

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6479470号  
(P6479470)

(45) 発行日 平成31年3月6日(2019.3.6)

(24) 登録日 平成31年2月15日(2019.2.15)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/57	(2006.01)
A 61 K 9/20	(2006.01)
A 61 K 9/48	(2006.01)
A 61 K 47/10	(2006.01)
A 61 K 47/14	(2006.01)
	A 61 K 31/57
	A 61 K 9/20
	A 61 K 9/48
	A 61 K 47/10
	A 61 K 47/14

請求項の数 20 (全 55 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-523096 (P2014-523096)
(86) (22) 出願日	平成24年7月27日 (2012.7.27)
(65) 公表番号	特表2014-521660 (P2014-521660A)
(43) 公表日	平成26年8月28日 (2014.8.28)
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/048708
(87) 國際公開番号	W02013/016697
(87) 國際公開日	平成25年1月31日 (2013.1.31)
審査請求日	平成27年7月10日 (2015.7.10)
審判番号	不服2017-7103 (P2017-7103/J1)
審判請求日	平成29年5月17日 (2017.5.17)
(31) 優先権主張番号	13/193,571
(32) 優先日	平成23年7月28日 (2011.7.28)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	514019442 リポカイン インコーポレーテッド アメリカ合衆国、ユタ州 84108、ソルト レイク シティ、スイート 202, 675 アラビーン ドライブ
(74) 代理人	100114775 弁理士 高岡 亮一
(74) 代理人	100121511 弁理士 小田 直
(74) 代理人	100191086 弁理士 高橋 香元
(72) 発明者	ギリヤ、チャンドラシェカル アメリカ合衆国、ユタ州 84124、ソルト レイク シティ、3375 エドワード ウエイ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 17-ヒドロキシプロゲステロンエステル含有経口組成物および関連方法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

以下の：

治療的有効量の 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエート、および  
製薬上許容可能な担体

を含む経口薬学的組成物であって、

前記 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエートが、約 50 μm 以下の平均粒子直径  
を有する微粒子形態で当該組成物中に存在し、

0.5% w / w ラウリル硫酸ナトリウムを有する人工腸液 900 mL 中で、50 RPM  
で 37 度、U S P I I 型溶解装置を用いて測定した場合に、60 分経過時点までの間  
に 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの少なくとも 20 重量 % より多くを当該  
薬学的組成物が放出する、経口薬学的組成物。

## 【請求項 2】

妊娠支援のために処方される請求項 1 記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3】

前記担体がベンジルベンゾエート、ベンジルアルコールまたはその混合物を包含する請  
求項 1 記載の薬学的組成物。

## 【請求項 4】

経口剤形中の前記 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの量対ベンジルベンゾ  
エートおよびベンジルアルコールの合計量が約 1 : 0.01 (w / w) ~ 約 1 : 5 (w /

w) である請求項3記載の薬学的組成物。

【請求項5】

前記17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの量が総組成物の約5%～約80%  
w/w である請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項6】

カプセルまたは錠剤の形態である請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項7】

前記組成物がカプセルの形態であり、前記カプセルが約30mg～約300mgの17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートを含む請求項6記載の薬学的組成物。

【請求項8】

前記組成物が錠剤の形態であり、前記錠剤が約20mg～約800mgの17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートを含む請求項6記載の薬学的組成物。

【請求項9】

前記組成物がカプセルまたは錠剤の形態であって、前記カプセルまたは錠剤が制御放出経口剤形である請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項10】

前記組成物中の17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの量対前記カプセルの充填容積の比は約0.02g/mL～約0.8g/mLである請求項6記載の薬学的組成物。

【請求項11】

前記担体が親水性添加物を含む請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項12】

前記担体が親油性添加物を含む請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項13】

前記担体が、クエン酸、マレイン酸、酒石酸、酢酸、アスコルビン酸、安息香酸および乳酸の塩、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、二酸化ケイ素、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、脂肪酸グリセリド、胆汁酸の塩、ポリビニルピロリドン、エチルアルコール、ベンジルアルコール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボマー、キトサン、メタクリレート、ポリビニルアルコール、ゼラチン、PEG-8カブリル酸/カブリン酸グリセリド、ラウロイルマクロゴール-32グリセリド、ステアロイルマクロゴールグリセリド、PEG-40硬化ヒマシ油、PEG-35ヒマシ油、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルサルコシン酸ナトリウム、ジオクチルスルホハク酸ナトリウム、PEG-10ラウレート、PEG-20オレエート、PEG-30ステアレート、PEG-40ラウレート、PEG-20グリセリルラウレート、PEG-20グリセリルステアレート、PEG-40グリセリルラウレート、PEG-20グリセリルオレエート、PEG-10ソルビタンラウレート、PEG-20ソルビタンモノラウレート、PEG-20ソルビタンモノオレエート、ポリグリセリル-10オレエート、ポリグリセリル-10モノ、ジオレエート、ポロキサマー-188、ポロキサマー-108、マルトース、スクロース、フルクトース、マンニトール、キシリトールおよびその組合せからなる群から選択される化合物を含む請求項11記載の薬学的組成物。

【請求項14】

前記担体が、トリプチルシトレート、トリエチルシトレート、トリアセチン、エチルセルロース、セルロースエステル、セルロースアセテート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、トコフェロール、トコフェロールアセテート、トコフェロールスクシネット、ベンジルベンゾエート、トウモロコシ油、オリーブ油、落花生油、ベニバナ油、ゴマ油、ダイズ油、硬化ヒマシ油、グリセリルトリカブレート、グリセリルトリラウレート、グリセリルトリオレエート、グリセリルトリノリエート、グリセリルトリカブリレート/カブレート

10

20

30

40

50

、グリセリルトリカプリレート／カプレート／ラウレート、グリセリルトリカプリレート／カプレート／リノリエート、グリセリルトリカプリレート／カプレート／ステアレート、飽和ポリグリコール化グリセリド、リノール酸グリセリド、カプリル酸／カプリン酸グリセリド、カプリン酸、カブリル酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ステアリン酸、リノール酸、オレイン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、グリセリルモノオレエート、グリセリルモノリノリエート、グリセリルモノラウレート、グリセロールモノステアレート、グリセリルジステアレート、グリセリルパルミトステアレート、グリセリルラウレート、グリセリルカプリレート、ジステアリン、モノパルミトレイン、モノラウリン、エチルオレエート、PEG-6トウモロコシ油、PEG-6杏仁油、PEG-4カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド、PEG-20ソルビタンモノステアレート、PEG-4ラウレート、PEG-6ジラウレート、ポリグリセリル-3オレエート、ポリグリセリル-6ジオレエート、ポロキサマー-182、プロピレングリコールモノカブリレート、プロピレングリコールモノラウレート、プロピレングリコールジカブリレート／ジカブレート、プロピレングリコールカブリレート／カブレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンセスキオレエート、ソルビタンセスキステアレートおよびその組合せからなる群から選択される化合物を含む請求項12記載の薬学的組成物。  
10

**【請求項15】**

前記担体が少なくとも50重量%の親油性添加物を含む請求項12記載の薬学的組成物。  
20

**【請求項16】**

前記担体が、約90：10～約1：99の親油性添加物対親水性添加物比で、少なくとも1つの親水性添加物および少なくとも1つの親油性添加物を含む請求項1記載の薬学的組成物。

**【請求項17】**

早産の危険がある妊娠女性被験体の処置のために使用される、請求項1記載の薬学的組成物。

**【請求項18】**

6時間毎、8時間毎、12時間毎、または24時間毎に1回、ヒト被験体への投与のために処方される請求項1記載の薬学的組成物。  
30

**【請求項19】**

以下の：  
治療的有効量の17-ヒドロキシプロゲステロンカブロエート、および  
製薬上許容可能な担体  
を含む製薬上許容可能な経口剤形であって、

前記17-ヒドロキシプロゲステロンカブロエートが、約50μm以下の平均粒子直径を有する微粒子形態で当該経口剤形中に存在し、

0.5%w/wラウリル硫酸ナトリウムを有する人工腸液900mL中で、50RPMで37で、USP II型溶解装置を用いて測定した場合に、60分経過時点までの間に17-ヒドロキシプロゲステロンカブロエートの用量の少なくとも20重量%を放出する経口剤形。  
40

**【請求項20】**

早産の危険がある妊娠女性被験体の処置のために使用される、請求項19記載の製薬上許容可能な経口剤形。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

本発明は、17-ヒドロキシプロゲステロンエステル含有組成物、その経口剤形および関連方法に関する。したがって本発明は、化学、製薬科学、医学およびその他の健康科学の分野を包含する。

**【背景技術】****【0002】**

17 - アルファヒドロキシプロゲステロン（代替的には、本明細書中では以後、17 - ヒドロキシプロゲステロンまたは「17HP」として言及される）は、糖質コルチコイドおよび性ステロイドの合成中に產生されるC-21内因性ステロイドホルモンである。同様のプロゲステロンである17HPは、天然黄体ホルモンである。それは、副腎および黄体の両方から単離されている。17HPのエステルは、プロゲストゲン性作用を有すると報告されており、それゆえ、妊娠支援に関連した適応症、ならびに閉経前および閉経後女性の両方における非妊娠支援のために用いられ得る。17HPは、エステル化を伴わない場合、妊娠準備期活性を有さない、ということが報告されている。しかしながら、17HPの合成エステル、例えば17 - ヒドロキシプロゲステロンアセテートまたは17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエート（さらにまた17ヒドロキシプロゲステロンカプロエートまたは17HPCとして本明細書中で以後言及される）は、動物実験において筋肉内投与されると、顕著な妊娠準備期活性を表すことが示されている。17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエートは、早産（代替的には、「PTB」として本明細書中で以後言及される）を防止するための筋肉内注射に利用可能な一般に用いられるプロゲスチンである。この合成功能は、経口投与される場合は不活性であるが、しかし筋肉内投与されると長期作用性プロゲスチンとして働く、と報告されている。ヒト女性における17HPの代謝、および17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの代謝は、未だ十分には確立されていない。ヒトおよび動物からのデータは、筋肉内投与17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエートは、子宮内膜に及ぼす妊娠準備期作用がプロゲステロン（代替的には、本明細書中で以後「P」として言及される）より強力で、より長期間持続する。これは、17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエートとプロゲステロン受容体（代替的には、本明細書中で以後「PR」として言及される）および胎盤糖質コルチコイド受容体（代替的には、本明細書中で以後「GR」として言及される）（分娩の開始と関連する胎盤コルチコトロピン放出ホルモンの増大を防止し得る）とのより強力な結合のためであり得る。17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエートは、IVF - 胚移植周期を受けている患者において黄体支持を提供するのに有効である、と報告されている。

**【0003】**

PTBは、妊娠20～36週の分娩として医学的に定義されている。2009年疾病管理予防センター報告書によれば、PTBは、米国単独における出産の約12.3%に生じ、換算すると年間50万件のPTBとなる。自然PTBは、PTBの約70～80%を占める。米国における全妊娠のうち、生産児8人につき1人が早産で生まれており、1990年以来、>18%の増大を示している。妊娠35～36週の後期早産は、全PTBの半数以上に当たる。PTBは、新生児疾病率および死亡率の主因である。死亡率の危険は、35～36週では3倍高く、疾病率、例えば酸素を要する呼吸窮迫、体温不安定、低血糖、黄疸、注意力欠損障害、脳性麻痺、発育遅延等がかなり一般的である。集中治療におけるPTB関連の時間および経費は、大きな健康的、社会的および経済的問題であり、PTB分娩の平均経費は正常分娩の10倍までに達する。

**【0004】**

PTBに関する主要危険因子は、以下の通りである：以前の自然PTB歴（過去の産科歴）、子宮頸部長（妊娠中期で<2.5cm）、膣分泌液中の胎児性フィブロネクチンの存在；多胎妊娠、低母体体格指数（BMI）、母体の人種；母体年齢(<17および>35歳)および喫煙。少なくとも1つのPTBの既往症は、将来の発生の可能性の良好な指標であり、2つの以前のPTBに関する再発可能性は17～50%および28～70%である。治療的介入を用いて妊娠を臨月まで延長することの利益は、妊娠期間の一関数としての子供の生存改善ならびに新生児在院期間の低減を包含する。

**【0005】**

17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの筋肉内注射は、単生児妊娠および單一回自然PTB歴を有する女性におけるPTBの危険を低減するために利用可能である。マ

ケナ（登録商標）として市販されている注射液（1 mL 中 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエート 250 mg）は、典型的な処置周期が毎週繰り返される 16 ~ 20 週間の注射で構成されるので、診察室への定期的受診を命じている。この療法レジメンは、患者および胎児が繰り返し移動する危険が増大することのほかに、患者の苦痛および／または不安を増大することにもなり得る。注射療法が個人的および家族の活動を妨げたり、専門的活動経験を崩壊させたりすることも大きな欠点である。

#### 【0006】

さらに、週 1 回（7 日毎）の 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエート（例えば、マケナ（登録商標））の注射に伴う有害事象、すなわち注射部位反応（~45%）、例えば注射部位での蕁麻疹、心因性搔痒症、膨潤、結節形成および疼痛も、有意であるとして報告されている。10

#### 【0007】

ヒドロキシプロゲステロンのエステル、例えばアセテート、カプロエート、ウンデカノエートは、ヒドロキシプロゲステロンより親油性である。マケナ（登録商標）中の活性物質（17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエート）は、水に非常に不溶性であり（< 20 ng / mL）、非常に親油性で、約 5.7 の C<sub>10</sub>gP を有する。さらに、17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエートは、胎児および成人肝細胞の存在下で代謝される能力を有し、妊娠女性において過度に発現される（~40% 上方調節）CYP3A4 のようなシトクロム不活性化のための基質である。その非常に低い水溶性、ならびに初回通過肝臓不活性化を受け易い可能性のため、17 HP の長鎖エステルの経口送達は依然として挑戦の状態である。20 17 HP のエステルである 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエートによる経口活性は認められない、ということが報告されている（Saxton DJ et al. Reproductive Biology and Endocrinology 2004, 2: 80; Greene MF, NJEM 348: 2453-2455）。これは、17 HPC の経口生物学的利用能が非常に乏しいかまたは全くないためであると思われる。非常に望ましくはあるが、今まで、しかしヒドロキシルプロゲステロンの長鎖エステルの経口的に活性な組成物の開発は依然として有意の満たされていない要求のままである。さらに、用量投与当たりの低投与量単位数の投与および／または 1 日当たり低頻度での投与を可能にする剤形の開発は、もっとも多く望まれている。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0008】

ここで、17 HP のエステルは哺乳動物に有効に経口送達され得る、ということが意外にも判明した。本発明の薬学的経口組成物および剤形は、17 HP のエステルの有効な生物学的利用能を提供し得る。さらに、本明細書中に開示される組成物および／または剤形は、17 HP エステルのために有効な放出増強を提供する。17 HP のエステルは、エステルの高パーセント w / w 負荷で経口組成物およびその経口剤形中に処方され得る、ということを意外にも判明した。例えば、1つ以上の可溶化剤、例えばベンジルアルコール、ベンジルベンゾエート等が組成物中に組入れられる場合、有意量（すなわち、12% w / w より多い量）の 17 HP のエステルが組成物または剤形中で可溶化され得る、ということが判明した。本発明の組成物および剤形中での薬剤負荷増大は、強力な利点、例えば単位投与量のサイズまたは容積の低減（例えば、錠剤、カプセル、シロップ、エリキシル、飲み薬等）、單一回投与当たりで摂取されるべき投与量単位数の低減、患者応諾の改善等（これらに限定されない）を提供し得るが、それは、所望の効力を提供するのに十分な用量を得るために患者は典型的には 1 日当たりより少ない投与量単位数を摂取し得るためである。別個の態様において、17 HP のエステルの有効な生物学的利用能は、水性媒質中に分散される場合、分散液中に部分的または完全可溶化薬剤を有する混濁または不透明分散液に透明またはコロイド状を提供する、ということが意外にも判明した。40

#### 【0009】

本発明の組成物は、投与量単位中に液体溶液形態で 17 HP エステルを有するという欠点を解決し得る固体剤形、例えば錠剤、カプセル、顆粒、ビーズ、微粒子等の產生を可能50

にする、ということも判明した。これは、多数の望ましくない不都合、例えば特殊製造工程および／または設備、用いられるエステルまたは溶媒の性質のための液体溶液に典型的なエステルの不十分な化学的および／または物理的安定性等を排除する。

#### 【0010】

本発明の経口剤形はすべて、溶液、懸濁液、微粒子等の形態で薬剤を有し、当該技術分野で既知の加工処理および製造の慣用的方法により生成され得る。

#### 【0011】

本発明は、17HPのエステルを含有する組成物および経口剤形、ならびに関連方法を提供する。組成物および経口剤形は、治療的有効量の17HPのエステルおよび製薬上許容可能な担体を含むよう処方され得る。一実施形態では、妊娠支援および非妊娠支援のための製薬上許容可能な経口剤形が提供される。経口剤形は、0.5(w/v)のラウリル硫酸ナトリウムを有する脱イオン水900mL中で、50RPMで37度、USP II型溶解装置を用いて測定した場合に、60分後に17-HPのエステルの用量の少なくとも20重量%を放出し得る。10

#### 【0012】

さらなる実施形態では、妊娠支援および非妊娠支援のための製薬上許容可能な経口剤形が提供される。経口剤形は、製薬上許容可能な経口剤形は、治療的有効量の17HPのエステルおよび製薬上許容可能な担体を含み得る。経口剤形は、0.5(w/v)のラウリル硫酸ナトリウムを有する脱イオン水900mL中で、50RPMで37度、USP II型溶解装置を用いて測定した場合に、担体を含有しない等価用量投与される経口剤形よりも60分後に少なくとも20重量%より多くの17HPエステルを放出する。20

#### 【0013】

さらなる実施形態では、妊娠または非妊娠支援のための製薬上許容可能な経口剤形が提供される。製薬上許容可能な経口剤形は、治療的有効量の17HPのエステルおよび製薬上許容可能な担体を含み得る。経口剤形は、0.5(w/v)のラウリル硫酸ナトリウムを有する脱イオン水900mL中で、50RPMで37度、USP II型溶解装置を用いて測定した場合に、担体を含有しない等価用量投与される経口剤形よりも60分後に少なくとも20重量%より多くの17HPエステルを放出する。

#### 【0014】

いくつかの態様において、本発明の経口剤形は、早産の危険がある妊娠女性被験体を処置するために用いられ得る。このような処置方法は、経口薬学的組成物を女性被験体に経口投与するステップを包含する。いくつかの態様では、投与量は、意図される治療効果を提供するために十分な量である。別の実施形態では、経口剤形は、それを必要とする被験体に投与され得る。経口剤形の投与は、早期分娩、早産、不妊および流産から選択される少なくとも1つの症状を処置し得る。当該症状および関連処置は、17HPのエステルの投与に関連したそれらの第一および第二結果測定値を基礎にされ得る。30

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0015】

【図1】無担体用量の17-ヒドロキシプログステロンカプロエートと比較した場合の、本発明のある実施形態による17-ヒドロキシプログステロンカプロエート含有経口剤形のin vitro放出プロフィールのプロットである。40

【図2】本発明のある実施形態による17-ヒドロキシプログステロン含有経口剤形のin vitro放出プロフィールのプロットである。

【図3】本発明のある実施形態による17-ヒドロキシプログステロン含有経口剤形のin vitro放出プロフィールのプロットである。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0016】

ここで、例証される例示的実施形態が参照され、そして固有言語が、それを説明するために本明細書中で用いられる。とはいっても、本発明の範囲の限定がそれにより意図されることはない、と理解される。

10

20

30

40

50

例示的実施形態の詳細な説明

## 【0017】

17 - ヒドロキシプロゲステロンエステルの送達および使用のための本発明の経口剤形および方法を開示し、記載する前に、関連当該技術分野の当業者に認識されるように、本発明は本明細書中に開示される特定の工程ステップおよび材料に限定されないが、しかしその等価物に拡張される、と理解されるべきである。本明細書中で用いられる用語は特定の実施形態を記載するためにのみ用いられ、限定的であるよう意図されない、ということを理解されるべきである。

## 【0018】

単数形「1つの（a）」、「1つの（an）」および「その（the）」は、状況がそうではないことを明瞭に示さない限り、複数指示対象を包含する。したがって、例えば「1つの賦形剤」に対する言及は1つ以上のこのような賦形剤への言及を包含し、そして「その担体」に対する言及は1つ以上のこのような担体への言及を包含する。

定義

## 【0019】

本明細書中で用いる場合、「薬剤」、「活性作用物質」、「生理活性物質」、「薬学的活性作用物質」、「治療的活性作用物質」および「調合薬」は、有意のまたは有効な量で被験体に投与される場合、測定可能な特定されるかまたは選択される生理学的活性を有する作用物質または物質に言及するために互換的に用いられ得る。多数の薬剤およびプロドラッグは特定の生理学的活性を有することが既知であるので、「薬剤」という用語は、本発明の定義に明白に包括的に含まれる、と理解されるべきである。これらの技術用語は、薬学および医学凝塊で周知である。さらに、これらの用語が用いられる場合、または特定の活性作用物質が名称または部類により具体的に同定される場合、このような列挙は活性作用物質それ自体、ならびにそれに有意に関連した製薬上許容可能な塩、エステルまたは化合物、例えばプロドラッグ、活性代謝物質、異性体等（これらに限定されない）を包含するよう意図される、と理解されるべきである。

## 【0020】

本明細書中で用いる場合、「再発性」という用語は、同一相手である場合またはそうでない場合、以前の生産（live birth）のあるなしに関して、「流産」、「早産」または「早期分娩」または「多胎妊娠」のような少なくとも1つの発生事象の反復または再発に言及するために用いられる。

## 【0021】

本明細書中で用いる場合、「処置」という用語は、17 - ヒドロキシプロゲステロンエステルの投与と併せて用いられる場合、無症候性または症候性である被験体への17 - ヒドロキシプロゲステロンエステルの投与を指す。言い換えれば、「処置」は、症状（すなわち、症状発現される症候）を低減するかまたは排除するという行為を指すか、あるいはそれは、予防的処置（すなわち、それらの発生を防止するために症候を症状発現していない被験体に投与すること）を指し得る。このような予防的処置は、症状の防止、防止的行為、防止的手段等としても言及され得る。

## 【0022】

本明細書中で用いる場合、「エステル」は、水の排除を伴う酸およびアルコール間の反応により生成される化合物を表す。本明細書中で用いる場合、「エステル」という用語は、有機酸およびアルコールから生成される無機塩に対応する有機化合物のクラスも表す。一態様では、「17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステル」はカプロン酸エステルであり得るが、しかし典型的にはリンパ管吸収され、効力または安全性改善のために先ず肝代謝を通過する長鎖脂肪酸、例えばウンデカン酸およびそれより長い酸のエステルも表し得る。

## 【0023】

本明細書中で用いる場合、「処方物」および「組成物」という用語は互換的に用いられ、2つ以上の化合物、元素または分子の混合物を指す。いくつかの態様では、「処方物」

10

20

30

40

50

および「組成物」という用語は、1つ以上の活性作用物質と担体または他の賦形剤との混合物に言及するために用いられ得る。さらに、「剤形」という用語は、被験体への投与のためのフォーマットで提供される1つ以上の処方物（単数または複数）または組成物（単数または複数）を包含し得る。上記用語のいずれかが「経口」という用語により修飾される場合、このような用語は、被験体への経口投与のために処方され、意図される組成物、処方物または剤形を指す。

#### 【0024】

「製薬上許容可能な担体」または「担体」という用語は互換的に用いられ、17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルの薬学的組成物および／または剤形を可能にする製薬上許容可能な物質を指す。さらに、いくつかの態様では、担体は、組成物および／または剤形からの、活性作用物質、例えば17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルの放出の速度および／または程度の変更のために変えられ得る元素または成分である。本発明の一態様では、製薬上許容可能な担体は、0.5%w/wラウリル硫酸ナトリウムを有する人工腸液900mL中(USP, SIFによる；酵素を含有しない)で、約37で50rpmで、USP II型溶解装置を用いて試験した場合に、薬学的経口組成物および／または剤形からの17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルの放出を、少なくとも一部は、決定し、制御し、またはそれに関与する化合物または化合物の混合物である。10

#### 【0025】

別の実施形態では、0.5%w/wラウリル硫酸ナトリウムを有する人工腸液900mL中で、約37で50rpmで、USP II型溶解装置を用いて試験した場合に、製薬上許容可能な担体を含有しない等価用量投与される17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルの経口剤形と比較して、最初の60分後に、17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルが少なくとも20%より多く放出されるよう、組成物または剤形は17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルの放出を提供する。別の特定の実施形態では、組成物または剤形は、製薬上許容可能な担体を含有しない等価用量投与される17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルの経口剤形と比較して、最初の60分後に、少なくとも40%より多くの17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルを放出する。20

#### 【0026】

組成物または剤形からの17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルの放出は、50rpmでUSP II型溶解装置を用いて、約37で、適切な可溶化媒質または非可溶化水性媒質中で試験され得る、ということに留意すべきである。例えば水性媒質は、水、人工胃液(SGF)(酵素を含有するかまたは含有しない)、人工腸液(SIF)(酵素を含有するかまたは含有しない)、ヒドロ-アルコール性溶液、界面活性剤溶液等であり得る。水性媒質は、組成物または剤形からの17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルの放出の速度および／または程度を決定するという目的のために用いられ得る。水性媒質は、組成物または剤形中に存在するエステルの全量に関して非可溶化水性媒質(例えば、媒質中に低界面活性剤を有するかまたは全く有さない)であり得る。一実施形態では、非可溶化水性媒質は、組成物または剤形中に存在するエステルの量の約90%以下を可溶化し得る。別の実施形態では、非可溶化水性媒質は、組成物または剤形中に存在するエステルの総量の約80%以下、約70%以下、約60%以下、約50%以下、約30%以下または約20%以下を可溶化し得る。30

#### 【0027】

逆に、別の実施形態では、水性媒質は、組成物または剤形中に存在する17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルの実質的にすべてを可溶化し得る。一実施形態では、水性媒質は、組成物または剤形中に存在する17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルの量の少なくとも約90%を可溶化し得る。特定の実施形態では、水性媒質は、組成物または剤形中に存在する17-ヒドロキシプロゲステロンのエステル量の約1.5倍以上、約3倍以上、5倍以上を可溶化し得る。40

#### 【0028】

本明細書中で用いる場合、「被験体」は、本発明の薬物組成物の投与または方法から利50

益を得る哺乳動物を指す。被験体の例はヒトを含み、他の動物、例えばウマ、ブタ、ウシ、イヌ、ネコ、ウサギおよび水生動物も挙げられ得る。特定の一態様では、被験体はヒトである。別の態様では、被験体は女性である。さらに別の態様では、本発明の経口剤形は、妊娠支援を必要としている女性である。

#### 【0029】

「経口投与」という用語は、経口剤形を嚥下し、咀嚼し、または吸込むことにより活性作用物質が投与され得る投与の任意の方法を表す。このような固体または液体経口剤形は、伝統的には、口腔および／または頬腔を過ぎて消化管中で活性作用物質を実質的に放出し、および／または送達するよう意図される。固体剤形の例としては、口中または口腔中で薬剤を実質的に放出しない慣用的錠剤、多層錠剤カプセル、カプレット等が挙げられる。

10

#### 【0030】

本明細書中で用いる場合、「放出する」および「放出速度」という用語は、*in vitro*または*in vivo*で、剤形から周囲環境、例えば水性媒質中への、物質、例えば薬剤（これに限定されない）の放出または遊離に言及するために互換的に用いられる。

#### 【0031】

本明細書中で用いる場合、「親油性」という用語は、固体および液体親油性添加物（代替的には、「LA」として本明細書で以後言及される）の両方と組合せて用いられる場合、「油を好み」、一般的に水中での乏しい溶解性を有するかまたは水に全く溶解しない添加物を指す。「親油性界面活性剤」（代替的には、本明細書中で以後、「LS」として言及される）は、10以下、好ましくは2～10のHLB値を有する親油性添加物を指す。逆に、「親水性」という用語は、固体および液体親水性添加物（代替的には、本明細書中で以後「HA」として言及される）の両方と組合せて用いられる場合、「水を好み」、一般的に水中での平均的または良好な溶解性を有する添加物を指す。「親水性界面活性剤」（代替的には、本明細書中で以後「HS」として言及される）は、有意の表面活性特性を有し、10より大きいHLB値を有する親水性添加物である。

20

#### 【0032】

本明細書中で用いる場合、「脂質または脂質物質」という用語は、種々の化合物と関連して用いられる場合、脂肪酸（別記しない限り、C<sub>6</sub>より大きい鎖長を有する）または脂肪酸エステルあるいは脂肪酸エステルのグリセリド、その混合物およびその誘導体をさすが、しかしその塩は含まれない。

30

#### 【0033】

本発明のいくつかの態様において、薬剤の放出は制御放出であり得る。本明細書中で用いる場合、「制御放出」は、予定プロフィールによる剤形からの薬剤の放出を表す。いくつかの態様では、選択される制御放出は、中間型、遅延型、延長型、持続型、拍動型、胃、腸または結腸型であり得る。別の態様では、活性作用物質の即時放出とその後の遅延および／または持続性放出といったような特定送達結果を達成するために、前記放出プロフィールの組合せが用いられ得る。

#### 【0034】

本明細書中で用いる場合、組成物または剤形は、USP人工胃液（SGF）（酵素を含有するかまたは含有しない）において、薬剤の約90%より多くが最初の30分後に放出される「即時放出」を提供する。

40

#### 【0035】

本明細書中で用いる場合、「妊娠支援」という用語は、本発明の経口組成物または剤形の機能性を記載するために用いられる場合、早産、早期分娩および流産（これらに限定されない）を含めた出産を通して発端から外因的妊娠前期状態支援を提供することを指し得る。妊娠支援は、妊娠女性、胎児またはその両方に関する妊娠の質の改善を提供し得る。さらに、妊娠支援は、妊娠するよう試みている女性に関する受胎能増大も含み得る。

#### 【0036】

本明細書中で用いる場合、「非妊娠」支援という用語は、本発明の経口組成物または剤

50

形の機能性を記載するために用いられる場合、非妊娠被験体、例えば非妊娠女性にプロゲストゲン剤の外因性補足を要する状態、例えば望ましくない妊娠の発生を遅延するかまたは防止すること、プロゲステロン欠乏のための症状、例えば無月経、類繊維腫を防止するかまたは処置すること、避妊、分娩後授乳抑制、機能不全子宮出血、子宮内膜症、子宮内膜過形成、子宮頸部過形成の処置、ホルモン置換療法、低換気の処置、骨粗鬆症の防止および処置、乳房、甲状腺機能低下症、片頭痛、頸関節症候群、月経隨伴性癲癇、子宮内膜および/または腎臓癌の管理を指し得る。一実施形態では、「非妊娠」支援という用語は、本発明の経口組成物または剤形の機能性を記載するために用いられる場合、ヒト男性への本発明のプロゲステロン剤の外因的補足を要する状態、例えば避妊を実行すること、エストロゲン活性を阻止すること等を指し得る。10

#### 【0037】

本明細書中で用いる場合、「有効量」または「治療的有効量」の薬剤は、非毒性であるが、しかし薬剤が有効であることが既知である症状を処置することにおいて治療結果を達成するのに十分な量の薬剤を指す。種々の生物学的因素は、その意図される仕事を実施する物質の能力に影響を及ぼし得る、と理解される。したがって、「有効量」または「治療的有効量」は、いくつかの場合、このような生物学的因素によって決まり得る。さらに、治療的効果の達成は、当該技術分野で既知の評価を用いて医者またはその他の有資格医療従事者により測定され得るが、処置に対する個々の変化および応答は、治療的効果の達成を幾分主観的な決定にし得る、と認識されている。有効量の確定は、製薬科学および医学技術分野の当業者内で良好になされる（例えば、Meiner and Tonascia, “Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis,” Monographs in Epidemiology and Biostatistics, Vol. 8 (1986) 参照（この記載内容は参考により本明細書中で援用される））。20

#### 【0038】

本明細書中で用いる場合、「約」という用語は、所定の値が終点より「少し上」または「少し下」であり得るということを提供することにより数値範囲終点に柔軟性を提供するために用いられる。本明細書中で用いる場合、複数の項目、構造要素、組成要素および/または材料が、便宜性のために共通の一覧表に示され得る。しかしながらこれらの一覧は、当該一覧表の各成員が、独立して、別個の且つ独自の成員として同定されるよう解釈されるべきである。したがって、このような一覧の個々の成員は、別記しない限り、共通の群で提示することを単に基準にして同一の一覧表の任意の他の成員の事実上等価物として解釈されるべきでない。30

#### 【0039】

濃度、量、レベルおよびその他の数的データは、範囲フォーマットで本明細書中で表されるかまたは提示され得る。このような範囲形式は、単に便宜性および簡潔性のために用いられ、したがって、当該範囲の限界として明白に列挙された数値だけでなく、各数値および亜範囲が明白に列挙される場合のようにその範囲内に包含される個々の数値または亜範囲すべても含むよう柔軟に解釈されるべきである。例証として、「約1～約5」の数的範囲は、約1～約5の明白に列挙された値だけでなく、指示範囲内の個々の値および亜範囲も含むと解釈されるべきである。したがって、この数的範囲に含まれるのは、2、3および4といったような個々の値、ならびに1～3、2～4および3～5等のような亜範囲、ならびに個別に1、2、3、4および5である。この同一原理は、最小値または最大値として1つの数値のみを列挙する範囲に当てはまる。さらに、このような解釈は、記載されている範囲または特質の幅と関係なく適用すべきである。40

#### 発明

#### 【0040】

10

20

40

50

ここで、本発明の好ましい実施形態を詳細に参照する。本発明は好ましい実施形態と併せて記載されるが、本発明はその好ましい実施形態に限定されるものではない、と理解されるべきである。そうではなく、本発明は、添付の特許請求の範囲により定義されるような本発明の精神および範囲内に含まれ得るような代替物、変異物、修正および等価物を包含するよう意図される。

#### 【0041】

妊娠中、子宮内死亡、早期分娩、切迫早期分娩、早期破水、羊膜炎および胎盤剥離の場合、妊娠女性において、血清プロゲストゲン、例えばプロゲステロンおよび17-ヒドロキシプロゲステロンレベルは減少する、ということが示されている。上記のように、17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルは、以下の症状または発生を処置するかまたは防止するために妊娠期間に用いるための能力を有する、ということが発見された：以前の自然中絶、再発性自然中絶、以前の死産、以前の早期出産（<37週）、以前の早期（<37週）破水またはPROM、以前の妊娠関連性高血圧または妊娠中毒症、以前の胎盤剥離、切迫早期分娩または締結、多胎妊娠、原発性または続発性不妊、先天性子宮奇形、あるいは内因性プロゲストゲン（例えばプロゲステロン）レベルが正常妊娠におけるよりも低い任意の他の症状を有したことがある女性における自然中絶。10

#### 【0042】

主要および副次評価項目測定基準を用いて、特定の被験体への妊娠関連支援のための17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルの補足療法の必要性および／または有効性、ならびに新生児に及ぼすその直接的または間接的作用を確定し得る。早産および早期分娩に関する典型的な主要および副次評価項目測定基準の例としては以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：20

##### 主要評価項目測定基準（母体）：

1. 周産期死亡率
2. 早産（32週未満の妊娠）
3. 早産（34週未満の妊娠）
4. 早産（37週未満の妊娠）
5. 小児期追跡調査での主要神経発生的身体障害

##### 副次評価項目測定基準（母体）：

1. 切迫早期分娩
2. 前分娩自然破水
3. 薬物有害反応
4. 妊娠延長（無作為化と出産との間の間隔）
5. 出産方法
6. 出産前入院数
7. 治療に対する満足感
8. 子宮収縮抑制の使用

##### 副次評価項目測定基準（乳児）：

1. 37週完了前に出生
2. 34週完了前に出生
3. 32週完了前に出生
4. 28週完了前に出生
5. 妊娠期間に関する第3百分位数未満の出生時体重
6. 2500グラム未満の出生時体重
7. 5分で7未満のアプガースコア
8. 呼吸窮迫症候群
9. 機械換気の使用
10. 機械換気の継続期間
11. 脳室内出血 - 等級I IIまたはIV
12. 脳室周囲白質軟化症

1020304050

- 1 3 . 未熟児網膜症  
 1 4 . 未熟児網膜症 - 等級 I II または I V  
 1 5 . 慢性肺疾患  
 1 6 . 壊死性全腸炎  
 1 7 . 新生児敗血症  
 1 8 . 胎児死亡  
 1 9 . 新生児死亡  
 2 0 . 新生児集中治療室に入院  
 2 1 . 新生児在院時間  
 2 2 . 催奇作用 (女性乳児における男性化現象を含む) 10

副次評価項目測定基準 (小児) :

1 . 主要感音能力障害 (法的盲、補聴器を要する感音難聴、中等度または重度の脳性麻痺、あるいは発達遅延または知的障害のいずれかとして定義される)

- 2 . 発達遅延  
 3 . 知的障害  
 4 . 運動障害  
 5 . 視覚障害  
 6 . 失明  
 7 . 聴覚消失  
 8 . 聴覚障害 20  
 9 . 脳性麻痺  
 1 0 . 小児行動  
 1 1 . 小児気質  
 1 2 . 学習障害  
 1 3 . 小児期追跡調査での成長評価 (体重、頭周囲長、身長、皮下脂肪厚)

In vitro受精**【0043】**1 . 主要評価項目測定基準 :

- 1 . 1 . 妊娠率  
 1 . 2 . 生産  
 1 . 3 . 繼続妊娠率 30  
 1 . 4 . 妊娠 6 ~ 8 週での胎児心臓活動の超音波証拠として定義される臨床的妊娠  
 1 . 5 . 心拍により測定される胎児活力度  
 1 . 6 . 早期妊娠不全のための医学的処置を受けた 24 ~ 48 時間後の完全流産率

**【0044】**2 . 副次評価項目測定基準 :**【0045】**

- 2 . 1 . 臨床的妊娠  
 2 . 2 . 周期取消率  
 2 . 3 . 生成卵細胞数 40  
 2 . 4 . 生成胚数  
 2 . 5 . 血清ホルモン評価  
 2 . 6 . 濾胞液評価  
 2 . 7 . ピークエストラジオールレベル  
 2 . 8 . 卵巣刺激中に必要とされるゴナドトロピンのアンプル  
 2 . 9 . 卵巣刺激の日数  
 2 . 10 . 回収卵細胞数  
 2 . 11 . 移入胚数  
 2 . 12 . 凍結胚数  
 2 . 13 . 胚等級 50

2 . 1 4 . 着床率

2 . 1 5 . 流産率

2 . 1 6 . 妊娠結果

2 . 1 7 . 1週間での完全流産率、受胎生成物の娩出までの時間、流産率と血清17-ヒドロキシプロゲステロンレベルとの相関、ならびに妊娠不全の型、出血日数および患者の満足感

2 . 1 8 . 卵巣応答 [ 制御卵巣刺激および卵採取手順の完了時に査定 ] 。

### 流産

#### 【 0 0 4 6 】

##### 1 . 主要評価項目

10

1 . 1 . 流産

1 . 2 . 12週までの早期流産

1 . 3 . 12週より後および23週未満の流産

1 . 4 . サイトカイン比 I FN / IL - 10

1 . 5 . 妊娠8週および12週での臨床的妊娠率

#### 【 0 0 4 7 】

##### 2 . 副次評価項目

2 . 1 . 母親

a . 疼痛軽減 ( 切迫流産 )

20

b . 「つわり」の重症度 - 頭痛増強

c . 悪心、胸部圧痛

d . 血栓塞栓性事象の報告

e . 血栓溶解事象

f . 抑うつ

g . 特別治療室への入院

h . その後の受胎

i . PIBF レベル

j . 子宮収縮頻度。

2 . 2 . 小児

30

a . 早産 ;

b . 死産 ;

c . 新生児死亡 ;

d . 2500g 未満の低出生時体重

e . 胎児性器異常 ;

f . 催奇作用 ( 正常胎児発生を損なう ) ;

g . 特別治療室への入院。

2 . 3 . 全般的

a . 子宮内胎児死亡

b . 死産

c . 胎児

40

d . 生化学的および臨床的妊娠パラメーターのモニタリング、血清プロゲステロンの毎週評価による妊娠結果の診査分析

e . 生産率、周期取消率、自然流産率、生化学的妊娠率、子宮外妊娠率。

#### 【 0 0 4 8 】

いくつかのバイオマーカーが、早産の予測 ( PTB ) に関与している。症候性女性の間で、PTB の予測に関する尤度比 ( LR+ ) は、羊水 ( AF ) インターロイキン - 6 ( IL - 6 ) 、 AF ウレアプラズマ・ウレアリチカム、ならびに子宮頸部 IL - 6 、子宮頸部 IL - 8 および子宮長 ( CL ) からなるマルチマーカーを用いて、10より大きいことが既知である。 LR+ は、血清 C - 反応性タンパク質 ( CRP ) に関して 5 ~ 10 であることも既知である。 2 . 5 ~ 5 の LR+ が、血清コルチコトロピン放出ホルモン ( CRH )

50

、子宮頸部 I L - 6 、血清レラキシンに関して記録された。

#### 【 0 0 4 9 】

非症候性女性では、 A F ウレアプラズマ・ウレアリチカム、ならびに 5 つの個々のマーク [ f F N 、 C L 、 血清アルファ - フェトタンパク質 ( A F P ) 、 血清アルカリ性ホスファターゼおよび血清顆粒球コロニー刺激因子 ( G - C S F ) ] からなるマルチマーカーは、 10 より大きい L R + で P T B を予測する。 血清レラキシンおよび C L に関しては、 L R プラスは 5 ~ 10 であった。 血清アルカリ性ホスファターゼ、唾液エストリオール、 血清 C R H 、 血清 G - C S F 、 子宮頸部 I L - 6 、 A F I L - 6 、 子宮頸部 f F N 、 A F P およびクラミジアに関して記録された L R + はすべて、 2 . 5 ~ 5 の範囲であった。 最後に、 2 . 5 より低い L R プラスは、 血清フェリチン、 血清 C R P 、 B V および子宮頸部フェリチンに関して実証されている。  
10

#### 【 0 0 5 0 】

流産および考え得る流産は、いくつかの点で分類され得る： A ) 切迫性および考え得る流産 - 子宮からの任意の出血が 20 週前に起こるが、しかし子宮頸部は閉鎖され、胎児は生存している場合； B ) 不可避の妊娠中絶または流産（不可避の - 特に子宮からの出血があつて、子宮頸部が 20 週前に開いているが、しかし胎児も胎盤も女性の身体から出でていられない場合、止められ得ないことを意味する） - 胎児周囲の膜は破裂（破断）していることもしていなこともある； C ) 不完全中絶または流産 - 胎児または胎盤の一部が妊娠 20 週前に子宮から出てしまっているが、しかし胎盤または胎児のうち多少は子宮に残存している場合； D ) 完全流産 - 胎児および胎盤周囲の膜すべての完全娩出、ならびに子宮頸部が 20 週前に閉鎖している； E ) 稽留中絶または流産 - 妊娠 20 週前の胎児の死亡（胎児も胎盤も子宮から排出されていない）； F ) 再発性流産 - 連続して 2 回以上流産を経験している場合、再発性流産と言われる； G ) 枯死卵または無胚妊娠 - 妊娠囊が子宮の内側に生じるが、胎児が 6 週後に存在しない場合に起こる。  
20

#### 【 0 0 5 1 】

切迫流産（低内因性プロゲステロンまたは 17 - ヒドロキシプロゲステロン、あるいは受胎 26 週以内の異常痙攣を伴うかまたは伴わない膣出血により実証される）は、妊娠の一般的合併症である。それは、確認された妊娠の約 20 % で起こる。流産の危険は、高齢女性ならびに流産歴を有する女性では増大される。

#### 【 0 0 5 2 】

低血清レベルのプロゲストゲン（プロゲステロンまたは 17 H P ）またはヒト総毛性ゴナドトロピン（ h C G ）は流産に関する危険因子である、ということが示されている。切迫流産は、妊娠女性にかなりのストレスおよび不安を引き起す。 17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルはプロゲステロン受容体と相互作用するため、 17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルによる処置はプロゲステロンレベルを基礎にして計画され得る、と考えられる。一診断判定基準は低血清プロゲステロンであるが、しかしレベルは早期妊娠中は広範に変化し、任意の後期低下が機能障害性胎盤の原因となり得る。それにもかかわらず、切迫流産の管理のために黄体支援は広範に用いられる。最初の三半期の妊娠は、血清プロゲステロンレベルの低下に伴って流産の危険を示す。 < 5 n g / m l のレベルは、症例の 86 % において自然流産に関連していたが、これに比して 20 ~ 25 n g / m l のレベルでは 8 % に過ぎない。生育可能妊娠と非持続性妊娠との間を区別するために、 14 n g / m l という閾値が報告されている。その他の母体血清バイオマーカー、例えば主要マーカー C A - 125 、インヒビン A 、アナンダミドおよびプロゲステロン誘導性遮断因子（ P I B F ）も、流産危険性の良好な指標である。  
40

#### 【 0 0 5 3 】

一実施形態では、本発明の組成物は、基線内因性プロゲステロンおよび / または 17 - ヒドロキシプロゲステロンにおける増大を提供するよう意図される。特定の一実施形態では、基線内因性プロゲステロンにおける増大は、 10 % より大であり得る。プロゲステロンは、プロスタグランジンの合成を低減し、それにより子宮平滑筋系を弛緩して、流産を引き起こし得る不適切な収縮を防止することにより、直接的薬理学的作用も有する。  
50

## 【0054】

本発明の経口剤形および方法はほとんどの女性被験体に用いられ得るが、しかし本発明の経口17-ヒドロキシプロゲステロンエステルを摂取するのに最も適した患者は、以下の症状、症候および／または必要性のうちの1つ以上を有する者である：1)抗炎症薬を必要としている；2)プロゲステロン欠乏： $C_{平均} < 14 \text{ ng / ml}$ の早期（最初の三半期）妊娠における基線プロゲステロンまたは後期（第2および第3の三半期）妊娠における $50 \text{ ng / ml}$ 未満の $C_{平均}$ という基線プロゲステロンレベル；3)タンパク質の量低減を所持させるSERPINH1遺伝子の遺伝子変異を有する；4)子瘤前症に関連したプロリルカルボキシペプチダーゼ遺伝子の遺伝子変異体を有する；5)ウレアプラズマ・ウレアリチカム、マイコプラズマ・ホミニス、ガルドネレラ・バギナリスおよびペプトストレプトコッカスおよびバクテロイデス種を含めたある種の細菌感染（細菌性膿疾患）を有する；6)未熟児の危険を示す異常羊水メタボローム（羊水中で起こるすべての代謝過程の合計）を有する；7)平均を上回る総フタレート曝露を有したことがある；8)異常妊娠前体格指数；9)早期妊娠において膿の炎症性環境を有する；10)母体血漿ウロコルチンレベル増大を有する；11)家庭用子宮活動度モニタリングにより認められるような子宮活動度増大を示す；12)唾液エストリオールレベルに陽性である試験が早期分娩を予測する；13)胎児フィブロネクチンクリーニング（fFS）の恐れがある結果を示す；14)子宮頸部超音波診断により測定した場合に妊娠期間に比して異常な子宮頸部短縮、あるいはCervilenz（商標）を用いたまたは用いない場合の経膿超音波またはデジタル方式検査を示す；15)異常母体血清バイオマーカー、例えば腫瘍マーカーCA-125またはインヒビンA、あるいはアンダミドまたはプロゲステロン誘導性遮断因子（PIBF）を示す；16)Th-1サイトカイン対Th-2サイトカイン、例えばIFN対IL-10の非平衡比を有する。

## 【0055】

妊娠を維持することのほかに、17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルを含有する本発明の経口剤形のその他の考え得る使用としては、以下の：a)エストロゲン優位を防止すること；b)新規骨形成を刺激し、骨粗鬆症を防止／逆転すること；c)副腎皮質ホルモン（コルチコステロイド）に関する前駆体を提供すること；d)種々の皮膚問題、例えば成人女性における座瘡、脂漏、酒さ、乾癬および角化症を処置すること；e)神経纖維を保護し、神経シグナルを速めるためにミエリン鞘生成を促すこと；f)PMS、閉経、産後抑うつ等に伴う抑うつを管理すること；g)脳／脊髄損傷、卒中および／または出血から防護することが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0056】

一実施形態では、本発明は、17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルを含有する経口剤形ならびに関連方法を提供する。経口剤形は妊娠支援のために処方され、治療的有効量の17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルおよび製薬上許容可能な担体を含み得る。経口剤形は、0.5(w/v)のラウリル硫酸ナトリウムを有する脱イオン水900mL中で、50RPMで37で、USP II型溶解装置を用いて測定した場合に、60分後に17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルの用量の少なくとも20重量%を放出し得る。さらなる実施形態では、経口剤形は、0.5(w/v)のラウリル硫酸ナトリウムを有する脱イオン水900mL中で、50RPMで37で、USP II型溶解装置を用いて測定した場合に、担体を含有しない等価用量投与経口剤形より60分後に少なくとも20重量%より多い17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルを放出し得る。

## 【0057】

多数の17-ヒドロキシプロゲステロンエステルが、本発明の組成物および経口剤形に用いられ得る。17-ヒドロキシプロゲステロンの特定の許容可能なエステルとしては、17-ヒドロキシプロゲステロンの酢酸エステル、17-ヒドロキシプロゲステロンのカプロン酸エステル、17-ヒドロキシプロゲステロンのウンデカン酸エステル等およびその組合せが挙げられるが、これらに限定されない。妊娠および／または非妊娠状態における所望の支援を提供する限り、17-ヒドロキシプロゲステロンのその他の薬学的活性な

10

20

30

40

50

および製薬上許容可能なエステルも調製され、本発明の実施形態に従って用いられ得る。

**【0058】**

17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルは、種々の形態で本開示の組成物および経口剤形中に存在し得る。一実施形態では、17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルは、微粒子形態で存在し得る。微粒子形態は、約 50 μm 以下の平均直径を有し得る。微粒子形態は、約 25 μm 以下の平均直径を有し得る。別の実施形態では、微粒子形態は、約 1 μm 以下の平均直径を有し得る。別の実施形態では、17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルは完全可溶化形態で存在し得る。別の実施形態では、17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルは部分的可溶化形態で存在し得る。別の実施形態では、組成物および / または剤形中に存在する 17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルの一部分は微粒子形態または非可溶化形態で存在し得る。いくつかの実施形態では、17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルは、両可溶化形態で、ならびに微粒子形態で存在し得る。10

**【0059】**

いくつかの実施形態では、本発明の組成物または経口剤形の担体は、17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルの送達、放出および / または生物学的利用能を助長するよう作用し得る。ある態様では、担体は、1つの化合物または2つ以上の化合物の混合物であり得る。担体としては、親油性および / または親水性構成成分添加物のうちの少なくとも1つを包含し得る。本発明の組成物中に用いられ得る親油性および親水性添加物は、種々のクラスの薬学的助剤から選択され、例としては、吸収剤、酸、アジュvant、固化防止剤、タック防止剤、消泡剤、凝固防止剤、抗菌剤、酸化防止剤、抗炎症剤、收敛剤、消毒剤、塩基、結合剤、緩衝剤、キレート化剤、金属イオン封鎖剤、セルロース、凝固剤、コーティング剤、着色剤、染料、顔料、錯化剤、結晶成長調節剤、変性剤、乾燥剤、乾燥剤、脱水剤、希釈剤、崩壊剤、分散剤、皮膚軟化剤、乳化剤、封入剤、酵素、增量剤、充填剤、風味遮蔽剤、風味剤、芳香剤、ゲル化剤、流動促進剤、硬化剤、剛化剤、潤滑剤、滑剤、保湿剤、pH制御剤、可塑剤、平滑剤、緩和剤、遅延剤、展着剤、安定化剤、沈澱防止剤、甘味剤、増粘剤、粘稠度調節剤、界面活性剤、不透明化剤、ポリマー、防腐剤、ゲル化防止剤、流動制御剤、柔軟剤、可溶化剤；溶媒調圧剤、粘度調節剤、UV吸収剤またはその組合せが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、多数のクラスまたは型からの添加物が用いられ得る。20

**【0060】**

担体のすべてまたは一部を構成し得る化合物の非限定例を、一般カテゴリーに体系化されている以下の一覧で記述する。当該カテゴリーは特定の担体化合物に限定されるものではなく、体系および提示を容易にするためだけに示しているものである、と理解されるべきである。これに留意して、例示的担体化合物は、以下のうちの1つ以上を含み得る：30

**【0061】**

トリグリセリド、例えばオリーブ油；アーモンド油；落花生油；ババストラウス油；クロフサスグリ種子油；ルリチシャ油；キャノーラ油（リペックス 108 (Abitec)）；ヒマシ油；ココアバター；ヤシ油（プレコ 76 (Abitec)）；コーヒー種子油；トウモロコシ油；綿実油；ハマナ油；クフェア油；月見草油；グレープシード油；落花生油；麻実油；イリペバター；カボック種子油；亜麻仁油；メンヘーデン油；マウラバター；カラシ種子油；オイチシカ油；オリーブ油；パーム油；パーム核油；落花生油；ケシの実油；ナタネ油；米糠油；ベニバナ油；サラノキ脂肪；ゴマ油；サメ肝油；シアナツ油；ダイズ油；鳥臼油；ヒマワリ油；トル油；茶実油；タバコ種子油；桐油（チャイナウッド油）；ベルノニア油；コムギ胚芽油；硬化ヒマシ油（カスター・ワックス）；硬化ヤシ油（プレコ 100 (Abitec)）；硬化綿実油（ドリテックス C (Abitec)）；硬化パーム油（ドリテックス P S T (Abitec)）；ソフチザン 154 (Huls)）；硬化ダイズ油（ステロテックス H M N F (Abitec)）；ドリテックス S (Abitec)）；硬化植物油（ステロテックス N F (Abitec)）；ハイドロコート M (Abitec)）；硬化綿実油およびヒマシ油（ステロテックス K (Abitec)）；部分的硬化ダイズ油（ハイドロコート A P 5 (Abitec)）；部分的ダイズおよび綿実油（アベックス B (Abitec)）；グリセリルトリプチレート (Sigma)；グリセリ40

ルトリカプロエート (Sigma) ; グリセリルトリカプリレート (Sigma) ; グリセリルトリカブレート (カブテックス 1000 (Abitec)) ; グリセリルトリウンデカノエート (カブテックス 8227 (Abitec)) ; グリセリルトリラウレート (Sigma) ; グリセリルトリミリストリミスティート (ジナサン 114 (Huls)) ; グリセリルトリパルミテート (ジナサン 116 (Huls)) ; グリセリルトリステアレート (ジナサン 118 (Huls)) ; グリセリルトリアルシデート (Sigma) ; グリセリルトリミリストリエート (Sigma) ; グリセリルトリパルミトレート (Sigma) ; グリセリルトリオレエート (Sigma) ; グリセリルトリリノリエート (Sigma) ; グリセリルトリカブリレート / カブレート (カブテックス 300 (Abitec)) ; カブテックス 355 (Abitec) ; ミグリオール 810 (Huls) ; ミグリオール 812 (Huls) ; グリセリルトリカブリレート / カブレート / ラウレート (カブテックス 350 (Abitec)) ; グリセリルトリカブリレート / カブレート / リノリエート (カブテックス 810 (Abitec)) ; ミグリオール 818 (Huls) ; グリセリルトリカブリレート / カブレート / ステアレート (ソフチザン 378 (Huls)) ; (Larodan) ; グリセリルトリカブリレート / ラウレート / ステアレート (Larodan) ; グリセリル 1,2-カブリレート - 3-リノリエート (Larodan) ; グリセリル 1,2-カブリレート - 3-ステアレート (Larodan) ; グリセリル 1,2-ミリストリエート (Larodan) ; グリセリル 1,2-ラウレート - 3-ミリストリエート (Larodan) ; グリセリル 1,2-ミリストリエート - 3-ラウレート (Larodan) ; グリセリル 1,3-パルミテート - 2-ブチレート (Larodan) ; グリセリル 1,3-ステアレート - 2-カブリレート (Larodan) ; グリセリル 1,2-リノリエート - 3-カブリレート (Larodan) 10 、その混合物および誘導体。分別トリグリセリド、修飾トリグリセリド、合成トリグリセリドおよびトリグリセリドの混合物も、本発明の範囲内である。

## 【0062】

PEG - 脂肪酸モノエステル界面活性剤 (化合物名 (一般商品名 (供給元) (HLB) として列挙) : PEG 4-100モノラウレート (クロデット L シリーズ (Croda) (>9)) ; PEG 4-100モノオレエート (クロデット O シリーズ (Croda) (>8)) ; PEG 4-100モノステアレート (クロデット S シリーズ (Croda) 、 Myrj シリーズ (Atlas/ICI) (>6)) ; PEG 400ジステアレート (シトロール 4 DS シリーズ (Croda) (>10)) ; PEG 100、200、300モノラウレート (シトロール ML シリーズ (Croda) (>10)) ; PEG 100、200、300モノオレエート (シトロール MO シリーズ (Croda) (>10)) ; PEG 400ジオレエート (シトロール 4 DO シリーズ (Croda) (>10)) ; PEG 400-1000モノステアレート (シトロール MS シリーズ (Croda) (>10)) ; PEG-1ステアレート (ニッコール MYS-1EX (Nikko) 、コスター K1 (Condea) (2)) ; PEG-2ステアレート (ニッコール MYS-2 (Nikko) (4)) ; PEG-2オレエート (ニッコール MYO-2 (Nikko) (4.5)) ; PEG-4ラウレート (Mapeg (登録商標) 200 ML (PPG) 、ケスコ (登録商標) PEG 200 ML (Stepan) 、リポベグ 2L (LIPO Chem.) (9.3)) ; PEG-4オレエート (Mapeg (登録商標) 200 MO (PPG) 、ケスコ (登録商標) PEG 200 MO (Stepan) (8.3)) ; PEG-4ステアレート (ケスコ (登録商標) PEG 200 MS (Stepan) 、Hodag 20S (Calgene) 、ニッコール MYS-4 (Nikko) (40 6.5)) ; PEG-5ステアレート (ニッコール TMGS-5 (Nikko) (9.5)) ; PEG-5オレエート (ニッコール TMGO-5 (Nikko) (9.5)) ; PEG-6オレエート (Algion OL 60 (Auschem SpA) 、ケスコ (登録商標) PEG 300 MO (Stepan) 、ニッコール MYO-6 (Nikko) 、エマルガンテ A6 (Condea) (8.5)) ; PEG-7オレエート (Algion OL 70 (Auschem SpA) (10.4)) ; PEG-6ラウレート (ケスコ (登録商標) PEG 300 ML (Stepan) (11.4)) ; PEG-7ラウレート (ラウリダク 7 (Condea) (13)) ; PEG-6ステアレート (ケスコ (登録商標) PEG 300 MS (Stepan) (9.7)) ; PEG-8ラウレート (Mapeg (登録商標) 400 ML (PPG) 、リポベグ 4DL (Lipo Chem.) (13)) ; PEG-8オレエート (Mapeg (登録商標) 40 50 50

0 MO (PPG)、エマルガンテ A8 (Condea) (12) ; PEG - 8ステアレート (Mapeg (登録商標) 400 MS (PPG)、Myrj 45 (12)) ; PEG - 9オレエート (エマルガンテ A9 (Condea) (>10)) ; PEG - 9ステアレート (クレモフォア S9 (BASF) (>10)) ; PEG - 10ラウレート (ニッコール MYL - 10 (Nikko)、ラウリダク 10 (Croda) (13)) ; PEG - 10オレエート (ニッコール MYO - 10 (Nikko) (11)) ; PEG - 12ステアレート (ニッコール MYS - 10 (Nikko)、コスターK100 (Condea) (11)) ; PEG - 12ラウレート (ケスコ (登録商標) PEG600 ML (Stepan) (15)) ; PEG - 12オレエート (ケスコ (登録商標) PEG600 MO (Stepan) (14)) ; PEG - 12リシノレエート (CAS #9004-97-1) (>10)) ; PEG - 12ステアレート (Mapeg (登録商標) 600 MS (PPG)、ケスコ (登録商標) PEG600 MS (Stepan) (14)) ; PEG - 15ステアレート (ニッコール TMGS - 15 (Nikko)、Koster K15 (Condea) (14)) ; PEG - 15オレエート (ニッコール TMGO - 15 (Nikko) (15)) ; PEG - 20ラウレート (ケスコ (登録商標) PEG1000 ML (Stepan) (17)) ; PEG - 20オレエート (ケスコ (登録商標) PEG1000 MO (Stepan) (15)) ; PEG - 20ステアレート (Mapeg (登録商標) 1000 MS (PPG)、ケスコ (登録商標) PEG1000 MS (Stepan)、Myrj 49 (16)) ; PEG - 25ステアレート (ニッコール MYS - 25 (Nikko) (15)) ; PEG - 32ラウレート (ケスコ (登録商標) PEG1540 ML (Stepan) (16)) ; PEG - 32オレエート (ケスコ (登録商標) PEG1540 MO (Stepan) (17)) ; PEG - 32ステアレート (ケスコ (登録商標) PEG1540 MS (Stepan) (17)) ; PEG - 30ステアレート (Myrj 51 (>10)) ; PEG - 40ラウレート (クロデット L40 (Croda) (17.9)) ; PEG - 40オレエート (クロデット O40 (Croda) (17.4)) ; PEG - 40ステアレート (Myrj 52、エメレスト (登録商標) 2715 (Henkel)、ニッコール MYS - 40 (Nikko) (>10)) ; PEG - 45ステアレート (ニッコール MYS - 45 (Nikko) (18)) ; PEG - 50ステアレート (Myrj 53 (>10)) ; PEG - 55ステアレート (ニッコール MYS - 55 (Nikko) (18)) ; PEG - 100オレエート (クロデット O - 100 (Croda) (18.8)) ; PEG - 100ステアレート (Myrj 59、アリアセル 165 (ICI) (19)) ; PEG - 200オレエート (アルブノール 200 MO (Taiwan Surf.) (>10)) ; PEG - 400オレエート (ラクトムル (Henkel)、アルブノール 400 MO (Taiwan Surf.) (>10)) ; PEG - 600オレエート (アルブノール 600 MO (Taiwan Surf.) (>10)) ; およびその組合せ。

### 【0063】

PEG - 脂肪酸ジエステル (化合物名 (一般商品名 (供給元) (HLB) として列挙) : PEG - 4ジラウレート (Mapeg (登録商標) 200 DL (PPG)、ケスコ (登録商標) PEG200 DL (Stepan)、リポベグ 2 - DL (Lipo Chem.) (7)) ; PEG - 4ジオレエート (Mapeg (登録商標) 200 DO (PPG)、(6)) ; PEG - 4ジステアレート (ケスコ (登録商標) 200 DS (Stepan) (5)) ; PEG - 6ジラウレート (ケスコ (登録商標) PEG 300 DL (Stepan) (9.8)) ; PEG - 6ジオレエート (ケスコ (登録商標) PEG 300 DO (Stepan) (7.2)) ; PEG - 6ジステアレート (ケスコ (登録商標) PEG 300 DS (Stepan) (6.5)) ; PEG - 8ジラウレート (Mapeg (登録商標) 400 DL (PPG)、ケスコ (登録商標) PEG 400 DL (Stepan)、リポベグ 4 DL (Lipo Chem.) (11)) ; PEG - 8ジオレエート (Mapeg (登録商標) 400 DO (PPG)、ケスコ (登録商標) PEG 400 DO (Stepan)、リポベグ 4 DO (Lipo Chem.) (8.8)) ; PEG - 8ジステアレート (Mapeg (登録商標) 400 DS (PPG)、CDS 400 (ニッコール) (11)) ; PEG - 10ジパルミテート (ポリアルド 2PKFG (>10)) ; PEG - 12ジラウレート (ケスコ (登録商標) PEG600 DL (Step 50

an) ( 1 1 . 7 ) ) ; P E G - 1 2 ジステアレート(ケスコ(登録商標) P E G 6 0 0 D S (Stepan) ( 1 0 . 7 ) ) ; P E G - 1 2 ジオレエート( M a p e g (登録商標) 6 0 0 D O (PPG)、ケスコ(登録商標) 6 0 0 D O (Stepan) ( 1 0 ) ) ; P E G - 2 0 ジラウレート(ケスコ(登録商標) P E G 1 0 0 0 D L (Stepan) ( 1 5 ) ) ; P E G - 2 0 ジオレエート(ケスコ(登録商標) P E G 1 0 0 0 D O (Stepan) ( 1 3 ) ) ; P E G - 2 0 ジステアレート(ケスコ(登録商標) P E G 1 0 0 0 D S (Stepan) ( 1 2 ) ) ; P E G - 3 2 ジラウレート(ケスコ(登録商標) P E G 1 5 4 0 D L (Stepan) ( 1 6 ) ) ; P E G - 3 2 ジオレエート(ケスコ(登録商標) P E G 1 5 4 0 D O (Stepan) ( 1 5 ) ) ; P E G - 3 2 ジステアレート(ケスコ(登録商標) P E G 1 5 4 0 D S (Stepan) ( 1 5 ) ) ; P E G - 4 0 0 ジオレエート(シトロール 4 D O シリーズ(Croda) (> 1 0 ) ) ; P E G - 4 0 0 ジステアレート(シトロール 4 D S シリーズ(Croda) (> 1 0 ) ) ; およびその組合せ。 10

## 【 0 0 6 4 】

P E G - 脂肪酸モノ - およびジ - エステル混合物(化合物名(一般商品名(供給元)(H L B)として列挙) : P E G - 4 - 1 5 0 モノ、ジラウレート(ケスコ(登録商標) P E G 2 0 0 - 6 0 0 0 モノ、ジラウレート(Stepan) ) ) ; P E G 4 - 1 5 0 モノ、ジオレエート(ケスコ(登録商標) P E G 2 0 0 - 6 0 0 0 モノ、ジオレエート(Stepan) ) ; P E G 4 - 1 5 0 モノ、ジステアレート(ケスコ(登録商標) 2 0 0 - 6 0 0 0 モノ、ジステアレート(Stepan) ) 、およびその組合せ。

## 【 0 0 6 5 】 20

ポリエチレングリコールグリセロール脂肪酸エステル(化合物名(一般商品名(供給元)(H L B)として列挙) : P E G - 2 0 グリセリルラウレート( T a g a t (登録商標) L (Goldschmidt) ( 1 6 ) ) ; P E G - 3 0 グリセリルラウレート( T a g a t (登録商標) L 2 (Goldschmidt) ( 1 6 ) ) ; P E G - 1 5 グリセリルラウレート(グリセロックス L シリーズ(Croda) ( 1 5 ) ) ; P E G - 4 0 グリセリルラウレート(グリセロックス L シリーズ(Croda) ( 1 5 ) ) ; P E G - 2 0 グリセリルステアレート(カプムル(登録商標) E M G (ABITEC)、( 1 3 ) ) ; ( A l d o (登録商標) M S - 2 0 K F G (Lonza) ) ; P E G - 2 0 グリセリルオレエート( T a g a t (登録商標) O (Goldschmidt) (> 1 0 ) ) ; P E G - 3 0 グリセリルオレエート( T a g a t (登録商標) O 2 (Goldschmidt) (> 1 0 ) ) ; およびその組合せ。 30

## 【 0 0 6 6 】

アルコール - 油トランスエステル化生成物:(化合物名(一般商品名(供給元)(H L B)として列挙) : P E G - 3 ヒマシ油(ニッコール C O - 3 (Nikko) ( 3 ) ) ; P E G - 5 、 9 および 1 6 ヒマシ油( A C C O N O N C A シリーズ(ABITEC) ( 6 - 7 ) ) ; P E G - 2 0 ヒマシ油( E m a l e x C - 2 0 (Nihon Emulsion)、ニッコール C O - 2 0 T X (Nikko) ( 1 1 ) ) ; P E G - 2 3 ヒマシ油(エマルガンテ E L 2 3 (> 1 0 ) ) ; P E G - 3 0 ヒマシ油( E m a l e x C - 3 0 (Nihon Emulsion)、A l k a m u l s (登録商標) E L 6 2 0 (Rhone- Poulenc)、 I n c r o c a s 3 0 (Croda) ( 1 1 ) ) ; P E G - 3 5 ヒマシ油(クレモフォア E L および E L - P (BASF)、 E m u l p h o r E L 、 I n c r o c a s - 3 5 (Croda)、エマルジン R O 3 5 (Henkel) ) ; P E G - 3 8 ヒマシ油(エマルガンテ E L 6 5 (Condea) ) ; P E G - 4 0 ヒマシ油( E m a l e x C - 4 0 (Nihon Emulsion)、 A l k a m u l s (登録商標) E L 7 1 9 (Rhone- Poulenc) ( 1 3 ) ) ; P E G - 5 0 ヒマシ油( E m a l e x C - 5 0 (Nihon Emulsion) ( 1 4 ) ) ; P E G - 5 6 ヒマシ油( E u m u l g i n (登録商標) P R T 5 6 (Pulcra SA) (> 1 0 ) ) ; P E G - 6 0 ヒマシ油(ニッコール C O - 6 0 T X (Nikko) ( 1 4 ) ) ; P E G - 1 0 0 ヒマシ油(Thornley(> 1 0 ) ) ; P E G - 2 0 0 ヒマシ油( E u m u l g i n (登録商標) P R T 2 0 0 (Pulcra SA) (> 1 0 ) ) ; P E G - 5 硬化ヒマシ油(ニッコール H C O - 5 (Nikko) ( 6 ) ) ; P E G - 7 硬化ヒマシ油( S i m u s o l (登録商標) 9 8 9 (Seppic)、クレモフォア W O 7 (BASF) ( 6 ) ) ; P E G - 1 0 硬化ヒマシ油(ニッコール H C O 40

- 10 (Nikko) (6.5) ; PEG - 20 硬化ヒマシ油 (ニッコール HCO - 20 (Nikko) (11)) ; PEG - 25 硬化ヒマシ油 (Simulsool (登録商標) 1292 (Seppic)、セレックス ELS 250 (Auschem SpA) (11)) ; PEG - 30 硬化ヒマシ油 (ニッコール HCO - 30 (Nikko) (11)) ; PEG - 40 硬化ヒマシ油 (クレモフォア RH 40 (BASF)、Croduret (Croda)、エマルジン HRE 40 (Henkel) (13)) ; PEG - 45 硬化ヒマシ油 (セレックス ELS 450 (Auschem SpA) (14)) ; PEG - 50 硬化ヒマシ油 (Emalex HC - 50 (Nihon Emulsion) (14)) ; PEG - 60 硬化ヒマシ油 (ニッコール HCO - 60 (Nikko) ; クレモフォア RH 60 (BASF) (15)) ; PEG - 80 硬化ヒマシ油 (ニッコール HCO - 80 (Nikko) (15)) ; PEG - 100 硬化ヒマシ油 (ニッコール HCO - 100 (Nikko) (17)) ; PEG - 6 トウモロコシ油 (ラブラフィル (登録商標) M 2125 CS (Gattefosse) (4)) ; PEG - 6 アーモンド油 (ラブラフィル (登録商標) M 1966 CS (Gattefosse) (4)) ; PEG - 6 杏仁油 (ラブラフィル (登録商標) M 1944 CS (Gattefosse) (4)) ; PEG - 6 オリーブ油 (ラブラフィル (登録商標) M 1980 CS (Gattefosse) (4)) ; PEG - 6 落花生油 (ラブラフィル (登録商標) M 1969 CS (Gattefosse) (4)) ; PEG - 6 硬化パーム核油 (ラブラフィル (登録商標) M 2130 BS (Gattefosse) (4)) ; PEG - 6 パーム核油 (ラブラフィル (登録商標) M 2130 CS (Gattefosse) (4)) ; PEG - 6 トリオレイン (ラブラフィル (登録商標) M 2735 CS (Gattefosse) (4)) ; PEG - 8 トウモロコシ油 (ラブラフィル (登録商標) WL 2609 BS (Gattefosse) (6-7)) ; PEG - 20 トウモロコシグリセリド (クロボール M 40 (Croda) (10)) ; PEG - 20 アーモンドグリセリド (クロボール A 40 (Croda) (10)) ; PEG - 25 トリオレート (TAGAT (登録商標) TO (Goldschmidt) (11)) ; PEG - 40 パーム核油 (クロボール PK - 70 (>10)) ; PEG - 60 トウモロコシグリセリド (クロボール M 70 (Croda) (15)) ; PEG - 60 アーモンドグリセリド (クロボール A 70 (Croda) (15)) ; PEG - 4 カプリル酸 / カプリン酸トリグリセリド (ラブラファク (登録商標) ヒドロ (Gattefosse)、(4-5)) ; PEG - 8 カプリル酸 / カプリン酸グリセリド (ラブラゾール (Gattefosse)、ラブラファク CM 10 (Gattefosse) (>10)) ; PEG - 6 カプリル酸 / カプリン酸グリセリド (ソフチゲン (登録商標) 767 (Huls)、グリセロックス 767 (Croda) (19)) ; ラウロイルマクロゴール - 32 グリセリド (GELUCIRE 44/14 (Gattefosse) (14)) ; ステアロイルマクロゴールグリセリド (GELUCIRE 50/13 (Gattefosse) (13)) ; 植物油のモノ、ジ、トリ、テトラエステルおよびソルビトール (ソルビトグリセリド (Gattefosse) (<10)) ; ペンタエリトリチルテライソステアレート (クロダモール PTIS (Croda) (<10)) ; ペンタエリトリチルジステアレート (アルブノール DS (Taiwan Surf.) (<10)) ; ペンタエリトリチルテトラオレエート (リポネート PO - 4 (Lipo Chem.) (<10)) ; ペンタエリトリチルテトラステアレート (リポネート PS - 4 (Lipo Chem.) (<10)) ; ペンタエリトリチルテトラカブリレート / テトラカブレート (リポネート PE - 810 (Lipo Chem.)、クロダモール PTC (Croda) (<10)) ; ペンタエリトリチルテトラオクタノエート (ニッコール Pentarate 408 (Nikko)) ; およびその組合せ。  
**【0067】**  
 ポリグリコール化脂肪酸 : (化合物名 (一般商品名 (供給元) (HLB) として列挙) : ポリグリセリル - 2 ステアレート (ニッコール DGMS (Nikko) (5-7)) ; ポリグリセリル - 2 オレエート (ニッコール DGMO (Nikko) (5-7)) ; ポリグリセリル - 2 イソステアレート (ニッコール DGMIS (Nikko) (5-7)) ; ポリグリセリル - 3 オレエート (カプロール (登録商標) 3GO (ABITEC)、Drewpool 3-1-O (Stepan) (6.5)) ; ポリグリセリル - 4 オレエート (ニッコール テトラグリン 1-O (Nikko) (5-7)) ; ポリグリセリル - 4 ステアレート (ニッコー

10

20

30

40

50

ル テトラグリン 1 - S (Nikko) (5 - 6) ) ; ポリグリセリル - 6 オレエート (Drewpol 6 - 1 - O (Stepan) 、ニッコール ヘキサグリン 1 - O (Nikko) (9) ) ; ポリグリセリル - 10 ラウレート (ニッコール デカグリン 1 - L (Nikko) (15) ) ; ポリグリセリル - 10 オレエート (ニッコール デカグリン 1 - O (Nikko) (14) ) ; ポリグリセリル - 10 ステアレート (ニッコール デカグリン 1 - S (Nikko) (12) ) ; ポリグリセリル - 6 リシノレエート (ニッコール ヘキサグリン PR - 15 (Nikko) (> 8) ) ; ポリグリセリル - 10 リノリエート (ニッコール デカグリン 1 - L N (Nikko) (12) ) ; ポリグリセリル - 6 ペンタオレエート (ニッコール ヘキサグリン 5 - O (Nikko) (< 10) ) ; ポリグリセリル - 3 ジオレエート (クレモフォア GO 32 (BASF) (< 10) ) ; ポリグリセリル - 3 ジステアレート (クレモフォア GS 32 (BASF) (< 10) ) ; ポリグリセリル - 4 ペンタオレエート (ニッコール テトラグリン 5 - O (Nikko) (< 10) ) ; ポリグリセリル - 6 ジオレエート (カプロール (登録商標) 6 G 20 (ABITEC) ; Hodag PGO - 6 2 (Calgene) 、PLUROL OLEIQUE CC 497 (Gattefosse) (8.5) ) ; ポリグリセリル - 2 ジオレエート (ニッコール DGDO (Nikko) (7) ) ; ポリグリセリル - 10 トリオレエート (ニッコール デカグリン 3 - O (Nikko) (7) ) ; ポリグリセリル - 10 ペンタオレエート (ニッコール デカグリン 5 - O (Nikko) (3.5) ) ; ポリグリセリル - 10 セプタオレエート (ニッコール デカグリン 7 - O (Nikko) (3) ) ; ポリグリセリル - 10 テトラオレエート (カプロール (登録商標) 10 G 40 (ABITEC) ; Hodag PGO - 6 2 (CALGENE) 、Drewpol 1 10 - 4 - O (Stepan) (6.2) ) ; ポリグリセリル - 10 デカイソステアレート (ニッコール デカグリン 10 - IS (Nikko) (< 10) ) ; ポリグリセリル - 101 デカオレエート (Drewpol 10 - 10 - O (Stepan) 、カプロール 10 G 100 (ABITEC) 、ニッコール デカグリン 10 - O (3.5) ) ; ポリグリセリル - 10 モノ、ジオレエート (カプロール (登録商標) PGE 860 (ABITEC) (11) ) ; ポリグリセリルポリリシノレエート (Polyimuls (Henkel) (3 - 20) ) ; およびその組合せ。

#### 【0068】

プロピレングリコール脂肪酸エステル : (化合物名 (一般商品名 (供給元) (HLB) として列挙) : プロピレングリコールモノカブリレート (カブリオール 90 (Gattefose) 、ニッコール セフゾール 218 (Nikko) (< 10) ) ; プロピレングリコールモノラウレート (ラウログリコール 90 (Gattefose) 、ラウログリコール FCC (Gattefose) (< 10) ) ; プロピレングリコールオレエート (Lutrol OP 2000 (BASF) (< 10) ) ; プロピレングリコールミリスト (Mirypl (< 10) ) ; プロピレングリコールモノステアレート (ADM PGME - 03 (ADM) 、LIPO PGMS (Lipo Chem.) 、Alido (登録商標) PGHMS (Lonza) (3 - 4) ) ; プロピレングリコールヒドロキシステアレート (< 10) ; プロピレングリコールリシノレエート (PROPYMULS (Henkel) (< 10) ) ; プロピレングリコールイソステアレート (< 10) ; プロピレングリコールモノオレエート (マイベロール P - O 6 (Eastman) (< 10) ) ; プロピレングリコールジカブリレート / ジカブレート (カブテックス (登録商標) 200 (ABITEC) 、ミグリオール (登録商標) 840 (Huls) 、ネオビー (登録商標) M - 20 (Stepan) (> 6) ) ; プロピレングリコールジオクタノエート (カブテックス (登録商標) 800 (ABITEC) (> 6) ) ; プロピレングリコールカブリレート / カブレート (ラブラファク PG (Gattefose) (> 6) ) ; プロピレングリコールジラウレート (> 6) ; プロピレングリコールジステアレート (ケスコ (登録商標) PGDS (Stepan) (> 6) ) ; プロピレングリコールジカブリレート (ニッコール セフゾール 228 (Nikko) (> 6) ) ; プロピレングリコールジカブレート (ニッコール PDD (Nikko) (> 6) ) ; およびその組合せ。

#### 【0069】

プロピレングリコールエステルおよびグリセロール - エステルの混合物 : (化合物名 (

一般商品名(供給元)(H L B)として列挙)：オレイン酸(アトモス300、アルラセル186(ICI)(3-4))；ステアリン酸(アトモス150(3-4))；およびその組合せ。

【0070】

モノ-およびジグリセリド：(化合物名(一般商品名(供給元)(H L B)として列挙)：モノパルミトレイン(C 16 : 1)(Larodan)(<10))；モノエライジン(C 18 : 1)(Larodan)(<10))；モノカプロイン(C 6)(Larodan)(<10))；モノカブリリン(Larodan)(<10))；モノカプリン(Larodan)(<10))；モノラウリン(Larodan)(<10))；グリセリルモノミリステート(C 14)(ニッコール M G M(Nikko)(3-4))；グリセリルモノオレエート(C 18 : 1)(ペセオール(Gattefosse)、H o d a g G M O - D、ニッコール M G O(Nikko)(3-4))；グリセリルモノオレエート(R Y L O シリーズ(Danisco)、D I M O D A N シリーズ(Danisco)、E M U L D A N(Danisco)、A L D O(登録商標)M O F G(Lonza)、ケスコ G M O(Stepan)、M O N O M U L S(登録商標)シリーズ(Henkel)、T E G I N O、D R E W M U L S E G M O(Stepan)、A t l a s G - 6 9 5(ICI)、G M O r p h i c 8 0(Eastman)、A D M D M G - 4 0、7 0 および100(ADM)、マイベロール(Eastman)(3-4))；グリセロールモノオレエート/リノリエート(O L I C I N E(Gattefosse)(3-4))；グリセロールモノリノリエート(M a i s i n e(Gattefosse)、マイベロール 18 - 9 2、マイベロール 18 - 0 6(Eastman)(3-4))；グリセリルリシノレエート(ソフチゲン(登録商標)701(Huls)、H O D A G G M R - D(Calgene)、A L D O(登録商標)M R(Lonza)(6))；グリセリルモノラウレート(A L D O(登録商標)M L D(Lonza)、H o d a g G M L(Calgene)(6.8))；グリセロールモノパルミテート(E m a l e x G M S - P(Nihon)(4))；グリセロールモノステアレート(カプムル(登録商標)G M S(ABITEC)、M y v a p l e x(Eastman)、I M W I T O R(登録商標)191(Huls)、C U T I N A G M S、A l d o(登録商標)M S(Lonza)、ニッコール M G S シリーズ(Nikko)(5-9))；グリセリルモノ-、ジオレエート(カプムル(登録商標)G M O - K(ABITEC)(<10))；グリセリルパルミチン酸/ステアリン酸(C U T I N A M D - A、E S T A G E L - G 1 8(<10))；グリセリルアセテート(L a m e g i n(登録商標)E E(Grunau GmbH)(<10))；グリセリルラウレート(I m w i t o r(登録商標)312(Huls)、M O N O m u l s(登録商標)90 - 4 5(Grunau GmbH)、A l d o(登録商標)M L D(Lonza)(4))；グリセリルシトレート/ラクテート/オレエート/リノリエート(I m w i t o r(登録商標)375(Huls)(<10))；グリセリルカブリレート(I m w i t o r(登録商標)308(Huls)、カプムル(登録商標)M C M C 8(ABITEC)(5-6))；グリセリルカブリレート/カブレート(カプムル(登録商標)M C M(ABITEC)(5-6))；カブリル酸モノ、ジグリセリド(I m w i t o r(登録商標)988(Huls)(5-6))；カブリル酸/カブリン酸グリセリド(I m w i t o r(登録商標)742(Huls)(<10))；モノ-およびジアセチル化モノグリセリド(M y v a c e t(登録商標)9 - 4 5、M y v a c e t(登録商標)9 - 4 0、M y v a c e t(登録商標)9 - 0 8(Eastman)、L a m e g i n(登録商標)(Grunau)(3.8 - 4))；グリセリルモノステアレート(A l d o(登録商標)M S、アルラセル 129(ICI)、L I P O G M S(Lipo Chem.)、I m w i t o r(登録商標)191(Huls)、M y v a p l e x(Eastman)(4.4))；モノ、ジグリセリドの乳酸エステル(L A M E G I N G L P(Henkel)(<10))；ジカプロイン(C 6)(Larodan)(<10)；ジカプリン(C 10)(L arodan)(<10)；ジオクタノイン(C 8)(Larodan)(<10)；ジミリスチン(C 14)(Larodan)(<10)；ジパルミチン(C 16)(Larodan)(<10)；ジステアリン(Larodan)(<10)；グリセリルジラウレート(C 12)(カプムル(登録商標)G D L(ABITEC)(3-4))；グリセリルジオレエート(カプムル(登録商標)G D O(ABITEC)(3-4))；脂肪酸のグリセロールエステル(G E L U C I R E 3 50

9 / 0 1 (Gattefosse)、G E L U C I R E 4 3 / 0 1 (Gattefosse) G E L U C I R E 3 7 / 0 6 (Gattefosse) (1 6) ) ; ジパルミトレイン (C 1 6 : 1) (Larodan) (< 1 0) ; 1 , 2 および 1 , 3 - ジオレイン (C 1 8 : 1) (Larodan) (< 1 0) ; ジエライジン (C 1 8 : 1) (Larodan) (< 1 0) ; ジリノレイン (C 1 8 : 2) (Larodan) (< 1 0) ; およびその組合せ。

### 【0071】

ステロールおよびステロール誘導体：（化合物名（一般商品名（供給元）（H L B）として列挙）：コレステロール、シトステロール、ラノステロール(< 1 0) ) ; P E G - 2 4 コレステロールエーテル (S o l u l a n C - 2 4 (Amerchol) (> 1 0) ) ; P E G - 3 0 コレスタノール (ニッコール D H C (Nikko) (> 1 0) ) ; フィトステロール (G E N E R O L シリーズ (Henkel) (< 1 0) ) ; P E G - 2 5 フィトステロール (ニッコール B P S H - 2 5 (Nikko) (> 1 0) ) ; P E G - 5 ダイズステロール (ニッコール B P S - 5 (Nikko) (< 1 0) ) ; P E G - 1 0 ダイズステロール (ニッコール B P S - 1 0 (Nikko) (< 1 0) ) ; P E G - 2 0 ダイズステロール (ニッコール B P S - 2 0 (Nikko) (< 1 0) ) ; P E G - 3 0 ダイズステロール (ニッコール B P S - 3 0 (Nikko) (> 1 0) ) ; およびその組合せ。 10

### 【0072】

ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル：（化合物名（一般商品名（供給元）（H L B）として列挙）：P E G - 1 0 ソルビタンラウレート (リボソルブル - 1 0 (Lipo Chem.) (> 1 0) ) ; P E G - 2 0 ソルビタンモノラウレート (トウイーン - 2 0 (Atlas/ICI)、クリレット 1 (Croda)、D A C O L M L S 2 0 (Condea) (1 7) ) ; P E G - 4 ソルビタンモノラウレート (トウイーン - 2 1 (Atlas/ICI)、クリレット 1 1 (Croda) (1 3) ) ; P E G - 8 0 ソルビタンモノラウレート (H o d a g P S M L - 8 0 (Calgene) ; T - M a z 2 8 (> 1 0) ) ; P E G - 6 ソルビタンモノラウレート (ニッコール G L - 1 (Nikko) (1 6) ) ; P E G - 2 0 ソルビタンモノパルミテート (トウイーン - 4 0 (Atlas/ICI)、クリレット 2 (Croda) (1 6) ) ; P E G - 2 0 ソルビタンモノステアレート (トウイーン - 6 0 (Atlas/ICI)、クリレット 3 (Croda) (1 5) ) ; P E G - 4 ソルビタンモノステアレート (トウイーン - 6 1 (Atlas/ICI)、クリレット 3 1 (Croda) (9 . 6) ) ; P E G - 8 ソルビタンモノステアレート (D A C O L M S S (Condea) (> 1 0) ) ; P E G - 6 ソルビタンモノステアレート (ニッコール T S 1 0 6 (Nikko) (1 1) ) ; P E G - 2 0 ソルビタントリステアレート (トウイーン - 6 5 (Atlas/ICI)、クリレット 3 5 (Croda) (1 1) ) ; P E G - 6 ソルビタンテトラステアレート (ニッコール G S - 6 (Nikko) (3) ) ; P E G - 6 0 ソルビタンテトラステアレート (ニッコール G S - 4 6 0 (Nikko) (1 3) ) ; P E G - 5 ソルビタンモノオレエート (トウイーン - 8 1 (Atlas/ICI)、クリレット 4 1 (Croda) (1 0) ) ; P E G - 6 ソルビタンモノオレエート (ニッコール T O - 1 0 6 (Nikko) (1 0) ) ; P E G - 2 0 ソルビタンモノオレエート (トウイーン - 8 0 (Atlas/ICI)、クリレット 4 (Croda) (1 5) ) ; P E G - 4 0 ソルビタンオレエート (E m a l e x E T 8 0 4 0 (Nihon Emulsion) (1 8) ) ; P B G - 2 0 ソルビタントリオレエート (トウイーン - 8 5 (Atlas/ICI)、クリレット 4 5 (Croda) (1 1) ) ; P E G - 6 ソルビタンテトラオレエート (ニッコール G O - 4 (Nikko) (8 . 5) ) ; P E G - 3 0 ソルビタンテトラオレエート (ニッコール G O - 4 3 0 (Nikko) (1 2) ) ; P E G - 4 0 ソルビタンテトラオレエート (ニッコール G O - 4 4 0 (Nikko) (1 3) ) ; P E G - 2 0 ソルビタンモノイソステアレート (トウイーン - 1 2 0 (Atlas/ICI)、クリレット 6 (Croda) (> 1 0) ) ; P E G ソルビトールヘキサオレエート (A t l a s G - 1 0 8 6 (ICI) (1 0) ) ; P E G - 6 ソルビトールヘキサステアレート (ニッコール G S - 6 (Nikko) (3) ) ; およびその組合せ。 30

### 【0073】

ポリエチレングリコールアルキルエーテル：（化合物名（一般商品名（供給元）（H L 50

B )として列挙) : P E G - 2 オレイルエーテル、オレス - 2 ( B r i j 9 2 / 9 3 (Atlas/ICI) ( 4 . 9 ) ) ; P E G - 3 オレイルエーテル、オレス - 3 ( V o l p o 3 (Croda) (< 1 0 ) ) ; P E G - 5 オレイルエーテル、オレス - 5 ( V o l p o 5 (Croda) (< 1 0 ) ) ; P E G - 1 0 オレイルエーテル、オレス - 1 0 ( V o l p o 1 0 (Croda) 、 B r i j 9 6 / 9 7 (Atlas/ICI) ( 1 2 ) ) ; P E G - 2 0 オレイルエーテル、オレス - 2 0 ( V o l p o 2 0 (Croda) 、 B r i j 9 8 / 9 9 (Atlas/ICI) ( 1 5 ) ) ; P E G - 4 ラウリルエーテル、ラウレス - 4 ( B r i j 3 0 (Atlas/ICI) ( 9 . 7 ) ) ; P E G - 9 ラウリルエーテル (> 1 0 ) ) ; P E G - 2 3 ラウリルエーテル、ラウレス - 2 3 ( B r i j 3 5 (Atlas/ICI) ( 1 7 ) ) ; P E G - 2 セチルエーテル ( B r i j 5 2 (ICI) ( 5 . 3 ) ) ; P E G - 1 0 セチルエーテル ( B r i j 5 6 (ICI) ( 1 3 ) ) ; P E G - 2 0 セチルエーテル ( B r i j 5 8 (ICI) ( 1 6 ) ) ; P E G - 2 ステアリルエーテル ( B r i j 7 2 (ICI) ( 4 . 9 ) ) ; P E G - 1 0 ステアリルエーテル ( B r i j 7 6 (ICI) ( 1 2 ) ) ; P E G - 2 0 ステアリルエーテル ( B r i j 7 8 (ICI) ( 1 5 ) ) ; P E G - 1 0 0 ステアリルエーテル ( B r i j 7 0 0 (ICI) (> 1 0 ) ) ; およびその組合せ。 10

## 【0074】

糖エステル：(化合物名(一般商品名(供給元)(H L B)として列挙)：スクロースジステアレート(S U C R O E S T E R 7 (Gattefosse)、クロデスタ F - 1 0 (Croda) ( 3 ) ) ;スクロースジステアレート/モノステアレート(S U C R O E S T E R 1 1 (Gattefosse)、クロデスタ F - 1 1 0 (Croda) ( 1 2 ) ) ;スクロースジパルミテート( 7 . 4 ) ) ;スクロースモノステアレート(クロデスタ F - 1 6 0 (Croda) ( 1 5 ) ) ;スクロースモノパルミテート(S U C R O E S T E R 1 5 (Gattefosse) (> 1 0 ) ) ;スクロースモノラウレート(サッカロースモノラウレート 1 6 9 5 (Mitsubisbi-Kasei) ( 1 5 ) ) ;およびその組合せ。 20

## 【0075】

ポリエチレングリコールアルキルフェノール：(化合物名(一般商品名(供給元)(H L B)として列挙)：P E G - 1 0 - 1 0 0 ノニルフェノール(トリトン X シリーズ(Rohm & Haas)、I g e p a l C A シリーズ(GAF, USA)、A n t a r o x C A シリーズ(> 1 0 ) ) ;(GAF, UK) ; P E G - 1 5 - 1 0 0 オクチルフェノールエーテル(トリトン N - シリーズ(Rohm & Haas)、I g e p a l C O シリーズ(G A F, USA)、A n t a r o x C O シリーズ(GAF, UK) (> 1 0 ) ) ;およびその組合せ。 30

## 【0076】

ポリエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマー(A K A - 「ポロキサマー」)：これらのポリマーは、次式を有する：H O ( C < 2 > H < 4 > O ) < a > ( C < 3 > H < 6 > O ) < b > ( C < 2 > H < 4 > O ) < a > H (式中、「a」および「b」は、それぞれポリオキシエチレンおよびポリオキシプロピレン単位の数を意味する。化合物は一般名により列挙され、対応する「a」および「b」値を有する。P O E - P O P ブロックコポリマー) ) ;(その場合の a、b 値) ) ;(H O ( C < 2 > H < 4 > O ) < a > ) ) ;(化合物( C < 3 > H < 6 > O ) < b > ( C < 2 > H < 4 > O ) < a > H (H L B) ) ;(ポロキサマー-1 0 5 ( a = 1 1 ( b = 1 6 ( 8 ) ) ;(ポロキサマー-1 0 8 ( a = 4 6 ( b = 1 6 (> 1 0 ) ) ;(ポロキサマー-1 2 2 ( a = 5 ( b = 2 1 ( 3 ) ) ;(ポロキサマー-1 2 3 ( a = 7 ( b = 2 1 ( 7 ) ) ;(ポロキサマー-1 2 4 ( a = 1 1 ( b = 2 1 (> 7 ) ) ;(ポロキサマー-1 8 1 ( a = 3 ( b = 3 0 ) ) ;(ポロキサマー-1 8 2 ( a = 8 ( b = 3 0 ( 2 ) ) ;(ポロキサマー-1 8 3 ( a = 1 0 ( b = 3 0 ) ) ;(ポロキサマー-1 8 4 ( a = 1 3 ( b = 3 0 ) ) ;(ポロキサマー-1 8 5 ( a = 1 9 ( b = 3 0 ) ) ;(ポロキサマー-1 8 8 ( a = 7 5 ( b = 3 0 ( 2 9 ) ) ;(ポロキサマー-2 1 2 ( a = 8 ( b = 3 5 ) ) ;(ポロキサマー-2 1 5 ( a = 2 4 ( b = 3 5 ) ) ;(ポロキサマー-2 1 7 ( a = 5 2 ( b = 3 5 ) ) ;(ポロキサマー-2 3 1 ( a = 1 6 ( b = 3 9 ) ) ;(ポロキサマー-2 3 4 ( a = 2 2 ( b = 3 9 ) ) ;(ポロキサマー-2 3 5 ( a = 2 7 ( b = 3 9 ) ) ;(ポロキサマー-2 3 7 ( a = 6 2 ( b = 3 9 ( 2 4 ) ) ;(ポロキサマー-2 40

3 8 ( a = 9 7 ( b = 3 9 ) ) ; ( ポロキサマー - 2 8 2 ( a = 1 0 ( b = 4 7 ) ) ; ( ポロキサマー - 2 8 4 ( a = 2 1 ( b = 4 7 ) ) ; ( ポロキサマー - 2 8 8 ( a = 1 2 2 ( b = 4 7 ( > 1 0 ) ) ; ( ポロキサマー - 3 3 1 ( a = 7 ( b = 5 4 ( 0 . 5 ) ) ; ( ポロキサマー - 3 3 3 ( a = 2 0 ( b = 5 4 ) ) ; ( ポロキサマー - 3 3 4 ( a = 3 1 ( b = 5 4 ) ) ; ( ポロキサマー - 3 3 5 ( a = 3 8 ( b = 5 4 ) ) ; ( ポロキサマー - 3 3 8 ( a = 1 2 8 ( b = 5 4 ) ) ; ( ポロキサマー - 4 0 1 ( a = 6 ( b = 6 7 ) ) ; ( ポロキサマー - 4 0 2 ( a = 1 3 ( b = 6 7 ) ) ; ( ポロキサマー - 4 0 3 ( a = 2 1 ( b = 6 7 ) ) ; ( ポロキサマー - 4 0 7 ( a = 9 8 ( b = 6 7 ) ) ; およびその組合せ。

## 【 0 0 7 7 】

ソルビタン脂肪酸エステル : ( 化合物名 ( 一般商品名 ( 供給元 ) ( H L B ) として列挙 ) : ソルビタンモノラウレート ( S p a n - 2 0 ( Atlas/ICI ) 、 C r i l l 1 ( Croda ) 、 アルラセル 2 0 ( ICI ) ( 8 . 6 ) ) ; ソルビタンモノパルミテート ( S p a n - 4 0 ( Atlas/ICI ) 、 C r i l l 1 2 ( Croda ) 、 ニッコール S P - 1 0 ( Nikko ) ( 6 . 7 ) ) ; ソルビタンモノオレエート ( S p a n - 8 0 ( Atlas/ICI ) 、 C r i l l 1 4 ( Croda ) 、 C r i l l 1 5 0 ( Croda ) ( 4 . 3 ) ) ; ソルビタンモノステアレート ( S p a n - 6 0 ( Atlas/ICI ) 、 C r i l l 1 3 ( Croda ) 、 ニッコール S S - 1 0 ( Nikko ) ( 4 . 7 ) ) ; ソルビタントリオレエート ( S p a n - 8 5 ( Atlas/ICI ) 、 C r i l l 1 4 5 ( Croda ) 、 ニッコール S O - 3 0 ( Nikko ) ( 4 . 3 ) ) ; ソルビタンセスキオレエート ( アルラセル - C ( ICI ) 、 C r i l l 1 4 3 ( Croda ) 、 ニッコール S O - 1 5 ( Nikko ) ( 3 . 7 ) ) ; ソルビタントリストアレート ( S p a n - 6 5 ( Atlas/ICI ) 、 C r i l l 1 3 5 ( Croda ) 、 ニッコール S S - 3 0 ( Nikko ) ( 2 . 1 ) ) ; ソルビタンモノイソステアレート ( C r i l l 1 6 ( Croda ) 、 ニッコール S I - 1 0 ( Nikko ) ( 4 . 7 ) ) ; ソルビタンセスキステアレート ( ニッコール S S - 1 5 ( Nikko ) ( 4 . 2 ) ) ; およびその組合せ。

## 【 0 0 7 8 】

低級アルコール脂肪酸エステル s : ( 化合物名 ( 一般商品名 ( 供給元 ) ( H L B ) として列挙 ) : エチルオレエート ( ( クロダモール E O ( Croda ) 、 ニッコール E O O ( Nikko ) ( < 1 0 ) ) ; イソプロピルミリストアレート ( クロダモール I P M ( Croda ) ( < 1 0 ) ) ; イソプロピルパルミテート ( クロダモール I P P ( Croda ) ( < 1 0 ) ) ; エチルリノリエート ( ニッコール V F - E ( Nikko ) ( < 1 0 ) ) ; イソプロピルリノリエート ( ニッコール V F - I P ( Nikko ) ( < 1 0 ) ) ; およびその組合せ。

## 【 0 0 7 9 】

イオン性界面活性剤 : ( 化合物名 ( H L B ) 脂肪酸塩 ( > 1 0 ) として列挙 ) ; カプロン酸ナトリウム ; カブリル酸ナトリウム ; カブリン酸ナトリウム ; ラウリン酸ナトリウム ; ミリスチン酸ナトリウム ) ) ; ミリストレイン酸ナトリウム ; パルミチン酸ナトリウム ; パルミトレン酸ナトリウム ; オレイン酸ナトリウム ( 1 8 ) ; リシノール酸ナトリウム ) ) ; リノール酸ナトリウム ; リノレン酸ナトリウム ; ステアリン酸ナトリウム ; ラウリル硫酸ナトリウム ( 4 0 ) ; テトラデシル硫酸ナトリウム ; ラウリルサルコシン酸ナトリウム ; ジオクチルスルホカク酸ナトリウム ; 胆汁塩 ( > 1 0 ) ; コール酸ナトリウム ; タウロコール酸ナトリウム ; グリココール酸ナトリウム ; デオキシコール酸ナトリウム ; タウロデオキシコール酸ナトリウム ; グリコデオキシコール酸ナトリウム ; ウルソデオキシコール酸ナトリウム ; ケノデオキシコール酸ナトリウム ; タウロケノデオキシコール酸ナトリウム ; グルコケノデオキシコール酸ナトリウム ; コリルサルコシン酸ナトリウム ; N - メチルタウロコール酸ナトリウム ; およびその組合せ。

## 【 0 0 8 0 】

リン脂質 : 例えば、タマゴ / ダイズレシチン ( E p i k u r o n ( 商標 ) ; O v o t h i n ( 商標 ) ) ; リソタマゴ / ダイズレシチン ; ヒドロキシル化レシチン ; リソホスファチジルコリン ; カルジオリビン ; スフィンゴミエリン ; ホスファチジルコリン ; ホスファチジルエタノールアミン ; ホスファチジン酸 ; ホスファチジルグリセロール ; ホスファチジルセリンおよびその組合せ。

## 【0081】

リン酸エステル：ジエタノールアンモニウムポリオキシエチレン - 10 オレイルエーテルホスフェート；脂肪アルコールのエステル化生成物または脂肪アルコールエトキシレート（リン酸または無水物を伴う）。

## 【0082】

カルボキシレート、例えば：エーテルカルボキシレート（脂肪アルコールエトキシレートの末端OH基の酸化による）スクシニル化モノグリセリド；フマル酸ステアリルナトリウム；ステアロイルプロピレングリコール水素スクシネート；モノ-、ジグリセリドのモノ/ジアセチル化酒石酸エステル；モノ-、ジグリセリドのクエン酸エステル；脂肪酸のグリセリル-ラクトエステル；およびその組合せ。10

## 【0083】

アシルラクチレート、例えば：脂肪酸のラクチル酸エステル；カルシウム/ナトリウムステアロイル-2-ラクテート；カルシウム/ナトリウムステアロイルラクテート；アルギン酸塩、例えばアルギン酸ナトリウム、アルギン酸カルシウム等；およびその組合せ。

## 【0084】

親水性ポリマー、例えば：カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メタクリル酸コポリマー、マクロゴール、デンプン、ゼラチン、デキストリン、ブルラン、寒天、アラビアゴム、ポリ（エチレングリコール）、ポリ（エチレンオキシド）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（エチレン-コ-ビニルアルコール）、ポリ（アクリル酸）、ポリ（エチレン-コ-アクリル酸）、ポリ（エチルオキサゾリン）、ポリ（ビニルピロリドン）、ポリ（エチレン-コ-ビニルピロリドン）、ポリ（マレイイン酸）、ポリ（エチレン-コ-マレイイン酸）、ポリ（アクリルアミド）またはポリ（エチレンオキシド）-コ-ポリ（プロピレンオキシド）；プロックコポリマー、乳酸、グリコール酸のグラフトコポリマー、イプシロン-カプロラクトン、乳酸-コ-グリコール酸オリゴマー、トリメチレンカルボネート、無水物およびアミノ酸アクリレート、ベンゾキノン、ナフトキノン等；N-ビニルピロリドン-コ-ビニルアルコール、ポリ（エチレン-コ-ビニルアルコール）；アクリル酸またはメタクリル酸コポリマー；カルボマー、キトサン、メタクリレート（オイドラギット）およびその組合せ。20

## 【0085】

酸、例えば：酢酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、カルボン酸、クエン酸、脂肪酸、蟻酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキノスルホン酸、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイイン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、パラ-ブロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸、その塩およびその組合せ。30

## 【0086】

塩基、例えば：アミノ酸、アミノ酸エステル、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ハイドロタルサイト、水酸化アルミニウムマグネシウム、ジイソプロピルエチルアミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリイソブロパノールアミンおよびその組合せの混合物。40

## 【0087】

キレート化剤、例えば：EDTAナトリウム、ニエデト酸ナトリウムおよびその混合物または組合せ。錯化剤、例えば：ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、ヒドロキシプロピルベータシクロデキストリン、スルファブチルエーテルシクロデキストリンおよびその混合物および組合せ。塩、例えば：酸の塩、塩基、脂肪酸の塩、脂肪酸グリセリド、胆汁酸の塩、ならびにその混合物および組合せ。

## 【0088】

10

20

30

40

50

アミド、例えば：2 - ピロリドン、2 - ピペリドン、イプシロン - カプロラクタム、N - アルキルピロリドン、N - ヒドロキシアルキルピロリドン、N - アルキルピペリドン、N - アルキルカプロラクタム、ジメチルアセトアミド、ポリビニルピロリドン等。

【0089】

アルコール、例えば：エタノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、ソルビトール、マンニトール、ジメチルイソソルビド、ポリエチレングリコール、脂肪酸アルコール、ビニルアルコールポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、トコフェロール、セルロースシクロデキストリン、その他の誘導体、形態、混合物等。

【0090】

グリセロールおよびプロピレングリコール、例えば：グリセリン、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリプロピレンオキシドおよびその混合物。ポリエチレングリコール(PEG)、例えば：PEG300、PEG400、PEG4000、PEG6000、PEG8000、PEG20000およびその組合せ。

【0091】

エステル、例えば：エチルプロピオネート、トリブチルシトレート、アセチルトリエチルシトレート、アセチルトリブチルシトレート、トリエチルシトレート、エチルオレエート、エチルカプリレート、エチルブチレート、トリアセチン、プロピレングリコールモノアセテート、プロピレングリコールジアセテート、イプシロン - カプロラクトンおよびその異性体。デルタ - バレロラクトンおよびその異性体、ベータ - ブチロラクトンおよびその異性体；ジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、N - メチルピロリドン、モノオクタノイン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル等。

【0092】

胆汁酸、例えば：コレート、タウロコレート、グリココレート、デオキシコレート、多ウロデオキシコレート、ケノデオキシコレート、グリコデオキシコレート、グリコケノデオキシコレート、タウロケノデオキシコレート、ウルソデオキシコレート、リソコレート、タウロウルソデオキシコレート、グリコウルソデオキシコレート、コリルサルコシン)。

【0093】

セルロース、例えば：微晶質セルロース、エチルセルロース(EC)、メチルエチルセルロース(MEC)、カルボキシメチルセルロース(CMC)、カルボキシメチルエチルセルロース(CMEC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、セルロースアセテート(CA)、セルロースプロピオネート(CPr)、セルロースブチレート(CB)、セルロースアセートブチレート(CAB)、セルロースアセートフタレート(CAP)、セルロースアセートトリメリテート(CAT)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートトリメリテート(HPMCAT)およびエチルヒドロキシエチルセルロース(EHEC)、種々の等級の低粘度(MW 50,000ダルトン以下)および高粘度(MW 50,000ダルトンより上)HPMC、およびその組合せ。

【0094】

セルロースエステル、例えば：セルロースアセテート、セルロースアセートブチレート、セルロースアセートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびその組合せ。

【0095】

粘膜付着性ポリマー、例えばトコフェロール、例えばトコフェロール、トコフェロールアセテート、トコフェロールスクシネートおよびその組合せ。

【0096】

アミノ酸および修飾アミノ酸、例えば：アミノボロン酸誘導体、n - アセチルシステイ

10

20

30

40

50

ンおよびその混合物。

【0097】

糖、例えば：マルトース、スクロース、デキストロース、ラクトース、フルクトース、マンニトール、スクラロース、フルクタロース、トレハロース、デキストロース、マルトデキストロースおよびその組合せ。

【0098】

糖アルコール、例えば：マンニトール、キシリトール、ソルビトール、その組合せ等。

【0099】

浸透圧剤、例えば：親水性ビニルおよびアクリルポリマー、多糖、例えばアルギン酸カルシウム、ポリエチレンオキシド（P E O）、ポリエチレングリコール（P E G）、ポリプロピレングリコール（P P G）、ポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（アクリル）酸、ポリ（メタクリル）酸、ポリビニルピロリドン（P V P）および架橋P V P、ポリビニルアルコール（P V A）、P V A / P V PコポリマーおよびP V A / P V Pコポリマー（疎水性モノマー、例えばメチルメタクリレート、ビニルアセテート等を有する）、大型P E Oブロックを含有する親水性ポリウレタン、ナトリウムクロスカルメロース、カラジーナン、ヒドロキシエチルセルロース（H E C）、ヒドロキシプロピルセルロース（H P C）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）、カルボキシメチルセルロース（C M C）およびカーボックスセルロース（C E C）、アルギン酸ナトリウム、ポリカルボフィル、ゼラチン、キサンタンゴム、およびデンプングリコール酸ナトリウム等。

【0100】

その他の担体、例えば：二塩基性リン酸カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、リン脂質、レシチン、タンパク質（例えば、コラーゲン、ゼラチン、ゼイン、グルテン、イガイタンパク質、リポタンパク質）；炭水化物（例えば、アルジネート、カラジーナン、セルロース誘導体、ペクチン、デンプン）；ゴム（例えば、キサンタンゴム、アラビアゴム、トラガカントゴム、アカシアゴム）；鯨蠅；天然または合成蠅；カルナウバ蠅；脂肪酸（例えば、ステアリン酸、ヒドロキシステアリン酸）；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、酸化チタン、ポリアクリル酸、ケイ酸塩、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、シロキサン、ジメチコン、パラフィン、脂肪アルコール；ジブチルフタレート；ジブチルセバケート；ジエチルフタレート；ジメチルフタレート；トリエチルシトレート；脂肪酸のブチルおよびグリコールエステル；鉛油；セチルアルコール；ステアリルアルコール；樟腦油；トリエチルシトレート、シェラック、塩化ベンズアルコニウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム等。

【0101】

一実施形態では、薬学的組成物または経口剤形は、以下の好ましい担体のうちの少なくとも1つを含むよう処方され得る：クエン酸、マレイン酸、酒石酸、アスコルビン酸、乳酸およびその塩、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、二酸化ケイ素、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエチルアミン、脂肪酸グリセリド、ピロリドン、ポリビニルピロリドン、エチルアルコール、ベンジルアルコール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、トリエチルシトレート、トリアセチン、ベンジルベンゾエート、胆汁酸、胆汁酸の塩、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、セルロースエステル、カルボマー、メタクリレート、ポリビニルアルコール、ゼラチン、ジステアリン、モノパルミトレイントコフェロール、トコフェロールスクシネート、トウモロコシ油、オリーブ油、落花生油、ベニバナ油、ゴマ油、ダイズ油、硬化ヒマシ油、グリセリルトリカブレート、グリセリルトリリノリエート、グリセリルトリカブリレート／カブレート、グリセリルトリカブリレート／カブレート／リノリエート、飽和ポリグリコール化グリセリド、リノール酸グリセリド、カブリル酸／カブリル酸グリセリド、カブリル酸、カブリル酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ステアリン酸、リノール酸、オレイン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキ

10

20

30

40

50

サエン酸、グリセリルモノオレエート、グリセリルモノリノリエート、グリセリルモノラウレート、グリセロールモノステアレート、グリセリルジステアレート、グリセリルパルミトステアレート、グリセリルラウレート、グリセリルカブリレート、PEG-6トウモロコシ油、PEG-6杏仁油、ステアロイルマクロゴールグリセリド、PEG-20ソルビタンモノステアレート、PEG-40硬化ヒマシ油、PEG-35ヒマシ油、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルサルコシン酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、ポリグリセリル-3オレエート、ポリグリセロールセリル-10オレエート、ポリグリセリル-6ジオレエート、ポリグリセロールセリル-10モノ、ジオレエート、ポロキサマー-188、ポロキサマー-108、ポロキサマー-182、プロピレングリコールモノカブリレート、プロピレングリコールモノラウレート、プロピレングリコールジカブリレート/ジカブレート、プロピレングリコールカブリレート/カブレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンセスキオレエート、ソルビタンセスキステアレート、マルトース、スクロース、フルクトース、マンニトール、キシリトールおよびその組合せ。  
 【0102】

一実施形態では、本発明の薬学的組成物または経口剤形は、親水性添加物を含むよう処方され得る。別の実施形態では、親水性添加物は親水性界面活性剤であり得る。一実施形態では、親水性添加物が親水性界面活性剤を含む場合、親水性界面活性剤は17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルを適切に可溶化しない。親水性添加物の非限定例としては、クエン酸、マレイン酸、酒石酸、酢酸、アスコルビン酸、安息香酸および乳酸の塩、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、二酸化ケイ素、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、脂肪酸グリセリド、胆汁酸の塩、ピロリドン、ポリビニルピロリドン、エチルアルコール、ベンジルアルコール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セルロースエステル、カルボマー、キトサン、メタクリレート、ポリビニルアルコール、ゼラチン、PEG-8カブリル酸/カブリン酸グリセリド、ラウロイルマクロゴール-32グリセリド、ステアロイルマクロゴールグリセリド、PEG-40硬化ヒマシ油、PEG-35ヒマシ油、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルサルコシン酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、PEG-10ラウレート、PEG-20オレエート、PEG-30ステアレート、PEG-40ラウレート、PEG-20グリセリルラウレート、PEG-20グリセリルステアレート、PEG-40グリセリルラウレート、PEG-20ソルビタンラウレート、PEG-20ソルビタンモノオレエート、ポリグリセリル-10オレエート、ポリグリセリル-10モノ、ジオレエート、ポロキサマー-188、ポロキサマー-108、マルトース、スクロース、フルクトース、マンニトール、キシリトールおよびその組合せが挙げられる。

【0103】  
 別の特定の実施形態では、担体は親水性界面活性剤であり、イオン性または非イオン性界面活性剤であり得る。親水性界面活性剤の非限定例としては、タンパク質、ゼラチン、胆汁酸の塩、PEG-8カブリル酸/カブリン酸グリセリド、ラウロイルマクロゴール-32グリセリド、ステアロイルマクロゴールグリセリド、PEG-40硬化ヒマシ油、PEG-35ヒマシ油、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルサルコシン酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、PEG-10ラウレート、PEG-20オレエート、PEG-30ステアレート、PEG-40ラウレート、PEG-20グリセリルラウレート、PEG-20グリセリルステアレート、PEG-40グリセリルラウレート、PEG-20グリセリルオレエート、PEG-10ソルビタンラウレート、PEG-20ソルビタンモノラウレート、PEG-20ソルビタンモノオレエート、ポリグリセリル-10オレエート、ポリグリセリル-10モノ、ジオレエート、ポロキサマー-188、ポロキサマー-108、マルトース、スクロース、フルクトース、マンニトール、キシリトールおよびその組合せが挙げられる。

マー188、ポロキサマー108およびその組合せが挙げられる。

【0104】

一実施形態では、親水性添加物は親水性界面活性剤を含み得ず、クエン酸、マレイン酸、酒石酸、酢酸、アスコルビン酸、安息香酸、乳酸、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、二酸化ケイ素、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、ピロリドン、ポリビニルピロリドン、エチルアルコール、ベンジルアルコール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セルロースエステル、カルボマー、キトサン、メタクリレート、ポリビニルアルコール、ゼラチン、マルトース、スクロース、フルクトース、マンニトール、キシリトールおよびその組合せであり得る。 10

【0105】

別の実施形態では、薬学的組成物または経口剤形の担体は、親油性添加物を含み得る。親油性添加物の非限定例としては、トリブチルシトレート、トリエチルシトレート、トリアセチン、エチルセルロース、セルロースエステル、セルロースアセテート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、トコフェロール、トコフェロールアセテート、トコフェロールスクシネート、トウモロコシ油、オリーブ油、落花生油、ベニバナ油、ゴマ油、ダイズ油、硬化ヒマシ油、グリセリルトリカブレート、グリセリルトリラウレート、グリセリルトリオレエート、グリセリルトリノリエート、グリセリルトリカブリレート/カブレート、グリセリルトリカブリレート/カブレート/ラウレート、グリセリルトリカブリレート/カブレート/リノリエート、グリセリルトリカブリレート/カブレート/ステアレート、飽和ポリグリコール化グリセリド、リノール酸グリセリド、カブリル酸/カプリン酸グリセリド、カプリン酸、カブリル酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ステアリン酸、リノール酸、オレイン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、グリセリルモノオレエート、グリセリルモノリノリエート、グリセリルモノラウレート、グリセロールモノステアレート、グリセリルジステアレート、グリセリルパルミトステアレート、グリセリルラウレート、グリセリルカブリレート、ジステアリン、モノパルミトイン、モノラウリン、エチルオレエート、PEG-6トウモロコシ油、PEG-6杏仁油、PEG-4カブリル酸/カプリン酸トリグリセリド、PEG-20ソルビタンモノステアレート、PEG-4ラウレート、PEG-6ジラウレート、ポリグリセリル-3オレエート、ポリグリセリル-6ジオレエート、ポロキサマー182、プロピレングリコールモノカブリレート、プロピレングリコールモノラウレート、プロピレングリコールジカブリレート/ジカブレート、プロピレングリコールカブリレート/カブレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンセスキオレエート、ソルビタンセスキステアレートおよびその組合せが挙げられる。一実施形態では、本発明の担体は、少なくとも50重量%の親油性添加物を含み得る。 30

【0106】

特定の実施形態では、親油性添加物は、トリブチルシトレート、トリエチルシトレート、トリアセチン、エチルセルロース、セルロースエステル、セルロースアセテート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、トコフェロール、トコフェロールアセテート、トコフェロールスクシネート、トリグリセリド、トウモロコシ油、オリーブ油、落花生油、ベニバナ油、ゴマ油、ダイズ油、硬化ヒマシ油、グリセリルトリカブレート、グリセリルトリラウレート、グリセリルトリオレエート、グリセリルトリノリエート、グリセリルトリカブリレート/カブレート、グリセリルトリカブリレート/カブレート/リノリエート、グリセリルトリカブリレート/カブレート/ステアレート、飽和ポリグリコール化グリセリド、リノール酸グリセリド、カブリル酸/カプリン酸グリセリド、カプリン酸、カブリル酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ス 40  
50

テアリン酸、リノール酸、オレイン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、グリセリルジステアレート、グリセリルパルミトステアレート、ジステアリン、トリステアリン、パラフィン油、蜜蠟、動物脂、フィトステロール、コレステロール、シェラックおよびその組合せから選択される少なくとも1つの作用物質である。

#### 【0107】

特定の実施形態では、親油性添加物はトリグリセリドである。本発明に適したトリグリセリドの非限定例としては、トウモロコシ油、オリーブ油、落花生油、パーム油、ヤシ油、落花生油、ベニバナ油、ゴマ油、ダイズ油、ヒマシ油、ブリムローズ油、綿実油、植物油、ルリチシャ油、亜麻仁油、亜麻種子油、オメガ油、部分的または完全硬化ヒマシ油、魚油、サメ油、鯨油、アザラシ油、グリセリルトリカブレート、グリセリルトリラウレート、グリセリルトリオレエート、グリセリルトリリノリエート、グリセリルトリカブリレート/カブレート、グリセリルトリカブリレート/カブレート/ラウレート、グリセリルトリカブリレート/カブレート/リノリエート、グリセリルトリカブリレート/カブレート/ステアレート、飽和ポリグリコール化グリセリド、リノール酸グリセリド、カプリル酸/カプリン酸グリセリド、トリステアリン等、およびその組合せが挙げられる。

#### 【0108】

一実施形態では、親油性添加物は、親油性界面活性剤を含み得ない。特定の実施形態では、担体は親油性界面活性剤である。本発明に適した親油性界面活性剤の非限定例としては、トリプチルシトレート、トリエチルシトレート、トリアセチン、エチルセルロース、セルロースエステル、セルロースアセテート、セルロースアセテートブチレート、ベンジルベンゾエート、セルロースアセートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、トコフェロール、トコフェロールアセテート、トコフェロールスクシネート、トウモロコシ油、オリーブ油、落花生油、ベニバナ油、ゴマ油、ダイズ油、硬化ヒマシ油、グリセリルトリカブレート、グリセリルトリラウレート、グリセリルトリオレエート、グリセリルトリリノリエート、グリセリルトリカブリレート/カブレート、グリセリルトリカブリレート/カブレート/ラウレート、グリセリルトリカブリレート/カブレート/ステアレート、飽和ポリグリコール化グリセリド、リノール酸グリセリド、カプリル酸/カプリン酸グリセリド、カプリン酸、カプリル酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ステアリン酸、リノール酸、オレイン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、グリセリルモノオレエート、グリセリルモノリノリエート、グリセリルモノラウレート、グリセロールモノステアレート、グリセリルジステアレート、グリセリルパルミトステアレート、グリセリルラウレート、グリセリルカブリレート、ジステアリン、モノパルミトレイン、モノラウリン、エチルオレエート、PEG-6トウモロコシ油、PEG-6杏仁油、PEG-4カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、PEG-20ソルビタンモノステアレート、PEG-4ラウレート、PEG-6ジラウレート、ポリグリセリル-3オレエート、ポリグリセリル-6ジオレエート、ポロキサマー-182、プロピレングリコールモノカブリレート、プロピレングリコールモノラウレート、プロピレングリコールジカブリレート/ジカブレート、プロピレングリコールカブリレート/カブレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンセスキオレエート、ソルビタンセスキステアレートおよびその組合せが挙げられる。

#### 【0109】

別の特定の実施形態では、本発明の組成物または剤形は、トリグリセリドを含み得ないかまたは実質的に含み得ない。したがって、一実施形態では、本発明は、意図されたまたは付加された構成成分としてトリグリセリドを含有する親油性または親水性添加物を含まない。しかしながら、本発明は、不純物として、または非反応出発物質として少量のトリグリセリドを含有する親油性または親水性添加物を排除しない、と理解されるべきである。このような親油性または親水性添加物が本発明の組成物中に用いられる場合、総トリグリセリド含量は組成物または剤形の5重量%を越えない、と予測される。したがって、「

10

20

30

40

50

実質的にトリグリセリド無含有」とは、付加トリグリセリドを含有しないことを意味しており、親油性または親水性添加物からのトリグリセリド不純物は、組成物の約5重量%、または5重量%未満、2重量%未満、または好ましくは0重量%（トリグリセリド無含有）を構成する、と理解されるべきである。さらに、本発明は、トリグリセリドの誘導体、例えばトリグリセリドのポリエチレングリコールまたはプロピレングリコール誘導体である親油性または親水性添加物を排除しない；これらの誘導体化トリグリセリドは界面活性剤特性を有し得る一方、トリグリセリドはそれ自体界面活性剤ではない。

#### 【0110】

このような親油性添加物の非限定例としては、トリブチルシトレート、トリエチルシトレート、トリアセチン、エチルセルロース、セルロースエステル、セルロースアセテート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、トコフェロール、トコフェロールアセテート、トコフェロールスクシネット、飽和ポリグリコール化グリセリド、リノール酸グリセリド、カブリル酸／カブリン酸グリセリド、カブリン酸、カブリル酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ステアリン酸、リノール酸、オレイン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ベンジルベンゾエート、ドコサヘキサエン酸、グリセリルモノオレエート、グリセリルモノリノリエート、グリセリルモノラウレート、グリセロールモノステアレート、グリセリルジステアレート、グリセリルパルミトステアレート、グリセリルラウレート、グリセリルカブリレート、ジステアリン、モノパルミトレイn、モノラウリン、エチルオレエート、PEG-6トウモロコシ油、PEG-6杏仁油、PEG-4カブリル酸／カブリン酸トリグリセリド、PEG-20ソルビタンモノステアレート、PEG-4ラウレート、PEG-6ジラウレート、ポリグリセリル-3オレエート、ポリグリセリル-6ジオレエート、ポロキサマー182、プロピレングリコールモノカブリレート、プロピレングリコールモノラウレート、プロピレングリコールジカブリレート／ジカブレート、プロピレングリコールカブリレート／カブレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンセスキオレエート、ソルビタンセスキステアレートおよびその組合せが挙げられる。

#### 【0111】

いくつかの実施形態では、本発明の担体は制御放出物質であり得る。特定の実施形態では、制御放出物質は、上記の親水性添加物または親油性添加物またはその混合物からなる群から選択される。別の特定の実施形態では、本発明の組成物または剤形は親油性界面活性剤を含有し得ない。別の特定の実施形態では、本発明の組成物または剤形は、親油性添加物を含有し得ない。

#### 【0112】

上記のように、いくつかの実施形態では、本発明の開示の薬学的組成物および経口剤形は、少なくとも1つの親水性添加物および少なくとも1つの親油性添加物を含み得る。一実施形態では、親水性添加物および親油性添加物がともに存在する場合、それらは、約99：1～約1：99の親油性添加物対親水性添加物比で存在し得る。一実施形態では、親油性添加物対親水性添加物比は、約95：5～約5：95であり得る。別の実施形態では、親油性添加物対親水性添加物比は、約90：10～約10：90であり得る。一実施形態では、親油性添加物対親水性添加物比は、約90：10～約1：99であり得る。別の特定の実施形態では、親油性添加物対親水性添加物比は、約80：20～約20：80であり得る。別の特定の実施形態では、親油性添加物対親水性添加物比は、約70：30～約30：70であり得る。別の特定の実施形態では、親油性添加物対親水性添加物比は、約60：40～約40：60であり得る。別の特定の実施形態では、親油性添加物対親水性添加物比は、約50：50であり得る。

#### 【0113】

別個の実施形態では、親水性界面活性剤および親油性添加物がともに存在する場合、それらは、親水性界面活性剤と親油性添加物の混合物1重量部が99部の水性希釈剤と混合される場合、そのようにして得られる分散液がコロイド状、混濁または不透明であり得

10

20

30

40

50

るような量で存在し得る。例えば、分散液のために用いられる水性希釈剤は、水であるかまたは水中 0 . 5 % w / v ラウリル硫酸ナトリウムである。特定の実施形態では、分散液は、400 nm で分光計を用いて確定した場合、0 . 1 より大きい吸光度を示し得る。別の特定の実施形態では、吸光度は、400 nm で 0 . 3 より大きい。別の実施形態では、分散液の平均粒子サイズは、約 60 nm 以上である。別の特定の実施形態では、分散液の平均粒子サイズは約 100 nm 以上である。別の特定の実施形態では、分散液の平均粒子サイズは、約 150 nm 以上である。さらに別の特定の実施形態では、分散液の平均粒子サイズは約 200 nm 以上である。さらに別の特定の実施形態では、分散液の平均粒子サイズは約 250 nm 以上である。例えば、分散液のために用いられる水性希釈剤は、水であるかまたは水中 0 . 5 % w / v ラウリル硫酸ナトリウムである。本発明の目的のために、分散液は、裸眼で透明に見える場合、透明であるとみなされる。一実施形態では、分散液は透明であり得る。

#### 【 0 1 1 4 】

担体は、17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルを可溶化するのに十分な量で存在し得る。いくつかの態様では、本発明の担体は、組成物中の有意量の 17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルを可溶化するのを手助けする。一実施形態では、担体は、17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルの量の 20 重量 % 以上を可溶化し得る。別の実施形態では、担体は、組成物および / または剤形中のエステルの約 10 % w / w より多い負荷を手助けし得る。別の実施形態では、担体により達成される負荷は、組成物および / または剤形の約 12 % w / w より多い。

#### 【 0 1 1 5 】

別の実施形態では、担体により達成される負荷は、組成物および / または剤形の約 15 % w / w より大きい値であり得る。別の実施形態では、担体の含入により得られる負荷は、組成物および / または剤形の約 18 % w / w より大きい値であり得る。さらなる実施形態では、担体の含入により得られる負荷は、組成物および / または剤形の w / w を基礎とした各々のパーセンテージで、約 20 % より大きい ; 約 25 % より大きい、約 30 % より大きい、約 35 % より大きい、約 40 % より大きい、約 50 % より大きい、約 60 % より大きい、約 75 % より大きい、または約 90 % より大きい値であり得る。

#### 【 0 1 1 6 】

一実施形態では、担体は、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエート、その混合物を包含し得る。別の実施形態では、担体は、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエートまたはその混合物を包含し得るし、17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルの量は、総組成物の約 5 ~ 約 80 % w / w であり得る。一実施形態では、担体がベンジルアルコール、ベンジルベンゾエートまたはその混合物を包含する場合、17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルの量は、総組成物の約 5 ~ 約 80 % w / w であり得る。一実施形態では、17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルの量は、総組成物の 5 % ~ 約 60 % w / w であり得る。別の特定の実施形態では、担体がベンジルアルコール、ベンジルベンゾエートまたはその混合物を包含する場合、17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルの量は、総組成物の約 5 ~ 約 40 % w / w であり得る。別の特定の実施形態では、担体がベンジルアルコール、ベンジルベンゾエートまたはその混合物を包含する場合、17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルの量は、総組成物の約 5 ~ 約 30 % w / w であり得る。別の特定の実施形態では、担体がベンジルアルコール、ベンジルベンゾエートまたはその混合物を包含する場合、17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルの量は、総組成物の約 5 ~ 約 25 % w / w であり得る。特定の一実施形態では、担体がベンジルアルコール、ベンジルベンゾエートまたはその混合物を包含する場合、17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルは組成物および / または剤形中で完全に可溶化され得る。別の特定の実施形態では、17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルは、剤形中で部分的に可溶化され得る。別の特定の実施形態では、17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルは 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエートであり得る。

#### 【 0 1 1 7 】

10

20

30

40

50

一実施形態では、17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルの量の比率は、組成物または経口剤形中に存在するベンジルアルコールおよびベンジルベンゾエートの量の和に対して、約1：0.01（W/W）～約1：5（W/W）であり得る。別の実施形態では、その比は、約1：0.01（W/W）～約1：3.5（W/W）であり得る。別の実施形態では、17-ヒドロキシプロゲステロンのエステル対組成物または経口剤形中に存在するベンジルアルコールおよびベンジルベンゾエートの量の和は、約1：0.01（W/W）～約1：2.5（W/W）であり得る。別の実施形態では、17-ヒドロキシプロゲステロンのエステル対組成物または経口剤形中に存在するベンジルアルコールおよびベンジルベンゾエートの量の和は、約1：0.01～約1：2（W/W）であり得る。

## 【0118】

10

薬学的組成物および経口剤形は、種々の固体または液体剤形中に処方され、送達され得る。このような剤形の非限定例としては、粉末、顆粒、微粒子、ビーズ、ペレット、スプリンクル、懸濁液、溶液、錠剤、カプセルおよびその組合せが挙げられる。一実施形態では、薬学的組成物または経口剤形はカプセルの形態であり得る。別の実施形態では、薬学的組成物または経口剤形は錠剤の形態であり得る。一実施形態では、剤形は硬質または軟質カプセルである。カプセルは、当該技術分野で既知の慣用的カプセル外被物質から作られ得る；このような物質としては、ゼラチン、セルロース、デンプン、メタクリレート、カラジーナン、ポリビニルアルコール等が挙げられ得るが、これらに限定されない。別の実施形態では、カプセルは即時放出剤形である。さらに別の実施形態では、カプセルは制御放出剤形である。別の実施形態では、錠剤は即時放出剤形である。別の実施形態では、錠剤は制御放出剤形である。

## 【0119】

20

一実施形態では、カプセルの容積は約1.5mL以下であり得る。別の実施形態では、カプセルの容積は約1.2mL以下であり得る。特定の一実施形態では、カプセルの容積は約0.8mL以下であり得る。別の実施形態では、カプセル内に封入される充填物質の重量対カプセル容積の比は、約0.3g/mL～約3.5g/mLであり得る。特定の実施形態では、その比は、0.6g/mL～約2.5g/mLであり得る。別の特定の実施形態では、その比は0.6g/mL～約1.2g/mLであり得る。

## 【0120】

30

別の実施形態では、本発明の薬学的カプセル経口剤形は、約0.02g/mL～約0.8g/mLという組成物中の17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルの量対カプセルの充填容積比を有し得る。別の実施形態では、その比は約0.02g/mL～約0.7g/mLであり得る。特定の実施形態では、その比は約0.02g/mL～約0.5g/mLであり得る。別の特定の実施形態では、その比は約0.05g/mL～約0.5g/mLであり得る。別の特定の実施形態では、その比は約0.05g/mL～約0.35g/mLであり得る。別の特定の実施形態では、その比は約0.05g/mL～約0.3g/mLであり得る。別の特定の実施形態では、その比は約0.1g/mL～約0.25g/mLであり得る。

## 【0121】

40

本発明の経口剤形は、約10mg～約800mgの17-ヒドロキシプロゲステロンと等価の17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルの量を含むよう処方され得る。一実施形態では、経口剤形は、20mg～約400mgの17-ヒドロキシプロゲステロンと等価の17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルの量を含むよう処方され得る。本発明の薬学的組成物および経口剤形は、約40mg～約3200mgの17-ヒドロキシプロゲステロンと等価である17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルの1日用量を提供するために被験体に投与されるよう処方され得る。一実施形態では、経口剤形はカプセルであり得るし、カプセルは約10mg～約300mgの17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートを含む。別の実施形態では、経口剤形は錠剤であり得るし、錠剤は約20mg～約800mgの17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートを含む。

## 【0122】

50

所望の1日用量を提供するために、薬学的組成物および経口剤形は、種々の用量投与間隔で投与されるよう処方され得る。一実施形態では、組成物または経口剤形は、8時間毎に約1回の投与のために処方され得る。別の実施形態では、組成物または経口剤形は、6時間毎に1回、被験体、例えばヒト被験体への投与のために処方され得る。別の実施形態では、組成物または経口剤形は、12時間毎に約1回の投与のために処方され得る。さらなる実施形態では、組成物または経口剤形は、24時間毎に約1回の投与のために処方され得る。

#### 【0123】

一態様において、本発明の経口剤形は、早産の危険がある妊娠女性被験体を処置するために用いられ得る。処置方法は、経口薬学的組成物を女性被験体に経口投与するステップを包含する。別の実施形態では、経口剤形は、それを必要とする被験体に投与され得る。経口剤形の投与は、早期分娩、早産、不妊および流産から選択される少なくとも1つの状態を処置し得る。一実施形態では、薬学的組成物または経口剤形の投与を受けている被験体は、以下のうちの少なくとも2つを経験しているかまたはその危険に直面し得る：単生児妊娠、早期分娩歴および/または早産歴、早期出産歴、子宮頸部短縮および子宮頸部退、少なくとも1回より多い流産歴、および多胎妊娠歴。当該状態および関連処置は、17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルの投与に関連した主要および副次評価項目測定基準を基礎にし得る。

#### 【0124】

一実施形態では、ヒト被験体への單一回投与時に、17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルを含む本発明の薬学的組成物または経口剤形は、約0.7ng/mLより大きい17-ヒドロキシプロゲステロン等価 $C_{avg-24h}$ を提供し得る。別の実施形態では、経口剤形または組成物は、約10ng/mLより大きい17-ヒドロキシプロゲステロン等価物の $C_{avg-24h}$ を提供し得る。別の実施形態では、経口剤形または組成物は、約30ng/mLより大きい17-ヒドロキシプロゲステロン等価物の $C_{avg-24h}$ を提供し得る。別の実施形態では、経口剤形または組成物は、約50ng/mLより大きい17-ヒドロキシプロゲステロン等価物の $C_{avg-24h}$ を提供し得る。さらなる実施形態では、\*経口剤形または組成物は、約100ng/mLより大きい17-ヒドロキシプロゲステロン等価物の $C_{avg-24h}$ を提供し得る。一実施形態では、上記17-ヒドロキシプロゲステロン等価物 $C_{avg-24h}$ は、経口投与後に収集された血漿、血清または血液試料の分析についてのHPLC-MS/MS法により決定される。

#### 【0125】

一実施形態では、ヒト被験体への單一回投与時に、17-ヒドロキシプロゲステロンカブロエートを含む本発明の薬学的組成物または経口剤形は、約1.0ng/mL以上と等しい17-ヒドロキシプロゲステロンカブロエート $C_{avg-24h}$ を提供し得る。別の実施形態では、経口剤形または組成物は、約20ng/mL以上と等しい17-ヒドロキシプロゲステロンカブロエート $C_{avg-24h}$ を提供し得る。別の実施形態では、経口剤形または組成物は、約50ng/mL以上と等しい17-ヒドロキシプロゲステロンカブロエート $C_{avg-24h}$ を提供し得る。別の実施形態では、経口剤形または組成物は、約100ng/mL以上と等しい17-ヒドロキシプロゲステロンカブロエート $C_{avg-24h}$ を提供し得る。一実施形態では、上記17-ヒドロキシプロゲステロンカブロエート $C_{avg-24h}$ は、経口投与後に収集された血漿、血清または血液試料の分析についてのHPLC-MS/MS法により決定される。

#### 【0126】

本発明の組成物および/または剤形は、被験体に投与される17-ヒドロキシプロゲステロンカブロエートの一関数としての17-ヒドロキシプロゲステロンカブロエートの生物学的利用能の有意の増大を提供する、ということが意外にも判明した。したがって、本発明の組成物または剤形は、單一回用量経口投与時に、約10以下のAUC<sub>(0-24h)</sub>、対用量比を提供する（この場合、用量は投与される17-ヒドロキシプロゲステロンカブロエートのmgでの量である）。一実施形態では、17-ヒドロキシプロゲステロンカ

10

20

30

40

50

プロエート A U C (0 - 24 h) 対投与される 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの用量比は、約 0.2 ng \* h mL<sup>-1</sup> mg<sup>-1</sup> ~ 約 10 ng \* h mL<sup>-1</sup> mg<sup>-1</sup> であり得る。別の実施形態では、17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエート A U C (0 - 24 h) 対投与される 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの用量比は、約 0.3 ng \* h mL<sup>-1</sup> mg<sup>-1</sup> ~ 約 7 ng \* h mL<sup>-1</sup> mg<sup>-1</sup> であり得る。特定の実施形態では、A U C (0 - 24 h) 対用量比は、約 0.5 ~ 約 6 ng \* h mL<sup>-1</sup> mg<sup>-1</sup> である。

#### 【 0127 】

特定の実施形態では、摂食条件下でのヒト被験体への本発明の 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエートを含有する薬学的組成物または経口剤形の單一回投与時に、経口剤形または薬学的組成物は、約 1.0 ng / mL より大きい 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエート C<sub>avg - 24 h</sub> を提供し得る。別の特定の実施形態では、摂食条件下でヒト被験体に投与される場合、本発明の 17 - ヒドロキシプロゲステロンを含有する薬学的組成物または経口剤形は、約 1.0 ng / mL より大きい定常状態 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエート C<sub>avg - 24 h</sub> を提供し得る。一実施形態では、上記 C<sub>avg - 24 h</sub> は、投与後に収集される血漿、血清または血液試料の分析についての HPLC - M S / M S 法により決定される。別の実施形態では、本明細書中に開示される組成物および経口剤形は、食物とともに、あるいは食物または食物含量とは関係なく、経口投与され得る。特定の実施形態では、本明細書中に開示されるような 17 - ヒドロキシプロゲステロンのカプロン酸エステルを含有する組成物および経口剤形は、食物とともに、あるいは食物または食物含量とは関係なく、経口投与され得る。

#### 【 0128 】

一実施形態では、経口剤形は、食物とともに、あるいは摂食条件下で、経口投与され得る。別の実施形態では、組成物または経口剤形は、通常食または標準食とともに投与され得る。特定の実施形態では、組成物または経口剤形は、食物または食事とともに、例えば約 200 カロリー ~ 約 1000 カロリーのエネルギーを提供する食事とともに投与され得る。別の特定の実施形態では、組成物または経口剤形は、脂肪から約 50 % のカロリーを提供する食事とともに投与され得る。別の実施形態では、組成物または経口剤形は、高脂肪、高カロリー食とともに投与され得る。別の実施形態では、組成物または経口剤形は、約 500 カロリー ~ 約 1000 カロリーのエネルギーを提供する標準食とともに投与され得る。投与される食事の組成構造は、被験体の好みおよび食事の必要性によって変わり得る。しかしながら、いくつかの状況では、無脂肪 ~ 約 50 g の脂肪を提供する食事とともに組成物および経口剤形を投与することは有益であり得る。一実施形態では、食事は、約 3 g ~ 約 50 g の脂肪を提供し得る。さらなる実施形態では、食事は約 15 g ~ 約 35 g の脂肪を提供し得る。一実施形態では、経口剤形がヒト女性に投与される場合、それは、食事の存在または食事の栄養的構成とは関係なく実行され得る。別の実施形態では、経口剤形を投与する場合、食物とともにまたは摂食条件下でヒト女性被験体に投与される 17 HP のエステルの総 1 日用量は、同様の治療利益に関して、食事を伴わずに投与される総 1 日用量の約 20 % ~ 約 80 % である。特定の実施形態では、摂食条件下での 1 日用量は、同様の治療利益に関して、食事を伴わずに投与される総 1 日用量の約 20 % ~ 約 60 % である。別の実施形態では、組成物または経口剤形は、食事を伴わずに、または絶食条件下で投与され得る。

#### 【 0129 】

17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルの経口生物学的利用能は、本発明の組成物および / または剤形中で、例えば粉碎され、微粉状にされ、またはナノサイズ化された微粒子の形態で上記エステルを用いることにより、増強され得る。さらに、経口生物学的利用能は、本発明の担体を伴わない等価用量のエステルと比較して、水性媒質に曝露された場合、当該組成物または剤形から少なくとも 20 重量 % より多くのエステルの放出を手助けする担体とともにエステルを用いることにより増強され得る。特定の実施形態では、1

10

20

30

40

50

7 - ヒドロキシプロゲステロンのカプロン酸エステルの経口生物学的利用能は、本発明の組成物および / または剤形中で、例えば粉碎され、微粉状にされ、またはナノサイズ化された微粒子あるいはその組合せの形態で上記エステルを用いることにより、増強され得る。

#### 【 0 1 3 0 】

したがって、一実施形態では、17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルの経口生物学的利用能は、例えば非粉碎化または非微粉状化微粒子形態といった「非処理」微粒子形態で存在する等価用量のエステルと比較して、水性媒質中で少なくとも 20 % のエステルを放出する本発明の組成物または剤形に関しては少なくとも 10 % 多い。別の実施形態では、17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルの経口生物学的利用能は、本発明の担体を伴わない等価用量のエステルと比較して、水性媒質に曝露された場合、当該組成物または剤形から少なくとも 20 % より多くのエステルを放出する本発明の組成物または剤形に関して少なくとも 10 % 多い。特定の実施形態では、上記エステルは 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエートである。10

#### 【 0 1 3 1 】

17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルは、P - 糖タンパク質 ( P - g p ) 排出輸送体系に対する基質であり得る。それゆえ、一実施形態では、経口生物学的利用能は、有効量の P - g p および / または C Y P 3 A 4 阻害剤、例えばゴレンシ、グレープフルーツジュース、ベルガモチン、カフェストール ( 非濾過コーヒー中 ) 、ケトコナゾール、エリスロマイシン、ミベフラジル、ロペラミド等とともに本発明の 17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルを同時投与することにより、少なくとも 10 % 増強され得る。20

#### 【 0 1 3 2 】

さらなる態様において、本発明による 17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルの経口薬学的組成物または経口剤形は、それを必要とする被験体のための黄体支援を提供するために用いられ得る。一実施形態では、経口組成物または経口剤形は、それを必要とする被験体に有効な黄体支援を提供するために 17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルの用量および / または用量投与レジメンの調整または滴定を可能にするよう処方され得る。特定の一実施形態では、本発明の経口組成物または剤形の形態での 17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルの用量は、早期妊娠中に必要とされるような有効な黄体支援を提供するよう調整されるかまたは滴定され得る。別の特定の実施形態では、本発明の経口組成物または剤形の形態での 17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルの用量は、被験体の体格指数 ( B M I ) を基礎にして必要とされるような有効な黄体支援を提供するよう調整されるかまたは滴定され得る。別の特定の実施形態では、本発明の経口組成物または剤形の形態での 17 - ヒドロキシプロゲステロンのエステルの用量は、被験体の人種または民族を基礎にして必要とされるような有効な黄体支援を提供するよう調整されるかまたは滴定され得る。30

#### 【 0 1 3 3 】

用量調整または滴定の一例は、1日当たりの総用量を基礎にし得るし、より高い初期負荷用量またはボーラス用量の投与と、その後のより低い有効標準用量の投与を包含し得る。同様に、用量調整または滴定は、週当たりの総用量を基礎にし得るし、週の初期日におけるより高い初期負荷用量またはボーラス用量の投与と、その後の、週の後期日におけるより低い有効標準用量投与を包含し得る。用量投与レジメンは、妊娠の進行に従って1日用量を増大すること ( すなわち、漸進的増加量 ) を包含し得る。特定の実施形態では、エステルは 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエート ( 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエート ) である。40

#### 【 0 1 3 4 】

別の実施形態では、17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの、食物とともに投与される1日経口用量は、約 4 0 m g ~ 約 5 0 0 0 m g である。別の実施形態では、1日経口用量は約 4 0 m g ~ 約 4 0 0 0 m g である。別の実施形態では、1日経口用量は約 8 0 m g ~ 約 4 0 0 0 m g である。別の実施形態では、1日経口用量は約 1 5 0 m g ~ 約 4 50

000 mg である。別の実施形態では、1日経口用量は約250mg～約4000mgである。別の実施形態では、1日経口用量は約500mg～約4000mgである。別の実施形態では、1日経口用量は約750mg～約4000mgである。別の実施形態では、1日経口用量は約1000mg～約4000mgである。別の実施形態では、1日経口用量は約1200mg～約4000mgである。別の実施形態では、1日経口用量は約1500mg～約4000mgである。別の実施形態では、1日経口用量は約1500mg～約3000mgである。別の実施形態では、1日経口用量は約1000mg～約2000mgである。別の実施形態では、1日経口用量は約200mg～約2000mgである。別の実施形態では、1日経口用量は約400mg～約2000mgである。別の実施形態では、1日経口用量は約800mg～約2000mgである。

10

### 【0135】

特定の一実施形態では、本発明の経口剤形は、治療的有効量の17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルを含み、この場合、0.5(w/v)のラウリル硫酸ナトリウムを有する脱イオン水900mL中で、50RPMで37度、U.S.P.II型溶解装置を用いて測定して、60分後に、経口剤形は、17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルの用量の少なくとも20重量%を放出する。別の特定の実施形態では、剤形は、60分後に、17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルの用量の少なくとも約40重量%を放出する。別の特定の実施形態では、剤形は、60分後に、17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルの用量の少なくとも約50重量%を放出する。別の特定の実施形態では、剤形は、60分後に、17-ヒドロキシプロゲステロンのエステルの用量の少なくとも約70重量%を放出する。特定の実施形態では、エステルは17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートである。別の実施形態では、剤形は食物とともに投与される。

20

### 【0136】

本発明の組成物または剤形の形態での17-ヒドロキシプロゲステロンのエステル(例えば17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート)の経口投与後、被験体の血清、血漿または血液中のその濃度は、ラジオイムノアッセイ(RIA)、高速液体クロマトグラフィー-質量分析(HPLC-MS/MS)等に基づいた分析技法により決定され得る。したがって、エステルに関する血漿または血中レベルは異なり得る。任意の化合物の血漿レベルの任意の相対的比較は同一検定方法でなされるべきであり、あるいは検定特異性に関する不一致を調整するために補正がなされなければならない、と理解されなければならない。

30

### 【0137】

したがって、一実施形態では、本発明の17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート組成物または剤形は、約10ng/mL～約800ng/mLの平均定常状態17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート平均 $C_{m_a}$ を提供し得るが、この場合、血漿17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートはHPLC-MS/MS法により確定される。特定の実施形態では、組成物または剤形は、約10ng/mL～約400ng/mLの平均定常状態17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート平均 $C_{m_a}$ を提供する。

### 【0138】

さらなる実施形態では、本発明の17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート組成物または経口剤形は、約1ng/mL以上の17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート平均定常状態 $C_{m_i}$ を提供する。17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの血漿濃度は、HPLC-MS/MS法により決定され得る。一実施形態では、組成物または経口剤形は、約10ng/mLより大きい17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート平均定常状態 $C_{m_i}$ を提供し得る。別の実施形態では、組成物または経口剤形は、約20ng/mLより大きい、または約40ng/mLより大きい、約60ng/mLより大きい、または約80ng/mLより大きい17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート平均定常状態 $C_{m_i}$ を提供し得る。特定の一実施形態では、組成物または経口剤形は、約1～約60ng/mLの平均定常状態 $C_{m_i}$ を提供し得る。別の特定の実施形態では、組成物または剤形は、約1ng/mL～約20ng/mLの平均定常状態 $C_{m_i}$ を提供

40

50

し得る。

**【0139】**

したがって、本発明の17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの経口剤形は、即時放出剤形であり得る。特定の実施形態では、本発明の17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの経口剤形は、制御放出剤形であり得る。別の特定の実施形態では、剤形は、即時放出および制御放出画分の両方の形態での17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートを包含し得る。

**【0140】**

その結果として、本発明の制御放出17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート組成物または剤形は、約795ng/mL未満の17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートレベルにおける変動を提供し得るが、この場合、変動は、経口投与時の血漿または血清または血液中の17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの平均定常状態 $C_{max}$ と平均定常状態 $C_{min}$ との差により確定される。10

**【0141】**

別の特定の態様において、本発明の17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの経口薬学的組成物および/または剤形は、以下の：習慣性流産、再発性流産、切迫流産、出産後疼痛、子宮内膜癌、原発性および続発性無月経の管理、黄体機能不全による不妊症、プロゲストゲン欠乏、子宮頸不全、子宮頸機能不全および異常子宮出血からなる群から選択される状態のうちの1つ以上の処置のために用いられ得る。さらなる実施形態では、本発明の17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの経口薬学的組成物および/または剤形は、内因性エストロゲン産生を試験するために、そして分泌性子宮内膜の生成および剥離のために用いられ得る。20

**【0142】**

別の実施形態では、本発明の17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの経口薬学的組成物および/または剤形は、オメガ-3脂肪酸補足とともに用いられて、症候性早期分娩患者を処置し得る。特定の実施形態では、本発明の組成物および/または剤形は、少なくとも1つのオメガ脂肪酸を含み得る。別の特定の実施形態では、本発明の組成物および/または剤形は、オメガ-3、オメガ-6またはオメガ-9脂肪酸あるいはその混合物を含み得る。

実施例

**【0143】**

以下の実施例は、本発明のある実施形態のより明瞭な理解を促すために提供されるものであって、如何なる意味においても本発明を限定するものではない。別記または特記しない限り、実施例で提供される組成物はすべて、最終組成物の%w/wに関するものである。実施例1、7、10、17および36に列挙される組成物を除いて、すべての他の実施例の組成物の17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートは、処理（粉碎化、微粉状化またはナノサイズ化）あるいは非処理形態であり得る、ということに留意。組成物1、7、10、17および36における17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートは、サイズ低減に関して非処理であり（すなわち、非粉碎化、非微粉状化または非ナノサイズ化）、そして50マイクロメートルより大きい平均粒子サイズを有する。0.5%w/wラウリル硫酸ナトリウムを有する人工腸液900mL中で、50rpmで37度、USSP II型溶解装置を用いて、17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの放出について、対応する実施例の剤形を試験した。各組成物から放出される17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートのパーセントを、HPLCを用いて分析した。40

実施例1～6 - 17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート組成物

**【0144】**

表Iに示したそれぞれの構成成分を用いて、実施例1～6で挙げられるような17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート組成物を調製する。実施例1は、硬質ゼラチンカプセル中に充填される非処理結晶形態の17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートである。実施例2は、硬質ゼラチンカプセル中に充填される担体を伴わない微粉状化17-ヒ50

ドロキシプロゲステロンカプロエートである。実施例3～6は、以下のように調製される：17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート以外のそれぞれの組成物の各構成成分の必要量を、清浄ステンレススチール容器中に入れて、攪拌器を用いて約50～70で混合する。溶融透明～混濁混合物を得る。必要量の17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートを透明～混濁混合物に付加し、攪拌して、均質液体混合物を生成する。その結果生じる液体混合物の予定重量を、必要とされる17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート用量によって、適切なサイズのカプセル中に配分する。カプセルを室温で固体化させて、次に、束ねて、H D P E ボトル中に包装し、蓋で密封する。

#### 【0145】

前記の溶解試験パラメーターを用いて組成物の各々から放出される17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートを、表Iに示す。実施例1&2（担体を伴わない17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート）および実施例3～6（少なくとも1つの担体と混合される17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート）は、本発明の組成物および剤形の利点を例証するのを手助けするための比較目的で用いられ得る、ということに留意すべきである。

#### 【表1】

表I

実施例番号	1	2	3	4	5	6
成分	% w/w での組成					
17-ヒドロキシプロゲステロン カプロエート	100	100*	12	15	11	18
親油性添加物: 例:ヒマシ油NF	-	-	53	-	48	-
親油性添加物: 例:ラウログリコールFCC	-	-	35	-	32	-
親油性添加物: グリセリルモノリノリエート、NF	-	-	-	63	-	75
親水性添加物: ポリオキシレ40 硬化ヒマシ油、NF	-	-	-	16	-	-
親水性添加物: PEG 8000 USP	-	-	-	6	9	7
60分での放出%	<10	>70	>70	>70	>70	>70

\*微粉状化17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート(およその粒子サイズ分布: d100% < 25μm; d50% < 15 μm)

#### 【0146】

表Iの実施例3～6の親油性添加物および親水性界面活性剤（存在する場合）を含む混合物の水性分散液は、裸眼で見た場合、混濁～非透明であり得る。400 nmでのそれらの吸光度は、0.1より大きいか、または0.3より高い値であり得るし、および/または分散液の粒子サイズは、100 nmより高い数値であり得る。いくつかの態様では、分散液の平均粒子サイズは、250 nmより高いことがある。対応する実施例の添加物の混合物1部と、水性希釈剤99部を混合することにより、水性分散液の各々を調製する。添加物を17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートと混合して、均質溶液または懸濁液を得ることにより、実施例3～6の組成物を調製し得る。必要な場合、混合物を加熱して（例えば、約40～約80に）、溶液を得るか、または均質懸濁液とし得る。混合物

10

20

30

40

50

をカプセル中に入れる。実施例 1 および 2 の剤形は、それぞれ非微粉状化および微粉状化粒子形態での 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエートを有する。17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエートは、完全に可溶化される（実施例 3 の場合）か、または部分的に可溶化され得る（実施例 5 および 6 の場合）。表 I の処方物は、液体である場合、固体化助剤が存在するかまたは固体化助剤と混ぜ合わされてカプセル中に充填することにより、固体剤形になるようにも処方され得る。代替的には、それらは、適切な錠剤成形助剤を用いることにより、錠剤に処方され得る。

#### 実施例 7 ~ 10 - 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエート組成物

##### 【0147】

表 II に示した成分を用いることにより、実施例 7 ~ 10 の 17 - ヒドロキシプロゲス 10 テロンカプロエート組成物を調製して、指示された放出成果を得る。

##### 【表 2】

表 II

実施例番号	7	8	9	10
成分	組成物 in % w/w.			
17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート(粒子サイズ > 50μm)	90-99	-	-	90-99
微粉状化* 17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート	-	70-80	-	-
17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート(粉碎化)	-	-	70-80	-
ラクトース	1-10	1 - 20	1- 20	30
ポビドンK30	3-6	3 - 6	3-6	3-6
有機造粒溶媒(例えば、アルコール)**	-	0 or q. s***	0 or q. s***-	q. s***
60分での放出%	<15	>50	>50	>30

\* ナノ粉碎化またはナノサイズ化 17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートと置き換えられ得る。

\*\* 乾燥工程中に実質的に除去される。

\*\*\* 迅速放出固体 17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの湿潤造粒否定のために、または in situ 生成／沈殿のために必要な量。

##### 【0148】

実施例 7 ~ 10 の組成物は、適切な薬学的助剤、例えば希釈剤、結合剤、崩壊剤、滑剤、風味剤等の含入を伴って、錠剤に圧縮するための、またはカプセル中に充填するための顆粒を提供するよう処方され得る、ということに留意すべきである。

##### 【0149】

実施例 1 および 7 とは違って、表 II に示した実施例 8、9 および 10 の 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエート放出プロフィールは、より小さい粒子サイズの 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの利点を例証する。これらの実施例はさらに、適切な 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエート放出プロフィールを有する固体組成物を生成する種々の製造方法、例えば造粒の利点を例証する。いくつかの実施形態では、表 I における実施例の組成物中のカプロロン酸エステルは、17 - ヒドロキシプロゲステロンの他のエステル、例えばアセテートまたはウンデカノエートと置き換えられ得る。

10

20

30

40

50

実施例 11 - 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエート被覆錠剤  
**【0150】**

実施例 7 ~ 10 の 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエート錠剤を、さらに、約 3 ~ 6 % の重量増のために当該技術分野で既知の慣用的錠剤コーティング手法を用いて、表 III に記述した典型的組成物を有するコーティング溶液で被覆し得る。

【表 3】

表 III

成分	% w/w での組成
ポリマー(例えば、ヒプロメロース、メトセルE 5)	8.0
可塑剤(例えば、ポリエチレングリコール、NF 8000)	0.6
コーティング溶媒 (例えば、エタノール)	54.8
コーティング溶媒 水	36.6

10

20

**【0151】**

剤形に付与されるべき具体的機能性に対する必要性に基づいて、コーティングポリマーを選択し得る。例えば、皮膜コーティング、味遮蔽、腸溶コーティング、保護コーティング、徐放性コーティング等は、すべて用い得る。このようなコーティングに用いるためのポリマーの非限定例としては、ヒプロメロース、ポリエチレングリコール、ポビドン、糖、エチルセルロース、メタクリレート、セルロースフタレート等が挙げられる。多数の慣用的コーティング助剤、例えばタルク、デンプン、可塑剤、不透明剤、着色剤、風味剤等も、コーティングポリマーまたは糖とともに用い得る。コーティング溶媒は、適用されているコーティングポリマーまたは糖に基づいて、適切に変え得る。

30

実施例 12 ~ 17 - 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエート組成物

**【0152】**

表 IV は、そこに記述された構成成分組ならびに実施例 3 ~ 6 に関して記載されたものと同様の方法を用いることにより調製され得る実施例 12 ~ 17 の 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエート組成物を示す。剤形からの 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの放出も、表 IV に示す。

【表4】

表IV

実施例番号.	12	13	14	15	16	17
成分	組成 (% w/w)					
17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート	15	15	14	15	22	25
親油性添加物 (例えばグリセリルカプリレート/カブレート(カプムル (登録商標) MCM)	-	85	-	-	-	-
親油性添加物 (例えばカプリン酸)	85	-	-	-	-	-
親油性添加物 (例えばグリセリルモノリノリエート)	-		73	65	3	5
親水性添加物(例えばポリオキシル40硬化ヒマシ油)	-	-	13	15	-	-
親水性添加物(例えばポリオキシル35ヒマシ油)	-	-	-	-	-	22
親油性添加物(例えばグリセリルパルミトステアレート; グリセリルジステアレート、プレシロール (登録商標) AT0 5)	-	-	-	5	-	-
親水性添加物(例えばトコフェロールポリエチレングリコールスクシネット)	-	-	-	-	22	-
親油性 添加物(例えばビタミンE; d, l- $\alpha$ -トコフェロール)	-	-	-	-	35	48
親水性添加物(例えばヒプロメロース(4,000 cPs))	-	-	-	-	18	-
60分での放出%	>40	>40	>40	>40	>30	>40

## 【0153】

表IVに示した実施例における親油性添加物および親水性界面活性剤(存在する場合)の混合物の水性分散液は、裸眼で観察した場合、混濁~非透明であり得る。400 nmでのそれらの吸光度は、0.1より大きいか、または0.3より高い値であり得るし、および/または分散液の粒子サイズは、100 nmより高い数値であり得る。いくつかの態様では、分散液の平均粒子サイズは、250 nmより高いことがある。対応する実施例の添加物の混合物1部と、水性希釈剤99部を混合することにより、水性分散液の各々を調製する。

## 【0154】

表IVの組成物は、液体である場合、固体化助剤(例えばポリエチレングリコール、グリセリルジステアレート、蠍等)が存在するかまたは固体化助剤と混ぜ合わされてカプセル中に充填することにより、固体剤形になるように処方され得る。これらの組成物はさらにまた、適切な薬学的助剤、例えば希釈剤、結合剤、崩壊剤、滑剤、風味剤等の含入を伴

10

20

30

40

50

つて、錠剤に圧縮するかまたはカプセル中に充填するための顆粒を得るよう処方され得る、ということに留意すべきである。

**【0155】**

表Ⅴにおける実施例の組成物中の17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートは、いくつかの実施形態では、17-ヒドロキシプロゲステロンのその他のエステル、例えば17-ヒドロキシプロゲステロンアセテートまたは17-ヒドロキシプロゲステロンウンデカノエートに置き換えられ得る。

実施例18～23 - 17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート組成物

**【0156】**

表Vは、そこに記述した構成成分を用いて調製され得る実施例18～23で列挙するよ  
うな種々の17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート組成物を示す。 10

**【表5】**

表V

実施例番号	18	19	20	21	22	23
成分	組成 (% w/w)					
17-ヒドロキシプロゲステロン カプロエート	9	7	6	8	8	6
親水性界面活性剤 (例えばトウイーン80)	1	1	1	4	1	1
親水性界面活性剤 (例えばラウリル硫酸ナトリウム)	4	4	3	1	4	3
親水性ポリマー (例えばHPMC)	-	15	26	5	-	25
腸溶性ポリマー (例えばオイドラギット)	-	-	-	-	-	4
疎水性ポリマー (例えばエチルセルロース)	-	-	-	-	5	-
希釈剤/加工助剤	86	73	64	82	82	61
合計	100	100	100	100	100	100

**【0157】**

表V Iは、表Vに示した組成物の種々の組合せにより達成され得る17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートを含有する異なる剤形(DF-1～DF-9)の種々の具体的実施形態を示す。 20 30 40

## 【表6】

表VI

組成物 実施例番号	剤形								
	DF-1	DF-2	DF-3	DF-4	DF-5	DF-6	DF-7	DF-8	DF-9
	組成 (% w/w)								
18	100	50	50	50	30	-	-	30	50
19	-	50	-	-	-	-	-	-	-
20	-	-	50	-	-	100	-	30	-
21	-	-	-	50	-	-	-	40	50
22	-	-	-	-	-	-	100	-	-
23	-	-	-	-	70	-	-	-	-
合計	100	100	100	100	100	100	100	100	100

・当該技術分野で既知の附加的賦形剤成形法を用いて、上記例示的組成物に適用し得る。

・示した賦形剤は、用いられ得る賦形剤のクラスの代表的なものである。

・薬剤の形態は、他の形態、例えば微粉状化形態、篩分け形態、粉碎形態、非晶質形態、ナノ形態等と取り替えられ得る。

## 【0158】

上記の剤形 D F - 1 ~ D F - 9 は、カプセル中の单一または多数の微粒子単位であり得るし、あるいは单一錠剤または多層錠剤に圧縮される单一または多数微粒子単位として存在し得る。

## 実施例 24~28 - 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエート組成物

## 【0159】

表VIIは、そこに記述された構成成分を用いて調製され得る実施例 24~28 に列挙されるような 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエート組成物、ならびにそれらの放出成果を示す。

10

20

30

## 【表7】

表VII

実施例番号	24	25	26	27	28
成分	組成(剤形1mg当たり)				
17-ヒドロキシプロゲステロン	50	50	50	50	50
親水性界面活性剤 (例えばトウイーン80)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
親水性界面活性剤 (例えばラウリル硫酸ナトリウム)	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5
親水性ポリマー (例えばHPMC)	125	65	90	-	3
腸溶性ポリマー (例えばオイドラギット)	-	-	-	-	5
コーティング加工助剤 (例えば可塑剤、粘着防止剤)	-	-	-	-	2
希釈剤/加工助剤 (例えば結合剤、崩壊剤、希釈剤、流動促進剤、滑剤)	25	25	35	35	35
合計	215	155	190	100	110
60分での放出%	>25	>40	>40	100	>30

・当該技術分野で既知の付加的錠剤成形法を用いて、上記例示的組成物に適用し得る。

・示した賦形剤は、用いられ得る賦形剤のクラスの代表的なものであり、加工助剤、例えば結合剤、崩壊剤、希釈剤、流動促進剤、滑剤、ならびに当該技術分野で一般に既知のコーティング助剤が用いられ得る。

・薬剤の形態は、他の形態、例えば微粉状化形態、筛分け形態、粉碎形態、非晶質形態、ナノ形態等と取り替えられ得る。

・上記剤形は、カプセル中の单一または多数の微粒子単位であり得るし、あるいはモノリシック/マトリックス錠剤または多層錠剤として圧縮される单一または多数微粒子単位として存在し得る。

## 【0160】

実施例28に関しては、剤形は先ず約250mLの人工胃液(SGF)(酵素なし)に最初の30分間曝露され、その後、約6.8のpHで、水中の0.5重量% SLS 900mLに曝露される。

## 実施例29～35 - 17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート組成物

## 【0161】

表VIIは、そこに記述した構成成分を用いることにより調製され得る実施例29～35に関する17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート組成物および放出データ、ならびに実施例12～17に関して記載したものと同様の方法を示す。

【表8】

表VIII

実施例番号	29	30	31	32	33	34	35
成分	組成 (% w/w)						
17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート	25	20	7	7	8	16	25
親油性添加物 (例えばベンジルベンゾエート)	48	45	-	-	-	29	53
親水性添加物 (例えばベンジルアルコール)	2	2	-	-	-	-	2
親油性添加物(例えばヒマシ油)	25	23	-	-	-	-	-
親油性添加物 (例えばトウモロコシグリセリド)	-	-	-	-	67	-	-
親油性添加物(例えばグリセリルカプリレート/カブレー; カプムル (登録商標) MCM)	-	-	51	48	-	17	-
親油性添加物 (例えばカプリン酸)	-	-	-	-	-	-	-
親水性添加物(例えばポリオキシル 40 硬化ヒマシ油)	-	10	42	40	25	38	10
親水性添加物 (例えばポリエチレングリコール 8000)	-	-	-	5	-	-	10
60分での放出%	>25	>25	>90*	>80	>60	>60	>25

\* 30分で放出される%

## 【0162】

即時または制御放出プロフィールを示すよう上記組成物を処方し得る。表VIIIの実施例における親油性添加物および親水性界面活性剤(存在する場合)の混合物の水性分散液は、裸眼で見た場合、混濁～非透明であり得る。400 nmでのそれらの吸光度は、0.1より大きいか、いくつかの場合には、0.3より大きく、および/または分散液の平均粒子サイズは、いくつかの態様では100 nmより高い数値であり得る。他の態様では、分散液の平均粒子サイズは、250 nmより大きいことがある。対応する実施例の添加物および界面活性剤の混合物1部と、水性希釈剤99部を混合することにより、水性分散液の各々を調製する。

## 【0163】

ベンジルベンゾエートおよび/またはベンジルアルコールを用いることにより上記の実施例29、30および35から分かるように、所望の放出特質を伴う高薬剤負荷(例えば、20% w/wの17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート)が達成され得る。17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートは、組成物中で、依然として完全に可溶化され得る(実施例29、30、31および33)か、あるいは部分的に可溶化され得る(実施例32、34および35)。さらに、裸眼で見た場合、実施例29～31および33～35で列挙されるような親油性添加物および親水性界面活性剤(存在する場合)を有する混合物の水性分散液は、混濁～非透明であり得る。いくつかの場合、400 nmでのそれら

10

20

30

40

50

の吸光度は、0.1より大きいか、0.3より大きいことさえある。さらに、分散液の平均粒子サイズは、100nmより大きいか、あるいは250nmより大きいことさえある。対応する実施例の添加物および界面活性剤の混合物1部と、水性希釈剤99部を混合することにより、水性分散液の各々を調製する。

#### 【0164】

表VIIIIにおける実施例の組成物中の17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートは、いくつかの態様では、17-ヒドロキシプロゲステロンのその他のエステル、例えば17-ヒドロキシプロゲステロンアセテートまたは17-ヒドロキシプロゲステロンウンデカノエートに置き換えられ得る。

#### 【0165】

実施例3、31、32、33および34の組成物は、いくつかの態様では、経口液体としても投与され得る。これらの組成物は、さらに、投与直前の希釈剤、例えば水、乳汁、フルーツジュース、飲料等との適切な混合／希釈後に経口投与され得る。

#### 【0166】

ある実施形態では、上記組成物の内容物を、いくつかの希釈剤および付加的賦形剤上に吸着し、錠剤に圧縮し得る。

#### 実施例36 - 17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート錠剤

#### 【0167】

湿式造粒法により、表IXに記述した構成成分を有する錠剤成形のための17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート含有顆粒を調製し得る。したがって、17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート、微晶質セルロースおよびクロスカルメロースナトリウムをASTMメッッシュ#40網篩に通して、低剪断造粒機中で混合して、均一配合物を生成する。脱イオン水中のスターチ1500の結合剤溶液を用いて、典型的造粒終点まで乾燥粉末配合物を造粒する。箱型乾燥機または気流乾燥機を用いて乾燥した湿潤顆粒を、サイジング／スクリーニングし、アエロジル200およびステアリン酸マグネシウムで滑らかにして、錠剤に圧縮し得る。

#### 【表9】

表 IX

成分	組成 (% w/w)
17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート(非処理)	28
微晶質セルロース(アビセル PH 102)	52.5
クロスカルメロースナトリウム	10
予備ゼラチン化デンプン(スターチ 1500)	8
コロイド二酸化ケイ素(アエロジル 200)	0.5
ステアリン酸マグネシウム	1

#### 【0168】

0.5%w/wラウリル硫酸ナトリウムを有する人工腸液900mL中で、50rpmで37で、USP II型装置を用いて試験した場合に、最初の60分で放出される17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの20%未満を、実施例36の錠剤は示す。一方、微粉状化17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート(約50μm以下である粒

10

20

30

40

50

子サイズd 100を有する)は、界面活性剤を伴う場合も伴わない場合も、上記処方で用いる場合、17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの少なくとも40%放出を60分時点後に観察し得る。

#### 実施例37～42 - 17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート組成物

##### 【0169】

表Xの実施例37～39は、担体として親水性添加物を有する。造粒液として有機溶媒、例えばエタノールまたはエタノール・水を用いる湿式造粒法により、表中の実施例37、38および39を調製する。表中の親水性添加物(例えば、ポビドン、ブルロニック、界面活性剤等)のうちのいくつかの部分量または全量を、造粒液中に溶解し得る。任意に、17-ヒドロキシプロゲステロンのエステル(例えば、17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート)を、造粒液中で可溶化するかまたは懸濁し得る。次にこの造粒液を、低剪断混合しながら、吸着親水性担体(例えば、セルロース、ラクトース等)上に注ぎ得る。室温で静気流下で、顆粒を乾燥し得る。乾燥顆粒をASTM #40メッシュに通して、単位剤形当たりの必要とされる17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート強度によって、適切なサイズのカプセル中に充填するか、または錠剤に圧縮する。

##### 【0170】

表Xに記述した構成成分を用い、以下の方法によって、実施例40～42の17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート組成物を調製し得る:それぞれの不活性構成成分および17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの必要量を清浄ステンレススチール容器中に入れて、攪拌器を用いて約50～70で静かに混合して、均質混合物を得る。その結果生じる混合物の予定量を硬質ゼラチンカプセル中に配分して、室温で固体化する。

##### 【0171】

0.5%w/wラウリル硫酸ナトリウムを有する人工腸液900mL中で、50rpmで37で、USP II型装置を用いて、17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの放出に関して実施例37～42の各々の剤形を試験する。各組成物から放出される17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートのパーセントを、HPLCを用いて分析する。放出試験の結果も、表Xに示す。

##### 【0172】

適切な慣用的錠剤成形助剤、例えば希釀剤、結合剤、崩壊剤、滑剤等を必要に応じて含む実施例37～42の組成物を処方し得る、ということに留意すべきである。

##### 【表10】

表X

実施例番号:	37	38	39	40	41	42
成分	組成 (% w/w)					
17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート	45	40	40	75	34	60
PEG 8000 USP	-	-	-	10	29	40
ラウリル硫酸ナトリウム	10	9	9	10	-	-
微晶質セルロース*	45	40	37	-	-	-
ブルロニックF 68	0	11	11	-	-	-
ポリビニルピロリドン(ポビドンK 30)	0	0	3	5	37	-
60分での放出%	>40	>40	>40	>40	>40	>30

\*アルミノメタケイ酸マグネシウム(ノイシリン(登録商標))、ラクトースおよびその他の同様の物質を用い得る/ケイ酸カルシウム

10

20

30

40

50

## 【0173】

実施例37～42のin vitro 17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート放出成果は、実施例36の放出成果より優れていることが分かる。上記の組成物において、適切な量の典型的薬学的助剤、例えば流動促進剤、滑剤、付着防止剤、崩壊剤等を必要に応じて混入し得る、ということに留意すべきである。さらに、適量の親水性放出改質剤（例えば、ヒプロメロース、オイドラギット等）も、実施例37～42の組成物中に必要に応じて混入し得る。さらにまた、いくつかの特定の場合には、実施例37～42の剤形が錠剤である場合、適切な機能性コーティングを必要に応じて適用し得る。いくつかの態様では、表Xの実施例組成物を、17-ヒドロキシプロゲステロンの他のエステル（例えば、17-ヒドロキシプロゲステロンアセテート、17-ヒドロキシプロゲステロンウンデカノエート等）に置き換えることにも留意すべきである。

実施例43および44 - 17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート組成物

## 【0174】

表X Iに記述した構成成分を用いることにより、実施例43および44に列挙する17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート組成物を調製した。静かに攪拌しながら約35～70でステンレススチール容器中に入れた対応する不活性構成成分の溶融混合物中に17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートを混入することにより、組成物の各々を調製して、自由流動性液混合物を得た。その結果生じた液体混合物の予定重量を硬質または軟質ゼラチンカプセル中に配分して、室温で固体化させた。液体混合物を室温で固体化させて、固体集合体を得て、これをASTMメッシュ#30に通して顆粒微粒子を得て、これをさらに硬質ゼラチンカプセル中に充填するか、または錠剤に圧縮することもできる、ということに留意すべきである。

## 【0175】

0.5%w/wラウリル硫酸ナトリウムを有する人工腸液900mL中で、50rpmで37で、USP II型装置を用いて、17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの放出に関して、組成物の各々を試験する。各組成物から放出される17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートのパーセントを、HPLCを用いて分析する。放出試験の結果も、表X Iに示す。

## 【表11】

30

表XI

実施例番号	43	44
成分	組成 (% w/w)	
17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート	20	80
親油性添加物: (例えば、C <sub>12</sub> -C <sub>18</sub> 脂肪酸のグリセロールエステル)	80	20
60分での放出%	>30%	>30%

40

実施例45 - 17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート噴霧乾燥マルチ微粒子

## 【0176】

以下のようにして、17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートマルチ微粒子を調製し得る：15gの粉碎17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートおよびラクトース混合物（95:5w/w）を、ASTMメッシュ#60篩に通して、混合しながら、水中の8%w/vポビドンK17の溶液 約250mLに付加する。その結果生じた懸濁液を、例えば約60～75°Cの熱入口温度および約30～38の出口温度に設定した慣用的噴霧乾燥設備、90～100%に設定した吸引装置、約8～12mL/分に設定したボ

50

ンプ、および約500～600L/時に設定した流量を用いて噴霧乾燥し得る。最終固体マルチ微粒子17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート組成物は、約53重量%の17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート、約2.8重量%のラクトースおよび約44.2重量%のポビドンK17からなる組成を有し得る。

#### 実施例46～50 - 17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート組成物

##### 【0177】

17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートおよび対応する構成成分の混合物を、一緒に融解して、カプセル中に配分されるべき熱硬化性充填物を得る。代替的には、混合物を融解押出装置、例えば直径約1インチのねじおよび約6インチの屈曲性縁付金型および約0.005インチに調整された金型開口部を装備した一軸式押出機(Killion、KLB 1000型)中に供給し、ねじ回転速度を約50 rpmに設定する。押出機内の物質の滞留時間を、約2～8分に設定し得る。冷却ロール上を通過することにより、押出ストランドを室温に冷却し得る。次に、ASTMメッシュ#40に通してストランドをサイジングして、粉末をカプセル中に配分する。溶融押出のための例示的組成物を、表XIIに示す。これらの剤形は、ほぼ最初の60分で40%以上の17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートを放出し得る。表XIIの17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートはさらに、錠剤のための固体マルチ微粒子を調製するために、溶融押出前または溶融押し出し組成物のサイジング後に、総組成物の約12重量%～約88重量%の種々の濃度で、1つ以上の他の物質、例えばラクトース、デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリレート等を含むよう処方され得る、ということに留意すべきである。

##### 【表12】

表XII

実施例番号:	46	47	48	49	50
成分	組成 (%w/w)				
17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート	70	40	50	80	60
ポリエチレングリコール 8000 USP	10	-	20	15	20
(グリセリルジステアレート GDS, プレシリーレATO 5)	10	40	20	-	-
ステアリン酸	10	20	10	-	
コレステロール	-	-	-	5	20

#### 実施例51 - 同時粉碎により生成される17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート組成物

##### 【0178】

約20±5に保持したセラミックボールミルを用いて、80gの17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートを15gのPVP K17および5gのラウリル硫酸ナトリウムとともに約12時間～約24時間、同時粉碎(または同時磨碎)することにより、17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート含有組成物を調製し得る。同時粉碎組成物は、優れたin vitro薬剤放出プロフィールを提供し得るが、これは、0.5%w/wラウリル硫酸ナトリウムを有する人工腸液900mL中で、50rpmで37で、USP II型装置を用いて試験した場合、実施例1のin vitro放出プロフィールと比較して、少なくとも20%より多い。

#### 実施例52 - 17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート負荷ペレット

##### 【0179】

10

20

30

40

50

表XIIに記述した成分を用いて、17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート被覆ペレットを調製する。約250mLの脱水アルコール中に25gの17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート、6gのブルロニックF68および5gのPVP K30を溶解することにより、被覆物質の噴霧溶液を調製し得る。慣用的コーティング鍋に入れた64gの市販の微晶質セルロース球（例えば、約250μm～約600μmの範囲の平均粒子サイズを有する）の回転床上に、噴霧溶液を断続的に噴霧し得る。すべての噴霧溶液を球上に負荷した後、それを、少なくとも1時間、静気流中で乾燥して、溶媒を除去し得る。したがって、鍋速度、噴霧速度および入口空気流および温度を調整することにより、17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート負荷ペレットまたはビーズを得て、これをカプセル中に配分し得る。補助的薬学的加工助剤、例えばタルク、デンプン等を、噴霧工程中に散布して、ペレットの集塊を回避し得る。  
10

#### 【0180】

当該目的のために、当該技術分野で既知の適切な類似のまたは等価の設備を用い得る。さらにまた、球上に噴霧される噴霧溶液の量を変えることにより、または噴霧溶液中の17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの濃度を変えることにより、異なる薬剤負荷のペレットが得られる、ということに留意すべきである。

#### 【表13】

表XIII

成分	組成 (% w/w)
17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート	25
ブルロニックF68	6
ポリビニルピロリドンK30	5
脱水アルコール	250 mL
微晶質セルロース球セルスフェア（登録商標）	64

20

#### 実施例53 - 17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート懸濁液組成物

#### 【0181】

少なくとも1つの非溶媒を有する液体ビヒクル中に調製される17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの均質懸濁液を、当該技術分野で既知の慣用的方法により作製し得る。懸濁液は、慣用的経口液として用量投与され得るし、あるいは既知の容積の懸濁液がカプセル封入され得る。当該技術分野で既知の薬学的助剤、例えば沈澱防止剤、増粘剤または粘度調整剤、湿潤剤等を用いて、液体ビヒクル中の薬剤の均質懸濁液を獲得し得る。  
30

#### 実施例54 - 17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート組成物in vivo評価

#### 【0182】

本発明の17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの経口投与時の予備的薬物動態評価を、雄イヌで実行した。本発明の例示的処方に従って処方した30mg/kgおよび5mg/kgの17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの單一回経口用量を、陽性対照としての6.4mg/kg（市販筋肉内注射、マケナ（登録商標）と類似の組成）の筋肉内用量と比較した場合の、摂食状態での相対的生物学的利用能試験のために用いた。  
40

#### 【0183】

17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの用量投与後血中レベルを、経口用量投与後24時間、および筋肉内注射用量投与後192時間、モニタリングした。用量投与直前に、ならびに用量投与後予定間隔で、頸静脈、橈側皮静脈または伏在静脈から約2mLの血液を採取した。各時点で、血液試料を採血管中に収集し、約5で約10分間、約3200rpmで遠心分離した。得られた血清を、17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエートに関してHPLC-MS/MSにより分析した。試料中の17-ヒドロキシプロゲステロンカプロエート濃度の結果を、以下の表XIVに示す：  
50

## 【表 1 4】

表 XIV

	本発明の例示的経口投与処方物		I M注射
投与用量	30 mg/kg	5 mg/kg	6.4 mg/kg
平均C <sub>last</sub> (ng/mL)	4.51	0.28	2.54
C <sub>avg</sub> (ng/mL)	74	2.5	8
平均AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL)	1767	60	1546
AUC(ng·h mL <sup>-1</sup> ) <sub>0-24h</sub> /用量 (mg) 比	5.8	1.0	-

## 【0184】

文献での報告に反して、本発明の経口組成物は、経口投与時に 17 - ヒドロキシプロゲステロンカプロエートの有意の血中レベル (C<sub>平均</sub>) を提供する、ということを我々は意外にも見出した。

## 【0185】

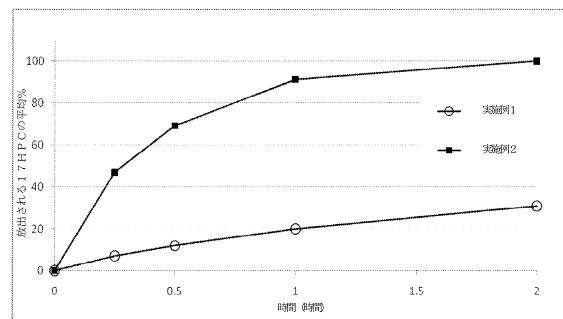
本発明の精神および範囲を逸脱しない限り、多数の修正および代替的変更が当該技術分野によりなされ得るし、添付の特許請求の範囲はこのような修正および変更を網羅するよう意図されている。したがって、最も実用的且つ好ましい本発明の実施形態であると思われるものと関連して特定性および詳細とともに本発明を上記してきたが、変更、例えばサイズ、材料、形状、形態、機能および操作方法、アセンブリーおよび使用の変更（これらに限定されない）は、本明細書中に記載された原理および概念を逸脱しない限り、なされ得る、ということは当業者には明らかである。

10

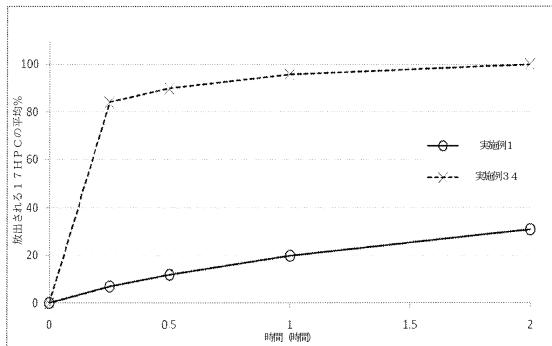
20

30

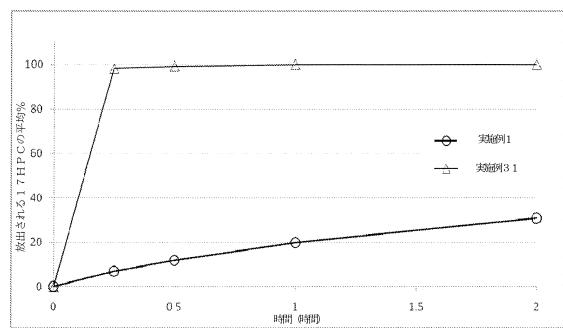
【図1】



【図3】



【図2】



---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 15/06 (2006.01) A 6 1 P 15/06  
A 6 1 P 15/08 (2006.01) A 6 1 P 15/08

- (72)発明者 ヴェンカテシュワラン , スリニヴァンサン  
アメリカ合衆国、ユタ州 84124、ソルト レイク シティ、4776 マイル ハイ ドラ  
イブ
- (72)発明者 チクマス , バサワラジ  
アメリカ合衆国、ユタ州 84124、ソルト レイク シティ、アパートメント 20号, 43  
44 ムイアフィールド ドライブ
- (72)発明者 ナチャエガリ , サティシュ クマル  
アメリカ合衆国、ユタ州 84109、ソルト レイク シティ、2571 ウイルシャイア サ  
ークル
- (72)発明者 ナチアップン , チダムバラム  
アメリカ合衆国、ユタ州 84070、サンディ、8410 ハンドカート サークル
- (72)発明者 パテル , マヘシュ ヴィ .  
アメリカ合衆国、ユタ州 84124、ソルト レイク シティ、3199 イースト オーク  
クリフ ドライブ

## 合議体

審判長 蔵野 雅昭  
審判官 濱野 美奈  
審判官 前田 佳与子

(56)参考文献 特表2006-524238号公報  
中国特許出願公開第1623550号明細書

## (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A61K31/57  
A61K9/00-9/72  
A61K47/00-47/48  
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N ) /  
J S T p l u s / J M E D P l u s / ( J D r e a m I I I )