성분의 조합물은 대상체에 투여시 요망되는 치료적 효과를 발생시킬 것이다.

[0088] 따라서, 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 2.5% (w/w)의 양의 프로게스테론; 약 15% (w/w)의 양의 중쇄 오일 (중쇄 오일은 중쇄 트리글리세라이드 (예컨대, 카프릴 트리글리세라이드 및 카프르 트리글리세라이드)를 포함함); 약 5% (w/w)의 양의 d-리모넨; 약 3% (w/w)의 양의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르; 약 5% (w/w)의 양의 프로필렌 글리콜 모노라우레이트; 약 7% (w/w)의 양의 스테아레이트 혼합물 (스테아레이트 혼합물은 글리세롤 모노스테아레이트 및 PEG-75 스테아레이트를 포함함); 약 3.5% (w/w)의 양의 세틸 알콜 혼합물 (세틸 알콜 혼합물은 세틸 알콜, 세테쓰-20, 및 스테아레쓰-20을 포함함); 약 0.2% (w/w)의 양의 카르보머; 약 3% (w/w)의 양의 레시틴; 약 4% (w/w)의 양의 프로필렌 글리콜; 약 0.2% (w/w)의 양의 메틸 파라벤; 약 0.02% (w/w)의 양의 프로필 파라벤; 약 0.5% (w/w)의 양의 시트르산; 약 0.8% (w/w)의 양의 소듐 포스페이트; 및 약 50.3% (w/w)의 양의 정제수를 포함한다. 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 0.1% (w/w)의 양의 부틸화된 하이드록시톨루엔을 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 0.05% (w/w)의 양의 에스트라디올을 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 0.005% (w/w)의 양의 에스트라디올을 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 0.06% (w/w)의 양의 에스트라디올을 추가로 포함한다. 당업자는 부틸화된 하이드록시톨루엔 및 에스트라디올과 같은 추가 성분이 조성물에 첨가될 때, 조성물 중 물의 양은 동일한 상대 % w/w를 유지하도록 조정될 수 있음을 이해할 것이다.

[0089] 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 2.5% (w/w)의 양의 프로게스테론; 약 15% (w/w)의 양의 중쇄 오일 (중쇄는 중쇄 트리글리세라이드 (예컨대 카프릴/카프르 트리글리세라이드)를 포함함); 약 3% (w/w)의 양의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르; 약 5% (w/w)의 양의 프로필렌 글리콜 모노라우레이트; 약 7% (w/w)의 양의 스테아레이트 혼합물 (스테아레이트 혼합물은 글리세롤 모노스테아레이트 및 PEG-75 스테아레이트를 포함함); 약

3.5% (w/w)의 양의 세틸 알콜 혼합물 (세틸 알콜 혼합물은 세틸 알콜, 세테쓰-20, 및 스테아레쓰-20을 포함함); 약 0.2% (w/w)의 양의 카르보머; 약 3% (w/w)의 양의 레시틴; 약 4% (w/w)의 양의 프로필렌 글리콜; 약 0.2% (w/w)의 양의 메틸 파라벤; 약 0.02% (w/w)의 양의 프로필 파라벤; 약 0.5% (w/w)의 양의 시트르산; 약 0.8% (w/w)의 양의 소듐 포스페이트; 및 약 55.3% (w/w)의 양의 정제수를 포함한다. 일부 그러한 구체예에서, 조성물은 약 0.05% (w/w)의 양의 에스트라디올을 추가로 포함한다. 일부 그러한 구체예에서, 조성물은 약 0.005% (w/w)의 양의 에스트라디올을 추가로 포함한다. 일부 그러한 구체예에서, 조성물은 약 0.06% (w/w)의 양의 에스트라디올을 추가로 포함한다.

[0090] 일부 구체예에서, 경피 약학적 조성물은 약 2.5% (w/w)의 양의 프로게스테론; 약 15% (w/w)의 양의 중쇄 오일 (중쇄는 중쇄 트리글리세라이드 (예컨대 카프릴/카프르 트리글리세라이드)를 포함함); 약 3% (w/w)의 양의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르; 약 5% (w/w)의 양의 프로필렌 글리콜 모노라우레이트; 약 0.1% (w/w)의 양의 부틸화된 하이드록시톨루엔; 약 7% (w/w)의 양의 스테아레이트 혼합물 (스테아레이트 혼합물은 글리세롤 모노스테아레이트 및 PEG-75 스테아레이트를 포함함); 약 3.5% (w/w)의 양의 세틸 알콜 혼합물 (세틸 알콜 혼합물은 세틸 알콜, 세테쓰-20, 및 스테아레쓰-20을 포함함); 약 0.2% (w/w)의 양의 카르보머; 약 3% (w/w)의 양의 레시틴; 약 4% (w/w)의 양의 프로필렌 글리콜; 약 0.2% (w/w)의 양의 메틸 파라벤; 약 0.02% (w/w)의 양의 프로필 파라벤; 약 0.5% (w/w)의 양의 시트르산; 약 0.8% (w/w)의 양의 소듐 포스페이트; 및 약 55.2% (w/w)의 양의 정제수를 포함한다.

[0091] 본 발명에 따른 조성물은 비제한적으로 하기 표 1A에 개시된 조성물 I-IV 및 하기 표 1B에 개시된 조성물 A-J를 포함한다.

표 1A. 예시적인 호르몬 조성물

성분	조성물			
	I % (w/w)	II % (w/w)	III % (w/w)	IV % (w/w)
マイ크론화된 프로게스테론, USP	2.5	2.5	2.5	2.5
マイ크론화된 에스트라디올 헤미하이드레이트, USP			0.005	0.005
중쇄 트리글리세라이드, NF (MIGLYOL 812)	15	15	14.9	14.9
d-리모넨	5		5	
디에틸렌 글리콜 모노 에틸 에테르 EP/NF(TRANSCUTOL P)	3	3	3	3
프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (타입 II) EP/NF, (LAUROGLYCOL 90)	5	5	5.4	5.4
글리세롤 모노스테아레이트 EP/NF 및 PEG-75 스테아레이트 NF/JPE 의 혼합물, (GELOT 64)	7	7	7	7
세틸 알콜 EP/NF 및 에톡실화된 지방 알콜 (세테쓰-20, 스테아레쓰-20) EP/NF 의 혼합물, (EMULCIRE 61 WL 2659)	3.5	3.5	3.5	3.5
카르보폴 980 NF 폴리머	0.2	0.2	0.2	0.2
액체 콩 레시틴	3	0.3	3	3
프로필렌 글리콜, USP	4	4	4	4
메틸 파라벤, NF	0.2	0.2	0.2	0.2
프로필 파라벤, NF,EP,BP,JP	0.02	0.02	0.02	0.02
시트르산 모노하이드레이트, 과립, USP	0.47	0.53	0.47	0.53
이염기성 소듐 포스페이트, 건조됨, USP	0.82	0.92	0.82	0.92
정제수, USP	QS	QS	QS	QS
합계	100	100	100	100

[0093]

[0094]

표 1B. 예시적인 호르몬 조성물

성분	조성물					
	A % w/w	B % w/w	C % w/w	D % w/w	E % w/w	F % w/w
마이크론화된 프로게스테론 USP	2.5	2.5	2.5	2.5		
마이크론화된 에스트라디올 헤미아이드레이트, USP			0.005	0.005	0.005	0.005
증쇄 트리글리세라이드, NF (MIGLYOL 812)	15	15	15	15	15	15
<i>d</i> -리모넨						
(고순도 테르펜, 99)	5		5		5	
디에틸렌 글리콜 모노 에틸 에테르 EP/NF (TRANSCUTOL P)						
프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (타입 II) EP/NF (LAUROGLYCOL 90)	3	3	3	3	3	3
부틸화된 하이드록시톨루엔, 과립, NF	5	5	5	5	5	5
글리세롤 모노스테아레이트 EP/NF 및 PEG-75 스테아레이트 NF/JPE 의 혼합물 (GELOT 64)						
세틸 알콜 EP/NF 및 에톡실화된 지방 알콜 (세테쓰-20, 스테아레쓰- 20) EP/NF 의 혼합물 (EMULCIRE 61 WL 2659)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
카르보풀 980 NF 폴리머	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
액체 콩 레시틴	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
프로필렌 글리콜, USP						
메틸파라벤, NF	4	4	4	4	4	4
프로필파라벤, NF, EP, BP	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
시트르산 모노하이드레이트, 과립, USP	0.47	0.47	0.47	0.47	0.47	0.47
이염기성 소듐 포스페이트, 건조됨, USP	0.82	0.82	0.82	0.82	0.82	0.82
정제수, USP	50.19	55.1 9	50.19	55.19	52.69	57.69
합계	100	100	100	100	100	100

[0095]

성분	조성물			
	G % w/w	H % w/w	I % w/w	J % w/w
マイ크론화된 프로게스테론 USP	2.5	2.5		
マイ크론화된 에스트라디올 해미하이드레이트, USP	0.05	0.05	0.05	0.05
중쇄 트리글리세라이드, NF (MIGLYOL 812)	15	15	15	15
d-리모넨				
(고순도 테르펜, 99)	5		5	
디에틸렌 글리콜 모노 에틸 에테르 EP/NF (TRANSCUTOL P)	3	3	3	3
프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (타입 II) EP/NF (LAUROGLYCOL 90)	5	5	5	5
부틸화된 하이드록시톨루엔, 과립, NF	0.1	0.1	0.1	0.1
글리세롤 모노스테아레이트 EP/NF 및 PEG-75 스테아레이트 NF/JPE 의 혼합물 (GELOT 64)	7	7	7	7
세틸 알콜 EP/NF 및 에톡실화된 지방 알콜 (세테쓰-20, 스테아레쓰- 20) EP/NF 의 혼합물 (EMULCIRE 61 WL 2659)	3.5	3.5	3.5	3.5
카르보폴 980 NF 폴리머	0.2	0.2	0.2	0.2
액체 콩 레시틴	3	3	3	3
프로필렌 글리콜, USP	4	4	4	4
메틸파라벤, NF	0.2	0.2	0.2	0.2
프로필파라벤, NF, EP, BP	0.02	0.02	0.02	0.02
시트르산 모노하이드레이트, 과립, USP	0.47	0.47	0.47	0.47
이염기성 소듐 포스페이트, 건조물, USP	0.82	0.82	0.82	0.82
정제수, USP	50.145	55.145	52.645	57.645
합계	100	100	100	100

[0096]

본원에 기재된 경피 약학적 크림 조성물은 기존 시판용 크림 조성물에 비해 높은 호르몬 용해성 및 개선된 생체 이용률을 제공한다. 특정 구체예에서, 프로게스테론 및 에스트라디올은 실질적으로 또는 완전히 용해되어, 피부 또는 다른 조직, 예컨대 점막 (예컨대, 질) 조직을 통한 효율적인 전달을 발생시킨다. 특정 구체예에서, 호르몬은 다른 공지된 제형보다 큰 표면적에 걸쳐 투여될 수 있다. 높은 용해성 및 개선된 생체이용률이 달성되기 때문에, 낮은 용량 투여도 달성된다. 낮은 용량 투여에 의해, 투여된 프로게스테론의 높은 투여량으로부터 야기되는 부작용을 감소시킴으로써 전반적인 안전성이 개선된다. 또한, 크림 조성물은 자극받은 피부 또는 질 조직에 진정 작용을 하며, 용이하게 도포되고, 광택이 나는 만족스러운 외관을 나타내며, 저장 또는 적용 동안 최소의 애밀전 분리는 나타낸다.

[0098]

본 발명의 약학적 크림 조성물을 제조하기 위한 일반적인 방법(100)이 도 1에 요약되며, 하기 공정들(102-110)을 포함한다.

[0099]

공정(102)은 적절한 양의 물을 약 65°C-75°C로 가열하는 것을 포함한다. 구체예에 따르면, 물은 0.1 M 시트르산 및 0.2 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 용액을 포함한다. 수성상을 구성하는 성분 (즉, 수용해성을 갖는 성분; 예컨대, 카르보머)을 물에 첨가하고, 완전히 분산되고 균일해질 때까지 혼합한다.

[0100]

공정(104)은 적절한 컨테이너 내로 오일상 성분 (예컨대, MIGLYOL 812, CREMOPHOR® A6 및 A25, 세틸 알콜)을 계량하거나 칭량하는 것을 포함한다. 성분을 약 65°C-75°C로 가열시킨다. 일부 구체예에서, 공정(104) 내에 프로게스테론, 에스트라디올, 또는 이의 조합물을 첨가하고, 용해될 때까지 혼합한다 (또는 일부 구체예에서 부분적으로 혼탁되고 부분적으로 용해됨).

[0101]

일단 오일 및 수성상 둘 모두가 요망되는 온도에 도달하면, 공정(106)은 열원으로부터 둘 모두의 상을 제거하는 것을 포함한다. 그 후, 약 1200 RPM에서 교반하면서 오일상을 수성상에 천천히 첨가한다. 약학적 크림 조성물의 온도가 ≤40°C일 때까지 교반을 계속한다.

- [0102] 공정(108)은 약학적 크림 조성물 온도가  $\leq 40^{\circ}\text{C}$ 일 때까지 대기한 다음, 추가 성분 (예컨대, TRANSCUTOL®, d-리모넨, LAUROGLYCOL® 90 등)을 조성물에 첨가하는 것을 포함한다. 약학적 크림 조성물의 온도가  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ 일 때까지 혼합을 계속한다.
- [0103] 공정(110)은 약학적 크림 조성물을 당 분야에 공지된 적절한 교반기를 이용하여 적당한 시간 동안, 예를 들어 2-5분 동안 교반시키는 것을 포함한다.
- [0104] 조성물이 본 발명의 다른 조성물에 비해 추가의 또는 더 적은 부형제를 함유할 수 있기 때문에, 아래의 일반적인 제조 방법은 상이한 부형제, 계면활성제, 또는 각각의 약학적 조성물에 함유된 성분에 따라 달라진다. 완성된 제형은 다수의 편리한 컨테이너, 예컨대 튜브, 일회용 사シェ, 정량 펌프 등에서의 사용을 위해 패키징될 수 있다.
- [0105] 본원에 기재된 조성물의 호르몬 수송 특성을 측정하기 위한 방법(200)이 도 2에 요약된다. Franz 확산 세포를 방법(200)에 따라 이용한다. Franz 확산 세포는 연결부에 의해 연결된 도너 챔버 및 수용체 챔버로 일반적으로 구성된다. 공정(202)은 도너 챔버 내에, 또는 도너 챔버 및 수용체 챔버를 분리하는 매질 상에-또는 매질로 혼입된- 적절한 양의 조성물 (예컨대, 0.7 g의 프로게스테론 크림)을 넣는 것을 포함한다. 수용체 상은 적절한 온도 (예컨대,  $37^{\circ}\text{C}$ )로 유지되고, 수용체 챔버의 부피는 5.0 mL이며, 샘플 부피는 2.0 mL이다. 수용체 상은 5% 소듐 라우릴 세레이트 (SLS)와 같은 임의의 첨가제를 갖는 수용액을 전형적으로 포함한다.
- [0106] 공정(204)은 수용체 챔버 및 도너 챔버 사이의 연결부에 분리 매질을 넣는 것을 포함한다. 분리 매질은, 예를 들어, 0.45  $\mu\text{m}$  셀룰로스 아세테이트 막 또는 적합한 인간 카데바 피부일 수 있다.
- [0107] 공정(206)은 상이한 시점에 샘플을 수집하는 것을 포함한다. 샘플은 전형적으로 0.5, 1, 2, 4, 및 8시간에 수집된다. 샘플은 하기 절차에 따라 수집될 수 있다. 먼저, 수용체 챔버를 수용체 유체로 채우고, 막을 도너 및 수용체 챔버 사이에 둔다. 다음으로, 도너 챔버에 적절한 양의 프로게스테론 크림 (예컨대 0.7 g)을 부하시킨다. 그 후 샘플을 수집하고, 각각의 샘플링시에 신선한 부피의 샘플 용액 (예컨대, 2.0 mL)으로 교체한다. 샘플을 즉시 분석하지 않는 경우, 분석을 수행할 때까지 냉장고에 보관한다.
- [0108] 공정(208)은 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 분석을 위해 분석 실험실에 샘플을 제출하는 것을 포함한다. 공정(210)은 수송, 확산, 또는 투과성을 계산하거나 측정하는 것을 포함한다. 계산되거나 측정된 수송, 확산, 또는 투과성을 유사한 공정에 따라 측정되거나 계산된 기준의 시판용 크림 제품의 수송, 확산, 또는 투과성과 비교하였다.
- [0109] **IV. 호르몬 결핍증을 치료하기 위한 방법**
- [0110] 관련 양태에서, 대상체에서 호르몬 결핍증과 관련된 병태를 치료하기 위한 방법이 제공된다. 상기 방법은 본원에 기재된 임의의 약학적 제형을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0111] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 약학적 조성물은 특히 자궁을 지닌 여성에 대해, 적어도 부분적으로, 호르몬 결핍증에 의해 야기된 대상체의 병태를 치료하는데 유용하다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 본원에 기재된 약학적 조성물은 하기 병태 중 하나 이상의 치료에 유용하다: 자궁내막 과형성; 자궁내막증; 속발성 무월경; 대상체가 짚어진 자궁경부를 지닐 때, 조산; 예를 들어, 혈관운동 증상을 포함하는 폐경-관련 증상; 예를 들어 및 비체한적으로, 안면 홍조 및 식은땀 (혈관운동 증상), 수면 장애, 기분 변화 및 외음부 및 질 위축을 포함하는 에스트로겐 결핍증 관련 증상의 치료에 관해; 및 골다공증, 및 보충적인 프로게스테론 또는 에스트로겐으로 치료되는 다른 비-폐경기 질환 상태 또는 병태. 따라서, 일부 구체예에서, 본 발명은 주어진 병태를 치료하기에 적합한 투여량으로 본원에 기재된 프로게스테론 (또는 프로게스테론 및 에스트라디올)을 포함하는 조성물을 대상체에 투여함에 의해 그러한 병태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0112] 일부 구체예에서, 병태는 대상체에서 프로게스테론 결핍증과 관련된다. 일부 구체예에서, 병태는 대상체에서 에스트라디올 결핍증과 관련된다. 일부 구체예에서, 병태는 자궁내막 과형성, 자궁내막증, 속발성 무월경, 안면 홍조, 식은땀, 수면 장애, 기분 변화, 외음부-질 위축, 및 골다공증으로부터 선택된다.
- [0113] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 프로게스테론 조성물은 에스트라디올 치료를 받는 대상체에서 에스트라디올의 효과에 대응하기 위해 이용될 수 있다.
- [0114] 본원에 기재된 대로, 임의의 적합한 양의 프로게스테론 또는 에스트라디올, 또는 프로게스테론 또는 에스트라디올을 함유하는 조성물은 치료될 병태에 따라 본원에 기재된 방법에 이용될 수 있다. 에스트라디올의 공-투여와 관련된 자궁내막 과형성에 대한 치료 또는 보호에 사용될 때, 프로게스테론은 일반적으로 일당 약 0.1 mg 내지

200 mg 범위의 양으로 대상체에 투여된다. 일부 구체예에서, 프로게스테론은 일당 약 0.1 mg 내지 100 mg 범위의 양으로 대상체에 투여된다. 예를 들어, 프로게스테론은 일당 약 0.1 내지 약 1 mg, 또는 일당 약 1 내지 약 10 mg, 또는 일당 약 10 내지 약 100 mg, 또는 일당 약 100 내지 약 200 mg의 양으로 투여될 수 있다. 프로게스테론은 일당 약 0.1 내지 약 50 mg, 또는 일당 약 0.5 내지 약 25 mg의 양으로 투여될 수 있다. 프로게스테론은 일당 약 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50 mg의 양으로 투여될 수 있다. 다른 병태, 예를 들어 속발성 무월경은 당업자에게 공지된 바와 같이 비례적으로 더 많이 투여 될 것이다. 예를 들어, 속발성 무월경의 경우 프로게스테론의 경우 용량은 종종 자궁내막 과형성을 예방하기 위해 사용되는 투여량보다 150%~200% 더 많이 투여된다 (자궁내막 보호를 위해 매일 투여되는 200 mg의 프로게스테론 대 속발성 무월경을 위한 400 mg의 프로게스테론).

[0115] 일반적으로, 에스트라디올은 일당 약 0.01 mg 내지 10 mg 범위의 양으로 대상체에 투여된다. 예를 들어, 에스트라디올은 일당 약 0.01 내지 약 0.1 mg, 또는 일당 약 0.1 내지 약 1 mg, 또는 일당 약 1 내지 약 10 mg의 양으로 투여될 수 있다. 에스트라디올은 일당 약 0.01 내지 약 10 mg, 또는 일당 약 0.1 내지 약 9 mg, 또는 일당 약 0.25 내지 약 7.5 mg, 또는 일당 약 0.5 내지 약 5.5 mg, 또는 일당 약 1 내지 약 3 mg, 또는 일당 약 1.5 내지 약 2.5 mg의 양으로 투여될 수 있다. 에스트라디올은 일당 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.125, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.375, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.625, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95 1.00, 1.125, 1.25, 1.375, 1.50, 1.625, 1.75, 또는 2.00 mg의 양으로 투여될 수 있다.

[0116] 본원에 기재된 조성물은 일당 1회 이상의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 조성물은 본원에 기재된 방법에서 일당 1회 투여된다. 본원에 기재된 조성물은 조성물을 복부, 다리, 안쪽 허벅지 또는 신체의 다른 적합한 부위에 화합물을 도포함에 의해 투여될 수 있다.

[0117] 본원에 기재된 약학적 조성물은 조성물이 투여되는 대상체 (예컨대, 여성 대상체)에서 바람직한 약물동력학 파라미터를 제공하도록 제형화될 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 약학적 조성물은 대상체에서 프로게스테론에 대한 바람직한 약물동력학 파라미터를 생성한다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 약학적 조성물은 대상체에서 에스트라디올에 대한 바람직한 약물동력학 파라미터를 생성한다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 약학적 조성물은 대상체에서 프로게스테론 또는 에스트라디올의 하나 이상의 대사산물, 예를 들어 에스트론, 총 에스트론, 알로프레그나놀론, 또는 알로프레그나놀론 설페이트에 대한 바람직한 약물동력학 파라미터를 생성한다.

[0118] 대상체에 프로게스테론 및 에스트라디올을 포함하는 조성물의 투여 후에, 프로게스테론 또는 에스트라디올의 농도 및 대사는 대상체로부터의 샘플 (예컨대, 혈액 샘플, 혈장 샘플, 모세관 혈액 샘플, 또는 타액 샘플)에서 측정될 수 있다. 본원에 기재된 약학적 조성물은 대상체 또는 대상체의 집단에 조성물의 투여 후에 프로게스테론, 에스트라디올, 또는 이의 대사산물의 하나 이상의 약물동력학 파라미터에 대해 특성화될 수 있다. 이러한 약물동력학 파라미터는 AUC,  $C_{max}$ , 및  $t_{max}$ 를 포함한다. AUC는 가로축 (X-축)에 따른 시간에 대해 세로축 (Y-축)에 따른 약물의 샘플 농도를 플로팅한 곡선면적(AUC)의 계산이다. AUC는 잘 이해되어 있고, 약학적 분야에서 자주 사용되는 도구이며, 널리 기술되어 왔다.  $C_{max}$ 는 대상체로부터의 샘플 (예컨대, 타액 샘플) 중 최대 약물 농도에 대한 약어로서 당 분야에 잘 이해되어 있다.  $t_{max}$ 는 대상체의 샘플 (예컨대, 타액 샘플) 중 시간 대 최대 약물 농도에 대한 약어로서 당 분야에 잘 이해되어 있다.

[0119] 일부 구체예에서, 하나 이상의 약물동력학 파라미터, 예컨대, AUC,  $C_{max}$ , 또는  $t_{max}$ 는 에스트라디올에 대해 측정된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 약물동력학 파라미터, 예컨대, AUC,  $C_{max}$ , 또는  $t_{max}$ 는 프로게스테론에 대해 측정된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 약물동력학 파라미터, 예컨대, AUC,  $C_{max}$ , 또는  $t_{max}$ 는 에스트론에 대해 측정된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 약물동력학 파라미터, 예컨대, AUC,  $C_{max}$ , 또는  $t_{max}$ 는 총 에스트론에 대해 측정된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 약물동력학 파라미터, 예컨대, AUC,  $C_{max}$ , 또는  $t_{max}$ 는 알로프레그나놀론에 대해 측정된다.

[0120] 면역검정, 질량 분광분석법 (MS), 자외선 형광 검출에 의한 HPLC, 질량 분광분석법 (MS)과 함께 액체 크로마토그래피, 텐덤 질량 분광분석법 (MS/MS), 및 액체 크로마토 그래피-텐덤 질량 분광분석법 (LC-MS/MS)을 포함하는, 샘플 중 프로게스테론, 에스트라디올, 에스트론, 총 에스트론, 알로프레그나놀론, 또는 알로프레그나놀론 설페이트의 수준을 측정하기 위한 임의의 다양한 방법이 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, 프로게스테론, 에스트라디올, 에스트론, 또는 총 에스트론의 수준은 검증된 LC-MS/MS 방법을 이용하여 측정된다. 호르몬 수준을 측정하는 방법은 문현에 잘 설명되어 있다.

[0121] 프로게스테론, 에스트라디올, 에스트론, 총 에스트론, 알로프레그나놀론, 또는 알로프레그나놀론 설페이트의 수준은 다수의 생물학적 샘플, 예컨대, 조직 또는 유체, 예컨대 혈액, 혈청, 혈장, 모세관 혈액, 타액, 또는 소변에서 측정될 수 있다. 일부 구체예에서, 프로게스테론, 에스트라디올, 에스트론, 총 에스트론, 알로프레그나놀론, 또는 알로프레그나놀론 설페이트의 수준은 투여한 지 약 0.0, 0.10, 0.20, 0.05, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 또는 48시간 후에, 또는 각각의 호르몬 수준을 결정하는데 일반적이거나 유용한 임의의 다른 적절한 기간에 측정된다. 일반적으로, 프로게스테론, 에스트라디올, 에스트론, 총 에스트론, 알로프레그나놀론, 또는 알로프레그나놀론 설페이트의 수준을 결정하기 위한 검정은 투여 후 5, 10, 15, 20, 30, 60, 120, 360, 480, 720 또는 1440분마다 1회 이상 측정되거나, 이의 조합이다 (예컨대, 첫 번째 측정은 처음 1시간 동안은 매 15분마다, 그 후에는 매 120분마다 수행된다). 일부 구체예에서, 프로게스테론, 에스트라디올, 에스트론, 총 에스트론, 알로프레그나놀론, 또는 알로프레그나놀론 설페이트의 수준은 투여한 지 약 48시간 후에 측정된다. 구체예에서, 그러한 측정의 타이밍은  $C_{\max}$ ,  $t_{\max}$  또는 AUC를 정확하게 측정하도록 설계된다. 타이밍은 주어진 상황에 기반하여 조정될 수 있다 (즉, 한 계형은 더 신속한  $C_{\max}$ 를 유발할 수 있고, 이 경우에  $C_{\max}$ ,  $t_{\max}$  또는 AUC의 정확한 측정을 보장하기 위해 초기 시간들은 서로 가깝게 모이거나, 0 시간에 가깝거나, 둘 모두일 것이다). 검정 타이밍은 생물학적 샘플의 유형에 따라 상이할 수 있다:  $C_{\max}$ ,  $t_{\max}$  또는 AUC는 검정하려는 생물학적 샘플의 유형에 따라 상이한 시점에 발생할 수 있다.

[0122] V. 실시예

[0123] 실시예 1. 프로게스테론 용해성 연구

[0124] 프로게스테론의 용해성은 과포화된 용액이 형성될 때까지 실온에서 특정 양의 용매에 점진적으로 프로게스테론을 첨가함으로써 시각적으로 결정되었다. 연구 결과는 표 2에 요약된다.

[0125]

표 2: 상이한 용매 시스템에서 프로게스테론의 용해성

*용해성은 HPLC에 의해 결정되었다.	*용해성은 HPLC에 의해 결정되었다.
프로필렌 글리콜	10.5
d-리모넨	204.0
TRANSCUTOL	60.3
MIGLYOL 812	25.0
MIGLYOL 812+TRANSCUTOL(90:10)	50.5
MIGLYOL 812 + TRANSCUTOL (92.5:7.5)	40.2
MIGLYOL 812 + TRANSCUTOL (95:5)	40.5
MIGLYOL 812 + d-리모넨 (95:5)	29.9
d-리모넨 +TRANSCUTOL (33:67)	51.6
d-리모넨 + TRANSCUTOL (40:60)	101.8
d-리모넨 + TRANSCUTOL (50:50)	100.3
d-리모넨 + TRANSCUTOL (25:75)	95.6
MIGLYOL 840	41.7
MIGLYOL 829	41.3
올레산	62.2
GLYCEROX 767	22.2
MIGLYOL 812+비타민 E TPGS (91:9)	45.2
MIGLYOL 812 + D-L $\alpha$ 토코페롤 케어 (95:5)	20.1
MIGLYOL 812 + D-L $\alpha$ 토코페롤 케어 (85:15)	38.2
5 % SLS	6.6
올레일 알콜	41.2
LAUROGLYCOL 90	90.2
LAUROGLYCOL FCC	60
LABRAFAC PG	41
MIGLYOL 812 + LAUROGLYCOL 90 (50:50)	58.9
MIGLYOL 812 + LAUROGLYCOL 90 (25:75)	47.0
MIGLYOL 812 + LABRAFAC PG (50:50)	25.7
CAPRYOL 90*	111.5
디메틸이소소르바이드	92
CAPRYOL PGMC	82
무수 알콜	57

[0126]

\*용해성은 HPLC에 의해 결정되었다.

[0127]

## 실시예 2. 플라시보 크림 제형

[0128]

0.1M 시트르산 및 0.2M  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 를 함유하는 5.4-5.6의 목표 pH를 갖는 완충된 수용액을 제조하고 70°C로 가열시켰다. 카르보머가 조성물에 포함되는 경우, 카르보머를 수용액에 첨가하고, 완전히 용해되어 균일한 용액이 수득될 때까지 혼합시켰다. 오일 성분 (예컨대, MIGLYOL 812, CREMOPHOR A6, CREMOPHOR A25, 세틸 알콜, 추가적인 에멀젼화제)을 침량하고 70°C로 가열시켰다. 오일 및 수성상이 요망되는 온도를 달성했을 때, 이들을 열에서 제거하고 Caframo BDC 2002 lab 믹서를 이용하여 600-1200 RPM으로 교반하면서 오일상을 수성상에 천천히 첨가하였다. 혼합물의 온도가 40°C 이하가 될 때까지 계속 교반하였다. 요망되는 온도에 도달했을 때, 용매 및 다른 성분 (예컨대, 프로필렌 글리콜, TRANSCUTOL, d-리모넨, 및 추가적인 부형제)을 크림에 첨가하고, 크림의 온도가 25°C 이하가 될 때까지 계속 혼합하였다. 크림을 IKA 균질화기를 이용하여 2-5분 동안 균질화시켰다. 플라시보 조성물을 표 3-5에 개시된 대로 제조하였다.

[0130]

표 3. 플라시보 크림 조성물

성분	플라시보 크림 2-1		플라시보 크림 2-2	
	%	%	%	%
MIGLYOL® 812	30.0		30.0	
d-리모넨	1.5		1.5	
TRANSCUTOL®	3.0		3.0	
CREMOPHOR A6	3.0		3.0	
CREMOPHOR A25	3.0		3.0	
세틸 알콜	4.5		5.5	
프로필렌 글리콜	5.0		3.0	
카르보머	---		0.5	
물*	50.0		50.5	

[0131]

\*물 = 5.4-5.6의 목표 pH를 제공하기 위한 0.1 M 시트르산 & 0.2 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 용액

[0132]

표 4. 플라시보 크림 조성물

성분	2-3	2-4	2-5	2-6	2-7	2-8
	% (w/w)					
MIGLYOL 812	30.0	30.0	15.0	15.0	15.0	15.0
d-리모넨	1.5	1.5	5.0	5.0	5.0	5.0
TRANSCUTOL	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
CREMOPHOR A6	3.0	3.0	3.0	---	---	---
CREMOPHOR A25	3.0	3.0	3.0	---	---	---
세틸 알콜	4.5	5.5	6.2	---	---	---
GELOT 64	---	---	---	12.0	12.0	12.0
EMULCIRE 61	---	---	---	3.0	5.0	5.0
프로필렌 글리콜	5.0	3.0	---	4.0	4.0	4.0
LAUROGLYCOL	---	---	5.0	5.0	5.0	5.0
카르보머	---	0.5	0.02	---	0.1	0.01
이소 스테아릴 알콜	---	---	3.0	---	---	---
에틸 바닐린	---	---	0.05	---	---	---
메틸 파라벤	---	---	---	0.2	0.2	0.2
프로필 파라벤	---	---	---	0.02	0.02	0.02
물*	50.0	50.5	56.73	52.78	50.68	50.77

[0133]

\*물 = 5.4-5.6의 목표 pH를 제공하기 위한 0.1 M 시트르산 & 0.2 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 용액

[0134]

[0136]

표 5. 플라시보 크림 조성물

성분	2-9	2-10	2-11	2-12	2-13	2-14
	% (w/w)					
MIGLYOL 812	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
d-리모넨	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
TRANSCUTOL	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
CITHROL DPHS	---	2.0	2.0	---	---	---
글리세릴 스테아레이트	---	---	---	---	5.0	5.0
PEG 100 스테아레이트	---	5.0	6.0	---	5.0	5.0
세틸 알콜	9.0	7.0	8.0	---	6.0	3.0
KOLLIPHOR RH40	---	---	---	2.0	---	---
GELOT 64	---	---	---	8.0	---	---
EMULCIRE 61	---	---	---	4.0	---	---
폴리소르베이트 80	8.0	---	---	---	---	---
레시틴	2.0	---	---	---	---	---
프로필렌 글리콜	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
LAUROGLYCOL	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
카르보머	0.1	NA	0.1	0.1	0.02	0.1
메틸 파라벤	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
프로필 파라벤	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
물*	48.68	53.78	51.68	53.68	51.76	54.68

[0137]

\*물 = 5.4-5.6의 목표 pH를 제공하기 위한 0.1 M 시트르산 & 0.2 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 용액

[0139]

실시예 3. 프로게스테론 크림 조성물.

[0140]

프로게스테론 크림 조성물은 실시예 2에 기재된 대로 제형화되었고, 마이크론화된 프로게스테론은 유성상에 포함되었다. 크림은 표 6에 개시된 성분들로 제형화되었다.

[0141]

표 6. 프로게스테론 크림 조성물.

성분	3-1	3-2	3-3	3-4
	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
프로게스테론	2.0	3.0	3.0	2
MIGLYOL 840	25.0	---	---	---
MIGLYOL 812	---	25.0	15.0	25
d-리모넨	1.5	1.5	2.0	1.5
TRANSCUTOL	3.5	3.0	3.0	3
올레산	3.0	---	---	---
CREMOPHOR A6	3.0	3.0	3.0	3
CREMOPHOR A25	3.0	3.0	3.0	3
세틸 알콜	5.5	6.8	6.5	6.2
프로필렌 글리콜	3.3	3.0	4.0	3
카르보머	0.2	0.2	0.1	0.1
이소스테아릴 알콜	---	---	3.0	3
에틸 바닐린	---	0.1	0.1	0.1
물*	50.0	51.4	57.3	50.1

[0142]

\*물 = 5.4-5.6의 목표 pH를 제공하기 위한 0.1 M 시트르산 & 0.2 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 용액

[0144]

조성물 3-1은 피부에 적용시 바람직한 않은 촉감을 나타내었다. 프로게스테론 입자 형성을 포함하는 입자 형성

이 조성물 3-1, 3-2, 및 3-3에 대해 관찰되었다. 조성물 3-4는 균일한 크림으로서 수득되었고, 가시적인 프로게스테론 입자는 관찰되지 않았다.

[0145] 추가적인 프로게스테론 크림은 표 7에 개시된 성분들로 제형화되었다.

표 7. 프로게스테론 크림 조성물

성분	3-5	3-6	3-7	3-8	3-9	3-10
	% (w/w)					
프로게스테론	2.5	3.0	2.5	2.5	2.5	2.5
MIGLYOL 812	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
<i>d</i> -리모넨	5.0	10.0	7.5	5.0	5.0	5.0
TRANSCUTOL	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
CREMOPHOR A6	3.0	3.0	3.0	3.0	---	---
CREMOPHOR A25	3.0	3.0	3.0	3.0	---	---
GELOT 64	---	---	---	---	4.0	4.0
EMULCIRE 61	---	---	---	---	4.0	4.0
CAPRYOL 90	---	---	---	5.0	---	---
세틸 알콜	6.2	6.2	6.2	6.2	4.2	3.2
LAUROGLYCOL	5.0	5.0	5.0	---	5.0	5.0
카르보머	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	---
이소 스테아릴 알콜	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
에틸 바닐린	0.05	---	---	---	---	---
메틸 파라벤	---	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2
프로필 파라벤	---	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02
물*	54.23	48.67	51.67	54.06	54.06	55.08

[0147]

[0148] \*물 = 5.4-5.6의 목표 pH를 제공하기 위한 0.1 M 시트르산 & 0.2 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 용액

[0149] 조성물 3-5, 3-6, 3-7, 및 3-8은 균일한 백색 크림으로서 수득되었다. 조성물 3-5, 3-6, 및 3-8은 약간의 불안정성을 나타내었고, 40°C에서 24시간 동안 저장 후 분리되었다. 조성물 3-7은 45°C에서 2일 동안 저장 후 불안정성을 나타내었다. 점성 크림이 조성물 3-9 및 3-10에 대해 수득되었다; 카르보머 농도는 후속 제형에서 감소하였다.

[0150] 추가적인 프로게스테론 크림은 표 8에 개시된 성분들로 제형화되었다.

[0151] 조성물 3-11은 바람직한 점도를 나타내었다; 프로게스테론 과립은 프로게스테론의 첨가시 관찰되었다. 조성물 3-12, 3-13, 3-14, 및 3-15는 불안정성을 나타내었다. 물리적 불안정성은 13일 동안 저장 후 조성물 3-12에 대해 관찰되었고, 물리적 불안정성은 45°C에서 2일 동안 저장 후 조성물 3-14에 대해 관찰되었다. 조성물 3-13의 제형은 안정한 애밀전을 생성하지 못했다. 제형 3-16은 균일한 백색 크림으로서 수득되었다.

[0152]

표 8. 프로게스테론 크림 조성물.

성분	3-11	3-12	3-13	3-14	3-15	3-16
	% (w/w)					
프로게스테론	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
MIGLYOL 812	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
<i>d</i> -리모넨	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
TRANSCUTOL	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
CREMOPHOR A6	---	---	---	---	---	3.0
CREMOPHOR A25	---	---	---	---	---	3.0
GELOT 64	4.0	4.0	---	8.0	12.0	---
EMULCIRE 61	4.0	4.0	3.0	3.0	5.0	---
APIFIL	---	---	5.0	---	---	---
CAPRYOL 90	---	---	---	---	---	---
세틸 알콜	---	---	---	---	---	6.2
LAUROGLYCOL	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	
카르보마	---	---	---	---	---	0.02
이소스테아릴 알콜	3.0	3.0	3.0	---	---	3.0
프로필렌 글리콜	3.0	3.0	3.0	5.0	4.0	3.0
에틸 바닐린	---	---	---	---	---	0.05
메틸 파라벤	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	---
프로필 파라벤	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	---
물*	55.28	55.28	55.28	53.28	48.28	56.23

[0153]

\*물 = 5.4-5.6의 목표 pH를 제공하기 위한 0.1 M 시트르산 & 0.2 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 용액

[0154]

추가적인 프로게스테론 크림은 표 9에 개시된 성분들로 제형화되었다.

[0155]

묽고, 덜 점성인 크림이 조성물 3-17 및 3-18에 대해 수득되었다. 결죽하고 점성인 균일한 크림이 조성물 3-19 및 3-20에 대해 수득되었다. 조성물 3-19는 40°C에서 16시간 동안 저장 후에 분리되기 시작했고, 조성물 3-20은 40°C에서 18시간 동안 저장 후에 분리되기 시작했다. 제형 3-21, 3-22, 및 3-23은 균일한 오프-화이트 내지 담황색 크림으로서 수득되었고, 이것은 40°C에서 저장시 안정하였다.

[0157]

표 9. 프로게스테론 크림 조성물.

성분	3-17	3-18	3-19	3-20	3-21	3-22	3-23
	% (w/w)						
프로게스테론	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
MIGLYOL 812	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
<i>d</i> -리모넨	---	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	---
TRANSCUTOL	3.0	---	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
CREMOPHOR A6	3.0	3.0	---	3.0	---	---	---
CREMOPHOR A25	3.0	3.0	---	3.0	---	---	---
GELOT 64	---	---	---	---	7.0	7.0	7.0
EMULCIRE 61	---	---	---	---	3.5	3.5	3.5
글리세릴 스테아레이트	---	---	5.0	---	---	---	---
PEG 100 스테아레이트	---	---	5.0	---	---	---	---
레시틴	---	---	---	3.0	3.0	3.0	3.0
세틸알콜	6.2	6.2	6.0	6.2	---	---	---
LAUROGLYCOL	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
카르보머	0.02	0.02	0.02	0.02	0.1	0.2	0.2
이소스테아릴 알콜	3.0	3.0	---	3.0	---	---	---
프로필렌글리콜	3.0	3.0	4.0	---	4.0	4.0	4.0
에틸바닐린	0.05	0.05	---	0.05	---	---	---
메틸파라벤	---	---	0.2	---	0.2	0.2	0.2
프로필파라벤	---	---	0.02	---	0.02	0.02	0.02
물*	56.23	54.23	49.26	51.3	51.68	51.58	56.58

[0158]

\*물 = 5.4-5.6의 목표 pH를 제공하기 위한 0.1 M 시트르산 & 0.2 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 용액

[0160] 추가적인 프로게스테론 크림은 표 10에 개시된 성분들로 제형화되었다.

[0161]

조성물 3-24 및 3-25는 균일한 크림으로서 수득되었다. 조성물 3-25의 점도는 매우 낮았고; 바람직한 점도를 얻기 위해 더 높은 농도의 카르보머가 이용되었다. 조성물 3-26의 적용은 피부에 바람직하지 않은 촉감을 주었고, 실온에서 1개월 동안 저장 후에 조성물에서 결정이 관찰되었다. 조성물 3-28 및 3-29는 광택이 있는 외형을 나타내지 않았고, 프로게스테론의 가시적인 입자를 함유하였다. 조성물 3-30은 광택이 있는 외형을 나타내었고, 프로게스테론의 가시적인 입자를 함유하였다.

[0162]

표 10. 프로게스테론 크림 조성물.

성분	3-24	3-25	3-26	3-27	3-28	3-29	3-30
	% (w/w)						
프로게스테론	2.0	2.5	2.0	2.0	5.0	3.0	3.0
MIGLYOL 840	---	---	---	25.0	---	---	---
MIGLYOL 812	25.0	15.0	15.0		28.0	25.0	15.0
d-리모넨	1.5	5.0	5.0	1.5	2.0	1.5	2.0
TRANSCUTOL	3.0	3.0	3.0	3.5	2.0	3.0	3.0
CREMOPHOR A6	3.0	3.0	1.5	3.0	2.0	3.0	3.0
CREMOPHOR A25	3.0	3.0	4.5	3.0	2.0	3.0	3.0
세틸 알콜	6.2	6.2	6.2	5.5	5.5	6.8	6.5
LAUROGLYCOL 90	---	5.0	5.0	---	3.0	3.0	4.0
프로필렌 글리콜	3.0	---	4.0	3.3	0.3	0.2	0.1
카르보머	0.1	0.02	0.01	0.2	50.15	51	57.3
물	50.1	54.23*	50.2*	50.0	3.0	3.0	4.0
올레산	---	---	---	3.0	---	---	---
에틸 바닐라	0.1	0.05	0.05	0.05	0.1	0.1	0.05
이소스테아릴 알콜	3.0	3.0	3.0	---	---	3.0	---

[0163]

\*물 = 5.4-5.6의 목표 pH를 제공하기 위한 0.1 M 시트르산 & 0.2 M  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  용액

[0164]

#### 실시예 4. Franz 확산 세포 연구

[0165]

상이한 침투 촉진제 농도를 갖는 크림을 이용하여 프로게스테론의 침투를 연구하였다. 조성물에 대해 측정된 플럭스 값을 표 11에 요약한다.

[0166]

#### 표 11. 상이한 농도의 침투 촉진제를 갖는 크림 제형의 플럭스의 개요.

조성물	플럭스 ( $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{hr}^{-1}$ )
3-17	44.462
3-18	64.929
3-16	77.645
3-5	83.747

[0167]

상이한 농도의 d-리모넨을 갖는 프로게스테론 크림의 플럭스를 연구하였다. 실험적 데이터는 도 3에 도시되며, 측정된 플럭스 값은 표 12에 요약된다.

[0168]

#### 표 12. 상이한 농도의 d-리모넨을 갖는 크림 제형의 플럭스의 개요

조성물	플럭스 ( $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{hr}^{-1}$ )	% d-리모넨 (w/w)
3-6	33.938	10
3-7	48.224	7.5
3-5	83.745	5

[0169]

프로게스테론의 침투는 d-리모넨을 갖고 갖지 않는 크림 제형을 이용하여 연구되었다. 실험에 대한 데이터는 도 4에 도시되며, 표 13A에 요약된다. d-리모넨의 사용은 d-리모넨이 없는 조성물에 비해 프로게스테론 플럭스에서 100% 초과의 증가를 발생시켰다.

[0170]

#### 표 13A. 0.2% 카르보머에서 d-리모넨 유 & 무 크림 제형의 플럭스의 비교

조성물	% d-리모넨 (w/w)	플럭스 ( $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{hr}^{-1}$ )
3-23	0	32.065
3-22	5	72.762

[0171]

Franz 세포 확산 연구에 의해 평가된 신규한 조성물에 대한 플럭스 특성을 1.6% (w/w) 프로게스테론을 함유하는 혼합된 크림과 비교하였다. 비교 결과는 표 13B에 요약되며, 이는 본 발명의 조성물이 비교 실시예에 비해 플럭

스에서의 현저한 증가를 나타내었음을 제시한다.

[0176] 표 13B. 프로게스테론 크림 제형의 Franz 확산 시험

조성물	플렉스 ( $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{hr}^{-1}$ )
비교 실시예	68.493
3-5	83.745
3-14	85.015

[0177] [0178] 실시예 5. 프로게스테론 2.5%/에스트라디올 0.005% 크림 제형

[0179] 프로게스테론 및 에스트라디올을 함유하는 조성물은 표 14에 따라 제형화되었다. 오프 화이트 내지 담황색 크림이 수득되었다. 에스트라디올의 가시적인 입자는 관찰되지 않았다. 그릿-없는 부드러운 크림이 형성되었다.

[0180] 표 14. 프로게스테론 2.5%/에스트라디올 0.005% 크림 제형 및 관찰

성분	조성물 5-1
	%
프로게스테론	2.5
에스트라디올	0.005
MIGLYOL 812	15.0
d-리모넨	5.0
TRANSCUTOL	3.0
GELOT	7.5
EMULCIRE	3.5
레시틴	3.0
LAUROGLYCOL 90	5.0
프로필렌 글리콜	4.0
메틸 파라벤	0.2
프로필 파라벤	0.02
카르보마	0.2
물*	51.075

[0181] [0182] \*물 = 5.4-5.6의 목표 pH를 제공하기 위한 0.1 M 시트르산 & 0.2 M  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  용액

[0183] 프로게스테론/에스트라디올 크림을 3세트의 상이한 조건 하에 저장 동안 연구하였다: (1) 25°C; (2) 40°C/75% RH; (3) 2-8°C. 안정성 연구의 결과를 표 15에 요약한다.

[0184] 표 15. 프로게스테론 2.5% 에스트라디올 0.005% 크림의 안정성 시험

안정성 시험	5-1 프로게스테론 2.5% (w/w) 에스트라디올 0.005% (w/w)						
	관찰	P mg/g	% LC	E mg/g	% LC	그릿*	현미경 관찰
초기	안정/ 분리되지 않음	23.7	94.8	0.044	88.0	부재	결정 없음
7 일 25 °C	안정/ 분리되지 않음	24.0	96.0	0.046	92.0	부재	결정 없음
7 일 40 °C/ 75% RH	안정/ 분리되지 않음	24.2	96.8	0.045	90.0	부재	결정 없음
7 일 2-8 °C	안정/ 분리되지 않음	24.0	96.0	0.045	90.0	부재	결정 없음

[0186] P= 프로게스테론 &amp; E= 에스트라디올 \*

[0187] 14일 및 30일 후에 분석을 수행하였다. 그릿 또는 결정이 30일 후에 발견되지 않았다.

[0188] 실시예 6. 프로게스테론 2.5% &amp; 프로게스테론 2.5%/에스트라디올 0.005% 크림의 스케일 업

[0189] 더 큰 배치의 프로게스테론 크림 및 프로게스테론/에스트라디올 크림이 표 16-19에 따라 제형화되었다.

[0190] 표 16. 조성물 I. 프로게스테론 2.5% 크림 제형

성분	% w/w	Qty./배치
마이크론화된 프로게스테론, USP	2.5	25.0 g
중쇄 트리글리세라이드, NF (MIGLYOL 812)	15.0	150.0 g
d-리모넨	5.0	50.0 g
디에틸렌 글리콜 모노 에틸 에테르 EP/NF, (TRANSCUTOL P)	3.0	30.0 g
프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (타입 II) EP/NF, (LAUROGLYCOL 90)	5.0	50.0 g
글리세롤 모노스테아레이트 EP/NF 및 PEG-75 스테아레이트 NF/JPE 의 혼합물, (GELOT 64)	7.0	70.0 g
세틸 알콜 EP/NF 및 에톡실화된 지방 알콜 (세테쓰-20, 스테아레쓰-20) EP/NF 의 혼합물, (EMULCIRE 61 WL 2659)	3.5	35.0 g
카르보풀 980 NF 폴리머	0.2	2.0 g
액체 콩 레시틴	3.0	30.0 g
프로필렌 글리콜, USP	4.0	40.0 g
메틸 파라벤, NF	0.2	2.0 g
프로필 파라벤, NF,EP,BP,JP	0.02	0.2 g
시트르산 모노하이드레이트, 과립, USP	0.47	4.70 g
이염기성 소듐 포스페이트, 건조됨, USP	0.82	8.20 g
정제수, USP	QS	502.90
합계	100	1000.0 g

[0191]

[0192] 표 17. 조성물 II. 프로게스테론 2.5% 크림 제형

성분	% w/w	Qty./배치
마이크론화된 프로게스테론, USP	2.5	25.0 g
중쇄 트리글리세라이드, NF (MIGLYOL 812)	15.0	150.0 g
디에틸렌 글리콜 모노 에틸 에테르 EP/NF, (TRANSCUTOL P)	3.0	30.0 g
프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (타입 II) EP/NF, (LAUROGLYCOL 90)	5.0	50.0 g
글리세롤 모노스테아레이트 EP/NF 및 PEG-75 스테아레이트 NF/JPE 의 혼합물, (GELOT 64)	7.0	70.0 g
세틸 알콜 EP/NF 및 에톡실화된 지방 알콜 (세테쓰-20, 스테아레쓰-20) EP/NF 의 혼합물, (EMULCIRE 61 WL 2659)	3.5	35.0 g
카르보풀 980 NF 폴리머	0.2	2.0 g
액체 콩 레시틴	3.0	30.0 g
프로필렌 글리콜, USP	4.0	40.0 g
메틸 파라벤, NF	0.2	2.0 g
프로필 파라벤, NF,EP,BP,JP	0.02	0.2 g
시트르산 모노하이드레이트, 과립, USP	0.53	5.30 g
이염기성 소듐 포스페이트, 건조됨, USP	0.92	9.20 g
정제수, USP	QS	551.30
합계	100	1000.0 g

[0193]

[0194] 표 18. 조성물 III. 프로게스테론 2.5%/에스트라디올 0.005% 크림 제형

성분	% w/w	Qty./배치
프로게스테론 2.5% 크림 (조성물 I)	99.595	497.975 g
마이크론화된 에스트라디올 해미하이드레이트, USP TRANSCUTOL P <sup>(1)</sup>	0.005	0.025 g
합계	100	500.00 g

[0195] [0196] TRANSCUTOL P는 에스트라디올 해미하이드레이트를 용해시키기 위해 이용된다.

[0197] 표 19. 조성물 IV. 프로게스테론 2.5%/에스트라디올 0.005% 크림 제형

성분	% w/w	Qty./배치
프로게스테론 2.5% 크림 (조성물 II)	99.595	497.975 g
마이크론화된 에스트라디올 해미하이드레이트, USP TRANSCUTOL P <sup>(1)</sup>	0.005	0.025 g
합계	100	500.00 g

[0198] [0199] (1) TRANSCUTOL P는 에스트라디올 해미하이드레이트를 용해시키기 위해 이용된다.

[0200] [0201] 안정성 시험은 25°C 및 40°C/75%에서 4주 동안 저장된 크림 제형에 대해 수행되었다. 샘플을 2주 및 4주 후에 시험하여 크림 중 프로게스테론의 양을 결정하고 발생할 수 있는 임의의 분리를 관찰하였다. 결과는 표 20에 제시된다.

표 20. 프로게스테론 조성물의 안정성 시험

안정성 시험	3-22 2.5% (w/w) 프로게스테론			3-23 2.5% (w/w) 프로게스테론		
	관찰	mg/g	% LC	관찰	mg/g	% LC
초기	안정/ 분리되지 않음	26.3	105.2	안정/ 분리되지 않음	25.4	101.6
15 일 25 °C	안정/ 분리되지 않음	27.6	110.4	안정/ 분리되지 않음	26.1	104.4
15 일 40 °C/ 75% RH	안정/ 분리되지 않음	27.5	110.0	안정/ 분리되지 않음	25.4	101.6
30 일 25 °C	안정/ 분리되지 않음	28.4	113.6	안정/ 분리되지 않음	24.3	97.2
30 일 40 °C/ 75% RH	안정/ 분리되지 않음	27.0	108.0	안정/ 분리되지 않음	23.8	95.2

[0202]

[0203] 실시예 7. 프로게스테론 조성물의 현미경 특성.

[0204] 상기 기재된 크림 제형을 복굴절 현미경을 이용하여 조사하여, 프로게스테론 결정의 존재 또는 부재를 결정하였다. 상기 기재된 제형을 또한 혼합된 프로게스테론 크림과 비교하였다. 혼합된 프로게스테론 크림 (도 7A 및 도 7B), 뿐만 아니라 조성물 II (d-리모넨이 없는 프로게스테론 크림 2.5%; 표 17; 도 7E 및 도 7F)에서 결정이 관찰되었다. 혼합된 프로게스테론 크림에서 조성물 II에 비해 더 많은 결정이 관찰되었다. 조성물 I에서는 결정이 관찰되지 않았다 (d-리모넨을 갖는 프로게스테론 크림 2.5%; 표 16; 도 7C 및 도 7D). 호르몬 생체이용률이 호르몬 용해성의 함수로서 증가할 수 있으므로 완전히 용해된 프로게스테론 (즉, 프로게스테론 결정 없음)을 갖는

제형이 바람직하다.

[0205] 조성물 II로부터의 결정을 분리하고, 적외선 (IR) 마이크로분광현미경을 이용하여 조사하였다. IR 데이터로부터도 7E 및 7F의 복굴절 결정이 프로게스테론으로 구성됨을 확인하였다. IR 분광학에 의해 관찰되는 결정 내 다른 화학 성분은 존재하지 않았다.

[0206] **실시예 8. 경피 프로게스테론/에스트라디올 조성물의 도포 후 인간 대상체에서 호르몬 수준의 측정.**

[0207] 7명의 남성 대상체에 표 18에 개시된 제형을 갖는 1 그램의 조성물을 투여하였다. 대상체는 25 mg의 프로게스테론 및 50  $\mu$ g의 에스트라디올을 수용하였다. 투여한 지 1, 2 및 8시간 후에 혈청, 타액, 및 손가락끝 모세관 혈액에서 호르몬 수준을 시험하였다. 시험은 공지된 방법을 이용하여 수행되었다. 크림 도포 전에 측정된 각 대상체의 기준선 수준에 비한 호르몬 수준에서의 변화를 각 시점에 측정하였다.

[0208] 혈청, 타액, 및 모세관 혈액에서 프로게스테론 수준의 변화를 도 5에 플롯팅하고, 혈청, 타액, 및 모세관 혈액에서 에스트라디올 수준의 변화를 도 6에 플롯팅하였다. 투여 후 혈청 샘플 중 호르몬 수준에서의 현저한 변화는 관찰되지 않았다. 그러나, 도 5에 도시된 바와 같이 모세관 혈액 및 타액에 대해 기준선을 넘는 프로게스테론 농도의 큰 증가가 관찰되었다. 도 6에 도시된 바와 같이 모세관 혈액 및 타액에 대해 기준선을 넘는 에스트라디올 농도의 증가가 또한 관찰되었다. 크림 제형에 의해 나타난 높은 플럭스 및 크림의 도포시 호르몬 수준에서의 큰 증가는 본원에 기재된 경피 약학적 조성물이 호르몬 결핍증 및 관련 병태의 치료에 특히 적합함을 나타낸다.

[0209] **실시예 9. 경피 프로게스테론/에스트라디올 조성물의 도포 후 인간 대상체에서 호르몬 수준의 측정.**

[0210] d-리모넨이 있고(조성물 III; 표 18) d-리모넨이 없는 조성물(조성물 IV; 표 19)을 비교하기 위해 추가 시험을 수행하였다. 타액 샘플을  $t_0$ 에 수득한 다음 1g의 어느 한 크림을 5명의 대상체 각각의 상완에 투여하였다. 타액 샘플을 2, 4, 6, 및 8시간에 수집하고, 프로게스테론 함량에 대해 분석하였다. 결과는 표 21에 요약되며, 이는 d-리모넨을 갖고 갖지 않는 조성물이 프로게스테론의 효율적인 전달을 제공하였음을 나타낸다.

[0211] 표 21. 개개 대상체에 대한 프로게스테론 타액 농도 AUC 값 (ng\*hr/mL).

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

[0212]

[0213] **실시예 10. 경피 프로게스테론은 암컷 랫트의 생식 기관에 대한 에스트라디올의 효과를 반대한다**

[0214] 본 실시예는 경피 전달된 프로게스테론이 난소절제된 랫트에서 자궁내막 및 질에 대한 성장-관련 에스트로겐성 효과를 차단할 수 있음을 나타낸다. 본원에 기재된 제형을 이용하여 국소 적용시, 프로게스테론은 생식 기관에 임상적으로 관련된 세포 변화를 가져오고 에스트라디올에 의해 유도된 자궁내막 증식을 역전시키는 정도로 에스트라디올-유도된 자궁내막 증식의 모델에서 랫트의 피부에 성공적으로 침투하였다. 사용된 국소 제형은 표 16에 개시된다.

[0215] 32마리의 8주령 암컷 Cr1:CD® 랫트는 연구 시작하기 2주 전에 난소절제를 받았다. 랫트를 각각 8마리씩 4그룹으로 무작위 할당하였다. 그룹 중 셋은 8일 동안 피하적으로 (SC) 3  $\mu$ g/kg/일의 에스트라디올, 뿐만 아니라 플라시보 크림, 10 mg/kg/일의 프로게스테론, SC, 또는 4일에 시작하는 3.125 mg/일의 프로게스테론을 경피적으로 수용하였다. 네 번째 그룹은 8일 동안 염수, SC 및 4일에 시작하는 플라시보 크림을 수용하였다. 8일의 최종 투여 2시간 후에, 랫트를 인도적으로 안락사시키고, 자궁 중량을 측정하고, 질 및 자궁 경부의 원위 부분을 조직학 및 컴퓨터-보조 형태계측을 위해 고정하고 처리하였다. 연구 파라미터는 표 22에 요약된다.

[0216] 표 22. 국소 프로게스테론 제형의 생체내 연구를 위한 처리 스케줄.

그룹	치료	경로	치료일	용량 수준	동물의 수		
					초기	말기	F
1	17-β-에스트라디올 비히클	SC	1-8	0	5 (mL/kg)	8	8
	경피 프로게스테론 비히클	피부	4-8	0	125 µL/일	8	8
2	17-β-에스트라디올	SC	1-8	3 µg/kg	5 (mL/kg)	8	8
	경피 프로게스테론 비히클	피부	4-8	0	125 µL/일	8	8
3	17-β-에스트라디올	SC	1-8	3 µg/kg	5 (mL/kg)	8	8
	프로게스테론	SC	4-8	10 mg/kg	5 (mL/kg)	8	8
4	17-β-에스트라디올	SC	1-8	3 µg/kg	5 (mL/kg)	8	8
	경피 프로게스테론	피부	4-8	3.125 mg	125 µL/일	8	8

[0217]

[0218]

이 모델에 의해 예상된 대로, 호르몬 대체가 없는 난소절제는 자궁의 현저한 위축을 초래한 반면 반대항적 (unopposed) 에스트라디올 처리는 기관 중량 측정 및 조직학에 의해 입증된 대로 비대를 발생시킨다.

[0219]

에스트라디올-단독 처리군에 비해 프로게스테론을 수용한 둘 모두의 그룹에서 자궁 중량의 현저한 감소가 관찰되었다 (도 8). 자궁의 조직학적 이미지 (도 9)는 자궁 중량의 변화와 일관되었고, 질 조직학 이미지의 전체 크기 (도 10)도 처리와 일관되었다. 또한, 자궁 (예컨대, 원주 관강내 상피, 호산성 자궁내막) 및 질 (예컨대, 각화성 상피, 망상 돌출)에서 보여진 여러 에스트로겐-특이적 세포 양태는 프로게스테론을 SC 또는 경피로 수용한 그룹에서 검출되지 않았다. 표 23을 참조하라.

[0220]

표 23. 국소 및 피하 프로게스테론으로 처리된 랫트로부터의 조직형태계측 데이터.

종말점	0 µg/kg (SC 비히클)/0 mg/kg (피부 Prog)		3 µg/kg (SC EST)/ 0 mg/kg (피부 Prog)		3 µg/kg (SC Est)/ 10 mg/kg (SC Prog)		3 µg/kg (SC Est)/ 3.125 mg/kg (피부 Prog)	
	LSMean	LSM s.e.	LSMean	LSM s.e.	LSMean	LSM s.e.	LSMean	LSM s.e.
자궁내막 두께 (µm)	236	20	418 <sup>b</sup>	20	436 <sup>b</sup>	31.1	407 <sup>b</sup>	13.5
관강내 상피 세포 높이 (µm)	13.8	0.753	47.8 <sup>b</sup>	1.29	31.9 <sup>b,d</sup>	1.2	34.3 <sup>b,d</sup>	1.69
자궁내막 샘 크기 (µm <sup>2</sup> )	1930	343	4540 <sup>b</sup>	343	4390 <sup>b</sup>	343	4150 <sup>b</sup>	343
자궁내막 샘 밀도 (세포/mm <sup>2</sup> )	22.0	1.65	7.09 <sup>b</sup>	0.456	10.3 <sup>b,d</sup>	0.572	13.3 <sup>b,d,f</sup>	0.694
유사분열 형상의 수	57.7	6.75	921 <sup>b</sup>	98.2	595 <sup>b,d</sup>	63.5	728 <sup>b</sup>	77.7

[0221]

LSMean - 최소 제곱 평균; LSM s.e. - 최소 제곱 평균 표준 오차

<sup>b</sup> 0 µg/kg (SC 비히클)/0 mg/kg (피부 Prog)과 현저히 상이함; (p<0.01)<sup>d</sup> 3 µg/kg (SC EST)/0 mg/kg (피부 Prog)과 현저히 상이함; (p<0.01)<sup>f</sup> 3 µg/kg (SC Est)/10 mg/kg (SC Prog)과 현저히 상이함; (p<0.01)

프로게스테론의 투여는, SC 및 경피 둘 모두에서, 반대향적 에스트라디올에 비해 관강내 상피 세포 두께를 현저하게 감소시켰다. 자궁내막 샘 밀도의 현저한 증가는 반대향적 에스트라디올에 비해 프로게스테론-투여된 그룹에 대해 그리고 추가로 SC 프로게스테론에 비해 경피 투여시 관찰되었다. 이러한 데이터는 크림 제형이 피부에 침투할 수 있음을 물론, 이들이 표적 조직에 전달되어 요망되는 생물학적 효과를 나타낸을 입증한다.

#### 실시예 11. 동물 모델에서 경피 프로게스테론의 노출, 조직 분포, 및 대사산물 프로파일

랫트에서 프로게스테론, 알로프레그나놀론 (ALLO), 및 ALLO-설페이트의 혈장, 자궁, 및 침샘 수준을 프로게스테론의 경피 및 피하 전달 후에 비교하였다. 연구 결과는 프로게스테론의 국소 전달이 프로게스테론의 낮은 혈장 수준 및 ALLO 및 ALLO-설페이트에 대한 낮은 대사율과 함께 피하 전달과 유사한 자궁에서의 호르몬 수준을 발생시켰음을 입증하였다.

32마리의 8주령 암컷 Cr1:CD® 랫트는 연구 시작하기 2주 전에 난소절제를 받았다. 랫트를 각각 8마리씩 4그룹으로 무작위 할당하고 표 22에 요약된 스케줄에 따라 처리하였다. 그룹 중 셋은 8일 동안 피하적으로 (SC) 3 µg/kg/일의 17 $\beta$ -에스트라디올, 뿐만 아니라 플라시보 크림, 10 mg/kg/일 (약 2.5 mg/랫트/일)의 프로게스테론, SC, 또는 4일에 시작하는 3.13 mg/랫트/일의 프로게스테론을 경피적으로 수용하였다. 경피 제형은 표 16에 개시된다. 추가적인 그룹은 8일 동안 비히클, SC, 및 4일에 시작하는 플라시보 크림을 수용하였다.

8일의 최종 투여 2시간 후에, 랫트를 인도적으로 안락사시키고, 혈장, 침샘, 및 자궁 경부의 내측 부분을 생물 분석을 위해 냉동 또는 저장하였다. 혈장 및 조직 균질화물을 LC-MS/MS를 이용하여 프로게스테론, ALLO, 및 ALLO-설페이트에 대해 분석하였다.

국소 투여 후 혈장에서의 평균 프로게스테론 수준은 SC 투여된 5.4 ng/mL/mg 용량에 비해 2.0 ng/mL/mg 용량이었다. 국소 투여후 침샘 및 자궁에서 평균 프로게스테론 수준은 SC 투여된 각각 5.9 및 39 ng/mL/mg 용량에 비해 각각 10 및 24 ng/mL/mg 용량이었다. 자궁 대 혈장에서의 프로게스테론 수준의 비는 경피 및 SC 경로에 대해 각각 12 및 7.3이었다. 표 24 및 도 11을 참조하라.

[0232] 표 24. 국소 및 피하 제형으로 처리된 랫트에서의 프로게스테론의 분포.

	설명	혈장 (ng/mL)	타액 (ng/g)	타액/혈장	자궁* (ng/g)	자궁/혈장
그룹 1	삼	0.63	0.36	0.57	0.66	1.05
그룹 2	플라시보 크림	3.05	0.80	0.26	2.37	0.78
그룹 3	프로게스테론 SC	13.5	14.7	1.09	98.3	7.28
그룹 4	프로게스테론 크림	6.24	32.0	5.12	75.4	12.1
	프로게스테론 크림/SC	0.46	2.18		0.77	

[0233] \*기하 평균

[0234] [0235] 비록 혈장 중 ALLO의 수준이 둘 모두의 투여 경로에서 유사하지만, ALLO-설페이트의 수준은 국소 투여에 비해 SC 투여에서 약 12배 더 높았다 (각각 7.6 및 0.61 ng/mL/mg 용량). 모든 경우에, ALLO 및 ALLO-설페이트 둘 모두의 평균 조직 수준은 국소 투여에 비해 SC 투여에서 더 높았다. 더욱이, 이러한 대사산물의 혈장 수준의 합계는 SC 투여 후 프로게스테론의 혈장 수준이 국소 투여 후 동등한 혈장 수준에 비해 2배였다. 표 25 및 표 26을 참조하라.

[0236] 표 25. 국소 및 피하 제형으로 처리된 랫트에서의 알로프레그나놀론의 분포.

ALLO	설명	혈장 (ng/mL)	타액 (ng/g)	타액/혈장	자궁 (ng/g)	자궁/혈장
그룹 1	삼	2.63	BQL	NC	BQL	NC
그룹 2	플라시보 크림	3.33	BQL	NC	BQL	NC
그룹 3	프로게스테론 SC	5.80	11.5	1.98	18.8	3.24
그룹 4	프로게스테론 크림	4.69	4.35	0.93	4.43	0.94
	프로게스테론 크림/SC	0.81	0.38		0.24	

[0237] [0238] BQL = 정량 한계 미만; NC = 계산할 수 없음

[0239] 표 26. 국소 및 피하 프로게스테론으로 처리된 랫트에서의 알로프레그나놀론-설페이트의 분포.

ALLO-설페이트	설명	혈장 (ng/mL)	타액 (ng/g)	타액/혈장	자궁 (ng/g)	자궁/혈장
그룹 1	삼	0.09	BQL	NC	BQL	NC
그룹 2	플라시보 크림	0.04	BQL	NC	BQL	NC
그룹 3	프로게스테론 SC	19.4	1.50	0.08	2.61	0.13
그룹 4	프로게스테론 크림	1.87	0.08	0.04	0.06	0.03
	프로게스테론 크림/SC	0.10	0.05		0.03	

[0240] [0241] BQL = 정량 한계 미만; NC = 계산할 수 없음

[0242] 실시예 12. 다수회 용량의 프로게스테론 크림 제형은 용량-반응성 혈장 및 자궁 농도를 나타낸다

[0243] 소정 용량 범위의 d-리모넨을 갖고 갖지 않는 2개의 2.5% 프로게스테론 크림 제형의 적용 후 프로게스테론의 혈

장 및 자궁 농도를 측정하였다. d-리모넨을 갖는 조성물이 표 27에 개시된다. d-리모넨을 갖지 않는 조성물이 표 28에 개시된다.

표 27. 2.5% 국소 프로게스테론 크림

성분	% w/w	Qty./배치 (g)
마이크론화된 프로게스테론 USP	2.50	62.5
중쇄 트리글리세라이드, NF (MIGLYOL 812)	15.00	375
d-리모넨 (고순도 테르펜, 99)	5.00	125
디에틸렌 글리콜 모노 에틸 에테르 EP/NF (TRANSCUTOL P)	3.00	75
프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (타입 II) EP/NF (LAUROGLYCOL 90)	5.00	125
부틸화된 하이드록시톨루엔, 과립, NF	0.10	2.5
글리세롤 모노스테아레이트 EP/NF 및 PEG-75 스테아레이트 NF/JPE 의 혼합물 (GELOT 64)	7.00	175
세틸 알콜 EP/NF 및 에톡실화된 지방 알콜 (세테쓰-20, 스테아레이쓰-20) EP/NF 의 혼합물 (EMULCIRE 61 WL 2659)	3.50	87.5
카르보풀 980 NF 폴리머	0.20	5
액체 풍 레시틴	3.00	75
프로필렌 글리콜, USP	4.00	100
메틸파라벤, NF	0.20	5
프로필파라벤, NF, EP, BP	0.02	0.5
시트르산 모노하이드레이트, 과립, USP	0.47	11.75
이염기성 소듐 포스페이트, 건조됨, USP	0.82	20.5
정제수, USP	50.19	1254.75
합계	100.00	2500

[0245]

[0246]

표 28. 2.5% 국소 프로게스테론 크림

성분	% w/w	Qty./배치 (g)
マイ크론화된 프로게스테론 USP	2.50	62.5
중쇄 트리글리세라이드, NF (MIGLYOL 812)	15.00	375
디에틸렌 글리콜 모노 에틸 에테르 EP/NF (TRANSCUTOL P)	3.00	75
프로필렌 글리콜 모노라우레이트 (타입 II) EP/NF (LAUROGLYCOL 90)	5.00	125
부틸화된 하이드록시톨루엔, 과립, NF	0.10	2.5
글리세롤 모노스테아레이트 EP/NF 및 PEG-75 스테아레이트 NF/JPE 의 혼합물 (GELOT 64)	7.00	175
세틸 알콜 EP/NF 및 에특실화된 지방 알콜 (세테쓰-20, 스테아레쓰-20) EP/NF 의 혼합물 (EMULCIRE 61 WL 2659)	3.50	87.5
카르보풀 980 NF 폴리머	0.20	5
액체 콩 레시틴	3.00	75
프로필렌 글리콜, USP	4.00	100
메틸파라벤, NF	0.20	5
프로필파라벤, NF, EP, BP	0.02	0.5
시트르산 모노하이드레이트, 과립, USP	0.47	11.75
이염기성 소듐 포스페이트, 건조됨, USP	0.82	20.5
정제수, USP	55.19	1254.75
합계	100.00	2500

[0247]

[0248]

56마리의 8주령 암컷 SDH1a®(SD)CVF® 랫트는 연구 시작하기 2주 전에 난소절제를 받았다. 랫트를 각각 8마리 씩 7그룹으로 무작위 할당하였다. 모든 그룹은 8일 동안 피하적으로 (SC)  $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 의  $17\beta$ -에스트라디올, 뿐만 아니라 하기 중 하나를 수용하였다: (a) 플라시보 크림; (b) 0.3, 1, 또는  $3 \text{ mg}/\text{kg}/\text{일}$ 의 프로게스테론의 d-리모넨-함유 2.5% 프로게스테론 크림; 또는 (c) 4일에 시작하는 0.3, 1, 또는  $3 \text{ mg}/\text{kg}/\text{일}$ 의 d-리모넨-비함유 2.5% 프로게스테론 크림. 표 29를 참조하라. 랫트 피부의 비례적 부위에 적용되는 2.5% 프로게스테론 크림의 양을 다양하게 함에 의해 상이한 용량의 프로게스테론이 달성되었다 (약  $4.5 \text{ mg}$  크림/ $\text{cm}^2$  피부). 최종 투여 2시간 후 (8일), 랫트를 인도적으로 안락사시키고, 혈장 및 자궁 경부의 내측 부분을 생체분석을 위해 동결시켰다. 혈장 및 조직 균질액을 LC-MS/MS에 의해 프로게스테론에 대해 분석하였다.

[0249]

표 29. 프로게스테론의 생체내 연구를 위한 처리 스케줄

그룹	처리	경로	치료일	용량 수준	용량 부피	동물의 수
1	17- $\beta$ -에스트라디올	SC	1-8	3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	5 (mL/kg)	8
	플라시보 크림 <sup>a</sup>	피부	4-8	0	120 $\mu\text{L}/\text{일}$	
2	17- $\beta$ -에스트라디올	SC	1-8	3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	5 (mL/kg)	8
	프로게스테론 크림 1 <sup>b</sup>	피부	4-8	3 mg/rat	120 $\mu\text{L}/\text{일}$	
3	17- $\beta$ -에스트라디올	SC	1-8	3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	5 (mL/kg)	8
	프로게스테론 크림 1 <sup>b</sup>	피부	4-8	1 mg/rat	40 $\mu\text{L}/\text{일}$	
4	17- $\beta$ -에스트라디올	SC	1-8	3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	5 (mL/kg)	8
	프로게스테론 크림 1 <sup>b</sup>	피부	4-8	0.3 mg/rat	12 $\mu\text{L}/\text{일}$	
5	17- $\beta$ -에스트라디올	SC	1-8	3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	5 (mL/kg)	8
	프로게스테론 크림 2 <sup>c</sup>	피부	4-8	3 mg/rat	120 $\mu\text{L}/\text{일}$	
6	17- $\beta$ -에스트라디올	SC	1-8	3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	5 (mL/kg)	8
	프로게스테론 크림 2 <sup>c</sup>	피부	4-8	1 mg/rat	40 $\mu\text{L}/\text{일}$	
7	17- $\beta$ -에스트라디올	SC	1-8	3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	5 (mL/kg)	8
	프로게스테론 크림 2 <sup>c</sup>	피부	4-8	0.3 mg/rat	12 $\mu\text{L}/\text{일}$	

[0250]

[0251] <sup>a</sup> d-리모넨 함유[0252] <sup>b</sup> 표 27[0253] <sup>c</sup> 표 28

혈장에서의 평균 프로게스테론 수준은 d-리모넨-함유 제형 (3.0, 1.0, 및 0.3 mg/kg/일에 대해 각각 17.9, 11.4, 및 4.07 ng/mL)에 적용된 프로게스테론의 용량에 의존적이었다. 유사하게, d-리모넨이 없는 제형은 일반적으로 용량-의존적인 혈장 수준을 나타내었다 (3.0, 1.0, 및 0.3 mg/kg/일에 대해 각각 19.4, 9.15, 및 7.45 ng/mL; 표 30). 둘 모두의 제형에 의해 자궁에서 검출된 프로게스테론의 농도는 또한 일반적으로 용량 반응성이었다 (d-리모넨 있음: 33.6, 27.1, 및 6.08 ng/g; d-리모넨 없음: 36.4, 15.5, 및 9.31 ng/g, 각각 3.0, 1.0, 및 0.3 mg/kg/일에 대해; 표 31).

표 30. 반복 투여 후 혈장 프로게스테론 수준

혈장 수준		평균 $\pm$ SD (ng/mL 혈장)	
용량 (mg/kg/일)	d-리모넨 있음	d-리모넨 없음	
3.0	17.9 $\pm$ 4.64	19.4 $\pm$ 5.27	
1.0	11.4 $\pm$ 4.67	9.15 $\pm$ 2.91	
0.3	4.07 $\pm$ 3.16	7.45 $\pm$ 7.11	

[0256]

[0257]

표 31. 반복 투여 후 자궁 프로게스테론 수준

자궁 수준	평균 $\pm$ SD (ng/g 조직)	
용량 (mg/kg/일)	<i>d</i> -리모넨 있음	<i>d</i> -리모넨 없음
3.0	33.6 $\pm$ 1.57	36.4 $\pm$ 2.65
1.0	27.1 $\pm$ 5.78	15.5 $\pm$ 1.30
0.3	6.08 $\pm$ 0.461	9.31 $\pm$ 1.49

[0258]

실시예 13. 동물 모델에서 경피 프로게스테론의 독성 연구

[0260]

2.5% 프로게스테론 크림 (표 27을 참조하라)의 피부 안전성 및 전신 노출을 Gottingen Minipigs®에 13주 동안 매일 피부 투여하는 동안 및 그 후에 평가하였다. 21마리의 4개월령 (어린) 암컷 미니피그를 각각 7마리씩 3그룹으로 무작위 할당하였다 (처리되지 않음, 플라시보 대조군, 및 2.5% 프로게스테론 크림). 플라시보 및 활성 크림을 4.5 mg 제형/cm<sup>2</sup>의 비율로 10%의 체표면적에 일당 1회 적용하였다 (약 4 mg 프로게스테론/체중 kg). 14 일 및 90일에 평가된 파라미터는 임상 징후, 피부 자극, 체중, 검안경검사, 심전도, 임상 병리학, 독성동력학, 육안 병리학, 장기 중량 및 조직병리학을 포함하였다. 14일의 매일 투여 후, 1마리 동물/그룹의 중간 희생이 발생하였다. 최종 부검에서, 4마리 동물/그룹을 희생시켰고, 나머지 2마리 동물/그룹은 희생시키기 전에 14일의 회복 기간을 거쳤다.

[0261]

프로게스테론의 혈장 수준은 모든 동물에 대해 1일차 투여 전의 검정의 정량 한계 (0.05 ng/mL)이거나 그에 가까웠다. 1일차 투여 후에, 프로게스테론 크림 그룹의 미니피그는 0.20 내지 0.77 ng/mL의 최대 혈장 농도를 나타내었다. 14일에, 전용량 수준은 0.56 내지 5.5 ng/mL의 범위였고, 이는 반복 투여시 프로게스테론의 누적 발생과 일치한다. 최대 혈장 농도는 전용량 수준보다 현저하게 높지 않았는데, 이는 프로게스테론이 거의 정상-상태 수준을 달성하였음을 시사한다. 연구는 국소-적용된 프로게스테론이 인간 피부 침투 모델인 미니피그의 피부에 성공적으로 침투한다는 것을 입증한다.

[0262]

표 32. 미니피그 모델에서 프로게스테론 혈장 농도

그룹*	조성물	미니피그 혈장에서 프로게스테론 농도			미니피그 혈장에서 프로게스테론 농도		
		1 일	14 일	SD	SD		
1	미처리됨	0	0.124	0.141	0	0.050	$7.49 \times 10^{-18}$
		1	0.204	0.353	1	0.071	0.024
2	플라시보 크림	0	0.145	0.126	0	0.059	NC
		1	0.082	0.084	1	0.072	0.033
3	2.5% 프로게스테론 크림	0	0.050	0.000	0	2.920	1.958
		1	0.200	0.253	1	3.593	1.665
		3	0.274	0.147	3	3.300	1.529
		6	0.342	0.153	6	2.569	1.649
		12	0.293	0.116	12	1.625	0.965
		24	0.211	0.103	24	1.554	1.191

[0263]

\*n = 7

[0264]

SD = 표준 편차; NC = 계산할 수 없음

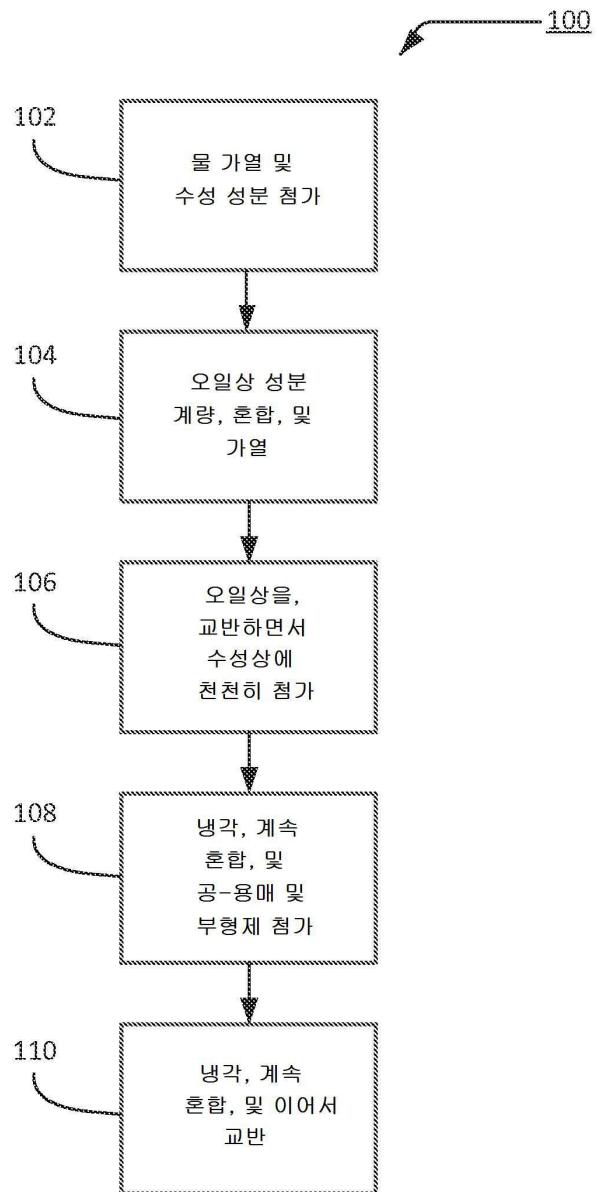
[0265]

전술한 발명이 이해의 명료성을 위해 예시 및 예로서 일부 상세하게 기술되었으나, 당업자는 특정 변경 및 변형이 첨부된 청구항의 범위 내에서 실행될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 본원에 제공된 각각의 참고문헌은 각각의 참고문헌이 개별적으로 참조로서 포함되는 바와 동일한 정도로 그 전문이 참조로서 포함된다. 본 출원 및

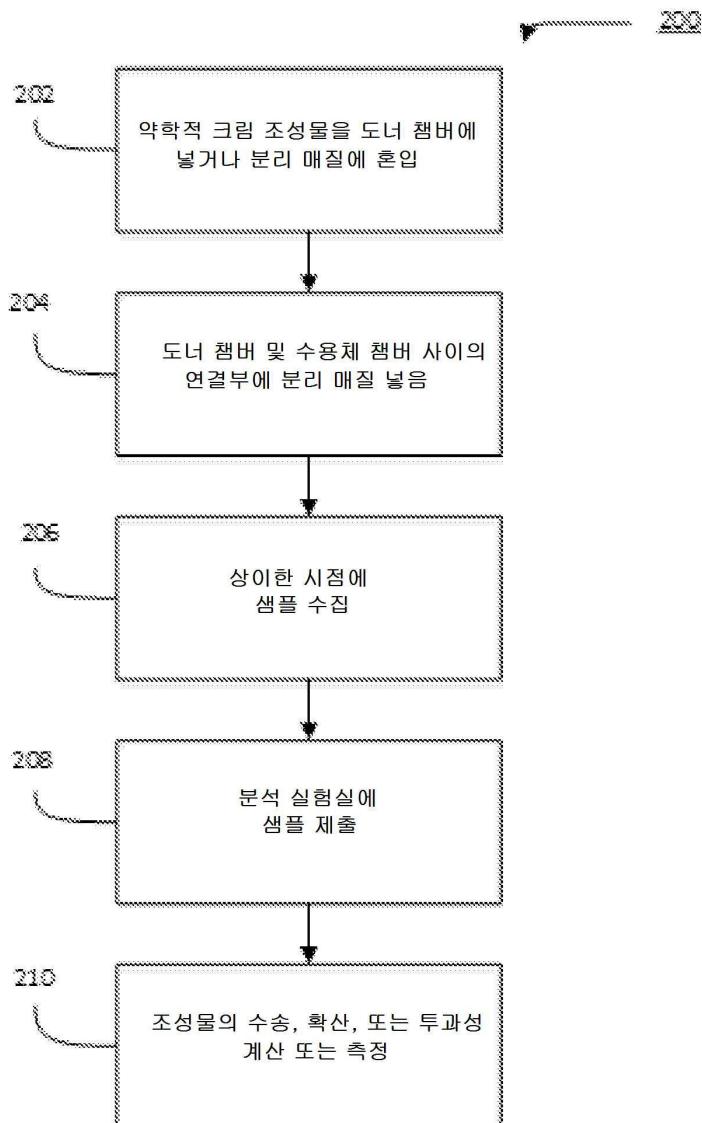
본원에 제공된 참고문헌 간에 충돌이 있는 경우, 본 출원이 우선할 것이다.

## 도면

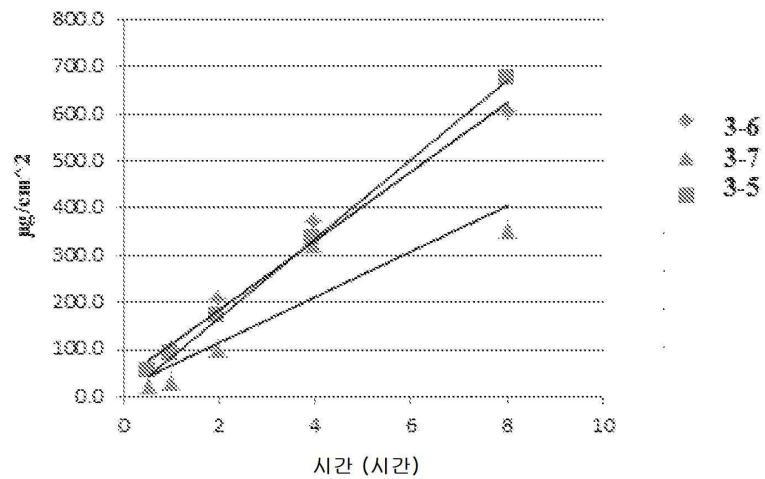
### 도면1



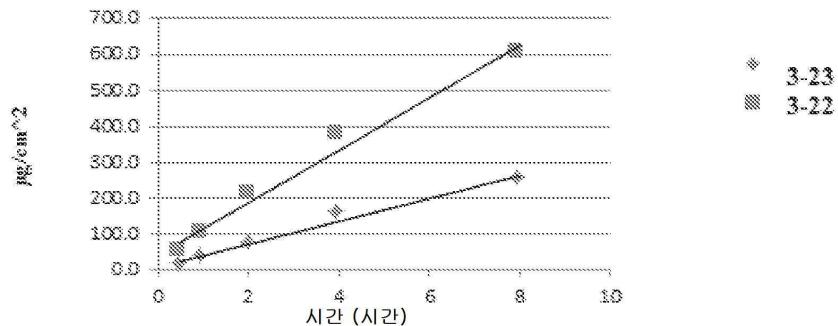
## 도면2



## 도면3

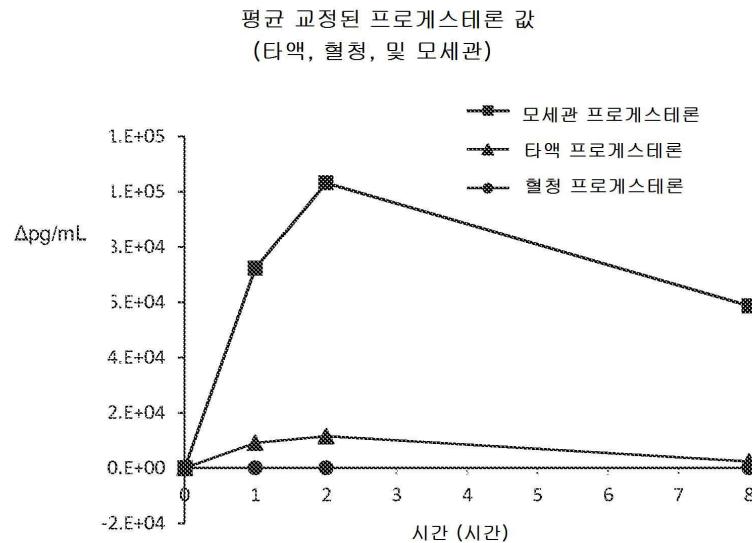
상이한 농도의 D-리모넨을 갖는 프로게스테론 크림의 플럭스  $\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{hr}^{-1}$ 

## 도면4

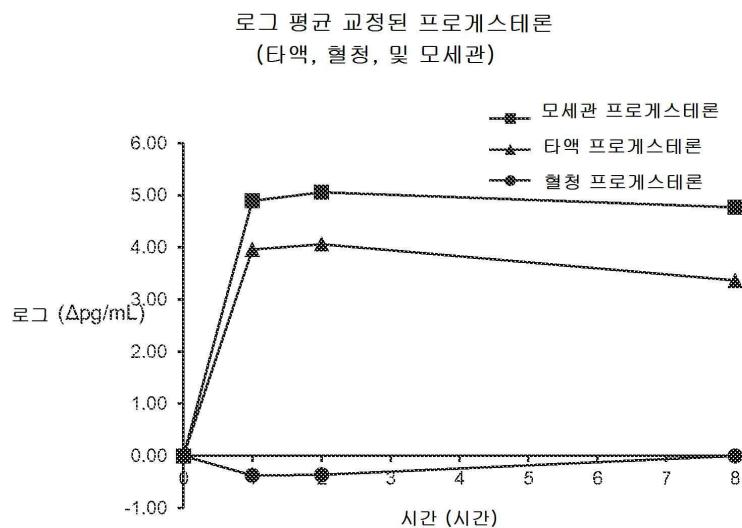
D-리모넨을 갖고 갖지 않는 프로게스테론 크림의 플럭스  $\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{hr}^{-1}$ 

## 도면5

5A

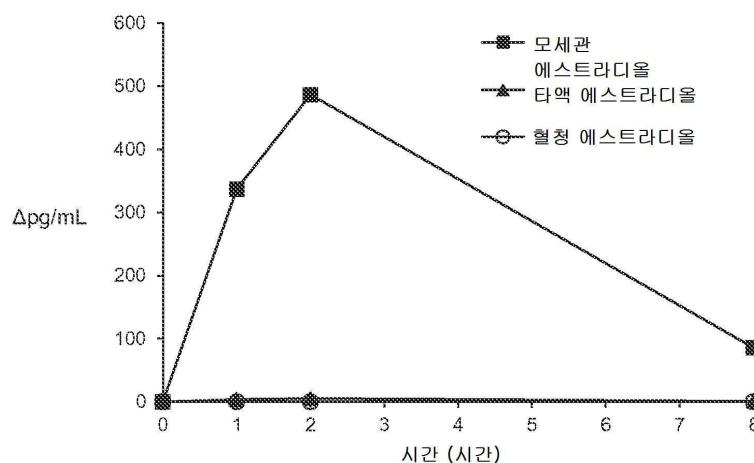


5B

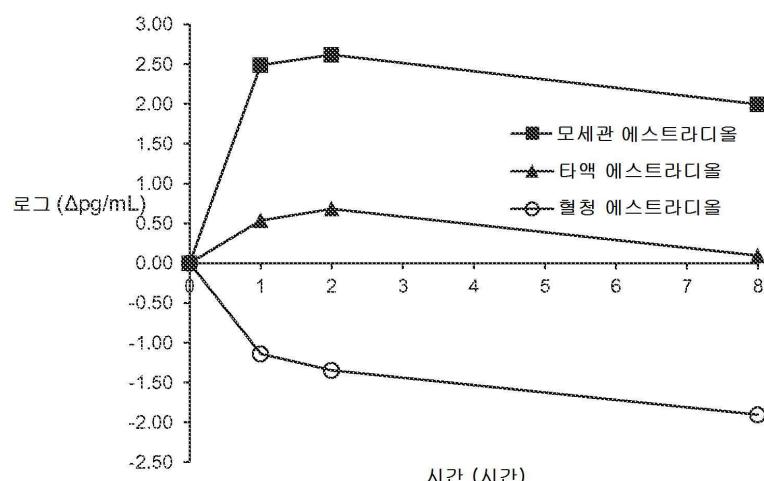


## 도면6

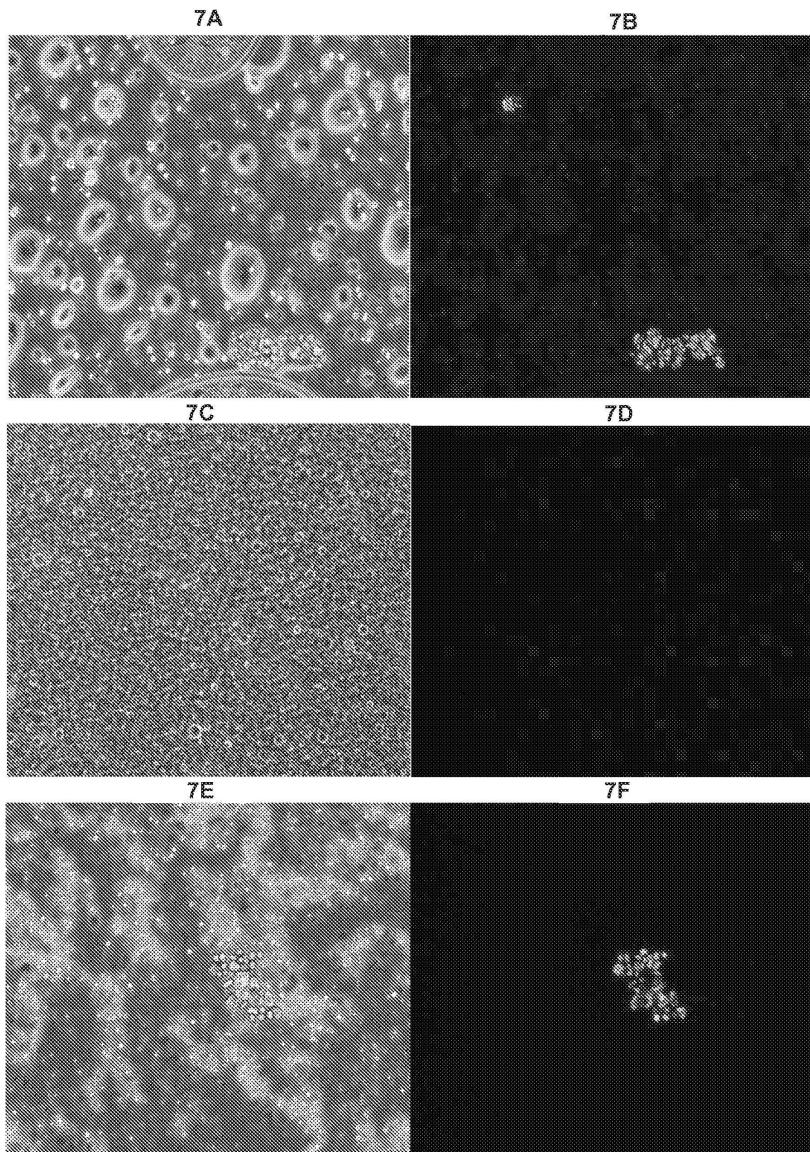
6A

평균 교정된 에스트라디올  
(타액, 혈청, 및 모세관)

6B

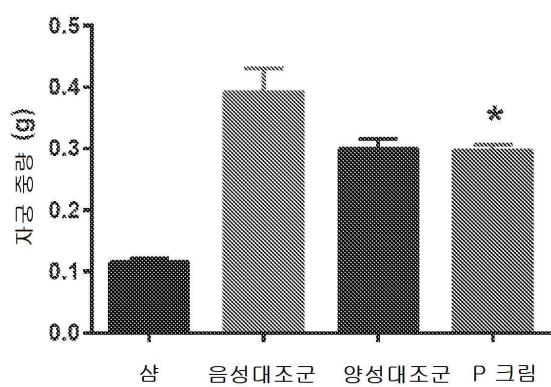
로그 평균 교정된 에스트라디올  
(타액, 혈청, 및 모세관)

도면7



도면8

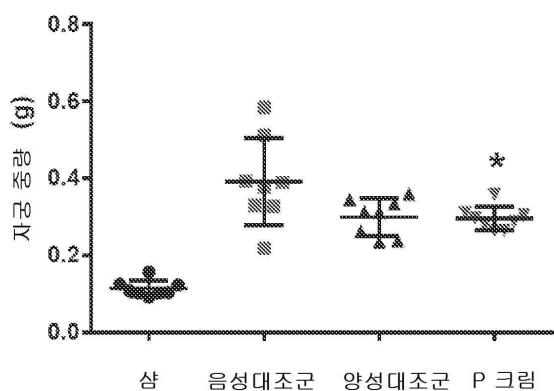
8A



평균  $\pm$  SEM; n=8

\* p=0.02 vs. 음성대조군

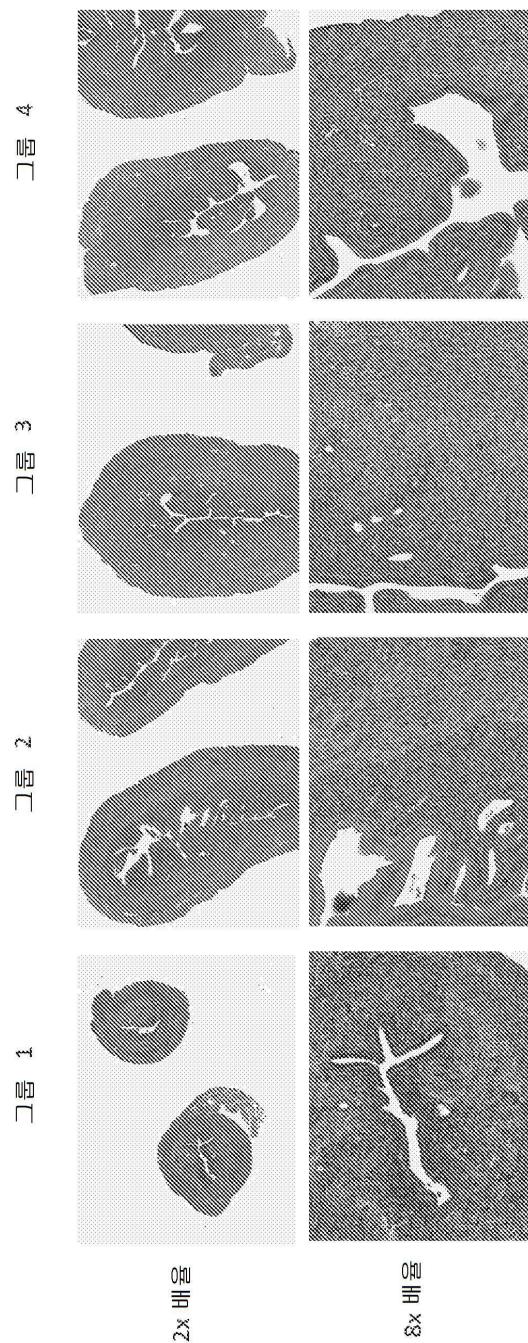
8B



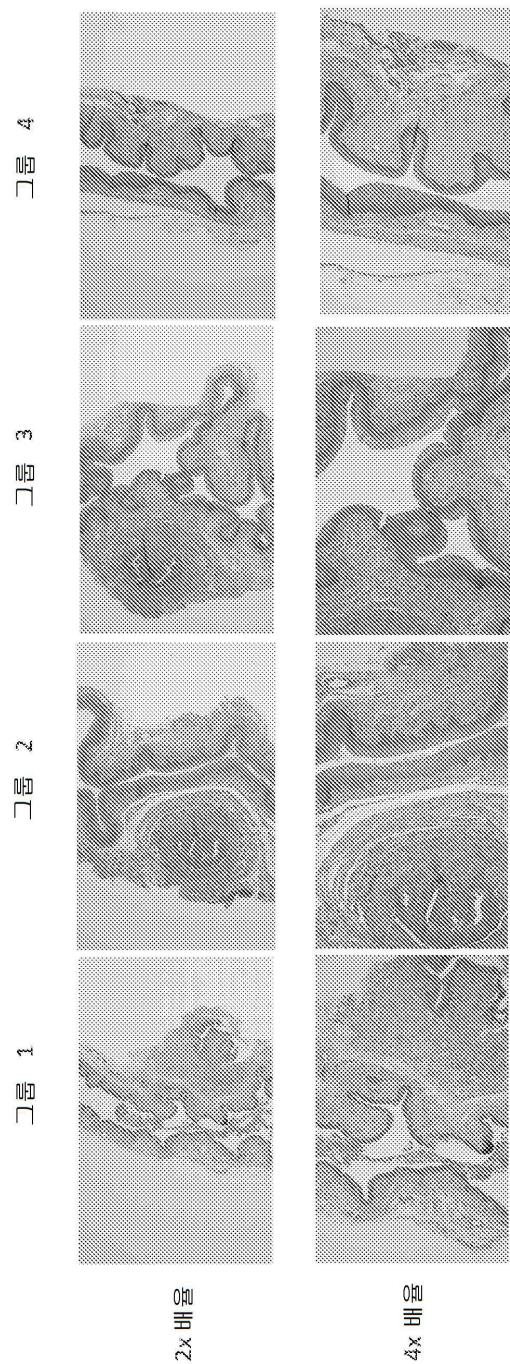
평균  $\pm$  SD; n=8

\* p=0.02 vs. 음성대조군

도면9



도면10



## 도면11

