



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0100567
(43) 공개일자 2018년09월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/565* (2006.01)
A61K 9/02 (2006.01) *A61P 15/02* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/0034 (2013.01)
A61K 31/565 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7019331
- (22) 출원일자(국제) 2016년12월07일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년07월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/065466
- (87) 국제공개번호 WO 2017/100378
국제공개일자 2017년06월15일
- (30) 우선권주장
62/264,309 2015년12월07일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
씨러퓨텍스엠디, 인코퍼레이티드
미국 플로리다 보카 래턴 3 플로어 브로큰 사운드
파크웨이 엔더블유 6800 (우: 33487)
- (72) 발명자
미르킨 세바스찬
미국 플로리다주 33432 보카레이턴 550 사우스 오
션 불러바드
아마디오 줄리아 엠.
미국 플로리다주 33486 보카레이턴 1110 월넛 테
라스
베르닉 브라이언
미국 플로리다주 33496 보카레이턴 17601 미들브
룩 웨이
- (74) 대리인
특허법인아주김장리

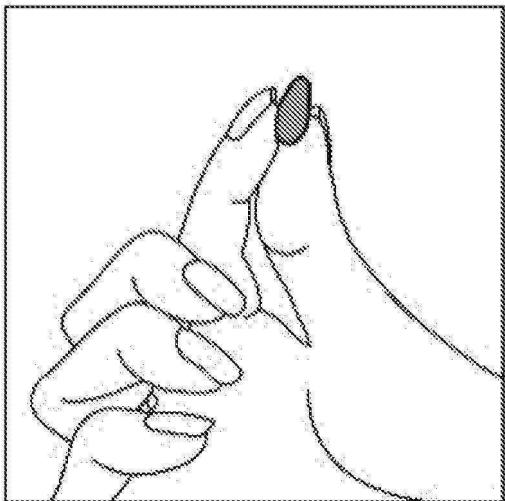
전체 청구항 수 : 총 66 항

(54) 발명의 명칭 질 삽입식 에스트라디올 약제학적 조성물 및 방법

(57) 요약

무엇보다도 외음-질 위축(VVA) 및 여성 성 기능이상(FSD)의 치료를 위한 가용화된 에스트라디올을 함유하는 연질
겔 질 약학 조성물 및 제형이 본 명세서에 개시되어 있다.

대 표 도 - 도26a



(52) CPC특허분류

A61K 9/025 (2013.01)

A61P 15/02 (2018.01)

(30) 우선권주장

62/296,552 2016년02월17일 미국(US)

62/324,838 2016년04월19일 미국(US)

62/329,940 2016년04월29일 미국(US)

62/348,820 2016년06월10일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

외음-질 위축(vulvo-vaginal atrophy: VVA)의 증상을 치료하는 방법으로서,

VVA를 갖는 대상체에게 $4\mu\text{g}$ 내지 $25\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는 질 좌제를 투여하는 단계를 포함하되,

상기 치료는 상기 제1 투여의 2주 내에 효과적인, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 두통 이외의 에스트라디올을 투여하는 것과 연관된 부작용은 위약을 투여하는 것과 연관된 부작용과 유의미하게 다르지 않은, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 VVA의 증상은 질 건조증, 성교통(dyspareunia), 질 또는 외음부 자극, 따끔거림 또는 가려움증, 배뇨곤란 및 성 활동과 연관된 질 출혈로부터 선택된 하나 이상의 증상을 포함하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 시각 검사에 의해 평가된 바대로, 대상체에서 질 분비의 수준을 증가시키는 것을 포함하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 시각 검사에 의해 평가된 바대로, 상기 대상체에서 질 주름의 수를 증가시키는 것을 포함하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 시각 검사에 의해 평가된 바대로, 상기 대상체에서 질 출혈 또는 점상출혈(petechiae)을 감소시키는 것을 포함하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 시각 검사에 의해 평가된 바대로, 상기 대상체에서의 질 점막의 색상을 투명으로부터 분홍색으로 또는 연한 분홍색으로부터 분홍색으로 변경하는 것을 포함하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 치료는 2주 내에 질 건조증의 중증도를 감소시키는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 치료는 2주 내에 외음부 또는 질 가려움증의 중증도를 감소시키는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 치료는 2주 내에 성교통의 중증도를 감소시키는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 질 좌제는 가용화제를 추가로 포함하고, 상기 가용화제는 적어도 하나의 C6-C12 지방산 또는 이의 글라이콜, 모노글라이세라이드, 다이글라이세라이드 또는 트ライ글리세라이드 에스터를 포함하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 질 좌제는 $4\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 질 좌제를 투여하는 것은, 환자로부터의 혈장 샘플에서,

- 1) 1일에 평가될 때, 약 $73.3\text{pg*hr}/\text{mL}$ 내지 약 $114.7\text{pg*hr}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24});
- 2) 1일에 평가될 때, 약 $3.1\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $4.8\text{pg}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도 ($C_{\text{avg}[0-24]}$);
- 3) 14일에 평가될 때, 약 $69.7\text{pg*hr}/\text{mL}$ 내지 약 $108.9\text{pg*hr}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24}); 및
- 4) 14일에 평가될 때, 약 $2.8\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $4.6\text{pg}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도 ($C_{\text{avg}[0-24]}$)로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 질 좌제를 투여하는 것은, 상기 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1일에 평가될 때 약 $2.0\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $3.3\text{pg}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도 (C_{max})를 제공하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 질 좌제를 투여하는 것은, 상기 환자로부터의 혈장 샘플에서, 14일에 평가될 때 약 $1.0\text{pg*hr}/\text{mL}$ 내지 약 $1.7\text{pg*hr}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도 (C_{max})를 제공하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 16

제12항에 있어서, 상기 질 좌제를 투여하는 것은, 상기 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1일에 평가될 때 약 $9.5\text{pg*hr}/\text{mL}$ 내지 약 $15.1\text{pg*hr}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 17

제12항에 있어서, 상기 질 좌제를 투여하는 것은, 상기 환자로부터의 혈장 샘플에서, 14일에 평가될 때 약 $5.7\text{pg*hr}/\text{mL}$ 내지 약 $9.1\text{pg*hr}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 질 좌제는 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 질 좌제를 투여하는 것은, 상기 환자로부터의 혈장 샘플에서,

- 1) 1일에 평가될 때, 약 $110.3\text{pg*hr}/\text{mL}$ 내지 약 $172.6\text{pg*hr}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24});

2) 1일에 평가될 때, 약 $4.6\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $7.8\text{pg}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도($C_{\text{avg}[0-24]}$);

3) 14일에 평가될 때, 약 $87.9\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $137.4\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24}); 및

4) 14일에 평가될 때, 약 $3.6\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $5.8\text{pg}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도($C_{\text{avg}[0-24]}$)로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 질 좌제를 투여하는 것은, 상기 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1일에 평가될 때 약 $4.7\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $7.6\text{pg}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 제공하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 21

제18항에 있어서, 상기 질 좌제를 투여하는 것은, 상기 환자로부터의 혈장 샘플에서, 14일에 평가될 때 약 $2.3\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $3.8\text{pg}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 제공하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 22

제18항에 있어서, 상기 질 좌제를 투여하는 것은, 상기 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1일에 평가될 때 약 $17.5\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $27.4\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 23

제18항에 있어서, 상기 질 좌제를 투여하는 것은, 상기 환자로부터의 혈장 샘플에서, 14일에 평가될 때 약 $10.9\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $17.2\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 24

제18항에 있어서, 상기 질 좌제를 투여하는 것은, 상기 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1일에 평가될 때 약 $0.6\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $1.1\text{pg}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{avg})를 제공하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 25

제18항에 있어서, 상기 질 좌제를 투여하는 것은, 상기 환자로부터의 혈장 샘플에서, 14일에 평가될 때 약 $0.1\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $0.3\text{pg}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{avg})를 제공하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 26

제1항에 있어서, 상기 질 좌제는 $25\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 질 좌제를 투여하는 것은, 상기 환자로부터의 혈장 샘플에서,

1) 1일에 평가될 때, 약 $173.5\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $271.3\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24});

2) 1일에 평가될 때, 약 $7.2\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $11.4\text{pg}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농

도($C_{avg[0-24]}$);

3) 14일에 평가될 때, 약 $137.5\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $215.1\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24}); 및

4) 14일에 평가될 때, 약 $5.7\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $9.0\text{pg}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도($C_{avg[0-24]}$)로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 28

제26항에 있어서, 상기 질 좌제를 투여하는 것은, 상기 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1일에 평가될 때 약 $20.9\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $32.8\text{pg}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 제공하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 29

제26항에 있어서, 상기 질 좌제를 투여하는 것은, 상기 환자로부터의 혈장 샘플에서, 14일에 평가될 때 약 $9.5\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $15.1\text{pg}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 제공하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 30

제26항에 있어서, 상기 질 좌제를 투여하는 것은, 상기 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1일에 평가될 때 약 $104.3\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $163.1\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 31

제26항에 있어서, 상기 질 좌제를 투여하는 것은, 상기 환자로부터의 혈장 샘플에서, 14일에 평가될 때 약 $67.6\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $105.8\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 32

제26항에 있어서, 상기 질 좌제를 투여하는 것은, 상기 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1일에 평가될 때 약 $4.3\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $6.8\text{pg}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{avg})를 제공하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 33

제26항에 있어서, 상기 질 좌제를 투여하는 것은, 상기 환자로부터의 혈장 샘플에서, 14일에 평가될 때 약 $2.7\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $4.4\text{pg}/\text{mL}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{avg})를 제공하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 34

제26항에 있어서, 상기 질 좌제를 투여하는 것은, 상기 환자로부터의 혈장 샘플에서, 약 0.25시간 내지 약 2시간의 에스트라디올의 피크 혈장 농도에 대한 보정된 기하 평균 시간(T_{max})을 제공하는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 35

제1항에 있어서, 상기 질 좌제는 상기 가용화제 내에 친수성 겔 형성 생체접착제(bioadhesive agent)를 포함하지 않는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 36

제1항에 있어서, 에스트라디올은 상기 질 좌제 내의 유일한 활성 호르몬인, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 37

제1항에 있어서, 상기 투여는 2주 동안 매일 및 이후 주마다 2회 수행되는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 38

제1항에 있어서, 상기 대상체는 상기 질 좌제를 투여한 후 약 5분에 시작하고 상기 질 좌제를 투여한 후 약 4시간에 끝나는 시간의 기간 동안 보행 중에 있는, 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법.

청구항 39

여성 성 기능이상을 치료하는 방법으로서, 여성 성 기능이상의 치료를 요하는 여성 대상체에게 (a) 치료학적 유효량의 에스트라디올; 카프릴/카푸르 트라이글리세라이드; PEG-6 팔미토스테아레이트 및 에틸렌 글라이콜 팔미토스테아레이트를 포함하는 비이온성 계면활성제를 포함하는 액체 조성물; 및 (b) 연질 젤라틴 캡슐을 포함하는 질 좌제를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 질 좌제는 약 1마이크로그램 내지 약 25마이크로그램의 에스트라디올을 포함하고; 에스트라디올은 상기 질 좌제 내의 유일한 활성 호르몬인, 여성 성 기능이상을 치료하는 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 질 좌제는 상기 액체 조성물 내에 친수성 겔 형성 생체접착제를 포함하지 않는, 여성 성 기능이상을 치료하는 방법.

청구항 41

제39항에 있어서, 상기 여성 성기능을 치료하는 것은 상기 대상체의 성욕, 흥분, 윤활작용, 만족, 및/또는 오르가즘을 치료하는 것을 포함하는, 여성 성 기능이상을 치료하는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 치료는 여성 성기능 지수(Female Sexual Function Index)를 이용하여 평가되는, 여성 성 기능이상을 치료하는 방법.

청구항 43

제39항에 있어서, 상기 좌제는 2주 동안 매일 및 이후 주마다 2회 상기 대상체에게 투여되는, 여성 성 기능이상을 치료하는 방법.

청구항 44

제39항에 있어서, 상기 좌제는 약 $4\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는, 여성 성 기능이상을 치료하는 방법.

청구항 45

제39항에 있어서, 상기 좌제는 약 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는, 여성 성 기능이상을 치료하는 방법.

청구항 46

제39항에 있어서, 상기 좌제는 약 $25\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는, 여성 성 기능이상을 치료하는 방법.

청구항 47

질 건조증을 치료하는 방법으로서, 질 건조증의 치료를 요하는 여성 대상체에게 (a) 치료학적 유효량의 에스트라디올; 카프릴/카푸르 트라이글리세라이드; PEG-6 팔미토스테아레이트 및 에틸렌 글라이콜 팔미토스테아레이트를 포함하는 비이온성 계면활성제를 포함하는 액체 조성물; 및 (b) 연질 젤라틴 캡슐을 포함하는 질 좌제를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 질 좌제는 약 1마이크로그램 내지 약 25마이크로그램의 에스트라디올을 포함하고; 에스트라디올은 상기 질 좌제 내의 유일한 활성 호르몬인, 질 건조증을 치료하는 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 질 좌제는 상기 액체 조성물 내에 친수성 젤 형성 생체접착제를 포함하지 않는, 질 건조증을 치료하는 방법.

청구항 49

제47항에 있어서, 상기 좌제는 2주 동안 매일 및 이후 주마다 2회 상기 대상체에게 투여되는, 질 건조증을 치료하는 방법.

청구항 50

제47항에 있어서, 상기 좌제는 약 $4\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는, 질 건조증을 치료하는 방법.

청구항 51

제47항에 있어서, 상기 좌제는 약 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는, 질 건조증을 치료하는 방법.

청구항 52

제47항에 있어서, 상기 좌제는 약 $25\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는, 질 건조증을 치료하는 방법.

청구항 53

제47항에 있어서, 상기 치료는 2주 내에 질 건조증을 감소시키는, 질 건조증을 치료하는 방법.

청구항 54

성교통을 치료하는 방법으로서, 성교통의 치료를 요하는 여성 대상체에게 (a) 치료학적 유효량의 에스트라디올; 카프릴/카푸르 트라이글리세라이드; PEG-6 팔미토스테아레이트 및 에틸렌 글라이콜 팔미토스테아레이트를 포함하는 비이온성 계면활성제를 포함하는 액체 조성물; 및 (b) 연질 젤라틴 캡슐을 포함하는 질 좌제를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 질 좌제는 약 1마이크로그램 내지 약 25마이크로그램의 에스트라디올을 포함하고; 에스트라디올은 상기 질 좌제 내의 유일한 활성 호르몬인, 성교통을 치료하는 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 질 좌제는 상기 액체 조성물 내에 친수성 젤 형성 생체접착제를 포함하지 않는, 성교통을 치료하는 방법.

청구항 56

제54항에 있어서, 상기 좌제는 2주 동안 매일 및 이후 주마다 2회 상기 대상체에게 투여되는, 성교통을 치료하는 방법.

청구항 57

제54항에 있어서, 상기 좌제는 약 $4\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는, 성교통을 치료하는 방법.

청구항 58

제54항에 있어서, 상기 좌제는 약 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는, 성교통을 치료하는 방법.

청구항 59

제54항에 있어서, 상기 좌제는 약 $25\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는, 성교통을 치료하는 방법.

청구항 60

제54항에 있어서, 상기 치료는 2주 내에 성교통을 감소시키는, 성교통을 치료하는 방법.

청구항 61

질, 음순 또는 외음부를 재에스트로겐화하는 방법으로서, 질, 음순 또는 외음부의 재에스트로겐화를 요하는 여성 대상체에게 (a) 치료학적 유효량의 에스트라디올; 카프릴/카푸르 트라이글리세라이드; PEG-6 팔미토스테아레이트 및 에틸렌 글라이콜 팔미토스테아레이트를 포함하는 비이온성 계면활성제를 포함하는 액체 조성물; 및 (b) 연질 젤라틴 캡슐을 포함하는 질 좌제를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 질 좌제는 약 1마이크로그램 내지 약 25마이크로그램의 에스트라디올을 포함하고; 에스트라디올은 상기 질 좌제 내의 유일한 활성 호르몬인, 질, 음순 또는 외음부를 재에스트로겐화하는 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 좌제는 2주 동안 매일 및 이후 주마다 2회 상기 대상체에게 투여되는, 질, 음순 또는 외음부를 재에스트로겐화하는 방법.

청구항 63

제61항에 있어서, 상기 좌제는 약 $4\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는, 질, 음순 또는 외음부를 재에스트로겐화하는 방법.

청구항 64

제61항에 있어서, 상기 좌제는 약 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는, 질, 음순 또는 외음부를 재에스트로겐화하는 방법.

청구항 65

제61항에 있어서, 상기 좌제는 약 $25\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는, 질, 음순 또는 외음부를 재에스트로겐화하는 방법.

청구항 66

제61항에 있어서, 상기 질 좌제는 상기 액체 조성물 내에 친수성 젤 형성 생체접착제를 포함하지 않는, 질, 음순 또는 외음부를 재에스트로겐화하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 2015년 12월 7일자로 출원된 미국 가출원 제62/264,309호; 2016년 2월 17일자로 출원된 미국 가출원 제62/296,552호; 2016년 4월 19일자로 출원된 미국 가출원 제62/324,838호; 2016년 4월 29일자로 출원된 제62/329,940호; 및 2016년 6월 10일자로 출원된 제62/348,820호(본 출원은 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)를 주장한다.

[0003]

기술분야

[0004]

본 출원은 호르몬 대체 치료와 관련된 약제학적 조성물, 방법 및 장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0005]

폐경 후 여성은 흔히 예를 들어 질 건조증, 질 냄새, 질 또는 외음부 자극 또는 가려움증, 배뇨곤란(배뇨 시 통증, 따끔거림 또는 얼얼함), 성교통(성 활동과 연관된 질 통증), 또는 성 활동과 연관된 질 출혈을 포함하는 증상을 갖는 위축성 질염 또는 외음부 및 질 위축(이하 "외음-질 위축(vulvo-vaginal atrophy)" 또는 "VVA")을 겪는다. 다른 증상은 쓰림; 빈뇨 및 절박; 또한 발생하는 배뇨시 불편함 및 실금("에스트로겐 결핍 비뇨 상태(들)")을 포함한다. 질 위축 중 하나의 증상은 질 pH의 증가이고, 이것은 감염에 더 감수성인 환경을 생성한다. VVA 환자의 점막 상피는 또한 중증 위축의 징후를 나타내는 것으로 보고되었고, 세포학적 검사 시 방기저 세포의 수의 증가 및 표피상 세포의 수의 감소가 동반된다.

[0006]

각각의 이들 VVA 관련 상태는 외음-질 조직의 에스트로겐화의 감소와 연관된 증상을 나타내고, 에스트로겐계 약학 약물 제품의 경구 투여에 의해 치료되는 여성에서도 심지어 발생할 수 있다. VVA가 폐경 여성에 가장 흔하지

만, 이는 여성의 생애주기에서 어떤 시간에서도 일어날 수 있다. VVA 증상은 또한 성 활동 및 만족을 방해한다. 여성 성 기능이상(female sexual dysfunction: FSD)을 갖는 여성은 FSD가 없는 여성보다 VVA를 거의 4배 더 많이 가질 것이다.

[0007] 에스트로겐 치료는 VVA 및 FSD를 포함하는 폐경 증상을 조절하는 데 있어서 매우 성공적인 것으로 입증되었다. 몇몇 연구는 질 위축과 연결된 증상이 전신으로 또는 국소로 주어진 에스트로겐 치료에 의해 대개 경감된다는 것을 보여주었다. 기존의 치료는 다수의 문제, 예를 들어 치료의 형태와 연관된 문제로 인해 치료를 완료하거나 계속하지 않은 환자에 의한 순응도 안건을 가진다.

[0008] 따라서, 이 제한을 극복하는 VVA 및 FSD를 위한 치료를 위한 당해 분야의 수요가 남아 있다.

발명의 내용

[0009] 무엇보다도 VVA의 치료를 위한 가용화된 에스트라디올을 함유하는 새로운 연질 겔 질 약학 조성물 및 제형이 본 명세서에 개시된다. 연질 겔 질 약학 조성물은 에스트라디올의 다른 질 형태에 의해 발견된 흔한 제한을 완화하도록 설계된다. 연질 겔 질 약학 조성물은 질 투여를 쉽게 하고, 개선된 삼입 안전성을 제공하고, 투여 후 질 분비물을 최소화하고, 개선된 효능, 안전성 및 환자 순응도를 갖는 더 효과적인 제형을 제공한다.

[0010] 본 개시내용의 다양한 양태 및 실시형태에 따라, VVA의 보통 내지 중증의 증상을 겪는 폐경 후 여성에 대한 치료로서의 연질 겔 질 약학 조성물이 제공된다.

[0011] a) 치료학적 유효량의 에스트라디올; 및 b) 중간 사슬 오일을 포함하는 가용화제를 포함하는 좌제가 본 명세서에 제공된다.

[0012] 몇몇 실시형태에서, 좌제는 약 1 μ g 내지 약 25 μ g의 에스트라디올을 포함한다. 예를 들어, 좌제는 약 1 μ g 내지 약 10 μ g의 에스트라디올; 및 약 10 μ g 내지 약 25 μ g의 에스트라디올을 포함할 수 있다.

[0013] 몇몇 실시형태에서, 에스트라디올은 가용화된다.

[0014] 몇몇 실시형태에서, 중간 사슬 오일은 적어도 하나의 C6-C12 지방산 또는 이의 글라이콜, 모노글라이세라이드, 디아글라이세라이드 또는 트라이글리세라이드 에스터를 포함한다.

[0015] 몇몇 실시형태에서, 가용화제는 카프로 지방산의 에스터, 카프릴 지방산의 에스터, 카프르 지방산의 에스터, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 에스터를 포함한다. 예를 들어, 가용화제는 카프릴 /카푸르 트라이글리세라이드를 포함할 수 있다.

[0016] 몇몇 실시형태에서, 좌제는 캡슐을 추가로 포함한다. 예를 들어, 캡슐은 연질 젤라틴 캡슐일 수 있다.

[0017] a) 치료학적 유효량의 에스트라디올; b) 카프릴/카프르 트라이글리세라이드; c) PEG-6 팔미토스테아레이트 및 에틸렌 글라이콜 팔미토스테아레이트를 포함하는 비이온성 계면활성제; 및 d) 연질 젤라틴 캡슐을 포함하는 좌제가 본 명세서에 또한 제공된다.

[0018] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 좌제는 약 25 μ g의 에스트라디올을 포함하고, 환자에 대한 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 19pg*hr/ml 내지 약 29pg*hr/ml의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}); 및 2) 약 75pg*hr/ml 내지 약 112pg*hr/ml의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공한다.

[0019] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 좌제는 약 25 μ g의 에스트라디올을 포함하고, 환자에 대한 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 9pg*hr/ml 내지 약 14pg*hr/ml의 에스트론의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}); 및 2) 약 43pg*hr/ml 내지 약 65pg*hr/ml의 에스트론의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공한다.

[0020] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 좌제는 약 25 μ g의 에스트라디올을 포함하고, 환자에 대한 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 416pg*hr/ml 내지 약 613pg*hr/ml의 에스트론 설페이트의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}); 및 2) 약 3598pg*hr/ml 내지 약 5291pg*hr/ml의 에스트론 설페이트의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공한다.

[0021] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 좌제는 약 10 μ g의 에스트라디올을 포함하고, 환자에 대한 좌제의 투여

는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 12pg*hr/ml 내지 약 18pg*hr/ml의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}); 및 2) 약 42pg*hr/ml 내지 약 63pg*hr/ml의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 좌제는 약 1시간 내지 약 3시간의 에스트라디올의 피크 혈장 농도에 대한 보정된 기하 평균 시간(T_{max})을 추가로 제공한다.

[0022] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 좌제는 약 10 μ g의 에스트라디올을 포함하고, 환자에 대한 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 4pg*hr/ml 내지 약 7pg*hr/ml의 에스트론의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}); 및 2) 약 20pg*hr/ml 내지 약 31pg*hr/ml의 에스트론의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 좌제는 약 4시간 내지 약 8시간의 에스트론의 피크 혈장 농도에 대한 보정된 기하 평균 시간(T_{max})을 추가로 제공한다.

[0023] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 좌제는 약 10 μ g의 에스트라디올을 포함하고, 환자에 대한 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 10pg*hr/ml 내지 약 16pg*hr/ml의 에스트론 셀페이트의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}); 및 2) 약 56pg*hr/ml 내지 약 84pg*hr/ml의 에스트론 셀페이트의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 좌제는 약 4시간 내지 약 7시간의 에스트론 셀페이트의 피크 혈장 농도에 대한 보정된 기하 평균 시간(T_{max})을 추가로 제공한다.

[0024] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 좌제는 약 4 μ g의 에스트라디올을 포함하고, 환자에 대한 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 4pg*hr/ml 내지 약 8pg*hr/ml의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}); 및 2) 약 16pg*hr/ml 내지 약 26pg*hr/ml의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 좌제는 약 0.25시간 내지 약 2시간의 에스트라디올의 피크 혈장 농도에 대한 보정된 기하 평균 시간(T_{max})을 추가로 제공한다.

[0025] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 좌제는 약 4 μ g의 에스트라디올을 포함하고, 환자에 대한 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 1pg*hr/ml 내지 약 3pg*hr/ml의 에스트론의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}); 및 2) 약 8pg*hr/ml 내지 약 13pg*hr/ml의 에스트론의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 좌제는 약 1시간 내지 약 4시간의 에스트론의 피크 혈장 농도에 대한 보정된 기하 평균 시간(T_{max})을 추가로 제공한다.

[0026] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 좌제는 약 4 μ g의 에스트라디올을 포함하고, 환자에 대한 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 4pg*hr/ml 내지 약 7pg*hr/ml의 에스트론 셀페이트의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}); 및 2) 약 22pg*hr/ml 내지 약 34pg*hr/ml의 에스트론 셀페이트의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 좌제는 약 1시간 내지 약 3시간의 에스트론 셀페이트의 피크 혈장 농도에 대한 보정된 기하 평균 시간(T_{max})을 추가로 제공한다.

[0027] 약 1 μ g 내지 약 25 μ g의 에스트라디올을 포함하는 좌제가 본 명세서에 또한 제공되고, 환자에 대한 좌제의 투여는 약 30pg*hr/ml 미만인 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 제공한다. 예를 들어, 환자에 대한 좌제의 투여는 약 18pg*hr/ml 미만인 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 제공한다.

[0028] 몇몇 실시형태에서, 약 1 μ g 내지 약 25 μ g의 에스트라디올을 포함하는 좌제가 제공되고, 환자에 대한 좌제의 투여는 약 112pg*hr/ml 미만인 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공한다. 예를 들어, 환자에 대한 좌제의 투여는 약 63pg*hr/ml 미만인 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공한다.

[0029] 몇몇 실시형태에서, 약 1 μ g 내지 약 25 μ g의 에스트라디올을 포함하는 좌제가 제공되고, 환자에 대한 좌제의 투여는 약 14pg*hr/ml 미만인 에스트론의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 제공한다. 예를 들어, 환자에 대한 좌제의 투여는 약 7pg*hr/ml 미만인 에스트론의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 제공한다.

[0030] 몇몇 실시형태에서, 약 1 μ g 내지 약 25 μ g의 에스트라디올을 포함하는 좌제가 제공되고, 환자에 대한 좌제의 투

여는 약 65pg*hr/ml 미만인 에스트론의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC)₀₋₂₄를 제공한다. 예를 들어, 환자에 대한 좌제의 투여는 약 31pg*hr/ml 미만인 에스트론의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC)₀₋₂₄를 제공한다.

[0031] 몇몇 실시형태에서, 약 1 μ g 내지 약 25 μ g의 에스트라디올을 포함하는 좌제가 제공되고, 환자에 대한 좌제의 투여는 약 613pg*hr/ml 미만인 에스트론 설레이트의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 제공한다. 예를 들어, 환자에 대한 좌제의 투여는 약 16pg*hr/ml 미만인 에스트론 설레이트의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도 (C_{max})를 제공한다.

[0032] 몇몇 실시형태에서, 약 1 μ g 내지 약 25 μ g의 에스트라디올을 포함하는 좌제가 제공되고, 환자에 대한 좌제의 투여는 약 5291pg*hr/ml 미만인 에스트론 설레이트의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC)₀₋₂₄를 제공한다. 예를 들어, 환자에 대한 좌제의 투여는 약 84pg*hr/ml 미만인 에스트론 설레이트의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC)₀₋₂₄를 제공한다.

[0033] 약 1 μ g 내지 약 25 μ g의 에스트라디올을 포함하는 좌제가 본 명세서에 추가로 제공되고, 환자의 질의 근위 영역에 대한 좌제의 투여는 질의 근위 영역에서 24시간에 걸쳐 치료학적 유효 농도의 에스트라디올을 제공한다.

[0034] 본 개시내용은 또한 에스트로겐 결핍 상태를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 명세서에 제공된 바와 같은 좌제를 이를 요하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 외음-질 위축을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 본 명세서에 제공된 바와 같은 좌제를 이를 요하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0035] 본 명세서에 제공된 방법의 몇몇 실시형태에서, 치료는 질 건조증, 성교통, 질 또는 외음부 자극, 질 또는 외음부 따끔거림, 질 또는 외음부 가려움증, 배뇨곤란 및 성 활동과 연관된 질 출혈로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 것을 포함한다.

[0036] 본 명세서에 제공된 방법의 몇몇 실시형태에서, 치료는 환자의 질 pH를 감소시키는 것을 포함한다. 예를 들어, 치료는 환자의 질 pH를 약 5.0 미만의 pH로 감소시키는 것을 포함한다.

[0037] 본 명세서에 제공된 방법의 몇몇 실시형태에서, 치료는 환자의 세포 조성의 변화를 포함한다. 예를 들어, 세포 조성의 변화는 방기저 질 세포의 수의 감소 또는 표피상 질 세포의 수의 증가를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 환자에서의 방기저 질 세포의 수는 적어도 약 35%(예를 들어, 적어도 약 50%) 감소한다. 몇몇 실시형태에서, 표피상 질 세포의 수는 적어도 약 5%(예를 들어, 적어도 약 35%) 증가한다.

[0038] 좌제의 투여 후 질 분비물을 감소시키는 방법이 본 명세서에 추가로 제공되고, 상기 방법은 이를 요하는 환자에게 본 명세서에 제공된 좌제를 투여하는 단계를 포함하고, 좌제의 투여 후의 질 분비물은 기준 약물의 투여 후의 질 분비물과 비교된다.

[0039] 여성 성기능의 치료를 요하는 여성 대상체에서 여성 성기능을 치료하는 방법이 본 명세서에 또한 제공된다. 상기 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 질 좌제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 (a) 치료학적 유효량의 에스트라디올; 카프릴/카푸르 트라이글리세라이드; PEG-6 팔미토스테아레이트 및 에틸렌 글라이콜 팔미토스테아레이트를 포함하는 비이온성 계면활성제를 포함하는 약제학적 조성물; 및 (b) 연질 젤라틴 캡슐을 포함하는 질 좌제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고; 질 좌제는 약 1마이크로그램 내지 약 25마이크로그램의 에스트라디올을 포함하고; 에스트라디올은 질 좌제 내의 유일한 활성 호르몬이다. 몇몇 실시형태에서, 질 좌제는 가용화제 내에 친수성 겔 형성 생체접착제(bioadhesive agent)를 포함하지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 여성 성기능을 치료하는 것은 대상체의 성욕, 홍분, 유행작용, 만족, 및/또는 오르가즘을 증가시키는 것을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0040] 본 개시내용의 상기 언급된 특징 및 목적은 동일한 참조 번호가 동일한 부재를 나타내는 동반된 도면과 함께 취해져 하기 설명을 참조하여 더 명확해질 것이고, 도면에서,

도 1은 본 발명의 다양한 실시형태에 따른 공정을 예시하는 흐름 다이어그램이다.

도 2는 본 발명의 다양한 실시형태에 따른 좌제를 예시한다.

도 3은 시간에 대한 평균 혈장 에스트라디올 - 기준치 조정된 농도의 선형 선도(n = 34)이다.

도 4는 시간에 대한 평균 혈장 에스트라디올 - 기준치 조정된 농도의 반로그 선도($n = 34$)이다.

도 5는 시간에 대한 평균 혈장 에스트론 - 기준치 조정된 농도의 선형 선도($n = 33$)이다.

도 6은 시간에 대한 평균 혈장 에스트론 - 기준치 조정된 농도의 반로그 선도($n = 33$)이다.

도 7은 시간에 대한 평균 혈장 에스트론 설페이트 - 기준치 조정된 농도의 선형 선도($n = 24$)이다.

도 8은 시간에 대한 평균 혈장 에스트론 설페이트 - 기준치 조정된 농도의 반로그 선도($n = 24$)이다.

도 9는 연구 도식 다이어그램이다.

도 10은 위약과 비교된 12주에 표피상 세포의 백분율 변화를 보여준다.

도 11은 위약과 비교된 2주, 6주, 8주 및 12주에 표피상 세포의 백분율 변화를 보여준다.

도 12는 위약과 비교된 각각 2주, 6주, 8주 및 12주 동안 용량마다 표피상 세포의 백분율 변화를 보여준다.

도 13은 위약과 비교된 12주에 방기저 세포의 백분율 변화를 보여준다.

도 14는 위약과 비교된 2주, 6주, 8주 및 12주에 방기저 세포의 백분율 변화를 보여준다.

도 15는 위약과 비교된 각각 2주, 6주, 8주 및 12주 동안 용량마다 방기저 세포의 백분율 변화를 보여준다.

도 16은 위약과 비교된 12주에 pH의 백분율 변화를 보여준다.

도 17은 위약과 비교된 2주, 6주, 8주 및 12주에 pH의 백분율 변화를 보여준다.

도 18은 위약과 비교된 각각 2주, 6주, 8주 및 12주 동안 용량마다 pH의 백분율 변화를 보여준다.

도 19a는 변형된 치료 의향(modified intent to treat: MITT) 집단에서의 기준치로부터 12주로의 질 색상의 시각 평가의 변화를 보여준다.

도 19b는 변형된 치료 의향(MITT) 집단에서의 기준치로부터 12주로의 질 상피 통합성의 시각 평가의 변화를 보여준다.

도 19c는 변형된 치료 의향(MITT) 집단에서의 기준치로부터 12주로의 질 상피 두께의 시각 평가의 변화를 보여준다.

도 19d는 변형된 치료 의향(MITT) 집단에서의 기준치로부터 12주로의 질 분비의 시각 평가의 변화를 보여준다.

도 20a는 치료 의향(ITT) 집단에서의 12주에 4개의 시각 평가 및 성교통의 전체 합 사이의 상관관계를 보여준다.

도 20b는 치료 의향(ITT) 집단에서의 12주에 4개의 시각 평가 및 질 건조증의 전체 합 사이의 상관관계를 보여준다.

도 21은 4개의 치료 아암에 대한 1일(사각형) 및 12주(다이아몬드)에 평가된 기준치 조정된 에스트라디올 혈청 농도(pg/mL)를 보여준다.

도 22는 4개의 치료 아암에 대한 14일(사각형) 및 12주(다이아몬드)에 평가된 기준치 조정된 에스트라디올 혈청 농도(pg/mL)를 보여준다.

도 23은, 에스트라디올 제제의 투여 후 보행 기간 이후의 대상체에서 측정된 혈장 수치와 비교된, 에스트라디올 제제의 투여 후 앙와 기간 이후의 대상체에서 측정된 에스트라디올 혈장 수치를 보여준다.

도 24는 12주에 전체 FSFI 점수의 기준치로부터의 평균 변화를 보여준다.

도 25a는 기준치로부터 12주로의 개별 FSFI 윤활작용 점수의 평균 변화를 보여준다.

도 25b는 기준치로부터 12주로의 개별 FSFI 홍분 점수의 평균 변화를 보여준다.

도 25c는 기준치로부터 12주로의 개별 FSFI 만족 점수의 평균 변화를 보여준다.

도 25d는 기준치로부터 12주로의 개별 FSFI 성욕 점수의 평균 변화를 보여준다.

도 25e는 기준치로부터 12주로의 개별 FSFI 오르가즘 점수의 평균 변화를 보여준다.

도 26a는 손가락 사이에 더 넓은 말단이 보유한 에스트라디올 연질겔 캡슐을 보여준다.

도 26b는 기댄 위치에서의 에스트라디올 연질겔 캡슐의 삽입을 보여준다. 연질겔은 더 작은 엔드업에 의해 질의 하부 $\frac{1}{3}$ 에 삽입된다.

도 26c는 서있는 위치에서의 에스트라디올 연질겔 캡슐의 삽입을 보여준다. 연질겔은 더 작은 엔드업에 의해 질의 하부 $\frac{1}{3}$ 에 삽입된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041]

본 개시내용의 실시형태의 하기 상세한 설명에서, 동일한 참조번호가 유사한 부재를 나타내는 첨부된 도면을 참조하고, 여기서 예시에 의해 본 개시내용이 실행될 수 있는 구체적인 실시형태가 표시된다. 이 실시형태는 당해 분야의 숙련자가 본 개시내용을 실행하기에 충분히 상세히 기재되어 있고, 다른 실시형태가 이용될 수 있고, 본 개시내용의 범위로부터 벗어나지 않으면서 다른 변경이 이루어질 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 하기 상세한 설명은 제한 의미로 취해져서는 안 되고, 본 개시내용의 범위는 첨부된 청구항에 의해서만 정의된다. 본 개시내용에 사용된 바와 같은 용어 "또는"은 논리합(즉, 및/또는)으로 정의되는 것으로 이해되어야 하고, 용어 "어느 하나", "하지 않은 한", "대안적으로" 및 유사한 효과의 단어과 같이 달리 명확시 표시되지 않은 한 배타적 선언판단을 나타내지 않아야 한다.

[0042]

I. 정의

[0043]

본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "활성 약학 성분"("API")은 약물 제품을 제제화하는 데 사용된 활성 화합물(들)을 의미한다.

[0044]

본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "동시투여된"은 2개 이상의 약물 제품이 동일한 또는 상이한 날짜에 동시에 또는 순차적으로 투여된다는 것을 의미한다.

[0045]

본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "약물 제품"은 적어도 하나의 부형제와 조합되고 단위 제형에서 제공된 적어도 하나의 활성 약학 성분을 의미한다.

[0046]

용어 "곡선 하 면적"("AUC")은 활성 약학 성분의 용량의 투여 후 시간에 걸친 활성 약학 성분(예를 들어, 에스트라디올 또는 프로게스테론) 또는 활성 약학 성분의 대사물질의 혈액 농도의 변화에 의해 정의된 곡선 하 면적을 의미한다. " $AUC_{0-\infty}$ "는 용량의 투여 후 무한대로 외삽된 농도-시간 곡선 하 면적이다. " AUC_{0-t} "는 용량의 투여 후 0시간으로부터 t시간으로의 농도-시간 곡선 하 면적이고, 여기서 t는 측정 가능한 농도에 의한 마지막 시점이다.

[0047]

용어 " C_{max} "는 시간에 걸친 활성 약학 성분(예를 들어, 프로게스테론 또는 에스트라디올), 또는 활성 약학 성분의 대사물질의 혈액 농도의 변화를 나타내는 곡선에 도시된 혈액 농도의 최대 값을 의미한다.

[0048]

용어 " T_{max} "는 혈액 농도 활성 약학 성분(예를 들어, 에스트라디올 또는 프로게스테론), 또는 활성 약학 성분의 대사물질이 최대 값에 도달하는 데 걸리는 시간을 의미한다.

[0049]

21 C.F.R. § 320.1(a)에 정의된 의미를 갖는, 용어 "생체이용률"은 API 또는 활성 성분 또는 활성 모이어티가 약물 제품으로부터 흡수되고 작용 부위에서 이용 가능하게 되는 속도 및 정도를 의미한다. 예를 들어, 생체이용률은 시간의 함수로서 혈액(혈청 또는 혈장) 중의 API의 양으로서 측정될 수 있다. 약물동태학적(PK) 매개변수, 예컨대 AUC, C_{max} 또는 T_{max} 는 생체이용률을 측정하고 평가하도록 사용될 수 있다. 혈류로 흡수되도록 의도되지 않은 약물 제품에 대해, 생체이용률은 API 또는 활성 성분 또는 활성 모이어티가 작용 부위에서 이용 가능해지는 속도 및 정도를 반영하도록 의도되는 측정에 의해 평가될 수 있다.

[0050]

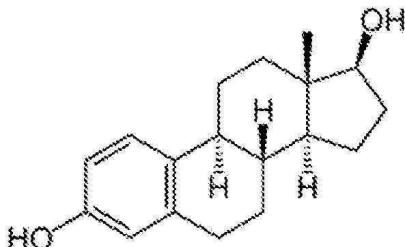
21 C.F.R. § 320.1(e)에 정의된 의미를 갖는, 용어 "생물학적 등가성"은 약제학적 등가물 또는 약제학적 대체물 내의 API 또는 활성 성분 또는 활성 모이어티가 적절하게 설계된 연구에서 유사한 조건 하에 동일한 몰 용량에서 투여될 때 약물 작용 부위에서 이용 가능하게 되는 속도 및 정도의 유의미한 차이의 부재를 의미한다. (예를 들어, 소정의 서방 제형에서) 속도의 의도적인 차이가 있는 경우, 소정의 약제학적 등가물 또는 대체물은, 각각의 제품으로부터의 활성 성분 또는 모이어티가 약물 작용 부위에서 이용 가능하게 되는 정도의 유의미한 차이가 없는 경우, 생물학적 등가성이 것으로 생각될 수 있다. 이것은 활성 성분 또는 모이어티가 약물 작용 부위에서 이용 가능하게 되는 속도의 차이가 의도적이고 제안된 라벨링에 반영되는 경우에만 적용되고, 만성 사용에서 효과적인 신체 약물 농도의 획득에 필수적이 아니고, 약물에 대해 의학적으로 무의미한 것으로 생각된다. 실

제로, 2개의 제품은 AUC, C_{max} , 또는 임의로 T_{max} 의 90% 신뢰도 간격이 80.00% 내지 125.00% 내인 경우 생물학적 등가성인 것으로 생각된다.

[0051] 본 명세서에 개시된 호르몬과 함께 사용되는, 용어 "생물학적 동등성", "신체 동등성" 또는 "천연"은 인간 신체에서 자연적으로 또는 내인성으로 발생하는 것의 화학 구조 및 효과와 일치하는 호르몬을 의미한다. 예시적인 천연 에스트로겐은 에스트라디올이다.

[0052] 용어 "생물학적 동등성 호르몬" 또는 "신체 동등성 호르몬"은 인간 신체에서 자연적으로 또는 내인성으로 발견되는 호르몬(예를 들어, 에스트라디올 및 프로게스테론)과 구조적으로 동일한 활성 약학 성분을 의미한다.

[0053] 용어 "에스트라디올"은 (17β) -에스트라-1,3,5(10)-트라이엔-3,17-다이올을 의미한다. 에스트라디올은 17β -에스트라디올, 에스트라디올 또는 E2라 또한 상호 호환되어 불리고, 인간 신체에서 내인성으로 발견된다. 본 명세서에 사용된 바대로, 에스트라디올은 하기 구조를 갖는 인간 신체에서 발견되는 에스트라디올의 생물학적 동등성 또는 신체 동등성 형태를 의미한다:

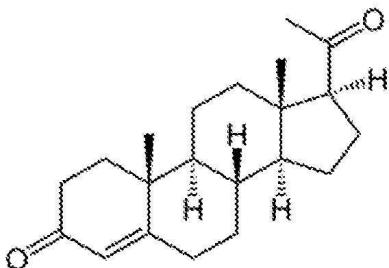


[0054]

[0055] 에스트라디올은 무수 또는 반수화물 형태로 제공된다. 본 개시내용의 목적을 위해, 무수 형태 또는 반수화물 형태는 널리 공지되고 이해되는 기법에 따라 물의 비율을 차지함으로써 또는 물의 결여에 의해 다른 것에 대해 치환될 수 있다.

[0056] 용어 "가용화된 에스트라디올"은 에스트라디올 또는 이의 일부가 가용화제(들) 또는 본 명세서에 개시된 제제 중에 가용화되거나 용해된다는 것을 의미한다. 가용화된 에스트라디올은 약 80% 가용화되거나, 약 85% 가용화되거나, 약 90% 가용화되거나, 약 95% 가용화되거나, 약 96% 가용화되거나, 약 97% 가용화되거나, 약 98% 가용화되거나, 약 99% 가용화되거나, 약 100% 가용화된 에스트라디올을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 에스트라디올은 가용화제 중에 가용화되거나 용해되는 모든 또는 실질적으로 모든 에스트라디올에 의해 "완전 가용화"된다. 완전 가용화된 에스트라디올을 약 97% 가용화되거나, 약 98% 가용화되거나, 약 99% 가용화되거나, 약 100% 가용화된 에스트라디올을 포함할 수 있다. 용해도는 질량 분획(증량%라고도 칭해지는 w/w(%))으로 표시될 수 있다.

[0057] 용어 "프로게스테론"은 프레그-4-엔-3,20-다이온을 의미한다. 프로게스테론은 P4라 또한 상호 호환되어 불리고, 인간 신체에서 내인성으로 발견된다. 본 명세서에 사용된 바대로, 프로게스테론은 하기 구조를 갖는 인간 신체에서 발견되는 프로게스테론의 생물학적 동등성 또는 신체 동등성 형태를 의미한다:



[0058]

[0059] 용어 "가용화된 프로게스테론"은 프로게스테론 또는 이의 일부가 가용화제(들) 또는 본 명세서에 개시된 제제 중에 가용화되거나 용해된다는 것을 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 프로게스테론은 가용화제 중에 가용화되거나 용해되는 프로게스테론의 일부 및 가용화제 중에 혼탁되는 프로게스테론의 일부에 의해 "부분적으로 가용화"된다. 부분적으로 가용화된 프로게스테론은 약 1% 가용화되거나, 약 5% 가용화되거나, 약 10% 가용화되거나, 약 15% 가용화되거나, 약 20% 가용화되거나, 약 30% 가용화되거나, 약 40% 가용화되거나, 약 50% 가용화되거나, 약 60% 가용화되거나, 약 70% 가용화되거나, 약 80% 가용화되거나, 약 85% 가용화되거나, 약 90% 가용화되거나, 약

95% 가용화된 프로게스테론을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 프로게스테론은 가용화제 중에 가용화되거나 용해되는 모든 또는 실질적으로 모든 프로게스테론에 의해 "완전 가용화"된다. 완전 가용화된 프로게스테론은 약 97% 가용화되거나, 약 98% 가용화되거나, 약 99% 가용화되거나, 약 100% 가용화된 프로게스테론을 포함할 수 있다. 용해도는 질량 분획(중량%라고도 칭해지는 w/w(%))으로 표시될 수 있다.

[0060] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "미분화 프로게스테론" 및 "미분화 에스트라디올"은 약 15마이크론 미만의 X50 입자 크기 값을 갖는 또는 약 25마이크론 미만의 X90 입자 크기 값을 갖는 미분화 프로게스테론 및 미분화 에스트라디올을 포함한다. 용어 "X50"은 샘플 내에 입자의 절반이 주어진 숫자보다 직경이 더 작다는 것을 의미 한다. 예를 들어, 5마이크론의 X50을 갖는 미분화 프로게스테론은 입자의 절반이 미분화 프로게스테론의 주어진 샘플에 대해 5마이크론 미만의 직경을 갖는다는 것을 의미한다. 유사하게, 용어 "X90"은 샘플에서의 구십 퍼센트(90%)의 입자가 주어진 숫자보다 직경이 더 작다는 것을 의미한다.

[0061] 용어 "글라이세라이드"는 지방산의 아실 라디칼을 갖는 글라이세롤의 에스터(1,2,3-프로판트라이올)이고, 아실 글라이세롤로도 공지되어 있다. 글라이세롤 분자의 오직 하나의 위치가 지방산에 의해 에스터화되는 경우, "모노글라이세라이드" 또는 "모노아실글라이세롤"이 생성되고, 2개의 위치가 에스터화되는 경우, "다이글라이세라이드" 또는 "다이아실글라이세롤"이 생성되고, 글라이세롤의 모든 3개의 위치가 지방산에 의해 에스터화되는 경우, "트라이글리세라이드" 또는 "트라이아실글라이세롤"이 생성된다. 모든 에스터화된 위치가 동일한 지방산을 함유하는 경우 글라이세라이드은 "단순한" 한편, 에스터화된 위치가 상이한 지방산을 함유하는 경우 글라이세라이드는 "혼합"된다. 글라이세롤 골격의 탄소는 sn-1, sn-2 및 sn-3이라 지칭되고, sn-2는 중간 탄소이고, sn-1 및 sn-3은 글라이세롤 골격의 말단 탄소이다.

[0062] 용어 "가용화제"는 활성 약학 성분(예를 들어, 에스트라디올 또는 프로게스테론)을 가용화시키는 물질 또는 물질의 조합을 의미한다. 예를 들어, 제한 없이, 적합한 가용화제는 중간 사슬 오일, 및 활성 약학 성분을 바람직한 정도로 가용화시키거나 용해시키는 다른 용매 및 공용매를 포함한다. 본 명세서에 개시된 제제에서 사용하기에 적합한 가용화제는 약제학적 등급 가용화제(예를 들어, 약제학적 등급 중간 사슬 오일)이다. 당해 분야의 속련자에 의해 다른 부형제 또는 성분이 가용화제 또는 생성된 제제의 특성 또는 성능을 증대시키기 위해 가용화제에 첨가되거나 이것과 혼합될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 이러한 부형제의 예는 계면활성제, 유화제, 증점제, 착색제, 향료 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 몇몇 실시형태에서, 가용화제는 중간 사슬 오일이고, 몇몇 다른 실시형태에서, 중간 사슬 오일은 공용매(들) 또는 다른 부형제(들)와 조합된다.

[0063] 용어 "중간 사슬"은 지방산 함유 분자의 지방족 사슬 길이를 기재하도록 사용된다. "중간 사슬"은 구체적으로 지방산 지방족 꼬리를 함유하는 지방산, 지방산 에스터 또는 지방산 유도체, 또는 6(C6) 내지 14(C14) 탄소 원자, 8(C8) 내지 12(C12) 탄소 원자, 또는 8(C8) 내지 10(C10) 탄소 원자를 함유하는 탄소 사슬을 의미한다.

[0064] 용어 "중간 사슬 지방산" 및 "중간 사슬 지방산 유도체"는 6개 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 지방족 꼬리(즉, 탄소 사슬)를 갖는 지방산 또는 지방산 유도체를 기재하도록 사용된다. 지방산은 카복실산 작용기에 부착된 비분지 또는 분지 지방족 꼬리로 이루어진다. 지방산 유도체는, 제한 없이, 지방산으로부터 유래한 성분을 포함하는 모노-, 다이- 및 트라이글리세라이드를 포함하는, 예를 들어 지방산 에스터 및 지방산 함유 분자를 포함한다. 지방산 유도체는 또한 에틸렌 또는 프로필렌 글라이콜의 지방산 에스터를 포함한다. 지방족 꼬리는 포화 또는 불포화일 수 있다(즉, 탄소 원자 사이에 하나 이상의 이중 결합을 가짐). 몇몇 실시형태에서, 지방족 꼬리는 포화이다(즉, 탄소 원자 사이에 이중 결합 무). 중간 사슬 지방산 또는 중간 사슬 지방산 유도체는, C6-C14, C6-C12, C8-C14, C8-C12, C6-C10, C8-C10, 또는 기타인 것을 포함하는, 6개 내지 14개의 탄소를 갖는 지방족 꼬리를 갖는 것을 포함한다. 중간 사슬 지방산의 예는, 제한 없이, 카프로산, 카프릴산, 카프르산, 라우르산, 미리스트산, 및 이들의 유도체를 포함한다.

[0065] 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "오일"은 본 명세서에 기재된 바와 같은 미분화 프로게스테론 또는 미분화 에스트라디올을 포함하는, 출발 재료 또는 이의 전구체를 포함하는, 생물학적 동등성 프로게스테론 또는 에스트라디올을 혼탁시키거나 가용화시킬 수 있는, 구체적으로 땅콩유를 배제한, 임의의 약제학적으로 허용 가능한 오일, 특히 중간 사슬 오일을 의미한다.

[0066] 용어 "중간 사슬 오일"은 오일의 지방산 분획의 조성이 실질적으로 중간 사슬(즉, C6 내지 C14) 지방산인 오일을 의미하고, 즉 오일 중의 지방산의 조성 프로필은 실질적으로 중간 사슬이다. 본 명세서에 사용된 바와 같은, "실질적으로"는 오일의 지방산 분획의 20% 내지 100%(상한 및 하한 포함)가 중간 사슬 지방산, 즉 6개 내지 14개의 탄소를 갖는 지방족 꼬리(즉, 탄소 사슬)를 갖는 지방산으로 이루어진다는 것을 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 오일의 지방산 분획의 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약

70%, 약 75%, 약 85%, 약 90% 또는 약 95%는 중간 사슬 지방산으로 이루어진다. 본 명세서에 사용된 바와 같은, "주로"는 오일의 지방산 분획의 50% 이상이 중간 사슬 지방산, 즉 6개 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 지방족 탄소 사슬을 갖는 지방산으로 이루어진다는 것을 의미한다. 당해 분야의 숙련자는 용어 오일의 "알킬 함량" 또는 "알킬 분포"는 소정의 오일 또는 가용화제를 규명하는 데 있어서 용어 오일의 "지방산 분획" 대신에 사용될 수 있다는 것을 용이하게 이해할 것이고, 이 용어는 본 명세서에서 상호 호환되어 사용된다. 그러므로, 본 명세서에 개시된 제제에서 사용하기에 적합한 중간 사슬 오일은 오일의 지방산 분획이 실질적으로 중간 사슬 지방산인 중간 사슬 오일, 또는 오일의 알킬 함량 또는 알킬 분포가 실질적으로 중간 사슬 알킬(C6-C12 알킬)인 중간 사슬 오일을 포함한다. 본 명세서에 개시된 제제에서 사용하기에 적합한 중간 사슬 오일이 약제학적 등급(예를 들어, 약제학적 등급 중간 사슬 오일)인 것으로 당해 분야의 숙련자에 의해 이해될 것이다. 중간 사슬 오일의 예는, 예를 들어, 제한 없이, 중간 사슬 지방산, 글라이세롤의 중간 사슬 지방산 에스터(예를 들어, 예를 들어 모노-, 다이- 및 트라이글리세라이드), 프로필렌 글라이콜의 중간 사슬 지방산 에스터, 폴리에틸렌 글라이콜의 중간 사슬 지방산 유도체, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0067]

용어 "ECN" 또는 "등가 탄소수"는 오일의 지방산 사슬에서의 탄소 원자의 수의 합계를 의미하고, 예를 들어 중간 사슬 오일 또는 장쇄 오일로서 오일을 규명하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 16개의 탄소 원자의 3개의 지방산 사슬을 함유하는 단순한 트라이글리세라이드인 트라이팔미틴(트라이팔미트산 글라이세롤)은 $3 \times 16 = 48$ 의 ECN을 갖는다. 반대로, ECN = 40인 트라이글리세라이드는 8개, 16개 및 16개; 10개, 14개 및 16개; 8개, 14개 및 18개; 등의 "혼합" 지방산 사슬 길이를 가질 수 있다. 천연 오일은 특정한 지방산과 관련하여 혼히 "혼합"되지만, 동일한 글라이세롤 골격에서 장쇄 지방산 및 중간 사슬 지방산 둘 다를 함유하지 않은 경향이 있다. 따라서, 21 내지 42의 ECN인 트라이글리세라이드는 통상적으로 중간 사슬 지방산을 주로 함유하는 한편, 43 초과의 ECN인 트라이글리세라이드는 통상적으로 장쇄 지방산을 주로 함유한다. 예를 들어, USP에서 옥수수유 트라이글리세라이드의 ECN은 51 내지 54의 범위일 것이다. 12 내지 28의 ECN인 중간 사슬 다이글라이세라이드는 대개 중간 사슬 지방 사슬을 주로 함유하는 한편, 32 이상의 ECN인 다이글라이세라이드는 통상적으로 장쇄 지방산 꼬리를 주로 함유할 것이다. 모노글라이세라이드는 유일한 지방산 사슬의 사슬 길이와 일치하는 ECN을 가질 것이다. 따라서, 6 내지 14의 범위의 ECN인 모노글라이세라이드는 중간 사슬 지방산을 주로 함유하고, 16 이상의 ECN인 모노글라이세라이드는 장쇄 지방산을 주로 함유할 것이다.

[0068]

중간 사슬 트라이글리세라이드 오일의 평균 ECN은 통상적으로 21 내지 42이다. 예를 들어, 미국 약전(USP)에 기재된 바대로, 중간 사슬 트라이글리세라이드는 하기 표에 기재된 예시적인 오일로서 하기 조성을 가지고, $3 * [(6 * 0.02) + (8 * 0.70) + (10 * 0.25) + (12 * 0.02) + (14 * 0.01)] = 25.8$ 의 평균 ECN을 가질 것이다:

지방산 꼬리 길이	오일의 %	예시적인 오일
6	≤ 2.0	2.0
8	50.0 내지 80.0	70.0
10	20.0 내지 50.0	25.0
12	≤ 3.0	2.0
14	≤ 1.0	1.0

[0069]

예시적인 중간 사슬 트라이글리세라이드 오일의 ECN은 또한 (USP에 기재된 범위에 따라) 24.9 내지 27.0의 범위로 표시될 수 있다. 혼합 모노-, 다이- 및 트라이글리세라이드, 또는 단일 및 이중 지방산 글라이콜을 갖는 오일에 대해, 전체 오일의 ECN은 각각의 개별 성분(예를 들어, C8 모노글라이세라이드, C8 다이글라이세라이드, C10 모노글라이세라이드 및 C10 모노글라이세라이드)의 ECN을 계산하고, 각각의 성분에 대해 모노글라이세라이드로 정규화된 ECN에 의해 곱한 성분의 상대 백분율의 합을 취함으로써 결정될 수 있다. 예를 들어, 하기 표에 기재된 C8 및 C10 모노- 및 다이글라이세라이드를 갖는 오일은 8.3의 ECN을 갖고, 따라서 중간 사슬 오일이다.

지방산 사슬 길이	오일의 %	오일의 %로서의 ECN (사슬 길이) x (오일에서의 %)	모노글라이세라이드로 정규화된 오일의 %로서의 ECN
C8 모노글라이세라이드	47	$8 \times 0.47 = 3.76$	3.76
C10 모노글라이세라이드	8	$10 \times 0.08 = 0.8$	0.8
C8 다이글라이세라이드	38	$2 \times (8 \times 0.38) = 6.08$	$6.08 / 2 = 3.04$
C10 다이글라이세라이드	7	$2 \times (10 \times 0.07) = 1.4$	$1.4 / 2 = 0.7$
오일 ECN(모노글라이세라이드로 정규화됨)			8.3

[0071]

다르게 표시된 것처럼, ECN은 오일 내의 이의 상대 백분율을 곱한 조성을 중의 각각의 사슬 길이로서 계산될 수

있다: $(8 * .85) + (10 * .15) = 8.3.$

- [0073] 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "부형제"는 비-API 성분, 예컨대 가용화제, 항산화제, 오일, 윤활제 및 약제학적 생성물을 제제화하는 데 사용되는 기타를 의미한다.
- [0074] 용어 "환자" 또는 "대상체"는 약제학적 조성물이 투여되는 개인을 의미한다.
- [0075] 용어 "약제학적 조성물"은 적어도 가용화제 및 에스트라디올을 포함하는 약제학적 조성물을 의미한다. 본 명세서에 사용된 바대로, 약제학적 조성물은 예를 들어 좌제(즉, 질 좌제)를 통해 전달되거나, 질로 흡수된다.
- [0076] 용어 "프로게스틴"은 프로게스테론과 유사한 약리학적 특성을 갖는 임의의 천연 또는 인공 물질을 의미한다.
- [0077] 용어 "치료한다", "치료하는" 및 "치료"는 임의의 객관적인 또는 주관적인 매개변수를 포함하는 손상, 질환 또는 병태의 치료 또는 경감의 성공의 임의의 표시, 예컨대 완화; 관해; 증상의 감소, 또는 손상, 질환 또는 병태가 환자에 더 관용적이게 하는 것; 퇴화 또는 감퇴의 속도의 느려짐; 또는 환자의 신체적 또는 정신적 웰빙의 개선을 의미한다. 증상의 치료 또는 경감은 신체 검사, 신경정신병학적 검사 또는 정신의학적 평가의 결과를 포함하는 객관적인 또는 주관적인 매개변수에 기초할 수 있다.
- [0078] 용어 "위축성 질염", "외음-질 위축", "질 위축" 및 "VVA"는 본 명세서에서 상호 호환되어 사용된다. VVA의 분자 형태학은 의학 분야에 널리 공지되어 있다.
- [0079] 본 명세서에 사용된 바와 같은, "성 기능이상"은 임의의 하나 이상의 단계 동안 어려움의 하나 이상의 증상을 갖는 병태를 의미한다. 기능이상은 개인이 성 활동을 즐기는 것을 막을 수 있다. 성기능의 증상의 비제한적인 예는 성욕 감소, 성적 즐거움의 감소, 성적 홍분 및 격양의 감소, 생식기 성 접촉의 회피 및 이에 대한 혐오감, 홍분에 이르거나 이를 유지할 수 없음, 및 오르가즘의 지속적 또는 재발성 지연, 또는 이의 부재를 포함한다. 성기능은 평생(전혀 효과적인 행동 없음) 또는 (정상 기능의 기간 후) 후천적; 일반적 또는 소정의 상황 또는 소정의 파트너에 제한적; 및 전체 또는 부분일 수 있다.
- [0080] 본 명세서에 사용된 바와 같은, "성욕"은, 개인에 의해 인지되는 바대로, 성 활동에 관여하기를 바라는 빈도 및 /또는 성 활동에 관여하는 빈도를 의미한다. 성욕은, 개인에 의해 인지되는 바대로, 성적 자족 및/또는 성에 관한 생각 및 공상의 기쁨 또는 즐거움의 정도를 갖는, 성적 생각의 빈도, 영화, 책, 음악의 기쁨의 정도 등을 포함하는, 예를 들어 하나 이상의 인지 활동으로 표시될 수 있다.
- [0081] 본 명세서에 사용된 바와 같은, "성적 홍분"은, 개인에 의해 인지되는 바대로, 성적으로 홍분되는 빈도, 얼마나 쉽게 성적 홍분이 생기는지 및/또는 홍분이 유지되는지를 의미한다. 정신적으로, 홍분은 성 활동의 욕망 및 성 활동과 관련된 격양의 증가와 같은 인자를 포함할 수 있다. 생리학적으로, 홍분은 음핵 충혈을 야기하는 생식기로의 혈류의 증가 및 질 윤활작용을 포함할 수 있다.
- [0082] 본 명세서에 사용된 바와 같은, "윤활작용"은 성 활동 전에, 동안에 또는 후에 질에서의 또는 주변에서의 젖음을 의미한다. 윤활작용의 증가는 윤활작용의 빈도의 증가; 윤활작용이 되는 것의 어려움의 감소; 및/또는 윤활작용을 유지시키는 것의 어려움의 감소를 포함할 수 있다.
- [0083] 본 명세서에 사용된 바와 같은, "만족"은 성 활동 또는 성관계와 관련된 하나 이상의 긍정적인 감정(예를 들어, 충족감, 성취, 희열 등)을 의미한다. 만족은 예를 들어 성적 홍분 또는 오르가즘의 발생에 대한 만족, 파트너와의 친밀성의 양의 만족 및 전체 성 생활의 만족을 포함할 수 있다.
- [0084] 본 명세서에 사용된 바와 같은, "오르가즘"은 여성에서의 질 수축에 의해 보통 나타나는 강한 즐거움의 주관적인 경험을 특징으로 하는 성적 홍분의 정점을 의미한다. 오르가즘의 증가는 대상체에서의 오르가즘의 빈도, 기간, 및/또는 강도의 증가를 포함할 수 있다. 오르가즘의 증가는 또한 오르가즘에 도달하는 것의 어려움의 감소를 포함할 수 있다.
- [0085] **II. 도입**
- [0086] 질로 흡수되도록 설계된 가용화제 에스트라디올을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 제공된다. 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 국소로, 예를 들어 질 또는 주변 조직에서 흡수되고 이의 치료 효과를 갖도록 설계된다. 개시된 약제학적 조성물의 효능을 입증하는 데이터, 및 약제학적 조성물에 관한 방법이 본 명세서에 추가로 개시된다. 일반적으로, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 VVA, 성교통 및 에스트로겐의 감소 또는 부족에 의해 생긴 다른 적응증에서 유용하다.

[0087] 본 개시내용의 추가의 양태 및 실시형태는 환자 사용 용이성의 증가의 제공과 함께 잠재적으로 부적절한 삽입으로 인한 소정의 부작용의 최소화, 다른 질로 적용된 에스트라디올 제품의 사용으로 인한 외음-질 진균성 감염의 발생률과 비교하여 외음-질 진균성 감염의 발생률의 최소화; 및 예를 들어 VAGIFEM(등록상표)(에스트라디올 질 정제, Novo Nordisk(뉴저지주 프린스턴))과 비교하여 개선된 부작용 프로필(예를 들어, 소양증)을 포함한다.

III. 약제학적 조성물

기능

[0089] 실시형태에 따라, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 무알콜 또는 실질적으로 무알콜이다. 약제학적 조성물 제공은 이전의 제공에 대비한 개선 때문에 개선된 환자 순응도를 제공한다. 실시형태에 따라, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 연질 젤라틴 캡슐에서 캡슐화되고, 이는 사용 동안 편안함을 개선한다. 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 실질적으로 액체이고, 이는 질 조직에서 더 용이하게 흡수되고, 또한 질 조직의 더 넓은 표면적에 걸쳐 분산된다.

에스트라디올

[0091] 실시형태에 따라, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 단일 또는 다중 단위 제형의 질 삽입을 위한 것이다. 실시형태에 따라, 약제학적 조성물 중의 에스트라디올은 적어도 약 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 가용화된다. 실시형태에 따라, 에스트라디올이 100% 가용화되지 않을 때, 남은 에스트라디올은, 이의 미분화 형태로 또는 투여 후 미분화 형태가 전환되는 또 다른 형태로, 신체에 의해 흡수 가능하고 생물학적 기능을 보유하는 미분화(결정질) 형태로 존재한다.

[0092] 실시형태에 따라, 에스트라디올의 전부 또는 일부는 제조 공정 동안 가용화제 중에 가용화된다. 실시형태에 따라, 에스트라디올의 전부 또는 일부는 투여 후 가용화된다(예를 들어, 에스트라디올이 100% 가용화되지 않은 미분화 부분은 투여 후 체액에서 가용화됨). 실시형태에 따라, 에스트라디올이 가용화되므로, 가용화제 이외의 추가의 부형제가 있거나 없는 본 명세서에 교시된 가용화제는 액체 또는 반고체이다. 에스트라디올이 투여/삽입의 시간에 완전 가용화되지 않은 정도로, 에스트라디올은 체온(평균 37°C)에서 및, 일반적으로, 질의 pH(건강한 환자에서 3.8 내지 4.5; 또는 VVA 환자에서 4.6 내지 6.5의 범위)에서 실질적으로 가용화되어야 한다.

[0093] 실시형태에 따라, 에스트라디올은 약제학적 조성물 또는 제제에서 사용되는 에스트라디올, 에스트라디올 반수화물 또는 다른 등급 에스트라디올 형태로서 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물에 첨가될 수 있다.

[0094] 실시형태에 따라, 에스트라디올 투약량 강도는 변한다. 에스트라디올(또는 예를 들어 에스트라디올 반수화물의 함수량이 차지하는 정도로 에스트라디올 반수화물) 투약량 강도는 적어도 약 1마이크로그램(μg 또는 μg) 내지 적어도 약 50 μg 이다. 구체적인 투약량 실시형태는 적어도 약 1 μg , 2 μg , 3 μg , 4 μg , 5 μg , 6 μg , 7 μg , 8 μg , 9 μg , 10 μg , 11 μg , 12 μg , 13 μg , 14 μg , 15 μg , 16 μg , 17 μg , 18 μg , 19 μg , 20 μg , 21 μg , 22 μg , 23 μg , 24 μg , 25 μg , 26 μg , 27 μg , 28 μg , 29 μg , 30 μg , 31 μg , 32 μg , 33 μg , 34 μg , 35 μg , 36 μg , 37 μg , 38 μg , 39 μg , 40 μg , 41 μg , 42 μg , 43 μg , 44 μg , 45 μg , 46 μg , 47 μg , 48 μg , 49 μg 또는 50 μg 의 에스트라디올을 함유한다. 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 적어도 약 2.5 μg ; 4 μg 6.25 μg , 7.5 μg , 12.5 μg , 18.75 μg 의 에스트라디올을 함유한다. 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 약 1 μg 내지 약 10 μg , 3 μg 내지 7 μg , 약 7.5 μg 내지 12.5 μg , 약 10 μg 내지 약 25 μg , 약 1 μg , 약 2.5 μg , 약 23.5 μg 내지 27.5 μg , 약 7.5 μg 내지 22.5 μg , 10 μg 내지 25 μg 의 에스트라디올을 함유한다. 에스트라디올의 가장 낮은 임상학적 유효 용량은 VVA 및 본 명세서에 기재된 다른 적응증의 치료에 사용된다. 몇몇 실시형태에서, 에스트라디올 투약량은 약 4 μg 이다. 일 실시형태에서, 에스트라디올 투약량은 약 10 μg 이다. 또 다른 실시형태에서, 에스트라디올 투약량은 약 25 μg 이다.

용매 시스템

[0095] 실시형태에 따라, 에스트라디올을 가용화시키는 용매 시스템은 다른 부형제와 함께 중간 사슬 지방산계 용매이다. 실시형태에 따라, 용매 시스템은 비독성의 약제학적으로 허용 가능한 용매, 공용매, 계면활성제, 및 질 전달 또는 흡수에 적합한 다른 부형제를 포함한다.

[0096] 실시형태에 따라, 주요 성분으로서 중간 사슬 지방산을 갖는 오일은 에스트라디올을 가용화시키기 위한 가용화제로서 사용된다. 실시형태에 따라, 가용화제는 중간 사슬 지방산 에스터(예를 들어, 글라이세롤, 에틸렌 글라이콜 또는 프로필렌 글라이콜의 에스터) 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 실시형태에 따라, 중간 사슬 지방산은 C6 내지 C14의 사슬 길이를 포함한다. 실시형태에 따라, 중간 사슬 지방산은 C6 내지 C12의 사슬 길이를 포함한

다. 실시형태에 따라, 중간 사슬 지방산은 실질적으로 C8-C10의 사슬 길이를 포함한다. 중간 사슬 오일에 대한 ECN은 트라이글리세라이드에 대해 21 내지 42, 다이글라이세라이드에 대해 12 내지 28 및 모노글라이세라이드에 대해 6 내지 14의 범위일 것이다.

[0099] 실시형태에 따라, 중간 사슬 지방산은 포화이다. 실시형태에 따라, 중간 사슬 지방산은 주로 포화, 즉 약 60% 초과 또는 약 75% 초과의 포화이다.

[0100] 실시형태에 따라, 에스트라디올은 실온에서 가용화제 중에 가용성이지만, 점도를 개선하기 위해 제조 동안 소정의 가용화제를 가온시키는 것이 바람직할 수 있다. 실시형태에 따라, 가용화제는 실온과 약 50°C 사이에, 50°C 이하에서, 40°C 이하에서 또는 30°C 이하에서 액체이다.

[0101] 실시형태에 따라, 중간 사슬 오일, 중간 사슬 지방산, 또는 가용화제(또는 오일/계면활성제) 내의 에스트라디올의 용해도는 적어도 약 0.01중량%, 0.02중량%, 0.05중량%, 0.06중량%, 0.08중량%, 0.1중량%, 0.2중량%, 0.3중량%, 0.4중량%, 0.5중량%, 0.6중량%, 0.7중량%, 0.8중량%, 0.9중량%, 1.0중량%, 또는 이것 초과이다.

[0102] 실시형태에 따라, 중간 사슬 가용화제는 예를 들어, 제한 없이, 포화 중간 사슬 지방산: 카프로산(C6), 에난트산(C7), 카프릴산(C8), 펠라곤산(C9), 카프르산(C10), 운데실산(C11), 라우르산(C12), 트라이데실산(C13) 또는 미리스트산(C14)을 포함한다. 실시형태에 따라, 가용화제는 이 유리 중간 사슬 지방산으로 제조된 오일, 글라이세린의 중간 사슬 에스터의 오일, 프로필렌 글라이콜 또는 에틸렌 글라이콜, 또는 이들의 조합을 포함한다. 이 예는 주로 포화 중간 사슬 지방산을 포함한다(즉, 50% 초과의 지방산은 중간 사슬 포화 지방산임). 실시형태에 따라, 주로 C6 내지 C12 포화 지방산이 고려된다. 실시형태에 따라, 가용화제는 용매 또는 공용매 중 적어도 하나로부터 선택된다.

[0103] 실시형태에 따라, 글라이세린계 가용화제는 모노-, 다이- 또는 트라이글리세라이드, 및 이들의 조합 및 유도체를 포함한다. 예시적인 글라이세린계 가용화제는 카프릴/카푸르 트라이글리세라이드(SASOL Germany GMBH(독일 함부르크))인 Miglyol(등록상표)을 포함한다. MIGLYOL은 Miglyol 810(카프릴/카푸르 트라이글리세라이드), Miglyol 812(카프릴/카푸르 트라이글리세라이드), Miglyol 816(카프릴/카푸르 트라이글리세라이드) 및 Miglyol 829(카프릴산/카푸르산/숙신산 트라이글리세라이드)를 포함한다. 예를 들어, 카프로산/카프릴산/카푸르산/라우르산 트라이글리세라이드; 카프릴산/카푸르산/리놀레산 트라이글리세라이드; 카프릴산/카푸르산/숙신산 트라이글리세라이드를 포함하는 다른 카프릴/카푸르 트라이글리세라이드 가용화제가 마찬가지로 고려된다. 실시형태에 따라, CAPMUL MCM, 중간 사슬 모노- 및 다이-글라이세라이드는 가용화제이다. 분별화된 식물성 지방산의 다른 및 트라이글리세라이드, 및 이들의 조합 또는 유도체는 실시형태에 따라 가용화제일 수 있다. 예를 들어, 가용화제는 포화 코코넛유 및 팜핵유의 1,2,3-프로판트라이올(글라이세롤, 글라이세린, 글라이세린) 에스터, 및 이들의 유도체일 수 있다.

[0104] 에틸렌 및 프로필렌 글라이콜(폴리에틸렌 및 폴리프로필렌 글라이콜을 포함) 가용화제는 글라이세릴 모노- 및 다이-카프릴레이트; 프로필렌 글라이콜 모노카프릴레이트(예를 들어, CAPMUL(등록상표) PG-8(CAPMUL 브랜드는 ABITEC(오하이오주 콜럼버스)가 소유함)); 프로필렌 글라이콜 모노카프레이트(예를 들어, CAPMUL PG-10); 프로필렌 글라이콜 모노- 및 다이카프릴레이트; 프로필렌 글라이콜 모노- 및 다이카프레이트; 다이에틸렌 글라이콜 모노 에스터(예를 들어, TRANSCUTOL(등록상표), 2-(2-에톡시에톡시)에탄올, GATTEFOSSE SAS); 및 다이에틸렌 글라이콜 모노에틸 에터를 포함한다. 프로필렌 글라이콜 또는 에틸렌 글라이콜의 모노- 및 다이- 에스터의 다른 조합은 가용화제로서 명확히 고려된다.

[0105] 실시형태에 따라, 가용화제는 모노- 및 다이- 프로필렌 및 에틸렌 글라이콜의 조합 및 모노-, 다이- 및 트라이글리세라이드 조합을 포함한다. 실시형태에 따라, 폴리에틸렌 글라이콜 글라이세라이드(Gelucire(등록상표), GATTEFOSSE SAS(프랑스 생프리스트))는 가용화제로서 또는 계면활성제로서 본 명세서에 사용될 수 있다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글라이콜의 중간 사슬 지방산 에스터인 GELUCIRE 44/14(PEG-32 글라이세릴 라우레이트 EP)는 모노-, 다이- 및 트라이글리세라이드 및 폴리에틸렌 글라이콜의 모노- 및 다이에스터로 이루어진 폴리에틸렌 글라이콜 글라이세라이드이다.

[0106] 실시형태에 따라, 상업적으로 이용 가능한 지방산 글라이세롤 및 글라이콜 에스터 가용화제는 대개 천연 오일로부터 제조되고, 이에 따라 가용화제를 주로 포함하거나 이를 특징으로 하는 지방산 에스터 이외의 성분을 포함할 수 있다. 이러한 다른 성분은 예를 들어 다른 지방산 모노-, 다이- 및 트라이글리세라이드; 예를 들어 지방산 모노- 및 다이에스터 에틸렌 또는 프로필렌 글라이콜, 유리 글라이세롤 또는 글라이콜, 또는 유리 지방산일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 오일/가용화제가 글라이세롤의 포화 C₈ 지방산 모노- 또는 다이에스터로서 본 명세

서에 기재될 때, 오일의 주요 성분, 즉 50중량% 초과(예를 들어, 75중량% 초과, 85중량% 초과 또는 90중량% 초과)는 카프릴산 모노글라이세라이드 및 카프릴산 다이글라이세라이드이다. 예를 들어, CAPMUL MCM C8에 대한 ABITEC에 의한 기술적 데이터 시트는 중간 사슬 지방산(주로 카프릴산)의 모노 및 다이글라이세라이드로 구성된 CAPMUL MCM C8을 기재하고, 알킬 함량을 1% 이상의 C6, 95% 이상의 C8, 5% 이상의 C10 및 1.5% 이상의 C12 및 이것 초과로 기재한다.

[0107] 예를 들어, 지방산 조성물이 카프릴산(C8) 및 카프르산(C10)의 적어도 약 80% 트라이글리세라이드 에스터이며, MIGLYOL 812는 C8-C10 트라이글리세라이드로 일반적으로 기재되는 가용화제이다. 그러나, 이것은 또한 소량의 다른 지방산, 예를 들어 약 5% 미만의 카프로산(C6), 라우르산(C12) 및 미리스트산(C14)을 포함한다. 다양한 MIGLYOL의 제품 정보 시트는 하기한 바대로 다양한 지방산 성분을 예시한다:

시험	810	812	818	829	840
카프로산(C6:0)	최대 2.0	최대 2.0	최대 2	최대 2	최대 2
카프릴산(C8:0)	65.0-80.0	50.0-65.0	45-65	45-55	65-80
카프르산(C10:0)	20.0-35.0	30.0-45.0	30-45	30-40	20-35
라우르산(C12:0)	최대 2	최대 2	최대 3	최대 3	최대 2
미리스트산 (C14:0)	최대 1.0	최대 1.0	최대 1	최대 1	최대 1
리놀레산 (C18:2)	-	-	2-5	-	-
숙신산	-	-	-	15-20	-
ECN	25.5-26.4	26.1-27	26.52-28.56	26-27.6	25.5-26.4

[0108] [0109] 실시형태에 따라, 음이온성 또는 비이온성 계면활성제는 가용화된 에스트라디올을 함유하는 약제학적 조성물 중에 사용될 수 있다. 가용화제(들) 대 계면활성제(들)의 비율은 각각의 가용화제(들) 및 각각의 계면활성제(들) 및 생성된 약제학적 조성물의 원하는 물성에 따라 변한다. 예를 들어, 제한 없이, CAPMUL MCM 및 비이온성 계면활성제는 65:35, 70:30, 75:25, 80:20, 85:15 및 90:10을 포함하는 비율로 사용될 수 있다. 다른 비제한적인 예는 예를 들어, 제한 없이, 6:4, 7:3 및 8:2를 포함하는 비율로 사용된 CAPMUL MCM 및 GELUCIRE 39/01; 예를 들어, 제한 없이, 7:3 및 8:2를 포함하는 비율로 사용된 CAPMUL MCM 및 GELUCIRE 43/01; 예를 들어, 제한 없이, 7:3, 8:2 및 9:1을 포함하는 비율로 사용된 CAPMUL MCM 및 GELUCIRE 50/13을 포함한다.

다른 부형제

[0110] [0111] 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 계면활성제를 추가로 포함한다. 계면활성제는 비이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 음이온성 계면활성제, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 계면활성제는 예를 들어 12 미만의 친수성-친유성 균형(hydrophilic-lipophilic balance: HLB) 값을 갖는 수불용성 계면활성제 및 12 초과의 HLB 값을 갖는 수용성 계면활성제를 포함한다. 높은 HLB 및 친수성을 갖는 계면활성제는 오일-물 액적의 형성을 돋는다. 계면활성제는 자연에서 양쪽친매성이고, 비교적 많은 양의 소수성 약물 화합물을 용해시키거나 가용화 시킬 수 있다.

[0112] 비제한적인 예는 Tween, 다이메틸아세트아마이드(DMA), 다이메틸 셀록사이드(DMSO), 에탄올, 글라이세린, N-메틸-2-피롤리돈(NMP), PEG 300, PEG 400, Poloxamer 407, 프로필렌 글라이콜, 인지질, 수소첨가 콩 포스파티딜콜린(HSPC), 디아스테아로일포스파티딜글라이세롤(DSPG), L-α-다이미리스토일포스파티딜콜린(DMPC), L-α-다이미리스토일포스파티딜글라이세롤(DMPG), 폴리옥실 35 캐스터유(CREMOPHOR EL, CREMOPHOR ELP), 폴리옥실 40 수소첨가 캐스터유(Cremophor RH 40), 폴리옥실 60 수소첨가 캐스터유(CREMOPHOR RH 60), 폴리소르베이트 20(TWEEN 20), 폴리소르베이트 80(TWEEN 80), d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글라이콜 1000 숙시네이트(TPGS), Solutol HS-15, 소르비坦 모노올레이트(SPAN 20), PEG 300 카프릴/카푸르 글라이세라이드(SOFTIGEN 767), PEG 400 카프릴/카푸르 글라이세라이드(LABRASOL), PEG 300 올레산 글라이세라이드(LABRAFIL M-1944CS), 폴리옥실 35 캐스터유(ETOCAS 35), 글라이세릴 카프릴레이트(모노- 및 다이글라이세라이드)(IMWITOR), PEG 300 리놀레산 글라이세라이드(LABRAFIL M-2125CS), 폴리옥실 8 스테아레이트(PEG 400 모노스테아레이트), 폴리옥실 40 스테아레이트(PEG 1750 모노스테아레이트), 및 이들의 조합을 포함한다. 추가로, 적합한 계면활성제는 예를 들

어 소르비탄 모노라우레이트의 폴리옥시에틸렌 유도체, 예컨대 폴리소르베이트, 카프릴카프로일 마크로골 글라이세라이드, 폴리글라이콜화 글라이세라이드 등을 포함한다.

[0113] 실시형태에 따라, 비이온성 계면활성제는 장쇄 지방산의 글라이세롤 및 폴리에틸렌 글라이콜 에스터 중 하나 이상, 예를 들어 라우로일 마크로골-32 글라이세라이드 또는 라우로일 폴리옥실-32 글라이세라이드(GELUCIRE로서 상업적으로 구입 가능), 예를 들어 GELUCIRE 39/01(포화 C12-C18 지방산의 글라이세롤 에스터), GELUCIRE 43/01(경지 NF/JPE) 및 GELUCIRE 50/13(스테아로일 마크로골-32 글라이세라이드 EP, 스테아로일 폴리옥실-32 글라이세라이드 NF, 스테아로일 폴리옥실글라이세라이드(USA FDA IIG)) 등으로부터 선택된다. 이 계면활성제는, 약 0.01% 초과의 농도로, 통상적으로 약 0.01% 내지 10.0%, 10.1% 내지 20% 및 20.1% 내지 30%의 다양한 양으로 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성제는 약 1% 내지 약 10%(예를 들어, 약 1% 내지 약 5%, 약 2% 내지 약 4%, 약 3% 내지 약 8%)의 농도로 사용될 수 있다.

[0114] 실시형태에 따라, 비이온성 계면활성제는 예를 들어, 제한 없이, 올레산, 리놀레산, 팔미트산 및 스테아르산 중 하나 이상을 포함한다. 실시형태에 따라, 비이온성 계면활성제는 상표명 TWEEN(등록상표) 80(폴리소르베이트 80)(Sigma Aldrich(미주리주 세인트 루이스)) 하에 상업적으로 구입 가능한 폴리소르베이트 80을 포함하는 폴리에틸렌 소르비톨 에스터를 포함한다. 폴리소르베이트 80은 대략 60% 내지 70%의 올레산을 포함하고, 나머지는 주로 리놀레산, 팔미트산 및 스테아르산을 포함한다. 폴리소르베이트 80은 약제학적 조성물 전체 질량의 약 5% 내지 50%의 범위, 실시형태에 따라, 약 30%의 양으로 사용될 수 있다.

[0115] 실시형태에 따라, 비이온성 계면활성제는 PEG-6 팔미토스테아레이트 및 에틸렌 글라이콜 팔미토스테아레이트를 포함하고, 이것은 TEFOSE(등록상표) 63(GATTEFOSSE SAS(프랑스 생프리스트))으로서 상업적으로 구입 가능하고, 이것은 예를 들어 8:2 또는 9:1의 MCM 대 TEFOSE 63의 비율을 갖는 예를 들어 CAPMUL MCM과 사용될 수 있다. 실시형태에 따라, 다른 가용화제/비이온성 계면활성제 조합은 예를 들어 Miglyol 812:GELUCIRE 50/13 또는 Miglyol 812:TEFOSE 63을 포함한다.

[0116] 실시형태에 따라, 계면활성제는 음이온성 계면활성제, 예를 들어 암모늄 라우릴 설페이트, 다이옥틸 나트륨 설포숙시네이트, 퍼플루오로-옥탄 설폰산, 칼륨 라우릴 설페이트 또는 나트륨 스테아레이트일 수 있다. 양이온성 계면활성제가 또한 고려된다.

[0117] 실시형태에 따라, 비이온성 또는 음이온성 계면활성제는 적어도 하나의 가용화제와 단독으로 사용될 수 있거나, 다른 계면활성제와 조합되어 사용될 수 있다. 따라서, 이러한 계면활성제, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 다른 부형제는 에스트라디올을 가용화시키도록 사용될 수 있다. 가용화제, 계면활성제 및 다른 부형제의 조합은 에스트라디올이 질 조직으로 흡수되도록 설계되어야 한다. 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 최소 질분비물을 발생시킬 것이다.

[0118] 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 적어도 하나의 증점제를 추가로 포함한다. 일반적으로, 증점제는 약제학적 조성물의 점도가 덜 바람직한 흡수를 발생시킬 때 첨가된다. 실시형태에 따라, 본 명세서에 개시된 계면활성제(들)는 약제학적 조성물의 점증을 또한 제공할 수 있고, 이는 질 분비물을 최소화하면서 에스트라디올이 방출 시 질 점막에 의해 흡수되는 것을 도울 것이다. 증점제의 예는 경지; 프로필렌 글라이콜; 경지 EP/NF/JPE, 글라이세릴 리신올레이트, 에톡실화 지방 알콜(세테쓰-20, 스테아레쓰-20) EP/NF의 혼합물(OVUCIRE(등록상표) 3460(가테포세(프랑스 생프리스트)으로서 구입 가능); 경지 EP/NF/JPE, 글라이세롤 모노올레이트(40 타입) EP/NF의 혼합물(OVUCIRE WL 3264); 경지 EP/NF/JPE, 글라이세릴 모노올레이트(40 타입) EP/NF의 혼합물(OVUCIRE WL 2944); PEG-6 스테아레이트, 에틸렌 글라이콜 팔미토스테아레이트 및 PEG-32 스테아레이트를 포함하는 비이온성 계면활성제; TEFOSE 63 또는 유사 제품; 및 다양한 경지의 혼합물(WITEPSOL(등록상표), Sasol Germany GmbH(독일 함부르크))을 포함한다. 다른 증점제, 예컨대 알기네이트, 소정의 검, 예컨대 잔탄검, 한천-한천, 이오타(iota) 카라기난, 카파 카라기난 등을 포함한다. 몇몇 다른 화합물은 젤라틴과 같은 증점제, 및 HPMC, PVC 및 CMC와 같은 중합체로서 작용할 수 있다. 실시형태에 따라, 다양한 실시형태에 따른 약제학적 조성물의 점도는 25°C에서 약 50cps 내지 약 1000cps를 포함할 수 있다. 당해 분야의 숙련자는 적합한 증점제를 용이하게 이해하고 선택할 것이다.

[0119] 실시형태에 따라, 증점제는 비이온성 계면활성제이다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글라이콜 포화 또는 불포화 지방산 에스터 또는 다이에스터는 비이온성 계면활성제 증점제이다. 실시형태에서, 비이온성 계면활성제는 폴리에틸렌 글라이콜 장쇄(C16-C20) 지방산 에스터를 포함하고, 포화 또는 불포화 C16-C18 지방산, 예를 들어 올레산, 라우르산, 팔미트산 및 스테아르산의 에틸렌 글라이콜 장쇄 지방산 에스터, 예컨대 PEG-지방산 에스터 또는 다이에스터를 추가로 포함한다. 실시형태에서, 비이온성 계면활성제는 폴리에틸렌 글라이콜 장쇄 포화 지방산에

스터를 포함하고, 포화 C16-C18 지방산, 예를 들어 팔미트산 및 스테아르산의 에틸렌 글라이콜 장쇄 포화 지방산 에스터, 예컨대 PEG- 및 에틸렌 글라이콜-지방산 에스터를 추가로 포함한다. 이러한 비이온성 계면활성제는 PEG-6 스테아레이트, 에틸렌 글라이콜 팔미토스테아레이트 및 PEG-32 스테아레이트, 예컨대 TEFOSE 63(이것으로 제한되지는 않음)을 포함할 수 있다.

[0120] 실시형태에 따라, TEFOSE 63은 질로부터의 조성물의 흐름을 자연시키도록 질에서의 추가의 점도 및/또는 분산성을 제공하도록 사용된다. 약제학적 조성물이 액체로 있지만, 이러한 약제학적 조성물의 점도는 액체가 API 흡수 면적에 남게 하여서, 약제학적 조성물은 실질적으로 조직에 의해 흡수된다. 놀랍게도, 본 명세서에서의 약제학적 조성물의 점도 및/또는 분산성을 증가시키기 위한 부형제의 첨가는 체온에서 액체인 약제학적 조성물의 투여를 허용하지만, 환자가 서있을 때 질로부터 과도하게 분비되지 않아서, 약제학적 조성물의 투여 후 환자가 보행 이게 한다.

[0121] 실시형태에 따라, 중점제로서 사용되는 비이온성 계면활성제는 친수성이 아니고, 양호한 애멸선 특성을 갖는다. 이러한 계면활성제의 예시적인 예는 TEFOSE 63이고, 이것은 약 9 내지 10의 친수성-친유성 균형(HLB) 값을 갖는다.

[0122] 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 예를 들어 약제학적 조성물의 점도를 증가시켜서 질로부터의 흐름 배출이 자연됨으로써, 에스트라디올의 질 흡수를 개선하기 위한 하나 이상의 점막접착제를 추가로 포함한다. 다른 실시 형태에 따라, 단독으로 또는 점도의 변화 이외에, 점막접착제는 약제학적 조성물이 화학적으로 또는 기계적으로 질 조직에 부착하게 한다. 예를 들어, 점막접착제는 물에 의한 활성화 시 점막에 대한 부착에 의해 약제학적 조성물을 돋도록 존재할 수 있다. 실시형태에 따라, 폴리카보필은 점막접착제이다. 실시형태에 따라, 다른 점막접착제는 예를 들어, 제한 없이, 약 100,000 내지 약 900,000의 분자량을 갖는 폴리(에틸렌 옥사이드) 중합체; 키토산; 알릴 수크로스 또는 알릴 펜타에리쓰리톨에 의해 가교결합된 아크릴산의 중합체를 포함하는 카보풀; 알릴 펜타에리쓰리톨에 의해 가교결합된 C10-C30 알킬 아크릴레이트 및 아크릴산의 중합체; 카보머 단독중합체 또는 폴리에틸렌 글라이콜 및 장쇄 알킬 산 에스터의 블록 공중합체를 함유하는 공중합체; 등을 포함한다. 실시형태에 따라, 다양한 친수성 중합체 및 하이드로겔은 점막접착제로서 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에 따라, 중합체 또는 하이드로겔은 질 조직 또는 분비물과의 접촉에 반응하여 팽창하여서, 모이스처라이징 및 점막접착성 효과를 증대시킬 수 있다. 친수성 중합체의 선택 및 양은 가용화제의 선택 및 양에 기초할 수 있다. 몇몇 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 친수성 중합체를 포함하지만, 임의로 겔화제를 배제한다. 하이드로겔을 갖는 실시 형태에서, 전체 질량의 약 5% 내지 약 10%는 친수성 중합체를 포함할 수 있다. 추가의 실시형태에서, 하이드로겔을 사용할 수 있다. 하이드로겔은 물과의 접촉에 반응하여 팽창하는 키토산을 포함할 수 있다. 다양한 실시형태에서, 크림 약제학적 조성물은 PEG-90M을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 점막접착제는 약제학적 제제, 연질 겔 캡슐, 또는 둘 다에 존재한다.

[0123] 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 예를 들어, 제한 없이, 친수성 수크로스 및 다른 사카라이드계 당량체(미국 특허 제6,018,033호(참고로 포함됨))를 포함하는 통상적으로 친수성 성질의 하나 이상의 열가소성(thermoreversible) 겔을 포함한다.

[0124] 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 윤활제를 추가로 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 윤활제는 제형의 제조를 돋도록 존재할 수 있다. 예를 들어, 윤활제는 캡슐 또는 정제가 공정처리 또는 저장 시 서로에 점착하지 않도록 보장하도록 첨가될 수 있다. 임의의 적합한 윤활제를 사용할 수 있다. 예를 들어, 인지질의 혼합물인 레시틴은 윤활제이다.

[0125] 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 항산화제를 추가로 포함한다. 임의의 적합한 항산화제를 사용할 수 있다. 예를 들어, 뷔틸화 하이드록시톨루엔, 뷔틸화 하이드록시아니솔 및 비타민 E TPGS.

[0126] 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 약 20중량% 내지 약 80중량%의 가용화제, 약 0.1중량% 내지 약 5중량%의 윤활제 및 약 0.01중량% 내지 약 0.1중량%의 항산화제를 포함한다.

[0127] 부형제의 선택은 용해도 및 안정성에 대한 부형제의 효과와 같은 인자에 따라 달라질 것이다. 다양한 실시형태에서 사용되는 추가의 부형제는 착색제 및 보존제를 포함할 수 있다. 착색제의 예는 FD&C 컬러(예를 들어, 블루 1호 및 레드 40호), D&C 컬러(예를 들어, 엘로우 10호) 및 불투명화제(예를 들어, 이산화티탄)를 포함한다. 실시형태에 따라, 착색제는 약제학적 조성물의 약 0.1중량% 내지 약 2중량%를 함유한다. 실시형태에 따라, 약제학적 조성물 중의 보존제는 약 10:1의 비율로, 약 0.005% 및 0.05중량%의 비례로, 메틸 및 프로필 파라벤을 포함한다.

- [0128] 일반적으로, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물에서 사용되는 가용화제, 부형제, 다른 첨가제는 비독성이고, 약제학적으로 허용 가능하고, 서로 상용성이고, 서로에 대한 다양한 성분 및 약제학적 조성물의 안정성을 유지시킨다. 추가로, 약제학적 조성물을 포함하는 다양한 성분의 조합은 대상체에게 투여될 때 원하는 치료 효과를 발생시킬 것이다.
- [0129] 에스트라디올의 용해도
- [0130] 실시형태에 따라, 중간 사슬 지방산 글라이세라이드의 혼합물, 예를 들어 C_6-C_{12} , C_8-C_{12} 또는 C_8-C_{10} 지방산 모노- 및 다이글라이세라이드 또는 모노-, 다이- 및 트라이글리세라이드를 포함하는 가용화제는 에스트라디올 중에 용해한다. 예로 예시된 것처럼, 주로 C_8-C_{10} 포화 지방산 모노- 및 다이글라이세라이드 또는 중간 사슬 트라이글리세라이드(예를 들어, MIGLYOL 810 또는 812)의 혼합물인 가용화제에 의해 양호한 결과가 얻어졌다. 더 긴 사슬 글라이세라이드는 에스트라디올의 용해에 또한 적합하지 않은 것으로 보인다.
- [0131] 프로필렌 글라이콜 모노카프릴레이트(예를 들어, 카프리올) 및 2-(2-에톡시에톡시)에탄올(예를 들어, TRANSCUTOL)을 포함하는 가용화제는 에스트라디올을 또한 가용화시킨다.
- [0132] **IV. 약제학적 조성물의 제조**
- [0133] 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 에스트라디올을 예를 들어, 제한 없이, 적어도 하나의 중간 사슬 지방산, 예컨대 적어도 하나의 모노-, 다이- 또는 트라이글리세라이드로 이루어진 중간 사슬 지방산, 또는 이들의 유도체, 또는 이들의 조합을 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 가용화제와의 블렌딩을 통해 제조된다. 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 또한 적어도 하나의 글라이콜 또는 이들의 유도체 또는 이들의 조합 또는 적어도 하나의 글라이세라이드 및 글라이콜의 조합을 포함한다. 글라이콜(들)은 가용화제로서 또는 점도를 조정하기 위해 사용될 수 있고, 이에 따라 본 명세서에 추가로 기재된 바대로 증점제인 것으로 생각될 수 있다. 예를 들어, 제한 없이, 항산화제, 윤활제 등을 포함하는 다른 부형제가 임의로 첨가된다. 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 에스트라디올을 완전히 가용화시키기에 충분한 가용화제를 포함한다. 그러나, 가용화제의 다른 용적이 원하는 에스트라디올 가용화의 수준에 따라 사용될 수 있는 것으로 명확히 이해된다. 당해 분야의 숙련자는 약제학적 조성물 중에 가용화되는 에스트라디올의 원하는 퍼센트에 따라 가용화제 및 다른 부형제의 용량을 어떻게 결정하는지를 알고 있고 이해할 것이다.
- [0134] 예시적인 실시형태에서, GELUCIRE 44/14(라우로일 마크로골-32 글라이세라이드 EP, 라우로일 폴리옥실-32 글라이세라이드 NF, 라우로일 폴리옥실글라이세라이드(USA FDA IIG))는 약 65°C로 가열되고, CAPMUL MCM은 약 40°C로 가열되어서, 오일 및 비이온성 계면활성제의 혼합을 수월하게 하지만, 이러한 가열은 에스트라디올을 용해시키는 데 필요하지 않다.
- [0135] 본 명세서에 개시된 구체적인 예는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 제조를 예시하는 추가의 원칙 및 실시형태를 제공한다.
- [0136] **V. 전달 비히클**
- [0137] 일반적으로, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 캡슐과 같이 전달 비히클의 내부로 질내 전달된다. 실시형태에 따라, 캡슐은 약제학적 분야에 널리 공지된 재료, 예를 들어 젤라틴으로 된 연질 캡슐이다. 그러나, 실시형태에 따라, 전달 비히클은 약제학적 조성물과 통합성이다(즉, 약제학적 조성물은 전달 비히클임). 이러한 실시형태에서, 약제학적 조성물은 젤, 크림, 연고, 정제 또는 질로 직접적으로 적용되거나 흡수되는 다른 제형이다.
- [0138] 실시형태에 따라, 캡슐은 친수성 젤 형성 생체접착제, 친유성 물질, 친유성 물질을 위한 겔화제 및/또는 수분산성 물질 중 하나 이상을 함유하지 않는다. 실시형태에 따라, 캡슐은 카복시비닐산, 하이드록시프로필셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 젤라틴, 잔탄검, 구아검, 규산알루미늄, 및 이들의 혼합물로부터 선택된 친수성 젤 형성 생체접착제를 함유하지 않는다. 실시형태에 따라, 캡슐은 액체 트라이글리세라이드, (약 35°C의 용점을 갖는) 고체 트라이글리세라이드, 카나우바 왁스, 코코아 버터, 및 이들의 혼합물로부터 선택된 친유성 물질을 함유하지 않는다. 실시형태에 따라, 캡슐은 소수성 콜로이드 실리카 겔화제를 함유하지 않는다. 실시형태에 따라, 캡슐은 폴리옥시에틸렌 글라이콜, 폴리옥시에틸렌 글라이콜 7-글라이세릴-코코에이트, 및 이들의 혼합물로부터 선택된 수분산성 물질을 함유하지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 에스트라디올은 치료학적 유효량의 에스트라디올; 카프릴/카푸르 트라이글리세라이드; 및 PEG-6 팔미토스테아레이트 및 에틸렌 글라이콜 팔미토스테아레이트를 포함하는 비이온성 계면활성제로 이루어진 액체 조성물로서 제제화된다. 이러한 실시형태에서, 액체 조성물 내의

친수성 젤 형성 생체접착제. 몇몇 이러한 실시형태에서, 액체 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 젤라틴 캡슐에 의해 함유된다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 캡슐은 젤라틴 및 임의로 젤라틴, 가수분해된 젤라틴, 소르비톨-소르비탄 용액, 물, 글라이세린, 이산화티탄, FD&C 레드 40호, 에탄올, 에틸 아세테이트, 프로필렌 글라이콜, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 아이소프로필 알콜, 폴리에틸렌 글라이콜 및 수산화암모늄으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 성분을 포함한다.

[0139] 실시형태에 따라, 전달 비히클은 삽입의 용이함을 위해 설계된다. 실시형태에 따라, 전달 비히클은 질로 편안하게 삽입될 수 있도록 크기화된다. 실시형태에 따라, 전달 비히클은 다양한 기하구조로 제조된다. 예를 들어, 전달 비히클은 눈물 방울, 원뿔대 말단을 갖는 원뿔, 더 큰 "캡" 부분을 갖는 원기둥 또는 질에 적합하고 질로의 삽입을 쉽게 하는 다른 형상으로 형상화된다. 실시형태에 따라, 전달 비히클은 어플리케이터와 연결되어 사용된다. 다른 실시형태에 따라, 전달 비히클은 디지털로 삽입된다.

[0140] 실시형태에 따라, 성교통, 질 건조증 및 에스트로겐 결핍 비뇨 상태(요로 감염 포함)를 포함하는 VVA의 치료를 위한 방법이 제공되고, VVA의 치료를 위한 조성물은 질로 약 2인치에 또는 질 입구에 가장 가까운 질의 ½에 디지털로 삽입되고, 하기 중 적어도 하나를 발생시킨다: VVA의 치료를 위한 다른 제품과 비교하여 개선된 순응도; VVA의 치료를 위한 다른 제품과 비교하여 개선된 사용자 경험; 및 투여의 개시 후 2주, 4주, 6주, 8주, 10주 또는 12주 또는 이것 초과의 주 중 하나 내에 위약 또는 기준치와 비교하여 VVA의 통계학적으로 유의미하게 개선된 증상. 실시형태에 따라, 성교통, 질 건조증 및 에스트로겐 결핍 비뇨 상태(요로 감염 포함)를 포함하는 VVA의 치료를 위한 방법이 제공되고, VVA의 치료를 위한 조성물 및 본 명세서에 개시된 눈물 방울 형상을 함유하는 전달 비히클은 질로 약 2인치에 또는 질 입구에 가장 가까운 질의 ½에 삽입되고, 하기 중 적어도 하나를 발생시킨다: VVA의 치료를 위한 다른 제품과 비교하여 개선된 순응도; VVA의 치료를 위한 다른 제품과 비교하여 개선된 사용자 경험; 및 투여의 개시 후 2주, 4주, 6주, 8주, 10주 또는 12주 또는 이것 초과의 주 중 하나 내에 위약 또는 기준치와 비교하여 VVA의 통계학적으로 유의미하게 개선된 증상.

[0141] 도 2와 관련하여, 전달 비히클(200)은 약제학적 조성물(202) 및 캡슐(204)을 포함한다. 폭(208)은 캡슐(204)의 두께, 예를 들어 약 0.108인치를 나타낸다. 전달 비히클(200)의 일 말단으로부터 또 다른 말단으로의 거리는 거리(206), 예를 들어 약 0.690인치로 표시된다. 전달 비히클(200)의 크기는 주어진 길이의 반경이 지나간 원호에 의해 또한 기재될 수 있다. 예를 들어, 젤라틴(204)의 외부에 의해 획정된 원호(210)는 약 0.189인치의 반경이 지나간 원호이다. 캡슐(204)의 내부에 의해 획정된 원호(212)는 약 0.0938인치의 반경이 지나간 원호이다. 원호(210)의 반대인 젤라틴(204)의 외부에 의해 획정된 원호(214)는 약 0.108인치의 반경이 지나간 원호이다. 다른 치수의 적합한 캡슐이 제공될 수 있다. 실시형태에 따라, 캡슐(204)은 서로에 대해 상기 제공된 비율과 동일하거나 유사한 치수를 가진다. 몇몇 실시형태에서, 젤라틴 캡슐은 가수분해된 젤라틴, 소르비톨-소르비탄 용액, 물, 글라이세린, 이산화티탄, FD&C 레드 40호, 에탄올, 에틸 아세테이트, 프로필렌 글라이콜, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 아이소프로필 알콜, 폴리에틸렌 글라이콜 및 수산화암모늄으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 성분을 추가로 포함한다.

[0142] 실시형태에 따라, 전달 비히클은 약제학적 조성물이 방출될 때까지 질에 남도록 설계된다. 실시형태에 따라, 전달 비히클은 질내로 용해하고, 약제학적 조성물에 의해 질 조직으로 흡수되고, 이는 질 분비물을 최소화한다. 이러한 실시형태에서, 전달 기전은 비독성인 성분, 예를 들어 젤라틴으로부터 만들어진다.

질 삽입식 약제학적 조성물을 위한 설계 인자

[0144] 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 효능을 희생하지 않으면서 환자 순응도(소정의 치료 과정의 완료 전에 치료를 중단하는 환자)를 발생시키는 양호한 특징을 최대화하도록 설계된다. 양호한 특징은, 예를 들어, 다른 호르몬 대체 패서리와 대비된 자극의 결여 또는 감소, 다른 호르몬 대체 패서리와 대비된 약제학적 조성물 및 전달 비히클의 질 분비물의 결여 또는 감소, 질 내의 약제학적 조성물 또는 전달 비히클 잔류물의 결여 또는 감소, 다른 호르몬 대체 패서리와 비교된 투여의 용이성, 또는 그 외 유사한 약제학적 조성물에 대한 약물 제품의 효능의 개선을 포함한다.

[0145] 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 비자극성이거나 자극을 최소화한다. 환자 자극은 통증, 소양증(가려움증), 쓰림, 과도한 분비물, 충창 또는 다른 유사한 컨디션을 포함한다. 환자 자극은 불량한 순응도를 발생시킨다. 비자극적이거나 감소한 자극 약제학적 조성물은 정제, 크림 또는 다른 질내 에스트로겐 전달 형태를 포함하는 경쟁하는 호르몬 패서리와 대비하여 측정된다.

[0146] 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 전신 노출(예를 들어, 에스트라디올의 혈액 순환)을 발생시키지 않고, 이

는 안전성을 개선시킨다. 다른 실시형태에 따라, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은, VVA의 치료를 위해 시판 중인 다른 질 투여식 약물과 비교할 때, 전신 노출(예를 들어, 에스트라디올의 혈액 순환)을 유의미하게 감소시킨다.

[0147] 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물의 투여는 치료의 1일에 $20.6\text{pg}/\text{mL}$ 미만의 평균 농도(C_{ave}) 값, 및/또는 치료의 14일에 $19.4\text{pg}/\text{mL}$ 미만의 C_{ave} 값, 및/또는 치료의 83일에 $11.5\text{pg}/\text{mL}$ 미만의 C_{ave} 값을 제공한다. 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물의 투여는 치료의 1일에 $10\text{pg}/\text{mL}$ 미만의 평균 농도(C_{ave}) 값, 및/또는 치료의 14일에 $7.3\text{pg}/\text{mL}$ 미만의 C_{ave} 값, 및/또는 치료의 83일에 $5.5\text{pg}/\text{mL}$ 미만의 C_{ave} 값을 제공한다.

[0148] 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 질 내부에 잔류물을 남지 않는다. 오히려, 약제학적 조성물 및 전달 비히클은 흡수되지 않은 잔류물 또는 흡수되지 않거나 분산되지 않은 약물 제품의 불쾌한 느낌을 발생시키지 않으면서 실질적으로 흡수되거나 분산된다. 잔류물의 결여의 측정은 다른 질 삽입식 제품에 대한 것이거나, 질 조직의 검사에 의해 객관적으로 측정될 수 있다. 예를 들어, 소정의 다른 질 삽입식 제품은 투여 후 질로부터의 더 많은 분비물을 발생시킬 수 있는 전분을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 다른 질 삽입식 제품(예를 들어, 압축 정제)과 비교하여 투여 후 분비물의 더 적은 양, 기간 또는 빈도를 제공한다.

[0149] 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 호르몬을 전달하는 패서리를 포함하는 다른 패서리와 비교하여 질 분비물을 개선한다. 이상적으로는, 질 분비물을 제거하거나 최소화하거나 경쟁 제품과 비교하여 개선된다.

[0150] 실시형태에 따라, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 디지털로 삽입된다. 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 어플리케이터의 필요 없이 질로 대략 2인치에 디지털로 삽입된다. 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은, 원하는 경우, 어플리케이터에 의해 또한 삽입되도록 설계된다. 몇몇 실시형태에 따라, VVA의 부위가 (질 입구를 향한) 질의 근위 영역에 있으므로, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 질의 근위 부분에서 삽입되도록 설계된다.

[0151] 광범위한 실험을 통해, 글라이세롤 및 프로필렌 글라이콜의 다양한 중간 사슬 지방산 에스터는 인간 약물 제품으로서 개발하기에 하나 이상의 양호한 특징을 나타낸다. 실시형태에 따라, 가용화제는 용매 또는 공용매 중 적어도 하나로부터 선택된다. 적합한 용매 및 공용매는 임의의 모노-, 다이- 또는 트라이글리세라이드 및 글라이콜, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0152] 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 젤라틴 캡슐 전달 비히클을 통해 전달된다. 이 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 액체 약제학적 조성물이다. 실시형태에 따라, 전달 비히클은 연질 캡슐, 예를 들어 연질 젤라틴 캡슐이다. 따라서, 이러한 실시형태의 약제학적 조성물은 연질 젤라틴 캡슐 또는 다른 연질 캡슐에 캡슐화된다.

[0153] 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 하나 이상의 C6 내지 C14 중간 사슬 지방산 모노-, 다이- 또는 트라이글리세라이드를 포함하는 가용화제 및, 임의로, 중점제 중에 적어도 약 80% 가용화된 에스트라디올을 포함한다. 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 하나 이상의 C6 내지 C12 중간 사슬 지방산 모노-, 다이- 또는 트라이글리세라이드, 예를 들어 하나 이상의 C6 내지 C14 트라이글리세라이드, 예를 들어 하나 이상의 C6 내지 C12 트라이글리세라이드, 예컨대 하나 이상의 C8-C10 트라이글리세라이드 중에 적어도 약 80% 가용화된 에스트라디올을 포함한다. 이 실시형태는 구체적으로 적어도 80% 가용화된 에스트라디올을 고려한다. 이 실시형태는 구체적으로 적어도 95% 가용화된 에스트라디올을 고려한다. 이 실시형태는 구체적으로 완전 가용화된 에스트라디올을 고려한다.

[0154] 상기 기재된 바대로, 액체 약제학적 조성물은 실온에서 또는 체온에서 액체이다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 연질 젤 캡슐 내에 함유된 액체 제제이다. 젤, 경지 또는 실온 또는 체온에서 액체가 아닌 다른 고체 형태는 액체인 약제학적 조성물의 실시형태에 덜 바람직하다.

[0155] 중점제는 점도를, 예를 들어 약 $10,000\text{cP}$ ($10,000\text{mPa} \cdot \text{s}$) 이하, 통상적으로 내지 약 5000cP 이하, 더 통상적으로 약 50 내지 1000cP 로 증가시키도록 작용한다. 실시형태에서, 비이온성 계면활성제, 예를 들어 GELUCIRE 또는 TEFOSE는 실온에서 고체일 수 있고, 가용화제와 효과적으로 혼합되도록 용융을 요한다. 그러나, 이 실시형태에서, 생성된 약제학적 조성물은, 더 높은 점도이더라도, 고체가 아니고 액체로 있다.

[0156] 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 연질 캡슐 전달 비히클을 통해 전달되는 성분으로서 에스트라디올, 중간 사슬 가용화제 및 중점제를 포함한다. 다른 성분, 예를 들어 착색제, 항산화제, 보존제 또는 다른 성분이 또한 포함될 수 있다. 그러나, 다른 성분의 첨가는 에스트라디올의 용해도, 약제학적 조성물의 약물동태학 또는 약제

학적 조성물의 효능을 크게 변경하지 않은 양이어야 한다. 약제학적 조성물의 성분을 조정할 때 고려되어야 하는 다른 인자는 자극, 질 분비물, 질내 잔류물 및 다른 관련 인자, 예를 들어 환자 순응도를 감소시키는 것을 포함한다. 다른 고려되는 성분은 오일 또는 지방산 에스터, 레시틴, 점막접착제, 겔화제, 분산제 등을 포함한다.

[0157] VI. 방법

[0158] 실시형태에 따라, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 무엇보다도 질 건조증, 질 또는 외음부 자극 또는 가려움증, 배뇨곤란, 성교통 및 성 활동과 연관된 질 출혈을 포함하는 적어도 하나의 VVA 증상의 치료를 포함하는 VVA의 치료를 위해 사용될 수 있다. 실시형태에 따라, 치료의 방법은 일반적으로 여성에게 적용 가능하다.

[0159] 실시형태에 따라, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 에스트로겐 결핍 비뇨 상태의 치료를 위해 사용될 수 있다. 실시형태에 따라, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 성교통 또는 성 활동과 연관된 질 출혈의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0160] 실시형태에 따라, VVA, 에스트로겐 결핍 비뇨 상태, 성교통 및 성 활동과 연관된 질 출혈의 치료는 약제학적 조성물을 질내로 투여함으로써 발생한다. 전달 비허클이 캡슐인 실시형태에 따라, 환자는 캡슐을 얻고, 캡슐을 질로 삽입하고, 여기서 캡슐은 용해하고, 약제학적 조성물은 질로 방출되고, 여기서 이것은 질 조직으로 흡수된다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 질 조직으로 완전히 흡수된다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 질 조직으로 실질적으로 흡수된다(예를 들어, 적어도 약 80중량%, 적어도 약 85중량%, 적어도 약 90중량%, 적어도 약 95중량%, 적어도 약 97중량%, 적어도 약 98중량% 또는 적어도 약 99중량%의 조성물은 흡수된다). 실시형태에 따라, 캡슐은 질로 약 2인치에 삽입되지만, 삽입의 깊이는 일반적으로 실질적으로 모든 약제학적 조성물의 흡수를 허용하는 임의의 깊이이다. 실시형태에 따라, 캡슐은 본 명세서에 개시된 바와 같이 적절한 질 깊이에서 캡슐을 배치하는 어플리케이터를 사용함으로써 또한 적용될 수 있다. 실시형태에 따라, 캡슐은 질의 하부 $\frac{1}{3}$ (즉, 질 입구에 가장 가까운 $\frac{1}{3}$)에 삽입된다. 실시형태에 따라, 연질겔 캡슐은 도 26a에 도시된 바대로 손가락 사이에 더 큰 말단에 의해 보유될 수 있다.

[0161] 대상체는 가장 편안한 위치(예를 들어, 도 26b에 도시된 바와 같은 기댄 위치 또는 도 26c에 도시된 바와 같은 서있는 위치)를 선택할 것이고, 대상체는 더 작은 엔드업에 의해 질의 하부 $\frac{1}{3}$ 에 연질겔을 삽입할 것이다. 연질겔 캡슐은 신속하게 용해할 것이다. 연질겔은 하루 중 어떤 시간에도 삽입될 수 있고, 정상 활동은 즉시 재개될 수 있다. 실시형태에 따라, 연질겔의 모든 삽입을 위해 하루의 동일한 시간을 이용한다.

[0162] 약제학적 조성물이 크림, 겔, 연고 또는 다른 유사한 제제인 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 널리 공지되고 당해 분야에 이해되는 것처럼 디지털로 적용된다.

[0163] 질에서의 약제학적 조성물의 방출 시, 에스트라디올은 국소로 흡수된다. 예를 들어, 환자의 질의 근위 영역에 대한 좌제의 투여 후 질의 근위 영역에서 24시간에 걸쳐 에스트라디올의 치료학적 유효 농도를 제공한다.

[0164] 실시형태에 따라, 본 개시내용의 약제학적 조성물의 투여의 시기는 주치의가 처방한 바대로 임의의 안전한 수단에 의해 수행될 수 있다. 실시형태에 따라, 환자는 14일 동안 매일 및 이후 주마다 2회 약제학적 조성물(예를 들어, 캡슐)을 질내로 투여할 것이다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 1주마다 2회의 투약 기간 동안 투여되는 용량은 대략 3일 내지 4일 떨어져 투여된다. 통상적으로, 1주마다 2회의 투약 기간 동안 투여되는 용량은 7일 기간에 2회 넘게 초과하지 않는다.

[0165] 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 경구로 투여되는 에스트로겐계(또는 프로게스틴계 또는 프로게스틴 및 에스트로겐계) 약학 약물 제품, 또는 패치, 크림, 겔, 스프레이, 경피 전달 시스템 또는 다른 비경구로 투여되는 에스트로겐계 약학 약물 제품의 동시투여에 의해 질로 투여되고, 이들은 각각 천연, 바이오시밀러(biosimilar), 또는 합성 또는 다른 유래의 에스트로겐 또는 프로게스틴을 포함할 수 있다. 실시형태에 따라, 있다면, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 투여를 통해 제공된 순환하는 에스트로겐 수치의 조정은 임의의 동시투여된 에스트로겐 제품 및 이의 연관된 순환하는 혈중 수치에 상가적인 것으로 의도되지 않는다. 다른 실시형태에 따라, 동시투여된 에스트로겐 제품은 환자 주치의가 결정하는 것처럼 상가작용 효과를 갖도록 의도된다.

[0166] 실시형태에 따라, 질 조직을 에스트로겐화하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 (즉, 좌제) 또는 투약량의 투여를 포함한다. 에스트로겐화된 질 조직은 통상적으로 질벽에서의 투명한 분비물의 존재; 질벽의 로게이션(rogation) 및 탄성; 온전한 질 상피; 및 핑크색의 조직 색상의 특성 중 하나 이상을 특징으로 한다. 반대로, 탈에스트로겐화된 질은 분비물의 감소 또는 부재; 주름이 적거나 없는 매끄러운 조직; 질 표면의 출혈; 점상출혈(즉, 적색, 갈색 또는 자주색으로 보이는, 출혈로 인한 피부에서의 정확한 등근 점)의 발

생; 및 열거나 투명한 조직을 특징으로 한다. 따라서, 본 명세서에 개시된 방법에 따라 질 조직을 에스트로겐화하는 것은 대상체에서의 질 분비의 수준을 증가시키는 것; 대상체에서의 질 주름의 수를 증가시키는 것; 및/또는 대상체에서의 출혈 또는 점상출혈을 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 실시형태에 따라, 질 조직을 에스트로겐화하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 에스트라디올 C_{max} 또는 AUC를 제공하도록 좌제를 투여하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 에스트론 C_{max} 또는 AUC를 제공하도록 좌제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0167] 실시형태에 따라, 대음순 및 소음순(총체적으로 "음순")을 에스트로겐화하는 방법이 본 명세서에 기재된 바대로 제공된다. 일반적으로, 약제학적 조성물은 도 26a, 도 26b 및 도 26c에 도시된 것처럼 질로 약 2인치에 또는 질 입구에 가장 가까운 질의 $\frac{1}{3}$ 에 디지털로 삽입된다. 약제학적 조성물을 함유하는 젤라틴 캡슐은 용해하거나 파열하거나 그렇지 않으면 질로 약제학적 조성물을 방출하여서, 음순 및 질의 하부 $\frac{1}{3}$ 은 둘 다 재에스트로겐화된다. 몇몇 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 부분적으로 음순으로 흐르고 음순을 직접적으로 재에스트로겐화하는 액체이다.

[0168] 실시형태에 따라, 외음부를 에스트로겐화하는 방법이 본 명세서에 기재된 바대로 제공된다. 일반적으로, 약제학적 조성물은 도 26a, 도 26b 및 도 26c에 도시된 것처럼 질로 약 2인치에 또는 질 입구에 가장 가까운 질의 $\frac{1}{3}$ 에 디지털로 삽입된다. 약제학적 조성물을 함유하는 젤라틴 캡슐은 용해하거나 파열하거나 그렇지 않으면 질로 약제학적 조성물을 방출하여서, 외음부 및 질의 하부 $\frac{1}{3}$ 은 둘 다 재에스트로겐화된다. 몇몇 실시형태에 따라, 약제학적 조성물은 부분적으로 외음부 조직으로 흐르고 외음부를 직접적으로 재에스트로겐화하는 액체이다.

[0169] 실시형태에 따라, 질 건조증을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 연질 젤 질 에스트라디올 제제(즉, 좌제) 또는 투약량의 투여를 포함한다. 본 명세서에 개시된 방법에 따른 질 건조증의 치료는 질 건조증의 중증도를 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 중증도의 감소는 치료의 2주, 또는 치료의 6주, 또는 치료의 8주, 또는 치료의 12주 후 얻어질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 질 건조증은 자극은 0점 내지 4점 범위의 중증도 스케일을 사용하여 평가되고, 여기서 0점은 건조증이 없음을 나타내고, 1점은 경증의 건조증을 나타내고, 2점은 보통의 건조증을 나타내고, 3점은 중증의 건조증을 나타낸다.

[0170] 몇몇 실시형태에서, 질 건조증을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 3으로부터 대상체의 2주 치료 후의 2로 건조증 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 질 건조증을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 2로부터 대상체의 2주 치료 후의 1로 건조증 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시 형태에서, 질 건조증을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 1로부터 대상체의 2주 치료 후의 0으로 건조증 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다.

[0171] 몇몇 실시형태에서, 질 건조증을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 3으로부터 대상체의 6주 치료 후의 2로 건조증 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 질 건조증을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 2로부터 대상체의 6주 치료 후의 1로 건조증 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시 형태에서, 질 건조증을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 1로부터 대상체의 6주 치료 후의 0으로 건조증 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다.

[0172] 몇몇 실시형태에서, 질 건조증을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 3으로부터 대상체의 8주 치료 후의 2로 건조증 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 질 건조증을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 2로부터 대상체의 8주 치료 후의 1로 건조증 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시 형태에서, 질 건조증을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 1로부터 대상체의 8주 치료 후의 0으로 건조증 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다.

[0173] 몇몇 실시형태에서, 질 건조증을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 3으로부터 대상체의 12주 치료 후의 2로 건조증 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 질 건조증을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 2로부터 대상체의 12주 치료 후의 1로 건조증 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시 형태에서, 질 건조증을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 1로부터 대상체의 12주 치료 후의 0으로 건조증 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다.

[0174] 몇몇 실시형태에서, 질 건조증을 치료하는 방법은 치료 2주 후 건조증의 중증도를 감소시키는 단계를 포함하고, 중증도는 0점 내지 3점의 스케일로 평가되고, 평균 감소는 0.5점 감소 내지 1.25점 감소의 범위이다. 평균 감소는 임의의 적합한 대상체의 수를 관찰함으로써 결정될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 적어도 100

명이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 적어도 500명이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 700명 내지 800명의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 740명 내지 750명의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 4 μ g의 에스트라디올을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 10 μ g의 에스트라디올을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 25 μ g의 에스트라디올을 함유한다.

[0175] 몇몇 실시형태에서, 질 건조증을 치료하는 방법은 치료 6주 후 건조증의 중증도를 감소시키는 단계를 포함하고, 중증도는 0점 내지 3점의 스케일로 평가되고, 평균 감소는 0.75점 감소 내지 1.5점 감소의 범위이다. 평균 감소는 임의의 적합한 대상체의 수를 관찰함으로써 결정될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 적어도 100명이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 적어도 500명이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 700명 내지 800명의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 740명 내지 750명의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 4 μ g의 에스트라디올을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 10 μ g의 에스트라디올을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 25 μ g의 에스트라디올을 함유한다.

[0176] 몇몇 실시형태에서, 질 건조증을 치료하는 방법은 치료 8주 후 건조증의 중증도를 감소시키는 단계를 포함하고, 중증도는 0점 내지 3점의 스케일로 평가되고, 평균 감소는 0.9점 감소 내지 1.5점 감소의 범위이다. 평균 감소는 임의의 적합한 대상체의 수를 관찰함으로써 결정될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 적어도 100명이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 적어도 500명이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 700명 내지 800명의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 740명 내지 750명의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 4 μ g의 에스트라디올을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 10 μ g의 에스트라디올을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 25 μ g의 에스트라디올을 함유한다.

[0177] 몇몇 실시형태에서, 질 건조증을 치료하는 방법은 치료 12주 후 건조증의 중증도를 감소시키는 단계를 포함하고, 중증도는 0점 내지 3점의 스케일로 평가되고, 평균 감소는 0.9점 감소 내지 1.5점 감소의 범위이다. 평균 감소는 임의의 적합한 대상체의 수를 관찰함으로써 결정될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 적어도 100명이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 적어도 500명이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 700명 내지 800명의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 740명 내지 750명의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 4 μ g의 에스트라디올을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 10 μ g의 에스트라디올을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 25 μ g의 에스트라디올을 함유한다.

[0178] 몇몇 실시형태에서, 질 건조증을 치료하는 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 에스트라디올 C_{max} 또는 AUC를 제공하도록 좌제를 투여하는 단계를 포함한다. 실시형태에 따라, 질 건조증을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 에스트론 C_{max} 또는 AUC를 제공하도록 좌제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0179] 실시형태에 따라, 외음부 및/또는 질 가려움증 또는 자극을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 연질 겔 질 에스트라디올 제제(즉, 좌제) 또는 투약량의 투여를 포함한다. 본 명세서에 개시된 방법에 따라 외음부 및/또는 질 가려움증 또는 자극을 치료하는 것은 외음부 및/또는 질 가려움증 또는 자극의 중증도를 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 중증도의 감소는 치료의 2주, 또는 치료의 6주, 또는 치료의 8주, 또는 치료의 12주 후 얻어질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 외음부 및/또는 질 가려움증 또는 자극은 0점 내지 4점 범위의 중증도 스케일을 사용하여 평가되고, 여기서 0점은 가려움증 또는 자극이 없음을 나타내고, 1점은 경증의 가려움증 또는 자극을 나타내고, 2점은 보통의 가려움증 또는 자극을 나타내고, 3점은 중증의 가려움증 또는 자극을 나타낸다.

[0180] 몇몇 실시형태에서, 외음부 및/또는 질 가려움증 또는 자극을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 3으로부터 대상체의 2주 치료 후의 2로 가려움증/자극 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 외음부 및/또는 질 가려움증 또는 자극을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 2로부터 대상체의 2주 치료 후의 1로 가려움증/자극 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 외음부 및/또는 질 가려움증 또는 자극을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 1로부터 대상체의 2주 치료 후의 0으로 가려움증/자극 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다.

[0181] 몇몇 실시형태에서, 외음부 및/또는 질 가려움증 또는 자극을 치료하는 방법 대상체의 치료 전의 3으로부터 대상체의 6주 치료 후의 2로 가려움증/자극 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 외음부 및/또는 질 가려움증 또는 자극을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 2로부터 대상체의 6주 치료 후의 1로 가려움증/자극 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 외음부 및/또는 질 가려움증 또

는 자극을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 1로부터 대상체의 6주 치료 후의 0으로 가려움증/자극 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다.

[0182] 몇몇 실시형태에서, 외음부 및/또는 질 가려움증 또는 자극을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 3으로부터 대상체의 8주 치료 후의 2로 가려움증/자극 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 외음부 및/또는 질 가려움증 또는 자극을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 2로부터 대상체의 8주 치료 후의 1로 가려움증/자극 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 외음부 및/또는 질 가려움증 또는 자극을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 1로부터 대상체의 8주 치료 후의 0으로 가려움증/자극 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다.

[0183] 몇몇 실시형태에서, 외음부 및/또는 질 가려움증 또는 자극을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 3으로부터 대상체의 12주 치료 후의 2로 가려움증/자극 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 외음부 및/또는 질 가려움증 또는 자극을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 2로부터 대상체의 12주 치료 후의 1로 가려움증/자극 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 외음부 및/또는 질 가려움증 또는 자극을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 1로부터 대상체의 12주 치료 후의 0으로 가려움증/자극 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다.

[0184] 몇몇 실시형태에서, 외음부 및/또는 질 가려움증 또는 자극을 치료하는 방법은 치료 2주 후 가려움증/자극의 중증도를 감소시키는 단계를 포함하고, 중증도는 0점 내지 3점의 스케일로 평가되고, 평균 감소는 0.3점 감소 내지 0.6점 감소의 범위이다. 평균 감소는 임의의 적합한 대상체의 수를 관찰함으로써 결정될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 적어도 100명이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 적어도 500명이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 700명 내지 800명의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 740명 내지 750명의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 $4\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 $25\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 함유한다.

[0185] 몇몇 실시형태에서, 외음부 및/또는 질 가려움증 또는 자극을 치료하는 방법은 치료 6주 후 가려움증/자극의 중증도를 감소시키는 단계를 포함하고, 중증도는 0점 내지 3점의 스케일로 평가되고, 평균 감소는 0.5점 감소 내지 0.7점 감소의 범위이다. 평균 감소는 임의의 적합한 대상체의 수를 관찰함으로써 결정될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 적어도 100명이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 적어도 500명이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 700명 내지 800명의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 740명 내지 750명의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 $4\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 $25\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 함유한다.

[0186] 몇몇 실시형태에서, 외음부 및/또는 질 가려움증 또는 자극을 치료하는 방법은 치료 8주 후 가려움증/자극의 중증도를 감소시키는 단계를 포함하고, 중증도는 0점 내지 3점의 스케일로 평가되고, 평균 감소는 0.5점 감소 내지 0.8점 감소의 범위이다. 평균 감소는 임의의 적합한 대상체의 수를 관찰함으로써 결정될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 적어도 100명이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 적어도 500명이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 700명 내지 800명의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 740명 내지 750명의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 $4\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 $25\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 함유한다.

[0187] 몇몇 실시형태에서, 외음부 및/또는 질 가려움증 또는 자극을 치료하는 방법은 치료 12주 후 가려움증/자극의 중증도를 감소시키는 단계를 포함하고, 중증도는 0점 내지 3점의 스케일로 평가되고, 평균 감소는 0.5점 감소 내지 1.0점 감소의 범위이다. 평균 감소는 임의의 적합한 대상체의 수를 관찰함으로써 결정될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 적어도 100명이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 적어도 500명이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 700명 내지 800명의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 740명 내지 750명의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 $4\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 $25\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 함유한다.

[0188] 몇몇 실시형태에서, 외음부 및/또는 질 가려움증 또는 자극을 치료하는 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 에스트라디올 C_{\max} 또는 AUC를 제공하도록 좌제를 투여하는 단계를 포함한다. 실시형태에 따라, 외음부 및/또는

질 가려움증 또는 자극을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 에스트론 C_{max} 또는 AUC를 제공하도록 좌제를 투여하는 단계를 포함한다.

- [0189] 실시형태에 따라, 성교통을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 좌제의 투여 또는 투약량을 포함한다. 본 명세서에 개시된 방법에 따른 성교통의 치료는 성교통의 중증도를 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 중증도의 감소는 치료의 2주, 또는 치료의 6주, 또는 치료의 8주, 또는 치료의 12주 후 얻어질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 성교통은 0점 내지 4점의 범위의 중증도 스케일을 이용하여 평가되고, 여기서 0은 (질 침투에 의한) 성 활동과 연관된 통증의 없음을 나타내고, 1점은 (질 침투에 의한) 경증의 성 활동과 연관된 통증을 나타내고, 2점은 (질 침투에 의한) 보통의 성 활동과 연관된 통증을 나타내고, 3점은 (질 침투에 의한) 중증의 성 활동과 연관된 통증을 나타낸다.
- [0190] 몇몇 실시형태에서, 성교통을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 3으로부터 대상체의 2주 치료 후의 2로 성교통 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 성교통을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 2로부터 대상체의 2주 치료 후의 1로 성교통 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 성교통을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 1로부터 대상체의 2주 치료 후의 0으로 성교통 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다.
- [0191] 몇몇 실시형태에서, 성교통을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 3으로부터 대상체의 6주 치료 후의 2로 성교통 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 성교통을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 2로부터 대상체의 6주 치료 후의 1로 성교통 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 성교통을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 1로부터 대상체의 6주 치료 후의 0으로 성교통 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다.
- [0192] 몇몇 실시형태에서, 성교통을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 3으로부터 대상체의 8주 치료 후의 2로 성교통 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 성교통을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 2로부터 대상체의 8주 치료 후의 1로 성교통 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 성교통을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 1로부터 대상체의 8주 치료 후의 0으로 성교통 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다.
- [0193] 몇몇 실시형태에서, 성교통을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 3으로부터 대상체의 12주 치료 후의 2로 성교통 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 성교통을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 2로부터 대상체의 12주 치료 후의 1로 성교통 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 성교통을 치료하는 방법은 대상체의 치료 전의 1로부터 대상체의 12주 치료 후의 0으로 성교통 중증도 점수를 감소시키는 단계를 포함한다.
- [0194] 몇몇 실시형태에서, 성교통을 치료하는 방법은 치료 2주 후 성교통의 중증도를 감소시키는 단계를 포함하고, 중증도는 0점 내지 3점의 스케일로 평가되고, 평균 감소는 0.9점 감소 내지 1.1점 감소의 범위이다. 평균 감소는 임의의 적합한 대상체의 수를 관찰함으로써 결정될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 적어도 100명이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 적어도 500명이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 700명 내지 800명의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 740명 내지 750명의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 4 μ g의 에스트라디올을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 10 μ g의 에스트라디올을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 25 μ g의 에스트라디올을 함유한다.
- [0195] 몇몇 실시형태에서, 성교통을 치료하는 방법은 치료 6주 후 성교통의 중증도를 감소시키는 단계를 포함하고, 중증도는 0점 내지 3점의 스케일로 평가되고, 평균 감소는 1.3점 감소 내지 1.5점 감소의 범위이다. 평균 감소는 임의의 적합한 대상체의 수를 관찰함으로써 결정될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 적어도 100명이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 적어도 500명이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 700명 내지 800명의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 740명 내지 750명의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 4 μ g의 에스트라디올을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 10 μ g의 에스트라디올을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 25 μ g의 에스트라디올을 함유한다.
- [0196] 몇몇 실시형태에서, 성교통을 치료하는 방법은 치료 8주 후 성교통의 중증도를 감소시키는 단계를 포함하고, 중증도는 0점 내지 3점의 스케일로 평가되고, 평균 감소는 1.5점 감소 내지 1.8점 감소의 범위이다. 평균 감소는 임의의 적합한 대상체의 수를 관찰함으로써 결정될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 적어도 100명이다.

다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 적어도 500명이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 700명 내지 800명의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 740명 내지 750명의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 4 μ g의 에스트라디올을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 10 μ g의 에스트라디올을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 25 μ g의 에스트라디올을 함유한다.

[0197] 몇몇 실시형태에서, 성교통을 치료하는 방법은 치료 12주 후 성교통의 중증도를 감소시키는 단계를 포함하고, 중증도는 0점 내지 3점의 스케일로 평가되고, 평균 감소는 1.5점 감소 내지 1.8점 감소의 범위이다. 평균 감소는 임의의 적합한 대상체의 수를 관찰함으로써 결정될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 적어도 100명이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 적어도 500명이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 700명 내지 800명의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 수는 740명 내지 750명의 범위이다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 4 μ g의 에스트라디올을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 10 μ g의 에스트라디올을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 질 에스트라디올 제제는 25 μ g의 에스트라디올을 함유한다.

[0198] 몇몇 실시형태에서, 성교통을 치료하는 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 에스트라디올 C_{max} 또는 AUC를 제공하도록 좌제를 투여하는 단계를 포함한다. 실시형태에 따라, 성교통을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 에스트라디올 C_{max} 또는 AUC를 제공하도록 좌제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0199] 실시형태에 따라, 요로 감염을 치료하는 방법이 제공된다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "요로 감염"은 미생물, 예컨대 에스체리치아 콜라이(*Escherichia coli*), 스타필로코커스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*), 클레브시엘라 종(*Klebsiella* sp.), 엔테로박터 종(*Enterobacter* sp.) 또는 프로테우스 종(*Proteus* sp.)에 의한 신장, 수뇨관, 방광 및 요도의 감염을 의미한다. 요로 감염을 치료하는 방법은 일반적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 연질 겔 질 에스트라디올 제제(즉, 좌제)를 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에 따라, 상기 방법은 요도 불편함, 빈뇨 또는 배뇨, 혈뇨, 배뇨곤란 및/또는 스트레스 실금을 감소시키는 단계를 추가로 포함한다. 소정의 실시형태에 따라, 요로 감염을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 좌제를 투여하는 단계 및 4.5 초파로부터 3.5 내지 4.5(포함)로 질 pH를 감소시키는 단계를 포함한다. 상기 방법은 노인 대상체(예를 들어, 65세 초파, 또는 75세 초파, 또는 85세 초파의 대상체)에서 요로 감염을 치료하는 데 특히 효과적일 수 있다. 실시형태에 따라, 요로 감염을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 에스트라디올 C_{max} 또는 AUC를 제공하도록 좌제를 투여하는 단계를 포함한다. 실시형태에 따라, 요로 감염을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 에스트론 C_{max} 또는 AUC를 제공하도록 좌제를 투여하는 단계를 포함한다. 실시형태에 따라, 성기능을 치료하는 방법이 제공된다. 여성 대상체와 관련하여 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "성 기능이상"은 일반적으로 성적 성교 동안 통증 또는 불편함, 질 윤활작용의 감소, 질 충혈의 지연, 흥분을 위한 시간의 증가, 오르가즘에 도달하는 능력의 감소, 음핵 느낌의 감소, 성욕의 감소, 및/또는 흥분의 감소를 의미한다. 실시형태에 따라, 성기능을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 에스트라디올 C_{max} 또는 AUC를 제공하도록 좌제를 투여하는 단계를 포함한다. 실시형태에 따라, 성기능을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 에스트론 C_{max} 또는 AUC를 제공하도록 좌제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0200] 성기능 및 기능이상은 여성 성기능 지수(FSFI)를 이용하여 평가될 수 있다(문헌[Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. "The Female Sexual Function Index (FSFI): A Multidimensional Self-Report Instrument for the Assessment of Female Sexual Function." *Journal of Sex & Marital Therapy* 2000. 26: p.191-208] 참조). FSFI는 성기능(예를 들어, 성욕, 흥분, 오르가즘, 만족 및 통증)의 다양한 도메인을 평가하기에 유용하다. 따라서, 본 명세서에 제공된 바와 같은 성기능을 치료하는 방법은 대상체에게 질 연질 겔 제제를 투여하는 단계 및 대상체의 풀-스케일 FSFI 점수, FSFI-성욕 점수, FSFI-흥분 점수, FSFI-윤활작용 점수 및/또는 FSFI-오르가즘 점수를 증가시키는 단계를 포함할 수 있다.

여성 성기능 지수(FSFI)

질문	질문 옵션
Q1: 지난 4 주에 걸쳐, 당신은 성욕 또는 성적 관심을 얼마나 자주 느꼈는가?	5 = 거의 항상 또는 항상 4 = 대부분(30 분 초과) 3 = 이따금(대략 30 분) 2 = 몇 번(30 분 미만) 1 = 거의 아니거나 아님
Q2: 지난 4 주에 걸쳐, 당신은 성욕 또는 관심의 수준(정도)을 어떻게 평가하는가?	5 = 매우 높음 4 = 높음 3 = 보통 2 = 낮음 1 = 매우 낮거나 전혀 아님
Q3. 지난 4 주에 걸쳐, 당신은 성 활동 또는 성교 동안에 얼마나 자주 성적으로 흥분(“격양”) 되었는가?	0 = 성 활동 무 5 = 거의 항상 또는 항상 4 = 대부분(30 분 초과) 3 = 이따금(대략 30 분) 2 = 몇 번(30 분 미만) 1 = 거의 아니거나 아님
Q4. 지난 4 주에 걸쳐, 당신은 성 활동 또는 성교 동안에 성적 흥분(“격양”)의 수준을 어떻게 평가하는가?	0 = 성 활동 무 5 = 매우 높음 4 = 높음 3 = 보통 2 = 낮음 1 = 매우 낮거나 전혀 아님
Q5. 지난 4 주에 걸쳐, 당신은 성 활동 또는 성교 동안에 성적으로 흥분된다는 것에 얼마나 확신하는가?	0 = 성 활동 무 5 = 매우 높은 신뢰도 4 = 높은 신뢰도 3 = 보통 신뢰도 2 = 낮은 신뢰도 1 = 매우 낮거나 신뢰도 무
Q6. 지난 4 주에 걸쳐, 성 활동 또는 성교 동안에 흥분(각성)에 얼마나 자주 만족하는가? 반응 옵션	0 = 성 활동 무 5 = 거의 항상 또는 항상 4 = 대부분(30 분 초과) 3 = 이따금(대략 30 분) 2 = 몇 번(30 분 미만) 1 = 거의 아니거나 아님
Q7: 지난 4 주에 걸쳐, 당신은 성 활동 또는 성교 동안에 얼마나 자주 윤활(“젖게”) 되었는가?	0 = 성 활동 무 5 = 거의 항상 또는 항상 4 = 대부분(30 분 초과) 3 = 이따금(대략 30 분) 2 = 몇 번(30 분 미만) 1 = 거의 아니거나 아님
Q8. 지난 4 주에 걸쳐, 성 활동 또는 성교 동안에 윤활(“젖게”) 되는 것이 얼마나 어려웠는가?	0 = 성 활동 무 1 = 극도로 어렵거나 불가능 2 = 매우 어려움 3 = 어려움 4 = 약간 어려움 5 = 어렵지 않음

[0201]

Q9: 지난 4 주에 걸쳐, 성 활동 또는 성교의 완료까지, 당신은 유후(“젖음”)을 얼마나 자주 유지하였는가?	0 = 성 활동 무 5 = 거의 항상 또는 항상 4 = 대부분(30 분 초과) 3 = 이따금(대략 30 분) 2 = 몇 번(30 분 미만) 1 = 거의 아니거나 아님
Q10: 지난 4 주에 걸쳐, 성 활동 또는 성교의 완료까지, 유후(“젖음”)을 유지시키는 것이 얼마나 어려웠는가?	0 = 성 활동 무 1 = 극도로 어렵거나 불가능 2 = 매우 어려움 3 = 어려움 4 = 약간 어려움 5 = 어렵지 않음
Q11. 지난 4 주에 걸쳐, 성적 자극 또는 성교를 가질 때, 당신은 오르가즘(클라이맥스)에 얼마나 자주 도달하였는가?	0 = 성 활동 무 5 = 거의 항상 또는 항상 4 = 대부분(30 분 초과) 3 = 이따금(대략 30 분) 2 = 몇 번(30 분 미만) 1 = 거의 아니거나 아님
Q12: 지난 4 주에 걸쳐, 성적 자극 또는 성교를 가질 때, 오르가즘(클라이맥스)에 도달하는 데 얼마나 어려웠는가?	0 = 성 활동 무 1 = 극도로 어렵거나 불가능 2 = 매우 어려움 3 = 어려움 4 = 약간 어려움 5 = 어렵지 않음
Q13: 지난 4 주에 걸쳐, 당신은 성 활동 또는 성교 동안에 오르가즘(클라이맥스)에 도달하는 능력에 얼마나 만족하였는가?	0 = 성 활동 무 5 = 매우 만족 4 = 중간정도로 만족 3 = 거의 동일하게 만족 및 불만족 2 = 중간정도로 불만족 1 = 매우 불만족
Q14: 지난 4 주에 걸쳐, 당신은 당신과 파트너와의 성 활동 동안에 정서적 친밀감에 얼마나 만족하는가?	0 = 성 활동 무 5 = 매우 만족 4 = 중간정도로 만족 3 = 거의 동일하게 만족 및 불만족 2 = 중간정도로 불만족 1 = 매우 불만족
Q15: 지난 4 주에 걸쳐, 당신은 파트너와의 성관계에 얼마나 만족하였는가?	5 = 매우 만족 4 = 중간정도로 만족 3 = 거의 동일하게 만족 및 불만족 2 = 중간정도로 불만족 1 = 매우 불만족
Q16: 지난 4 주에 걸쳐, 당신은 전체 성생활에 만족하였는가?	5 = 매우 만족 4 = 중간정도로 만족 3 = 거의 동일하게 만족 및 불만족 2 = 중간정도로 불만족 1 = 매우 불만족

[0202]

Q17: 지난 4 주에 걸쳐, 당신은 질 침투 동안에 불편함 또는 통증을 얼마나 자주 경험하였는가?	0 = 성교를 시도하지 않음 1 = 거의 항상 또는 항상 2 = 대부분(30 분 초과) 3 = 이따금(대략 30 분) 4 = 몇 번(30 분 미만) 5 = 거의 아니거나 아님
Q18: 지난 4 주에 걸쳐, 당신은 질 침투 후 불편함 또는 통증을 얼마나 자주 경험하였는가?	0 = 성교를 시도하지 않음 1 = 거의 항상 또는 항상 2 = 대부분(30 분 초과) 3 = 이따금(대략 30 분) 4 = 몇 번(30 분 미만) 5 = 거의 아니거나 아님
Q19. 지난 4 주에 걸쳐, 당신은 질 침투 동안에 또는 후에 불편함 또는 통증의 수준(정도)을 어떻게 평가하는가?	0 = 성교를 시도하지 않음 1 = 매우 높음 2 = 높음 3 = 보통 4 = 낮음 5 = 매우 낮거나 전혀 아님

[0203]

FSFI 스코어링 시스템

도메인	질문	점수 범위	인자	최소	최대
성욕	1, 2	1~5	0.6	1.2	6.0
흥분	3, 4, 5, 6	0~5	0.3	0	6.0
윤활	7, 8, 9, 10	0~5	0.3	0	6.0
오르가즘	11, 12, 13	0~5	0.4	0	6.0
만족	14, 15, 16	0(또는 1)~5	0.4	0.8	6.0
통증	17, 18, 19	0~5	0.4	0	6.0
완전 스케일 점수 범위:				2.0	36.0

[0204]

[0205] 몇몇 실시형태에서, 성기능을 치료하는 방법은 대상체에게 에스트라디올을 투여하는 단계 및 기준치와 비교하여 적어도 약 20% 또는 적어도 약 25% 또는 적어도 약 30%만큼 FSFI-성욕 점수를 증가시키는 단계를 포함한다.

[0206]

[0206] 몇몇 실시형태에서, 성기능을 치료하는 방법은 대상체에게 에스트라디올을 투여하는 단계 및 기준치와 비교하여 적어도 약 30% 또는 적어도 약 40% 또는 적어도 약 50%만큼 FSFI-흥분 점수를 증가시키는 단계를 포함한다.

[0207]

[0207] 몇몇 실시형태에서, 성기능을 치료하는 방법은 대상체에게 에스트라디올을 투여하는 단계 및 기준치와 비교하여 적어도 약 85% 또는 적어도 약 95% 또는 적어도 약 115%만큼 FSFI-윤활작용 점수를 증가시키는 단계를 포함한다.

[0208]

[0208] 몇몇 실시형태에서, 성기능을 치료하는 방법은 대상체에게 에스트라디올을 투여하는 단계 및 기준치와 비교하여 적어도 약 40% 또는 적어도 약 60%만큼 FSFI-오르가즘 점수를 증가시키는 단계를 포함한다.

[0209]

[0209] 몇몇 실시형태에서, 성기능을 치료하는 방법은 대상체에게 에스트라디올을 투여하는 단계 및 기준치와 비교하여 적어도 약 50% 또는 적어도 약 55% 또는 적어도 약 70%만큼 전체 FSFI 점수를 증가시키는 단계를 포함한다.

[0210]

[0210] 성기능의 평가를 위한 다른 측정법의 예는 성기능 질의서의 변화("CSFQ"; Clayton *et al.*, *Psychopharmacol Bull.* 33(4):731-45 (1997) 및 Clayton *et al.*, *Psychopharmacol. Bull.* 33(4):747-53 (1997)); 성기능에 대한 Derogatis 인터뷰 - 자가 보고("DISF-SR"; Derogatis, *J Sex Marital Ther.* 23:291-304 (1997)); 성적 만족의 Golombok-Rust 목록("GRISS"; Rust *et al.*, *Arch. Sex Behav.* 15:157-165 (1986)); 성기능 질의서("SFQ"; Quirk *et al.*, *J Womens Health Gend Based Med.* 11:277-289 (2002)); 및 아리조나 성 경험 스케일("ASEX"; McGahuey *et al.*, *J Sex Marital Ther.* 26:25-40 (2000))(이들의 전체 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함됨)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 질의서를 사용한 평가를 위해, 성기능 기능의 측정치는 그 질의서에 대해 확립된 바와 같이 적절한 도메인, 하위스케일 또는 하위시험에서의 점수가 성 기능이상을 나타낼 때 증가한다. 예를 들어, 여성의 성적 관심은 성적 관심 점수에 대한 하위스케일이 9 이하인 경우 CSFQ를 사용하여 평가될 때 감소한 것으로 생각된다. 반대로, 성기능은 적절한 도메인, 하위스케일 또는 하위시험에서의 점수가 더 높은(예를 들어, 정상 또는 원하는) 성기능을 나타낼 때 개선된 것으로 생각된다. 임상의의 평가를 위해, 성기능은 연령, 성별, 성 경험 및 건강에 대해 환자에 대한 이전의 시점과 비교하여 및/또는 환자의 또래와 비교하여 평가될 수 있거나, 임상의에 의해 투여된 검증 질의서를 통해 또한 결정될 수 있다.

[0211]

[0211] 실시형태에 따라, VVA의 증상의 치료에서의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물의 효능 및 안전성을 결정될 수 있다. 실시형태에 따라, VVA의 크기, 효과, 세포학, 조직학 및 가변성은 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물의 효능 및 안전성을 결정하기 위해 또는 달리 당해 분야에 허용된 바대로, 현재 또는 추가로 개발되는 것처럼, 다양한 종점을 이용하여 결정될 수 있다. 종점의 하나의 소스는 에스트라디올에 의한 VVA의 치료를 위한 미국 식품의약청(FDA)의 공개된 가이드라인에 의한다.

[0212]

[0212] 실시형태에 따라, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 함유하는 젤라틴 캡슐이 투여된 후 즉시 또는 분 내에 대상체가 보행이게 허용하는, 성교통, 질 건조증 및 에스트로겐 결핍 비뇨 상태(요로 감염 포함)를 포함하는 VVA를 치료하는 방법이 제공된다. 실시형태에 따라, 본 명세서에 개시된 바와 같은 약제학적 조성물을 함유하는 젤라틴 캡슐은 도 26a, 도 26b 및 도 26c에 도시된 것처럼 질로 약 2인치에 또는 질 입구에 가장 가까운 질의 $\frac{1}{3}$ 에 약제학적 조성물을 함유하는 젤라틴 캡슐을 디지털로 삽입함으로써 투여된다. 실시형태에 따라, 젤라틴 캡슐은 질로 삽입된 후 곧 질 조직에 부착하고, 용해하거나 파열하거나 그렇지 않으면 봉해하여서, 약제학적 조성물을 방출한다. 약제학적 조성물은 질 조직으로 분산되고, 신속하게 흡수된다. 실시형태에 따라, 젤라틴 캡슐은 질 조직에 의해 또한 완전히 흡수된다. 몇몇 실시형태에 따라, 점도 향상제, 예컨대 TEOFOL 63은 약제학적 조성물이 원하는 흡수 부위 내에 머물도록 증가한 점도를 제공하여서, 질, 음순, 및/또는 외음부를 에스트로겐화한다. 높은 점도, 생체유착 및 신속한 흡수의 조합은 조직이 에스트라디올을 흡수하도록 대상체가 투여 후 앙와로

있어야 하는 필요를 막아서, 대상체가 투여 직후 또는 거의 직후 보행이게 한다.

[0213]

실시형태에 따라, 자연적이지 않은 분비(예를 들어, 약제학적 조성물 또는 이의 성분의 분비)를 야기하지 않으면서 성교통, 질 건조증 및 에스트로겐 결핍 비뇨 상태(요로 감염 포함)를 포함하는 VVA를 치료하기 위한 방법이 제공된다. 상기 방법에 따라, 질 조직에 의해 완전히 흡수될 수 있는 액체 약제학적 조성물을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐이 투여된다. 실시형태에 따라, 약제학적 조성물 자체는 질 조직에 의해 완전히 흡수된다. 실시형태에 따라, 약제학적 조성물 및 젤라틴 캡슐은 대상체의 질 조직이 각각 약제학적 조성물을 완전히 흡수하게 하는 용적 및 크기로 투여된다. 실시형태에 따라, 이러한 흡수는 보행인 대상체와 동시에 발생할 것이다. 상기 방법에 따라, 젤라틴 캡슐 및 액체 약제학적 조성물은 질 조직에 의해 완전히 흡수되고, 여기서 질을 에스트로겐화한 후 발생한 분비물만이 여성의 폐경 전에 경험하는 자연적인 분비물이다. "자연적인" 질 분비물은 매일 질 밖으로 흘러서, 질에 들어선 오래된 세포를 나가게 하는, 적은 양의 유체를 의미한다. 자연적인 분비물은 보통 투명하거나 우윳빛이다. 자연적이지 않은 분비물은 자연적인 분비물보다 용적이 더 크거나, 자연적인 분비물과 색상이 다르거나, 자연적인 분비물과 점조도가 다른 분비물을 의미할 수 있다. 자연적이지 않은 분비는 질로부터의 약제학적 조성물의 분비(예를 들어, 누수)를 또한 의미할 수 있다.

[0214]

실시형태에 따라, 액체 약제학적 조성물을 사용하여 성교통, 질 건조증 및 에스트로겐 결핍 비뇨 상태(요로 감염 포함)를 포함하는 VVA를 치료하기 위한 방법이 제공된다. 상기 방법에 따라, VVA를 치료하기 위한 액체 조성물을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐은 대상체에게 제공된다. 대상체는 디지털로 또는 어플리케이터에 의해 질로 VVA를 치료하기 위한 액체 조성물을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐을 삽입하고, 여기서 연질 젤라틴 캡슐은 용해하거나 파열하거나 분해하고, 액체 조성물은 질로 방출된다. 실시형태에 따라, VVA를 치료하기 위한 액체 조성물은 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물이다. 실시형태에 따라, 대상체는 질로 약 2인치에 또는 질 입구에 가장 가까운 질의 $\frac{1}{3}$ 에 젤라틴 캡슐을 삽입한다. 실시형태에 따라, 대상체는 투여 직후 또는 곧 보행이다.

[0215]

실시형태에 따라, 성교통, 질 건조증 및 에스트로겐 결핍 비뇨 상태(요로 감염 포함)를 포함하는 VVA를 치료하기 위한 방법이 본 명세서에 개시되고, 상기 방법은 VVA의 치료를 위한 조성물을 질로 투여함으로써 2주 내에 위약 또는 기준치와 비교하여 VVA의 증상을 개선하는 단계를 포함한다. 당해 분야의 숙련자는 개선이 본 명세서에 기재된 바대로 통계학적으로 평가될 수 있고, 임의의 개선이 통계학적으로 유의미한 개선일 수 있다는 것을 이해할 것이다. 실시형태에 따라, VVA의 치료를 위한 조성물은 본 명세서에 개시된 바와 같은 액체 약제학적 조성물이다. 실시형태에 따라, VVA의 치료를 위한 조성물은 1 μ g 내지 25 μ g의 에스트라디올을 함유하는 액체이다. 실시형태에 따라, 투여의 방법은 도 26a, 도 26b 및 도 26c에 표시된 삽입 방법을 포함하여 본 명세서에 개시된 방법이다. 실시형태에 따라, 2주 측정점에서, 에스트라디올은 표준 약제학적 약물동태학적 매개변수, 예컨대 AUC 및 C_{max}를 이용하여 전신으로 검출되지 않는다.

[0216]

실시형태에 따라, 성교통, 질 건조증 및 에스트로겐 결핍 비뇨 상태(요로 감염 포함)를 포함하는 VVA를 치료하기 위한 방법이 본 명세서에 개시되고, 상기 방법은 VVA의 치료를 위한 조성물을 질로 투여함으로써 4주 내에 위약 또는 기준치와 비교하여 VVA의 증상을 개선하는 단계를 포함한다. 당해 분야의 숙련자는 개선이 본 명세서에 기재된 바대로 통계학적으로 평가될 수 있고, 임의의 개선이 통계학적으로 유의미한 개선일 수 있다는 것을 이해할 것이다. 실시형태에 따라, VVA의 치료를 위한 조성물은 본 명세서에 개시된 바와 같은 액체 약제학적 조성물이다. 실시형태에 따라, VVA의 치료를 위한 조성물은 1 μ g 내지 25 μ g의 에스트라디올을 함유하는 액체이다. 실시형태에 따라, 투여의 방법은 도 26a, 도 26b 및 도 26c에 표시된 삽입 방법을 포함하여 본 명세서에 개시된 방법이다. 실시형태에 따라, 2주 측정점 및/또는 4주 측정점에서, 에스트라디올은 표준 약제학적 약물동태학적 매개변수, 예컨대 AUC 및 C_{max}를 이용하여 전신으로 검출되지 않는다.

[0217]

실시형태에 따라, 성교통, 질 건조증 및 에스트로겐 결핍 비뇨 상태(요로 감염 포함)를 포함하는 VVA를 치료하기 위한 방법이 본 명세서에 개시되고, 상기 방법은 VVA의 치료를 위한 조성물을 질로 투여함으로써 8주 내에 위약 또는 기준치와 비교하여 VVA의 증상을 개선하는 단계를 포함한다. 당해 분야의 숙련자는 개선이 본 명세서에 기재된 바대로 통계학적으로 평가될 수 있고, 임의의 개선이 통계학적으로 유의미한 개선일 수 있다는 것을 이해할 것이다. 실시형태에 따라, VVA의 치료를 위한 조성물은 본 명세서에 개시된 바와 같은 액체 약제학적 조성물이다. 실시형태에 따라, VVA의 치료를 위한 조성물은 1 μ g 내지 25 μ g의 에스트라디올을 함유하는 액체이다. 실시형태에 따라, 투여의 방법은 도 26a, 도 26b 및 도 26c에 표시된 삽입 방법을 포함하여 본 명세서에 개시된 방법이다. 실시형태에 따라, 2주 측정점 및/또는 8주 측정점에서, 에스트라디올은 표준 약제학적 약물동태학적 매개변수, 예컨대 AUC 및 C_{max}를 이용하여 전신으로 검출되지 않는다.

[0218]

실시형태에 따라, 성교통, 질 건조증 및 에스트로겐 결핍 비뇨 상태(요로 감염 포함)를 포함하는 VVA를 치료하기 위한 방법이 본 명세서에 개시되고, 상기 방법은 VVA의 치료를 위한 조성물을 질로 투여함으로써 10주 내에 위약 또는 기준치와 비교하여 VVA의 증상을 개선하는 단계를 포함한다. 당해 분야의 숙련자는 개선이 본 명세서에 기재된 바대로 통계학적으로 평가될 수 있고, 임의의 개선이 통계학적으로 유의미한 개선일 수 있다는 것을 이해할 것이다. 실시형태에 따라, VVA의 치료를 위한 조성물은 본 명세서에 개시된 바와 같은 액체 약제학적 조성물이다. 실시형태에 따라, VVA의 치료를 위한 조성물은 1 μ g 내지 25 μ g의 에스트라디올을 함유하는 액체이다. 실시형태에 따라, 투여의 방법은 도 26a, 도 26b 및 도 26c에 표시된 삽입 방법을 포함하여 본 명세서에 개시된 방법이다. 실시형태에 따라, 2주 측정점 및/또는 10주 측정점에서, 에스트라디올은 표준 약제학적 약물동태학적 매개변수, 예컨대 AUC 및 C_{max}를 이용하여 전신으로 검출되지 않는다.

[0219]

실시형태에 따라, 성교통, 질 건조증 및 에스트로겐 결핍 비뇨 상태(요로 감염 포함)를 포함하는 VVA를 치료하기 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 2주, 4주, 6주, 8주 또는 12주 중 적어도 하나에 기준치 또는 위약과 비교하여 VVA의 증상을 개선하고, 여기서 에스트라디올은 표준 약제학적 약물동태학적 매개변수, 예컨대 AUC 및 C_{max}를 이용하여 전신으로 검출되지 않는다. 당해 분야의 숙련자는 개선이 본 명세서에 기재된 바대로 통계학적으로 평가될 수 있고, 임의의 개선이 통계학적으로 유의미한 개선일 수 있다는 것을 이해할 것이다. 실시형태에 따라, 에스트라디올을 함유하는 조성물은 본 명세서에 개시된 바와 같은 액체 조성물이다. 실시형태에 따라, 상기 조성물은 1 μ g 내지 25 μ g의 에스트라디올을 함유한다.

[0220]

실시형태에 따라, 질, 음순 또는 외음부를 재에스트로겐화하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 VVA의 치료를 위한 에스트라디올을 함유하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 조성물은 에스트라디올 또는 합성 에스트로겐을 함유하는 액체이고, 액체는 고체 조성물이 피복하는 면적보다 넓은 질, 음순 또는 외음부의 표면적에 걸쳐 분산된다. 예를 들어, 액체는 약 50cm² 내지 약 120cm²(예를 들어, 약 50cm² 내지 약 60cm²; 또는 약 60cm² 내지 약 70cm²; 또는 약 70cm² 내지 약 80cm²; 또는 약 80cm² 내지 약 90cm²; 또는 약 90cm² 내지 약 100cm²; 또는 약 100cm² 내지 약 110cm²; 또는 약 110cm² 내지 약 120cm²; 또는 약 65cm² 내지 약 110cm²)의 범위의 표면적에 걸쳐 분산될 수 있다. 실시형태에 따라, 대상체는 캡슐, 예컨대 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐로 질로 액체 조성물을 삽입하고, 이후 이 캡슐은 질에서 용해하거나 파열하거나 봉해되거나 그렇지 않으면 액체를 방출시킨다. 실시형태에 따라, 액체는 에스트라디올 또는 합성 에스트로겐이 질의 재에스트로겐화를 실행하기에 충분한 용량으로 질 조직으로 흡수될 수 있기 전에 액체가 질로부터 분비되는 것을 막도록 생체접착제 또는 점도 향상제 중 적어도 하나를 함유한다. 실시형태에 따라, 질은 기준치 또는 위약 수준과 비교하여 투여의 2주 내에 통계학적으로 유의미하게 재에스트로겐화될 것이다. 실시형태에 따라, 질은 기준치 또는 위약 수준과 비교하여 투여의 4주 내에 통계학적으로 유의미하게 재에스트로겐화될 것이다.

[0221]

실시형태에 따라, 질은 기준치 또는 위약 수준과 비교하여 투여의 6주 내에 통계학적으로 유의미하게 재에스트로겐화될 것이다. 실시형태에 따라, 질은 기준치 또는 위약 수준과 비교하여 투여의 8주 내에 통계학적으로 유의미하게 재에스트로겐화될 것이다. 실시형태에 따라, 질은 기준치 또는 위약 수준과 비교하여 투여의 10주 내에 통계학적으로 유의미하게 재에스트로겐화될 것이다. 실시형태에 따라, 질은 기준치 또는 위약 수준과 비교하여 투여의 12주 이상 내에 통계학적으로 유의미하게 재에스트로겐화될 것이다.

[0222]

VII. 효능의 측정

[0223]

실시형태에 따라, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물의 투여는 VVA의 치료, 및 연관된 증상 중 하나 이상의 개선을 발생시킨다. VVA를 갖는 환자는 길이 및 직경 둘 다에서 질관의 수축을 경험하고, 질관은 수분 및 유연함을 유지시키기 위해 더 적은 글라이코겐 농후 질 세포를 갖는다. 게다가, 질벽은 얇아지거나, 굵거나, 건조하거나, 때때로 염증이 있을 수 있다(위축성 질염). 이 변화는 총체적으로 VVA라 칭해지는 다양한 증상으로 나타날 수 있다. 이러한 증상은, 제한 없이, 질 pH의 증가; 질 상피 통합성, 질 분비 또는 상피 표면 두께의 감소; 소양증; 질 건조증; 성교통(성적 성교 동안 통증 또는 출혈); 요로 감염; 또는 질 색상의 변화를 포함한다. 실시형태에 따라, 효능은 다시 폐경전 상태로의 환자에서의 외음부 및 질 위축의 감소로서 측정된다. 실시형태에 따라, 변화는 기준치(스크리닝, 1일)에 측정되고 15일(치료 종료)에 취해진 측정과 비교되는 하나 이상의 위축 효과의 증증도의 감소로서 측정된다. 위축 효과의 증증도는 0 내지 3의 스케일을 이용하여 측정될 수 있고, 여기서 예를 들어 무 = 0, 경증 = 1, 보통 = 2 또는 중증 = 3. 이러한 스코어링은 무엇보다도 치료 섭생의 적절한 과정, 예컨대 투약량, 투약 빈도 및 기간을 결정하기 위한 환자의 치료전 상태 및 치료후 결과를 평가하도록 실행된다.

[0224]

VVA의 증상 중 하나는 질 pH의 증가이다. 본 개시내용의 추가의 양태에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물

에 의한 치료는 질 pH를 감소시킨다. 질 pH의 감소는 기준치(스크리닝)에서의 질 pH로부터 15일에서의 질 pH로의 감소로서 측정된다. 실시형태에 따라, 몇몇 실시형태에서, 5 이상의 pH는 VVA와 연관될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, pH는 질벽에 맞대어 배치된 pH 인디케이터 스트립을 사용하여 측정된다. 몇몇 실시형태에서, 질 pH의 변화는 약 pH 5.0 미만의 pH로의 환자의 질 pH의 변화이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 질 pH는 약 pH 4.9 미만, pH 4.8, pH 4.7, pH 4.6, pH 4.5, pH 4.4, pH 4.3, pH 4.2, pH 4.1, pH 4.0, pH 3.9, pH 3.8, pH 3.7, pH 3.6, 또는 pH 3.5일 수 있다.

[0225] 실시형태에 따라, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물에 의한 치료는 질 성숙 지수를 개선시킨다. 성숙 지수는 세포 조성의 변화로서 측정된다. 실시형태에 따라 VVA와 관련된 것처럼, 세포 조성의 변화는 방기저 질 세포, 중간 세포 및 표피상 질 세포의 조성 또는 양의 퍼센트의 변화, 예컨대 표피상 질 세포의 변화와 비교된 또는 이에 대한 방기저 질 세포의 조성 또는 양의 변화로 측정된다. VVA 증상을 갖는 대상체는 대개 VVA를 겪지 않은 여성과 비교하여 방기저 세포의 수의 증가 및 표피상 세포의 수의 감소(예를 들어, 약 5% 미만)를 가진다. 반대로, VVA 증상이 감소하거나 그렇지 않으면 치료에 반응하는 대상체는 성숙 지수의 개선, 구체적으로 기준치(스크리닝)와 비교된 방기저 세포의 양의 감소 또는 표피상 세포의 양의 증가를 나타낼 수 있다. 실시형태에서, 방기저 세포의 감소는 방기저 세포의 퍼센트의 감소로서 측정되고, 퍼센트 감소는 방기저 세포의 수의 적어도 약 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15% 또는 10% 감소일 수 있다. 실시형태에서, 퍼센트 감소는 방기저 세포의 수의 적어도 약 54% 감소일 수 있다. 실시형태에서, 표피상 세포의 증가는 표피상 세포의 퍼센트의 증가로서 측정되고, 표피상 세포의 퍼센트 증가는 표피상 세포의 수의 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50% 증가일 수 있다. 추가의 실시형태에서, 퍼센트 증가는 표피상 세포의 수의 적어도 약 35% 증가일 수 있다.

[0226] 몇몇 실시형태에서, 성숙 지수의 개선은 시간에 걸친 변화로서 평가된다. 예를 들어, 15일에 측정된 세포 조성과 비교하여 1일에 기준치(스크리닝)에서 측정된 세포 조성의 변화로서. 세포 조성의 변화는, 임의로 상기 기재된 바와 같은 방기저 세포 및 표피상 세포의 변화를 측정하는 것 이외에, 시간에 걸친 방기저 세포의 양의 변화로서 또한 평가될 수 있다. 이러한 세포는 일상적 부인과학적 검사를 통해 질 점막 상피로부터 얻어지고, 질 도말에 의해 검사될 수 있다.

[0227] 본 개시내용의 추가의 양태에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물에 의한 치료는 표피상 세포의 증가; 방기저 세포의 감소; 및 중간 세포의 증가 중 임의를 발생시킨다.

[0228] 본 개시내용의 추가의 양태에서, 샘플은 호르몬 수치, 특히 에스트라디올 수치를 결정하도록 수집될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 혈액 샘플은 대상체 및 측정된 에스트라디올의 수치(pg/mL)로부터 취해질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 에스트라디올 수치는 0시간(예를 들어, 제1 치료의 시간에), 1시간(예를 들어, 제1 치료 후)에, 3시간에 및 6시간에 측정될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 샘플은 8일(예를 들어, 제1 치료 후) 및 15일(예를 들어, 14일에 마지막 치료 후 1일)에 취해질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 각각의 샘플링 시간에서의 혈장 에스트라디올 농도의 서술적 통계학 및 관찰된 C_{\max} 및 T_{\max} 값은 측정되고, AUC는 계산될 수 있다.

[0229] 몇몇 실시형태에서, 좌제는 약 $25\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함할 수 있다. 이러한 경우에, 환자에 대한 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 $19\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $29\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $19.55\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $28.75\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$)의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{\max}); 또는 2) 약 $75\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $112\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $75.82\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 111.50)의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC)₀₋₂₄로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 포함하는 매개변수를 제공할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 $9\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $14\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $9.17\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $13.49\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$)의 에스트론의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{\max}); 및 2) 약 $43\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $65\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $43.56\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $64.06\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$)의 에스트론의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC)₀₋₂₄로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 $416\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $613\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $416.53\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $612.55\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$)의 에스트론 설페이트의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{\max}); 및 2) 약 $3598\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $5291\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $3598.04\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $5291.24\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$)의 에스트론 설페이트의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC)₀₋₂₄로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공한다.

[0230] 몇몇 실시형태에서, 좌제는 약 $25\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함한다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 환자에 대한 좌제

의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 20.9pg/ml 내지 약 32.8pg/ml(예를 들어, 약 20.96pg/ml 내지 약 32.75pg/ml)의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}) ; 2) 약 104.3pg*hr/ml 내지 약 163.1pg*hr/ml(예를 들어, 약 104.32pg*hr/ml 내지 약 163.0pg*hr/ml)의 범위의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24}) ; 및 3) 1일에 평가될 때, 약 4.3pg/ml 내지 약 6.8pg/ml(예를 들어, 약 4.32pg/ml 내지 약 6.75pg/ml)의 범위의 에스트라디올의 평균 농도(C_{avg})로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 포함하는 매개변수를 제공할 수 있다.

[0231] 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 25 μ g의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 26.2pg/ml의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}) ; 2) 약 130pg*hr/ml의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24}) ; 및 3) 1일에 평가될 때, 약 5.4pg/ml의 에스트라디올의 평균 농도(C_{avg})로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 포함하는 매개변수를 제공할 수 있다.

[0232] 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 25 μ g의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 9.5pg/ml 내지 약 15.1pg/ml(예를 들어, 약 9.60pg*hr/ml 내지 약 15.00pg/ml)의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}) ; 2) 약 67.6pg*hr/ml 내지 약 105.8pg*hr/ml(예를 들어, 약 67.68pg*hr/ml 내지 약 105.75pg*hr/ml)의 범위의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24}) ; 및 3) 14일에 평가될 때, 에스트라디올의 약 2.7pg/ml 내지 약 4.4pg/ml(예를 들어, 약 2.80pg/ml 내지 약 4.38pg/ml)의 범위의 에스트라디올의 평균 농도(C_{avg})로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 포함하는 매개변수를 제공할 수 있다.

[0233] 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 25 μ g의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 12.0pg/ml의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}) ; 2) 약 84.6pg*hr/ml의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24}) ; 및 3) 14일에 평가될 때, 약 3.5pg/ml의 에스트라디올의 평균 농도(C_{avg})로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 포함하는 매개변수를 제공할 수 있다.

[0234] 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 25 μ g의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 158.8pg/ml 내지 약 248.3pg/ml(예를 들어, 약 158.88 hr/ml 내지 약 248.25pg*hr/ml)의 범위의 에스트론 접합체의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}) ; 및 2) 1일에 평가될 때, 약 1963.1pg*hr/ml 내지 약 3067.6pg*hr/ml(예를 들어, 약 1963.20pg*hr/ml 내지 약 3067.50pg*hr/ml)의 범위의 에스트론 접합체의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공한다.

[0235] 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 25 μ g의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 198.6pg/ml의 에스트론 접합체의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}) ; 및 2) 1일에 평가될 때, 약 2454pg*hr/ml의 에스트론 접합체의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공한다.

[0236] 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 25 μ g의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 1일에 평가될 때, 약 173.5pg*hr/ml 내지 약 271.3pg*hr/ml(예를 들어, 약 173.60pg*hr/ml 내지 약 271.25pg*hr/ml) ; 또는 약 217pg*hr/ml)의 범위의 에스트라디올의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24}) ; 2) 1일에 평가될 때, 약 7.2pg/ml 내지 약 11.4pg/ml(예를 들어, 약 7.25pg/ml 내지 약 11.33pg/ml) ; 또는 약 9.06pg/ml)의 범위의 에스트라디올의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도($C_{avg[0-24]}$) ; 3) 14일에 평가될 때, 약 137.5pg*hr/ml 내지 약 215.1pg*hr/ml(예를 들어, 약 137.60pg*hr/ml 내지 약 215.00pg*hr/ml) ; 또는 약 172pg*hr/ml)의 범위의 에스트라디올의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24}) ; 및 4) 14일에 평가될 때, 약 5.7pg/ml 내지 약 9.0pg/ml(예를 들어, 약 5.72pg/ml 내지 약 8.94pg/ml) ; 또는 약 7.15pg/ml)의 범위의 에스트라디올의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도($C_{avg[0-24]}$)로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공한다.

[0237] 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 25 μ g의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 1일에 평가될 때, 약 335.1pg*hr/ml 내지 약 523.8pg*hr/ml(예를 들어, 약 335.20pg*hr/ml 내지 약 523.75pg*hr/ml) ; 또는 약 419pg*hr/ml)의 범위의 에스트론의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24}) ; 2) 1

일에 평가될 때, 약 13.9pg/ml 내지 약 21.9pg/ml(예를 들어, 약 14.00pg/ml 내지 약 21.88pg/ml; 또는 약 17.5pg/ml)의 범위의 에스트론의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도($C_{avg[0-24]}$); 3) 14일에 평가될 때, 약 343.1pg*hr/ml 내지 약 536.2pg*hr/ml(예를 들어, 약 343.20pg*hr/ml 내지 약 536.25pg*hr/ml; 또는 약 429pg*hr/ml)의 범위의 에스트론의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24} ; 및 4) 14일에 평가될 때, 약 14.3pg/ml 내지 약 22.4pg/ml(예를 들어, 약 14.32pg/ml 내지 약 22.38pg/ml; 또는 약 17.9pg/ml)의 범위의 에스트론의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도($C_{avg[0-24]}$)로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공한다.

[0238]

몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 25 μ g의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 1일에 평가될 때, 약 7,300.7pg*hr/ml 내지 약 11,407.6pg*hr/ml(예를 들어, 약 7,300.80pg*hr/ml 내지 약 11,407.50pg*hr/ml; 또는 약 9,126pg*hr/ml)의 범위의 에스트론 접합체의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24}); 2) 1일에 평가될 때, 약 303.9pg/ml 내지 약 475.1pg/ml(예를 들어, 약 304.00pg/ml 내지 약 475.00pg/ml; 또는 약 380pg/ml)의 범위의 에스트론 접합체의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도($C_{avg[0-24]}$); 3) 14일에 평가될 때, 약 7,943.9pg*hr/ml 내지 약 12,412.6pg*hr/ml(예를 들어, 약 7,944.00pg*hr/ml 내지 약 12,412.50pg*hr/ml; 또는 약 9,930pg*hr/ml)의 범위의 에스트론 접합체의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24} ; 및 4) 14일에 평가될 때, 약 331.1pg/ml 내지 약 517.4pg/ml(예를 들어, 약 331.20pg/ml 내지 약 517.50pg/ml; 또는 약 414pg/ml)의 범위의 에스트론 접합체의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도($C_{avg[0-24]}$)로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공한다.

[0239]

몇몇 실시형태에서, 좌제는 약 10 μ g의 에스트라디올을 포함할 수 있다. 이러한 경우에, 환자에 대한 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 12pg*hr/ml 내지 약 18pg*hr/ml(예를 들어, 약 12.22pg*hr/ml 내지 약 17.98pg*hr/ml)의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}); 2) 약 42pg*hr/ml 내지 약 63pg*hr/ml(예를 들어, 약 42.18pg*hr/ml 내지 약 62.02pg*hr/ml)의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24} ; 및 3) 약 1시간 내지 약 3시간(예를 들어, 약 1.49시간 내지 약 2.19시간)의 에스트라디올의 피크 혈장 농도에 대한 보정된 기하 평균 시간(T_{max})으로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 4pg*hr/ml 내지 약 7pg*hr/ml(예를 들어, 약 4.38pg*hr/ml 내지 약 6.44pg*hr/ml)의 에스트론의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}); 2) 약 20pg*hr/ml 내지 약 31pg*hr/ml(예를 들어, 약 20.60pg*hr/ml 내지 약 30.30pg*hr/ml)의 에스트론의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24} ; 및 3) 약 4시간 내지 약 8시간(예를 들어, 약 4.99시간 내지 약 7.34시간)의 에스트론의 피크 혈장 농도에 대한 보정된 기하 평균 시간(T_{max})으로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 10pg*hr/ml 내지 약 16pg*hr/ml(예를 들어, 약 10.34pg*hr/ml 내지 약 15.20pg*hr/ml)의 에스트론 설페이트의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}); 2) 약 56pg*hr/ml 내지 약 84pg*hr/ml(예를 들어, 약 56.61pg*hr/ml 내지 약 83.25pg*hr/ml)의 에스트론 설페이트의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24} ; 및 3) 약 4시간 내지 약 7시간(예를 들어, 약 4.67시간 내지 약 6.86시간)의 에스트론 설페이트의 피크 혈장 농도에 대한 보정된 기하 평균 시간(T_{max})으로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공한다.

[0240]

몇몇 실시형태에서, 좌제는 약 10 μ g의 에스트라디올을 포함한다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 환자에 대한 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1일에 평가될 때 약 4.7pg/ml 내지 약 7.6pg/ml(예를 들어, 약 4.80pg*hr/ml 내지 약 7.50pg*hr/ml)의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 제공할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 10 μ g의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는 환자로부터의 혈장 샘플에서 14일에 평가될 때 에스트라디올의 약 2.3pg*hr/ml 내지 약 3.8pg*hr/ml(예를 들어, 약 2.40pg*hr/ml 내지 약 3.75pg*hr/ml)의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 제공할 수 있다.

[0241]

몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 10 μ g의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1일에 평가될 때 약 6.0pg/ml의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 10 μ g의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는 환자로부터의 혈장 샘플에서 14일에 평가될 때 약 3.0pg/ml의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 제공할 수 있다.

- [0242] 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1일에 평가될 때 약 $17.5\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $27.4\text{pg}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $17.5\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $27.37\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$)의 범위의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는 환자로부터의 혈장 샘플에서 14일에 평가될 때 에스트라디올의 약 $10.9\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $17.2\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $10.96\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $17.13\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$)의 범위의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공할 수 있다.
- [0243] 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1일에 평가될 때 약 $21.9\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는 환자로부터의 혈장 샘플에서 14일에 평가될 때 약 $13.7\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공할 수 있다.
- [0244] 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1일에 평가될 때 약 $0.6\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $1.1\text{pg}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $0.64\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $1.0\text{pg}/\text{mL}$)의 범위의 에스트라디올의 평균 농도(C_{avg})를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는 환자로부터의 혈장 샘플에서 14일에 평가될 때 에스트라디올의 약 $0.1\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $0.3\text{pg}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $0.16\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $0.25\text{pg}/\text{mL}$)의 범위의 에스트라디올의 평균 농도(C_{avg})를 제공할 수 있다.
- [0245] 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1일에 평가될 때 약 $0.8\text{pg}/\text{mL}$ 의 에스트라디올의 평균 농도(C_{avg})를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는 환자로부터의 혈장 샘플에서 14일에 평가될 때 약 $0.2\text{pg}/\text{mL}$ 의 에스트라디올의 평균 농도(C_{avg})를 제공할 수 있다.
- [0246] 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 $72.1\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $112.8\text{pg}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $72.16\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $112.75\text{pg}/\text{mL}$)의 범위의 에스트론 접합체의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}); 및 2) 1일에 평가될 때, 약 $6.3\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $10.1\text{pg}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $6.40\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $10.00\text{pg}/\text{mL}$)의 범위의 에스트론 접합체의 평균 농도(C_{avg})로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공한다.
- [0247] 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 $90.2\text{pg}/\text{mL}$ 의 에스트론 접합체의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}); 및 2) 1일에 평가될 때, 약 $8.0\text{pg}/\text{mL}$ 의 에스트론 접합체의 평균 농도(C_{avg})로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공한다.
- [0248] 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 1일에 평가될 때, 약 $110.3\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $172.6\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $110.40\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $172.50\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$; 또는 약 $138\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$)의 범위의 에스트라디올의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24}); 2) 1일에 평가될 때, 약 $4.6\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $7.8\text{pg}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $4.61\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $7.20\text{pg}/\text{mL}$; 또는 약 $5.76\text{pg}/\text{mL}$)의 범위의 에스트라디올의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도($C_{\text{avg}[0-24]}$); 3) 14일에 평가될 때, 약 $87.9\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $137.4\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $88.00\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $137.50\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$; 또는 약 $110\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$)의 범위의 에스트라디올의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24}); 및 4) 14일에 평가될 때, 약 $3.6\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $5.8\text{pg}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $3.67\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $5.74\text{pg}/\text{mL}$; 또는 약 $4.59\text{pg}/\text{mL}$)의 범위의 에스트라디올의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도($C_{\text{avg}[0-24]}$)로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공한다.
- [0249] 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 1일에 평가될 때, 약 $370.3\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $578.8\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $370.40\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $578.75\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$; 또는 약 $463\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$)의 범위의 에스트론의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24}); 2) 1일에 평가될 때, 약 $15.4\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $24.2\text{pg}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $15.44\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $24.13\text{pg}/\text{mL}$; 또는 약 $19.3\text{pg}/\text{mL}$)의 범위의 에스트론의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도($C_{\text{avg}[0-24]}$); 3) 14일에 평가될 때, 약 $371.1\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $580.1\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $371.20\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $580.00\text{pg}*\text{hr}/\text{mL}$; 또는 약

464pg*hr/ml)의 범위의 에스트론의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC)₀₋₂₄; 및 4) 14일에 평가될 때, 약 15.4pg/ml 내지 약 24.2pg/ml(예를 들어, 약 15.44pg/ml 내지 약 24.13pg/ml; 또는 약 19.3pg/ml)의 범위의 에스트론의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도(C_{avg[0-24]})로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공한다.

[0250] 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 10μg의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 1일에 평가될 때, 약 4,745.5pg*hr/ml 내지 약 7,414.9pg*hr/ml(예를 들어, 약 4,745.60pg*hr/ml 내지 약 7,415.00pg*hr/ml; 또는 약 5,932pg*hr/ml)의 범위의 에스트론 접합체의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC)₀₋₂₄; 2) 1일에 평가될 때, 약 197.5pg/ml 내지 약 308.8pg/ml(예를 들어, 약 197.60pg/ml 내지 약 308.75pg/ml; 또는 약 247pg/ml)의 범위의 에스트론 접합체의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도(C_{avg[0-24]}); 3) 14일에 평가될 때, 약 7,182.3pg*hr/ml 내지 약 11,222.6pg*hr/ml(예를 들어, 약 7,182.40pg*hr/ml 내지 약 11,222.50pg*hr/ml; 또는 약 8,978pg*hr/ml)의 범위의 에스트론 접합체의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC)₀₋₂₄; 및 4) 14일에 평가될 때, 약 299.1pg/ml 내지 약 467.6pg/ml(예를 들어, 약 299.20pg/ml 내지 약 467.50pg/ml; 또는 약 374pg/ml)의 범위의 에스트론 접합체의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도(C_{avg[0-24]})로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공한다.

[0251] 몇몇 실시형태에서, 좌제는 약 4μg의 에스트라디올을 포함할 수 있다. 이러한 경우에, 환자에 대한 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 4pg*hr/ml 내지 약 8pg*hr/ml의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}); 2) 약 16pg*hr/ml 내지 약 26pg*hr/ml의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC)₀₋₂₄; 및 3) 약 0.25시간 내지 약 2시간의 에스트라디올의 피크 혈장 농도에 대한 보정된 기하 평균 시간 (T_{max})으로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 1pg*hr/ml 내지 약 3pg*hr/ml의 에스트론의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}); 2) 약 8pg*hr/ml 내지 약 13pg*hr/ml의 에스트론의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC)₀₋₂₄; 및 3) 약 1시간 내지 약 4시간의 에스트론의 피크 혈장 농도에 대한 보정된 기하 평균 시간(T_{max})으로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 4pg*hr/ml 내지 약 7pg*hr/ml의 에스트론 설페이트의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}); 2) 약 22pg*hr/ml 내지 약 34pg*hr/ml의 에스트론 설페이트의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC)₀₋₂₄; 및 3) 약 1시간 내지 약 3시간의 에스트론 설페이트의 피크 혈장 농도에 대한 보정된 기하 평균 시간(T_{max})으로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공한다.

[0252] 몇몇 실시형태에서, 좌제는 약 4μg의 에스트라디올을 포함한다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 환자에 대한 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 2.0pg/ml 내지 약 3.3pg/ml(예를 들어, 약 2.08pg*hr/ml 내지 약 3.25pg*hr/ml)의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}); 및 2) 1일에 평가될 때, 약 9.5pg*hr/ml 내지 약 15.1pg*hr/ml(예를 들어, 약 9.60pg*hr/ml 내지 약 15.0pg*hr/ml)의 범위의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC)₀₋₂₄로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 4μg의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 에스트라디올의 약 1.0pg*hr/ml 내지 약 1.7pg*hr/ml(예를 들어, 약 1.04pg*hr/ml 내지 약 1.63pg*hr/ml)의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}), 및 2) 약 5.7pg*hr/ml 내지 약 9.1pg*hr/ml(예를 들어, 약 5.76pg*hr/ml 내지 약 9.0pg*hr/ml)의 범위의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC)₀₋₂₄로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공할 수 있다.

[0253] 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 4μg의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 2.6pg/ml의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}); 및 2) 1일에 평가될 때, 약 12pg*hr/ml의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC)₀₋₂₄로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 10μg의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 약 1.3pg/ml의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max}); 2) 14일에 평가될 때, 약 7.2pg*hr/ml의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC)₀₋₂₄로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공할 수 있다.

- [0254] 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 $4\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1일에 평가될 때 약 $0.3\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $0.5\text{pg}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $0.32\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $0.5\text{pg}/\text{mL}$)의 범위의 에스트론 접합체의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{\max})를 제공한다.
- [0255] 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 $4\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1일에 평가될 때 약 $0.4\text{pg}/\text{mL}$ 의 에스트론 접합체의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{\max})를 제공한다.
- [0256] 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 $4\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 1일에 평가될 때, 약 $73.3\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $114.7\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $73.36\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $114.63\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$; 또는 약 $91.7\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$)의 범위의 에스트라디올의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24}); 2) 1일에 평가될 때, 약 $3.1\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $4.8\text{pg}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $3.14\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $4.90\text{pg}/\text{mL}$; 또는 약 $3.92\text{pg}/\text{mL}$)의 범위의 에스트라디올의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도($C_{\text{avg}[0-24]}$); 3) 14일에 평가될 때, 약 $69.7\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $108.9\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $69.76\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $109.00\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$; 또는 약 $87.2\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$)의 범위의 에스트라디올의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24}); 및 4) 14일에 평가될 때, 약 $2.8\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $4.6\text{pg}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $2.90\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $4.54\text{pg}/\text{mL}$; 또는 약 $3.63\text{pg}/\text{mL}$)의 범위의 에스트라디올의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도($C_{\text{avg}[0-24]}$)로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공한다.
- [0257] 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 $4\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 1일에 평가될 때, 약 $231.9\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $362.4\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $232.00\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $362.5\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$; 또는 약 $290\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$)의 범위의 에스트론의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24}); 2) 1일에 평가될 때, 약 $10.3\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $16.3\text{pg}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $10.40\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $16.25\text{pg}/\text{mL}$; 또는 약 $13\text{pg}/\text{mL}$)의 범위의 에스트론의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도($C_{\text{avg}[0-24]}$); 3) 14일에 평가될 때, 약 $261.5\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $408.8\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $261.60\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $408.75\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$; 또는 약 $327\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$)의 범위의 에스트론의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24}); 및 4) 14일에 평가될 때, 약 $10.8\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $17.1\text{pg}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $10.88\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $17.00\text{pg}/\text{mL}$; 또는 약 $13.6\text{pg}/\text{mL}$)의 범위의 에스트론의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도($C_{\text{avg}[0-24]}$)로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공한다.
- [0258] 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 약 $4\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는 좌제의 투여는, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1) 1일에 평가될 때, 약 $4,062.3\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $6,347.6\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $4,062.40\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $6,347.50\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$; 또는 약 $5,078\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$)의 범위의 에스트론 접합체의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24}); 2) 1일에 평가될 때, 약 $172.7\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $270.1\text{pg}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $172.80\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $270.00\text{pg}/\text{mL}$; 또는 약 $216\text{pg}/\text{mL}$)의 범위의 에스트론 접합체의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도($C_{\text{avg}[0-24]}$); 3) 14일에 평가될 때, 약 $4,138.3\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $6,466.3\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $4,138.40\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$ 내지 약 $6,466.25\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$; 또는 약 $5173\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$)의 범위의 에스트론 접합체의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24}); 및 4) 14일에 평가될 때, 약 $172.7\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $270.1\text{pg}/\text{mL}$ (예를 들어, 약 $172.80\text{pg}/\text{mL}$ 내지 약 $270.00\text{pg}/\text{mL}$; 또는 약 $216\text{pg}/\text{mL}$)의 범위의 에스트론 접합체의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도($C_{\text{avg}[0-24]}$)로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공한다.
- [0259] 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 에스트라디올의 실질적으로 국소인 전달을 발생시킬 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 바와 같은 약제학적 조성물의 투여 후 환자의 혈장에서 측정된 에스트라디올, 에스트론 및 에스트론 설페이트의 혈장 농도는 위약 제제(즉, 에스트라디올이 부족한 유사한 제제)의 투여 후 측정된 것과 통계학적으로 유사할 수 있다. 따라서, 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물의 투여 후 측정된 에스트라디올, 에스트론 또는 에스트론 설페이트의 혈장 농도는 RLD 제제와 비교하여 낮을 수 있다.
- [0260] 몇몇 실시형태에서, 좌제는 약 $1\mu\text{g}$ 내지 약 $25\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함할 수 있다. 환자에 대한 좌제의 투여 시, 환자로부터의 혈장 샘플은 약 $30\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$ 미만인 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{\max})를 제공할 수 있다. 예를 들어, 환자에 대한 좌제의 투여는 약 $18\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$ 미만인 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{\max})를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 좌제의 투여는 약 $112\text{pg}^*\text{hr}/\text{mL}$ 미만인 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공한다. 예를 들어, 환자에 대한 좌제의 투여는 약

63pg*hr/ml 미만인 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공한다.

[0261] 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 좌제의 투여는 약 14pg*hr/ml 미만인 에스트론의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 제공한다. 예를 들어, 환자에 대한 좌제의 투여는 약 7pg*hr/ml 미만인 에스트론의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 좌제의 투여는 약 65pg*hr/ml 미만인 에스트론의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공한다. 예를 들어, 환자에 대한 좌제의 투여는 약 31pg*hr/ml 미만인 에스트론의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공한다.

[0262] 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 좌제의 투여는 약 613pg*hr/ml 미만인 에스트론 설페이트의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 제공한다. 예를 들어, 환자에 대한 좌제의 투여는 약 16pg*hr/ml 미만인 에스트론 설페이트의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 환자에 대한 좌제의 투여는 약 5291pg*hr/ml 미만인 에스트론 설페이트의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공한다. 예를 들어, 환자에 대한 좌제의 투여는 약 84pg*hr/ml 미만인 에스트론 설페이트의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공한다.

[0263] 본 개시내용의 추가의 양태에서, 캡슐 봉해는 결정될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 치료의 1일에(예를 들어, 제 1 치료 후 6시간에) 및 15일에(예를 들어, 14일에 마지막 치료 후 1일) 전달 비히클 봉해 또는 흡수(투여 후 전달 비히클의 존재 또는 부재).

[0264] 약제학적 조성물은 조성물이 투여되는 대상체(예를 들어, 여성 대상체)에서 바람직한 약물동태학적 매개변수를 제공하도록 본 명세서에 기재된 바대로 제제화될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물은 대상체에서 에스트라디올에 대한 바람직한 약물동태학적 매개변수를 생성한다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물은 대상체에서 에스트라디올의 하나 이상의 대사물질, 예를 들어 에스트론 또는 전체 에스트론에 대한 바람직한 약물동태학적 매개변수를 생성한다.

[0265] 에스트라디올을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여한 후, 에스트라디올의 농도 및 대사를 대상체로부터의 샘플(예를 들어, 혈액, 혈청 또는 혈장 샘플)에서 측정할 수 있다. 에스트라디올은 통상적으로 에스트론으로 가역적으로 전환되고, 에스트라디올 및 에스트론 둘 다는 대사물질 에스트리올로 전환될 수 있다. 폐경 후 여성에서, 순환하는 에스트론의 상당한 비율은 설페이트 접합체, 특히 에스트론 설페이트로서 존재한다. 따라서, 에스트론은 "에스트론" 양(접합체, 예컨대 에스트론 설페이트 배제) 및 "전체 에스트론" 양(유리 또는 비접합 둘 다의 에스트론 및 접합 에스트론, 예컨대 에스트론 설페이트 포함)에 대해 측정될 수 있다.

[0266] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 대상체 또는 대상체의 집단에 조성물의 투여 후 에스트라디올 또는 이의 대사물질의 하나 이상의 약물동태학적 매개변수에 대해 규명될 수 있다. 이 약물동태학적 매개변수는 AUC, C_{max} , C_{avg} 및 T_{max} 를 포함한다. AUC는 가로 좌표(X축)을 따라 시간에 대해 세로 좌표(Y축)를 따라 약물의 약물, 혈청 또는 혈장 농도를 작도함으로써 곡선 하 면적(AUC)의 결정이다. AUC는 널리 이해되는 약제학적 분야에서 흔히 사용되는 도구이고, 광범위하게 기재되어 있다. C_{max} 는 대상체의 혈액, 혈청 또는 혈장에서의 최대 약물 농도에 대한 약어로서 당해 분야에서 널리 이해된다. T_{max} 는 대상체의 혈액, 혈청 또는 혈장에서의 최대 약물 농도에 도달하는 시간에 대한 약어로서 당해 분야에서 널리 이해된다.

[0267] 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 약물동태학적 매개변수, 예를 들어 AUC, C_{max} , C_{avg} 또는 T_{max} 는 에스트라디올에 대해 측정된다. 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 약물동태학적 매개변수, 예를 들어 AUC, C_{max} , C_{avg} 또는 T_{max} 는 에스트론에 대해 측정된다. 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 약물동태학적 매개변수, 예를 들어 AUC, C_{max} , C_{avg} 또는 T_{max} 는 전체 에스트론에 대해 측정된다. 임의의 약물동태학적 매개변수는 "보정된" 매개변수일 수 있고, 매개변수는 기준치 수치에 대한 변화로 측정된다.

[0268] 샘플에서 에스트라디올, 에스트론 또는 전체 에스트론의 수치를 측정하기 위한 면역검정, 질량 분광법(MS), 자외선 형광성 검출과 함께 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 질량 분광법(LC-MS)과 조합된 액체 크로마토그래피, 탠덤 질량 분광법(MS/MS) 및 액체 크로마토그래피-tan덤 질량 분광법(LC-MS/MS)을 포함하는 임의의 다양한 방법을 이용할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 에스트라디올, 에스트론 또는 전체 에스트론의 수치는 검증된 LC-

MS/MS 방법을 이용하여 측정된다. 호르몬 수치를 측정하는 방법은 문헌에 널리 기재되어 있다.

[0269] 통계학적 측정

[0270] 실시형태에 따라, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 약물동태학은 통계 분석을 이용하여 측정된다. 실시형태에 따라, 분산 분석(Analysis of Variance: "ANOVA") 또는 공분산 분석(Analysis of CoVariance: "ANCOVA")은 활성 약학 조성물을 포함하는 약제학적 조성물(예를 들어, 에스트라디올을 포함하는 약제학적 조성물)에 의한 치료를 받는 환자와 위약(예를 들어, 에스트라디올이 없는 것을 제외하고는 동일한 약제학적 조성물) 또는 기준 약물에 의한 치료를 받는 환자 사이의 차이를 평가하기 위해 이용된다. 당해 분야의 숙련자는 수집된 데이터의 통계 분석을 어떻게 수행하는지를 이해할 것이다.

[0271] VIII. 실시예

[0272] 하기 실시예는 약제학적 조성물, 전달 비히를 및 이들의 조합이다. 제조하는 방법이 또한 개시되어 있다. 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 사용하여 생성된 데이터가 또한 개시되어 있다.

[0273] 실시예 1: 약제학적 조성물

[0274] 실시형태에서, 에스트라디올은 입수되고 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 가용화제와 배합된다. 에스트라디올은 대개 미분화 에스트라디올로서 약제학적 등급의 성분으로서 구입되지만, 다른 형태를 또한 사용할 수 있다. 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1 μ g 내지 약 50 μ g의 투약량 강도의 에스트라디올을 포함한다. 실시형태에서, 약제학적 조성물은 10 μ g의 에스트라디올을 포함한다. 실시형태에서, 약제학적 조성물은 25 μ g의 에스트라디올을 포함한다.

[0275] 실시형태에서, 에스트라디올은 약제학적 조성물을 형성하도록 약제학적으로 허용 가능한 가용화제, 및 임의로 다른 부형제와 조합된다. 실시형태에서, 가용화제는 Capmul MCM, Miglyol 812, Gelucire 39/01, Gelucire 43/01, Gelucire 50/13 및 Tefose 63 중 하나 이상이다.

[0276] Gelucire 39/01 및 Gelucire 43/01은 각각 1의 HLB 값을 갖는다. Gelucire 50/13은 13의 HLB 값을 갖는다. Tefose 63은 9 내지 10의 HLB 값을 갖는다.

[0277] 약제학적으로 허용 가능한 가용화제의 다양한 조합은 에스트라디올과 조합되고, 표 1에 기재된 바대로 조사되었다.

표 1

Capmul MCM("MCM"), Gelucire 39/01("39/01"), Gelucire 43/01("43/01"), Gelucire 50/13("50/13") 및 Tefose("Tefose 63")

번호	비히클 시스템	비율	실온에서의 물리적 상태	30 분 후 37°C에서의 물리적 상태	점도(cps)	37°C에서의 용융 시간	물 중의 분산액 37°C
1	MCM:39/01	8:2	고체	투명한 액체	37°C에서 50	시작: 6 분 종료: 12 분	상부에 작은 오일 방울
2	MCM:39/01	7:3	고체	투명한 액체		시작: 9 분 종료: 19 분	
3	MCM:39/01	6:4	고체	투명한 액체		시작: 20 분 종료: 32 분	
4	MCM:43/01	8:2	고체	고체 입자를 갖는 액체			
5	MCM:43/01	7:3	고체	고체 입자를 갖는 액체			
6	MCM:50/13	9:1	액체/ 혼탁	액체/ 혼탁	25°C에서 140	20 분 후 투명	균일하게 혼탁한 분산액
7	MCM:50/13	8:2	액체/ 혼탁	액체/ 혼탁	25°C에서 190		균일하게 혼탁한 분산액
8	MCM:50/13	7:3	반고체	반고체			
9	MCM:TEFOSE 63	9:1	반고체	액체/ 혼탁	25°C에서 150	시작: 1 분 종료: 5 분	균일하게 혼탁한 분산액
10	MCM:TEFOSE 63	8:2	반고체	반고체	25°C에서 240		균일하게 혼탁한 분산액
11	MCM:TEFOSE 63	7:3	반고체	반고체	25°C에서 380	37°C에서 30 분 후 반고체, 41°C에서 용융하지 않음	균일하게 혼탁한 분산액
12	MIGLYOL 812: 50/13	9:1	반고체	반고체	25°C에서 140		2 상, 상부에서 오일
13	MIGLYOL 812: TEFOS 63	9:1	액체/ 혼탁	액체/ 혼탁	25°C에서 90	시작: 1 분 종료: 5 분	2 상, 상부에서 오일

[0278]

[0279] 실온에서 브룩필드 점도계(Brookfield Engineering Laboratories(매사추세츠주 매들보로))를 사용함으로써 실온에서 액체 또는 반고체인 표 1에서의 약제학적 조성물을 시험하였다. 37°C에서 브룩필드 점도계를 사용하여 주변 온도에서 고체인 표 1에 보이는 약제학적 조성물을 시험하였다.

[0280]

실온에서 고체인 표 1에 보이는 약제학적 조성물을 37°C에서 평가하여 이의 용융 특징을 결정하였다. 젤의 점도는 제제의 캡슐화 동안 중요할 수 있다. 예를 들어, 몇몇 경우에, 젤라틴 캡슐을 충전하기 전에 제제를 가온시키는 것이 필요하다. 게다가, 조성물의 용융 특징은 신체로의 제제의 투여 후 중요한 영향을 가질 수 있다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 제제는 약 37°C 미만의 온도에서 용융할 것이다. 약제학적 조성물 11(Capmul MCM/Tefose 63)은 예를 들어 37°C 또는 41°C에서 용융하지 않았다.

[0281]

표 1에서 보이는 약제학적 조성물의 분산 평가를 수행하였다. 아지테이션 없이 100mL의 37°C 물 중에 300mg의 각각의 비히클 시스템을 넣기고, 혼합 특징에 대해 관찰함으로써 분산 평가를 수행하였다. 결과는 상부에서의 오일 방울의 형성으로부터 균일하지만 혼탁한 분산액으로 상의 분리까지 변했다. 일반적으로 말해서, 수용액 중에 용이하게 분산할 수 있는 제제가 투여 시 더 양호한 분산 특징을 가질 것이라고 생각된다. 그러나, 실시예 7 내지 9에서 하기 기재된 바대로, 수용액 중에 용이하게 분산하지 않고, 대신에 수용액으로의 도입 시 2개의 상을 형성한 제제(예를 들어, 제제 13)가, 인간에 투여될 때, 가장 효과적인 것으로 밝혀졌다는 것이 놀랍게도 발견되었다.

[0282]

실시예 2: 전달 비히클

[0283]

실시형태에서, 약제학적 조성물은 젤라틴 캡슐 전달 비히클에서 전달된다. 젤라틴 캡슐 전달 비히클은 당해 분야의 숙련자에 의해 널리 공지되고 이해되는 비율로 예를 들어 젤라틴(예를 들어, 젤라틴, NF(150 Bloom, B 형)), 가수분해된 콜라겐(예를 들어, GELITA(등록상표), GELITA AG(독일 에버바하)), 글라이세린, 소르비톨 스페셜 또는 다른 부형제를 포함한다. 소르비톨 스페셜은 상업적으로 얻어질 수 있고, 가소제 및 습윤제로서 작용하는 경향이 있을 수 있다.

[0284]

표 2, 젤 A 내지 F에 기재된 바대로, 다양한 전달 비히클이 개발되었다. 표 2에서, 각각의 전달 비히클 A 내지

F는 하나 이상의 성분의 비율이 다르다.

표 2

젤라틴 캡슐 전달 비히클

성분	A % w/w	B % w/w	C % w/w	D % w/w	E % w/w	F % w/w
젤라틴, NF(150 Bloom, B형)	41.0	41.0	41.0	41.0	43.0	43.0
글라이세린 99.7%, USP	6.0	6.0	6.0	6.0	18.0	18.0
소르비톨 스페셜, USP	15.0	15.0	15.0	15.0		
GELITA(등록상표) (가수분해된 풀라겐)	3				3.0	
시트르산		0.1	0.5	1		0.1
정제수	35.0	37.9	37.5	37.0	36.0	38.9
전체	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
용해 걸 스트립, 평균 3 (500 mL DH2O, 50 rpm @ 37°C)	48 분 (42, 45, 58)	50 분 (50, 51, 50)	75 분 (76, 75, 74)	70 분 (70, 71, 70)		
용해 걸 스트립, 평균 3 (500 mL pH 4 완충제, 50 rpm @ 37°C)	70 분				78 분	82 분

[0285]

약 45°C 내지 약 85°C의 온도 범위에서 각각의 전달 비히클 A 내지 F를 제조하였다. 각각의 용융된 전달 비히클 A 내지 F를 필름으로 캐스팅하고, 건조시키고, 스트립으로 절단하였다. 스트립을 약 0.5mm 두께로 약 0.5g으로 칭량된 균일한 조각으로 절단하였다. 스트립을 물 또는 pH 4 완충제 용액 중에 USP 2형 용해 용기에 배치하고, 이들을 완전히 용해시키는 시간을 기록하였다(표 2 참조). 전달 비히클 A는 물 및 pH 4 완충제 용액 둘 다 중에 가장 빠른 용해를 가졌다.

[0287]

실시예 3: 약제학적 조성물 및 전달 비히클

[0288]

표 1 및 표 2로부터의 약제학적 조성물의 다양한 조합을 제조하였다. 조합은 표 3에 기재되어 있다.

표 3

실험	약제학적 조성물	비율	배취 크기(g)	전달 비히클
1	MCM:39/01	8:2	750	A
2	MCM:50/13	8:2	750	A
3	MCM:TEFOSE 63	8:2	750	A
4	MCM:TEFOSE 63	8:2	750	B
5	MIGLYOL 812:TEFOSE 63	9:1	750	A

[0289]

표 3의 약제학적 조성물의 각각의 분취량 약 300mg 내지 약 310mg. 배취 크기는 표 3에 기재된 바와 같다. 비히클 시스템을 캡슐화하기 위해, 각각의 300mg 내지 약 310mg의 약제학적 조성물 분취량을 약 200mg의 젤라틴 캡슐 전달 비히클 중에 캡슐화하였다. 따라서, 예를 들어 실험 1에서, MCM:39/01로 표시된 약제학적 조성물을 약 500mg 내지 약 510mg의 전체 캡슐화된 중량에 대해 젤라틴 캡슐 전달 비히클 A 중에 캡슐화하였다. 분취량 크기는 에스트라디올의 농도 및 원하는 젤라틴 캡슐 전달 비히클 크기에 따라 임의이다. 당업자는, 전달 비히클이 약제학적 조성물을 캡슐화할 때, 전달 비히클의 소정의 크기를 수용하기 위한 약제학적 조성물 중의 에스트라디올의 양을 어떻게 조정하는지를 용이하게 이해할 것이다.

[0291]

실시예 4: 에스트라디올 용해도

[0292]

다양한 실험에서, 100mg의 전체 약제학적 조성물 중량에 대해 2mg의 에스트라디올을 가용화시킬 수 있는지를 결정하기 위해 가용화제를 시험하였다. 가용화제 중의 에스트라디올 용해도가 약 20mg/g 이상인 경우 가용화제는 적합한 것으로 생각되었다. 에스트라디올이 포화일 때까지(3일 동안 평형이 된 에스트라디올/가용화제) 미분화 에스트라디올을 다양한 가용화제로 용해시키고, 비용해된 에스트라디올을 여과시키고, HPLC에 의해 에스트라디올 농도에 대해 생성된 약제학적 조성물을 분석함으로써, 초기 용해도를 측정하였다.

표 4가용화제의 용해도(*는 문현 참고번호를 나타낸다)

성분	용해도(mg/g)
PEG 400	105*
프로필렌 글라이콜	75*
폴리소르베이트 80	36*
TRANSCUTOL HP	141
CAPMUL PG8	31.2

[0293]

실시예 5: 약제학적 조성물

하기 약제학적 조성물이 고려된다.

겔 질량

성분	% w/w	분량/배취(kg)
젤라틴 150 Bloom Limed Bone, NF	41.00	82.00
가수분해된 젤라틴	3.00	6.00
글라이세린 99.7%	6.00	12.00
소르비톨 스페셜, NF	15.00	30.00
Opatint White G-18006	1.20	2.40
Opatine Red DG-15001	0.06	0.12
정제수, USP	33.74	67.48
전체	100.00	200.00 kg

[0296]

약제학적 조성물 1: 10 µg의 에스트라디올

성분	분량/캡슐(mg)	% w/w	분량/배취
미분화된 스트라디올 반수화물, USP	0.010	0.003	0.10g
CAPMUL® MCM, NF (글라이세릴 카프릴레이트/카프레이트 또는 중간 사슬 모노- 및 다이글라이세라이드)	240.0	79.997	2.40 kg
GELUCIRE® 50/13(스테아로일 폴리옥실-32 글라이세라이드 NF)	60.0	20.0	600.0g
전체	300.0	100.0	3.0 kg

[0297]

약제학적 조성물 2: 10 µg의 에스트라디올

성분	분량/캡슐(mg)	% w/w	분량/배취
미분화된 스트라디올 반수화물, USP	0.010	0.003	0.10g
MIGLOYL® 812(중간 사슬 트라이글리세라이드)	270.0	89.997	2.70 kg
TEFOSE® 63(PEG-6 스테아레이트 또는 에틸렌 글라이콜 팔미토스테아레이트 또는 PEG-32 스테아레이트의 혼합물; 폴리옥실 6 및 폴리옥실 32 팔미토스테아레이트 / 글라이콜 스테아레이트)	30.0	10.0	300.0g
전체	300.0	100.0	3.00 kg

[0298]

약제학적 조성물 3: 25 µg의 에스트라디올

성분	분량/캡슐(mg)	% w/w	분량/배취
미분화된 스트라디올 반수화물, USP	0.026*	0.009	0.26g
MIGLOYL® 812(중간 사슬 트라이글리세라이드)	270.0	89.991	2.70 kg
TEFOSE® 63(PEG-6 스테아레이트 또는 에틸렌 글라이콜 팔미토스테아레이트 또는 PEG-32 스테아레이트의 혼합물; 폴리옥실 6 및 폴리옥실 32 팔미토스테아레이트 / 글라이콜 스테아레이트)	30.02	10.0	300.0g
전체	300.0	100.0	3.00 kg

* 1.0 mg의 에스트라디올은 1.03 mg의 에스트라디올 반수화물에 동등하다

[0299]

약제학적 조성물 4: 4 µg의 에스트라디올

성분	분량/캡슐(mg)	% w/w	분량/배취(대안적인 배취 크기)
미분화된 스트라디올 반수화물, USP	0.0041*	0.001	0.041g(0.615g)
MIGLOYL® 812(중간 사슬 트라이글리세라이드)	269.99	89.999	2700.0g (40.50 kg)
TEFOSE® 63(PEG-6 스테아레이트 또는 에틸렌 글라이콜 팔미토스테아레이트 또는 PEG-32 스테아레이트의 혼합물; 폴리옥실 6 및 폴리옥실 32 팔미토스테아레이트 / 글라이콜 스테아레이트)	30.0	10.0	300.0g (4.50 kg)
전체	300.0	100.0	3000.0g 45.0 kg

* 1.0 mg의 에스트라디올은 1.03 mg의 에스트라디올 반수화물에 동등하다

[0300]

약제학적 조성물 5: 10 µg의 에스트라디올

성분	분량/캡슐(mg)	% w/w	분량/배취
미분화된 스트라디올 반수화물, USP	0.0103*	0.003	1.545g
MIGLOYL® 812(중간 사슬 트라이글리세라이드)	269.99	89.997	40.5 kg
TEFOSE® 63(PEG-6 스테아레이트 또는 에틸렌 글라이콜 팔미토스테아레이트 또는 PEG-32 스테아레이트의 혼합물; 폴리옥실 6 및 폴리옥실 32 팔미토스테아레이트 / 글라이콜 스테아레이트)	30.0	10.0	4.50 kg
전체	300.0	100.0	45.00 kg

* 1.0 mg의 에스트라디올은 1.03 mg의 에스트라디올 반수화물에 동등하다

[0301]

약제학적 조성물 6: 25 µg의 에스트라디올

성분	분량/캡슐(mg)	% w/w	분량/배취
미분화된 스트라디올 반수화물, USP	0.026*	0.009	3.90g
MIGLOYL® 812(중간 사슬 트라이글리세라이드)	269.97	89.991	40.50 kg
TEFOSE® 63(PEG-6 스테아레이트 또는 에틸렌 글라이콜 팔미토스테아레이트 또는 PEG-32 스테아레이트의 혼합물; 폴리옥실 6 및 폴리옥실 32 팔미토스테아레이트 / 글라이콜 스테아레이트)	30.0	10.0	4.50 kg
전체	300.0	100.0	45.00 kg

* 1.0 mg의 에스트라디올은 1.03 mg의 에스트라디올 반수화물에 동등하다

[0302]

약제학적 조성물 7: 위약

성분	분량/캡슐(mg)	% w/w	분량/배취
미분화된 스트라디올 반수화물, USP	0.00	0.00	0.00g
MIGLOYL® 812(중간 사슬 트라이글리세라이드)	270.0	90.0	40.5 kg
TEFOSE® 63(PEG-6 스테아레이트 또는 에틸렌 글라이콜 팔미토스테아레이트 또는 PEG-32 스테아레이트의 혼합물; 폴리옥실 6 및 폴리옥실 32 팔미토스테아레이트 / 글라이콜 스테아레이트)	30.0	10.0	4.5 kg
전체	300.0	100.0	3000.0g

[0303]

[0304] 하기 실시예에서, TX-004HR은 약제학적 조성물 7과 비교된 약제학적 조성물 4, 5 및 6(TX-004HR 4 μ g, TX-004HR 10 μ g 및 TX-004HR 25 μ g)이다.

[0305]

실시예 6: 공정

[0306]

도 1은 연질 젤라틴 전달 비히클(100) 중에 캡슐화된 CapmulMCM/Gelucire 가용화제 중에 가용화된 에스트라디올을 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법의 실시형태를 예시한다. 조작 102에서, CapmulMCM을 40°C±5°C로 가열한다. 임의의 적합한 수단을 통해 가열이 달성될 수 있다. 임의의 적합한 용기, 예컨대 스테인리스 강 용기에서 가열을 수행할 수 있다. 가용화제를 포함하는 다양한 부형제를 치환함으로써 동일한 일반적인 방법을 이용하여 다른 약제학적 조성물을 제조할 수 있다.

[0307]

조작 104에서, Gelucire를 CapmulMCM과 혼합하고 최종 가용화제를 형성하였다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 조작 104에서 Gelucire의 임의의 형태를 사용할 수 있다. 예를 들어, 조작 104에서 Gelucire 39/01, Gelucire 43/01, Gelucire 50/13 중 하나 이상을 사용할 수 있다. 예를 들어, 임펠러, 아지테이터, 교반기 또는 약제학적 조성물을 혼합하기 위해 사용된 다른 유사한 장치에 의해, 당해 분야의 숙련자에 공지된 바대로 혼합을 수행한다. 조작 104는 불활성 또는 비교적 불활성 가스 분위기, 예컨대 질소 가스 하에 수행될 수 있다. 당해 분야의 숙련자에게 공지된 임의의 용기, 예컨대 스테인리스 강 용기 또는 스틸 탱크에서 혼합을 수행할 수 있다.

[0308]

조작 106에서, 에스트라디올을 가용화제로 혼합한다. 실시형태에서, 에스트라디올은 가용화제로 혼합될 때 미분화된다. 다른 실시형태에서, 첨가된 에스트라디올은 비미분화 형태이다. 임펠러, 아지테이터, 교반기 또는 약제학적 조성물을 혼합하기 위해 사용된 다른 유사한 장치에 의해 혼합이 수월해질 수 있다. 조작 106은 불활성 또는 비교적 불활성 가스 분위기, 예컨대 질소 가스 하에 수행될 수 있다.

[0309]

그러나, 실시형태에서, 에스트라디올의 첨가는 조작 104 전에 수행될 수 있다. 이와 관련하여, 조작 104 및 106은 시기와 관련하여 상호 호환 가능하거나, 서로와 동시에 수행될 수 있다.

[0310]

조작 110에서, 젤라틴 전달 비히클을 제조한다. 본 명세서에 기재된 임의의 젤라틴 전달 비히클은 조작 110에서 사용될 수 있다. 실시형태에서, 젤라틴, 가수분해된 콜라겐, 글라이세린 및 다른 부형제는 약 45°C 내지 약 85°C의 온도 범위에서 조합되고, 필름으로서 제조된다. 스틸 탱크 또는 젤라틴 전달 비히클을 제조하기 위해 사용된 다른 용기에서 혼합이 발생할 수 있다. 임펠러, 아지테이터, 교반기 또는 젤라틴 전달 비히클의 함량을 조합하기 위해 사용된 다른 장치에 의해 혼합이 수월해질 수 있다. 조작 110은 불활성 또는 비교적 불활성 가스 분위기, 예컨대 질소 가스 하에 수행될 수 있다. 실시형태에서, 젤라틴 전달 비히클 혼합물은 약제학적 조성물을 캡슐화하기 위해 사용되기 전에 탈기시킨다.

[0311]

조작 112에서, 젤라틴 전달 비히클은 당해 분야의 숙련자에게 널리 공지된 프로토콜에 따라 약제학적 조성물을 캡슐화한다. 조작 112에서, 조작 106에서 제조된 약제학적 조성물을 조작 110에서 제조된 젤라틴 전달 비히클과 조합함으로써 연질 젤라틴 캡슐 전달 비히클을 제조한다. 젤라틴은 재료 주위에 둘러싸일 수 있어서, 이것을 부분적으로 또는 완전히 캡슐화하거나, 젤라틴은 또한 주입되거나 그렇지 않으면 조작 106에서 제조된 약제학적 조성물에 의해 충전될 수 있다.

[0312]

실시형태에서, 조작 112는 적합한 다이에서 완료되어서 원하는 형상을 제공한다. 질 연질 젤 캡슐은 다양한 기하구조에서 제조될 수 있다. 예를 들어, 질 연질 젤 캡슐은 눈물 방울, 원뿔대 말단을 갖는 원뿔, 원기둥, 도 2에 예시된 바와 같은 더 큰 "캡" 부분을 갖는 원기둥 또는 질로의 삽입에 적합한 다른 형상으로 형상화될 수 있다. 연질 젤라틴 전달 비히클 중에 캡슐화된 생성된 약제학적 조성물을 디지털로 또는 어플리케이터에 의해 삽

입할 수 있다.

[0313] 실시예 7: 외음-질 위축(VVA)의 개선에 대한 에스트라디올 약제학적 조성물의 연구

[0314] 이 연구의 목적은 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는 약제학적 조성물(즉, 약제학적 조성물 2)의 효능 및 안전성을 평가하고, 치료의 14일 후 폐경과 연관된 VVA의 보통 내지 중증의 증상을 치료하고, 외음-질 위축 종점의 가변성을 예상하도록 설계되었다. 게다가, 약제학적 조성물의 단일 및 다중 용량으로부터의 에스트라디올에 대한 전신 노출을 조사하였다.

[0315] 이 연구는, 폐경과 연관된 질 위축의 보통 내지 중증의 증상을 감소시키고 14일 동안 약제학적 조성물의 1일 1회 질내 투여 후 에스트라디올에 대한 전신 노출을 조사하기 위한, 약제학적 조성물의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 1상, 무작위화된, 이중 맹검, 위약 조절 실험이었다.

[0316] 연구 참가 기준을 충족한 폐경 후 대상체를 2개의 치료 그룹(약제학적 조성물 또는 위약) 중 하나로 무작위화하였다. 스크리닝 기간 동안, 대상체는 질 건조증, 질 또는 외음부 자극 또는 가려움증, 배뇨곤란, 성 활동과 연관된 질 통증, 및 성 활동과 연관된 질 출혈을 포함하는 VVA의 증상을 자가평가하도록 요청되었다. 가장 성가신 것으로 대상체가 확인한 적어도 하나의 자가평가된 VVA의 보통 내지 중증의 증상을 갖는 대상체는 연구에 참여하기에 적격이었다.

[0317] 임상학적 평가를 하기 시점에서 수행하였다:

[0318] 스크리닝 기간(28일 이하);

[0319] 방문 1 - 무작위화/기준치(1일);

[0320] 방문 2 - 중간(8일); 및

[0321] 방문 3 - 치료 종료(15일).

[0322] 적격인 대상체는 에스트라디올 $10\mu\text{g}$ 을 포함하는 약제학적 조성을 또는 일치하는 위약 질 연질겔 캡슐을 받도록 1:1 비율로 무작위화되고, 연구 직원의 지도 하에 임상 시설에서 연구 약제의 제1 용량을 자가투여하였다. 에스트라디올 수치의 모니터링을 위한 연속 혈액 샘플을 제1 용량 투여에 대해 1일에 0.0시간, 1.0시간, 3.0시간 및 6.0시간에 수집하였다. 대상체는 6시간 채혈의 완료까지 임상학적 사이트에 남아 있고, 8일(아침 용량 전) 및 15일에 에스트라디올 농도의 측정을 위한 추가의 단일 혈액 채혈을 위해 임상 시설로 돌아왔다. 대상체는 다음의 스케줄 된 방문까지 충분한 연구 약제가 제공되고, 매일 아침 대략 동일한 시간(± 1 시간)에 1일 1회 질내로 배정된 연구 치료를 자가투여하도록 지시되었다. 각각의 대상체는 다이어리가 제공되는데, 대상체는 여기서 조사 중인 약물 투약 일 및 시간을 매일 기록할 것이 요청되었다. 대상체는 중간 방문에 대해 8일에 및 치료 평가의 종료에 대해 15일에 및 연구 검사 후에 임상 시설로 돌아왔다. 1일(투약 후 6시간) 및 15일에 조사자가 캡슐 봉해 상태를 평가하였다.

[0323] 연구는 무작위화 전 28일까지의 스크리닝 기간 및 14일의 치료 기간을 수반하였다. 투약량 강도(에스트라디올 $10\mu\text{g}$) 및 치료 섭생(2주 동안 1일 1회)의 선택은 RLD의 안전성 및 효능에 대한 FDA 발견에 기초하였다.

[0324] (계획되고 분석된) 대상체의 수

[0325] 보통 내지 중증의 VVA의 증상을 갖는 40 내지 75세의 50명 이하(치료 그룹마다 25명)의 폐경 후 여성 대상체를 무작위화하였다. 50명의 대상체가 등록하였고, 48명의 대상체가 연구를 완료하였고, 48명의 대상체를 분석하였다.

[0326] 진단 및 포함을 위한 주요 기준

[0327] 50명의 여성 대상체가 연구에 등록하였다. 평균 연령이 62.3세인 40세 내지 75세의 폐경 후 여성 대상체가 등록하였다. 대상체의 평균 중량(kg)은 44.5 내지 100kg의 범위로 71.2kg이었다. 대상체의 평균 키(cm)는 149.9 내지 175.2cm의 범위로 162.6cm이고, BMI(kg/m^2)는 19 내지 $33\text{kg}/\text{m}^2$ 의 범위로 $26.8\text{kg}/\text{m}^2$ 이었다. 연구에서의 포함의 기준은 가장 성가신 것으로 대상체가 확인한 적어도 하나의 VVA의 보통 내지 중증의 증상, 예를 들어 질 건조증, 성교통, 질 또는 외음부 자극, 따끔거림 또는 가려움증, 배뇨곤란, 성 활동과 연관된 질 출혈의 자가확인; 질 도말 세포학에서 5% 이하의 표피상 세포; 5.0 초과의 질 pH; 및 $50\text{pg}/\text{mL}$ 이하의 에스트라디올 수치를 포함하였다. 예비연구 신체 검사, 임상 실험실 시험, 골반 검사 및 유방촬영술을 기준으로, 달리 일반적으로 양호한 건강에 있는 것으로 판단된 대상체가 등록하였다.

[0328] 에스트라디올 10 μ g 또는 위약, 용량, 및 투여 방식

[0329] 대상체를 14일 동안 1일 1회 질내로 하기 치료 중 하나를 자가투여하도록 (1:1 할당으로) 무작위로 배정하였다:

[0330] 치료 A: 실시예 5의 약제학적 조성물(약제학적 조성물 2: 10 μ g의 에스트라디올); 또는

[0331] 치료 B: 10 μ g의 에스트라디올을 제외한, 치료 A와 동일한 제제를 함유하는, 위약 질 연질겔 캡슐.

[0332] 에스트라디올 제제는 눈물 방울 형상의 밝은 핑크색의 연질 겔 캡슐이었다. 치료 B는 치료 A와 동일한 조성, 외관 및 투여 경로를 갖지만, 에스트라디올을 함유하지 않았다.

[0333] 치료의 기간

[0334] 연구는 무작위화 전 28일까지의 스크리닝 기간 및 14일의 치료 기간을 수반하였다.

[0335] 평가를 위한 기준

[0336] 효능 종점:

[0337] 기준치(스크리닝)로부터의 15일로의 질 도말의 성숙 지수(방기저 질 세포, 표피상 질 세포 및 중간체 질 세포의 퍼센트)의 변화. 이 종점에 대한 데이터는 표 6 내지 표 8에 기재되어 있다.

[0338] 기준치(스크리닝)로부터 15일로의 질 pH의 변화. 이 종점에 대한 데이터는 표 9에 기재되어 있다.

[0339] 기준치(무작위화)로부터 15일로의 가장 성가신 증상의 중증도의 변화: (1) 질 건조증; (2) 질 또는 외음부 자극, 따끔거림 또는 가려움증; (3) 배뇨곤란; (4) 성교통; (5) 성 활동과 연관된 질 출혈. 이 종점에 대한 데이터는 표 13 및 표 15에 기재되어 있다.

[0340] 기준치(무작위화)로부터 15일로의 질 점막의 조사자의 평가의 변화. 이 종점에 대한 데이터는 표 18 내지 표 21에 기재되어 있다.

[0341] 달리 표시되지 않은 한, 효능 종점은, 치료 성공 또는 실패로 표시되는 질 출혈을 제외하고, 방문 1 - 무작위화 /기준치(1일)로부터 방문 3 - 치료 종료(15일)로의 변화로 기록되었다.

[0342] 안전성 종점의 일부로서 하기를 평가하였다:

[0343] 활력 징후, 체중, 신체 검사의 변화, 골반 및 유방 검사, 및 부작용.

[0344] 각각의 샘플링 시간에서의 에스트라디올의 농도.

[0345] 1일 및 피크가 생긴 샘플링 시간에 에스트라디올의 피크 농도.

[0346] 잔류 전달 비히클의 양을 측정하기 위해 전달 비히클 봉해는 치료 후 질에 남는다.

[0347] 에스트라디올의 혈장 농도의 평가로부터의 결과가 표 5에 제시된다.

표 5

안전성 결과: 1 일 혈장 에스트라디올 C_{max} 및 T_{max} 에 대한 서술적 통계학은 하기 제공된다.				
	에스트라디올 10 μ g		위약	
	C_{max}	T_{max}	C_{max}	T_{max}
N	24	24	26	26
평균 \pm SD	30.7 \pm 7.47	2.12 \pm 1.73	27.5 \pm 17.26	4.00 \pm 2.68
기하 평균	29.9	-	24.7	-
중앙치	29.8	1.00	22.1	6.00
최소, 최대	19.7, 52.3	1.00, 6.00	15.1, 90.0	0.00, 6.00
CV%	24.3%	81.3%	62.9%	67.1%

[0348]

성숙 지수 결과

[0350] 스크리닝 및 방문 3 - 치료 종료(15일) 시 질 세포학을 평가하도록 표준 절차에 따라 질 측벽으로부터 질 도말로서 질 세포학 데이터를 수집하였다. 방문 3 - 치료 종료(15일) 시 측정된 세포 조성과 비교하여 방문 1 - 기준치(1일) 시 측정된 세포 조성의 변화로서 성숙 지수의 변화를 평가하였다. 질 도말로부터 질 점막 상피로부터 얻은 표피상 세포, 방기자 세포 및 중간 세포의 백분율의 변화를 기록하였다. 이 평가로부터의 결과는 표 6, 표 7 및 표 8에 제시되어 있다.

표 6

기준치(스크리닝)로부터 15 일로의 질 도말의 성숙 지수의 변화의 1 차 효능 분석 결과(퍼센트 방기자 세포)

집단	통계학	에스트라디올 10 μ g	위약	치료 평균 사이의 차이	차이에 대한 90% CI	에스트라디올 10 μ g 대 위약 P 값
치료 의향	N	24	24	-	-	-
	최소 제곱 평균	-54.4	-4.80	-49.6	(-60.4, -38.8)	<0.0001
	평균±SD	-53.8±30.7	-5.4±22.3	-	-	-
	중앙치	-60.0	-5.0	-	-	-
	최소, 최대	-100.0, 0.0	-60.0, 60.0	-	-	-

¹ 공변량으로서의 기준치 및 고정된 효과로서의 치료에 의한 ANCOVA로부터의 에스트라디올 10 μ g-위약에 대한 신뢰도 간격.

² 공변량으로서의 기준치 및 고정된 효과로서의 치료에 의한 ANCOVA로부터의 치료 비교에 대한 P 값.

[0351]

표 7

기준치(스크리닝)로부터 15 일로의 질 도말의 성숙 지수의 변화의 1 차 효능 분석 결과(표피상 세포)

집단	통계학	에스트라디올 10 μ g	위약	치료 평균 사이의 차이	차이에 대한 90% CI	에스트라디올 10 μ g 대 위약 P 값
치료 의향	N	24	24	-	-	-
	최소 제곱 평균	35.2	8.75	26.5	(15.4, 37.6)	0.0002
	평균±SD	35.2±26.4	8.8±18.7	-	-	-
	중앙치	40.0	0.0	-	-	-
	최소, 최대	0.0, 80.0	0.0, 90.0	-	-	-

¹ 고정된 효과로서의 치료에 의한 ANCOVA로부터의 에스트라디올 10 μ g-위약에 대한 신뢰도 간격.

² 고정된 효과로서의 치료에 의한 ANCOVA로부터의 치료 비교에 대한 P 값.

[0352]

표 8

기준치(스크리닝)로부터 15 일로의 질 도말의 성숙 지수의 변화의 1 차 효능 분석 결과(중간 세포)

집단	통계학	에스트라디올 10 μ g	위약	치료 평균 사이의 차이	차이에 대한 90% CI	에스트라디올 10 μ g 대 위약 P 값 ²
치료 의향	N	24	24	-	-	-
	최소 제곱 평균	18.7	-3.54	22.3	(11.1, 33.5)	0.0017
	평균±SD	18.5±42.7	-3.3±21.6	-	-	-
	중앙치	22.5	-5.0	-	-	-
	최소, 최대	-60.0, 100.0	-60.0, 20.0	-	-	-

¹ 공변량으로서의 기준치 및 고정된 효과로서의 치료에 의한 ANCOVA로부터의 에스트라디올 10 μ g-위약에 대한 신뢰도 간격.

² 공변량으로서의 기준치 및 고정된 효과로서의 치료에 의한 ANCOVA로부터의 치료 비교에 대한 P 값.

[0353]

pH 결과의 변화

[0354]

스크리닝 및 방문 3 - 치료 종료(15일) 시 질 pH를 측정하였다. 질벽에 대해 pH 인디케이터 스트립을 누름으로

써 pH 측정을 얻었다. 연구에 참가한 대상체는 스크리닝 시 5.0 초과의 질 pH 값을 갖는 것이 필요하다. 대상체의 증례기록지(case report form)에 pH 값을 기록하였다. 대상체는 측정 전 24시간 내에 성 활동을 갖지 않고 질 세정(douching)의 사용을 자제하도록 권고되었다. 이 평가로부터의 결과는 표 9에 제시되어 있다.

표 9

기준치(스크리닝)로부터 15 일로의 질 pH의 변화의 1 차 효능 분석 결과

집단	통계학	에스트라디올 10 μ g	위약	치료 평균 사이의 차이	차이에 대한 90% CI ¹	에스트라디올 10 μ g 대 위약 P 값 ²
치료 의향	N	24	24	-	-	-
	최소 제곱 평균	-0.974	-0.339	-0.635	(-0.900, -0.368)	0.0002
	평균 \pm SD	-0.917 \pm 0.686	0.396 \pm 0.659	-	-	-
	중앙치	-1.00	-0.500	-	-	-
	최소, 최대	-2.00, 0.500	-1.50, 0.500	-	-	-

¹ 공변량으로서의 기준치 및 고정된 효과로서의 치료에 의한 ANCOVA로부터의 에스트라디올 10 μ g-위약에 대한 신뢰도 간격.

² 공변량으로서의 기준치 및 고정된 효과로서의 치료에 의한 ANCOVA로부터의 치료 비교에 대한 P 값.

[0356]

[0357] 가장 성가신 증상 데이터

[0358]

대상체는 "가장 성가신 증상"으로 확인한 증상을 규정하도록 요청받았다. 스크리닝 기간 동안, 모든 대상체는 VVA의 증상: (1) 질 건조증; (2) 질 또는 외음부 자극, 따끔거림 또는 가려움증; (3) 배뇨곤란; (4) 성교통; (5) 성 활동과 연관된 질 출혈을 자가평가하도록 질의서가 제공되었다. 성 활동과 연관된 질 출혈을 제외하고, 각각의 증상은 0 내지 3의 스케일로 측정하였고, 여기서 0 = 무, 1 = 경증, 2 = 보통 및 3 = 중증이다. 성 활동과 연관된 질 출혈을 2원 스케일로 측정하였다: N = 무 출혈; Y = 출혈. 대상체의 반응을 기록하였다. 모든 무작위화된 대상체는 방문 1 - 무작위화/기준치(1일) 시 및 방문 3 - 치료 종료(15일) 시 VVA의 증상을 자가평가하도록 질의서가 또한 제공되었다. 대상체는 매일 다이어리에 자가평가를 기록하였고, 8일 및 15일(치료 종료)에 대답을 수집하였다. 방문 1 시에 얻은 투약전 평가 결과는 통계학적 분석을 위한 기준치 데이터로서 생각된다. 이 평가로부터의 데이터는 표 10 및 표 11에 제시되어 있다.

표 10

질 위축 증상에 대한 기준치 특징 (ITT 집단)

VVA 증상	통계학	에스트라디올 10 μ g	위약	에스트라디올 10 μ g 대 위약 P 값 ¹
질 건조증	대상체의 N	24	24	-
	평균	2.292	2.375	0.68231
질 또는 외음부 자극/따끔거림/가려움증	대상체의 N	24	24	-
	평균	0.875	1.333	0.08721
배뇨 시 통증, 따끔거림 또는 열열함	대상체의 N ²	24	24	-
	평균	0.583	0.625	0.87681
성 활동과 연관된 질 통증	대상체의 N ²	12	12	-
	평균	2.083	2.333	0.54281
성 활동과 연관된 질 출혈	대상체의 N ²	12	12	-
	퍼센트 ³	25.00	33.33	0.31463

¹ 적절한 경우 공변량으로서의 기준치 및 고정된 효과로서의 치료에 의한 ANOVA/ANCOVA로부터의 치료 비교에 대한 P 값.

² N = 기준치에서 성적으로 활동적인 대상체의 수.

³ Fisher 의 정확 시험을 이용하여 평가된, 출혈을 갖는 대상체의 수.

[0359]

표 11

기준치(스크리닝)로부터 15 일로의 질 위축 증상의 변화의 추가의 효능 분석 결과

증상	통계학적 방법 ¹	최소 제곱 평균		치료 평균 사이의 차이	차이에 대한 90% CI ²	에스트라디올 10 µg 대 위약 P 값
		에스트라디올 10 µg	위약			
질 건조증	ANCOVA	0.980	0.729	0.251	-0.706, 0.204)	0.3597
질 또는 외음부 자극/따끔거림/가려움증	ANCOVA	0.694	0.514	0.180	-0.549, 0.189)	0.4159
통증/따끔거림/열열함(배뇨)	ANCOVA	0.391	0.359	0.032	-0.263, 0.200)	0.8185
성 활동과 연관된 질 통증	ANOVA	0.800	0.500	0.300	-1.033, 0.433)	0.4872

¹ ANOVA 모델은 치료에 대한 고정된 효과를 함유하였다. ANCOVA는 모델에 공변량으로서의 기준치를 추가하였다.

² 에스트라디올 10 µg과 위약 치료 최소 제곱 평균 사이의 차이에 대한 신뢰도 간격.

[0360]

[0361] 일반적으로 상기 기재된 VVA 증상의 평가에 따라 기준치로부터의 가장 성가신 증상의 변화를 접수 매겼다. 표 13 및 표 14는 일반적으로 가장 성가신 증상 및 질 위축 증상에 대한 약제학적 조성물 1과 위약 사이의 비교를 보여준다. 이 측정이, 통계학적으로 유의미하지는 않지만, 15일에 개선의 경향을 입증하였다는 것을 지적하는 것이 가치있다.

표 13

기준치(무작위화)로부터 15 일로의 가장 성가신 VVA의 증증도의 변화의 1차 효능 분석 결과

집단	통계학	에스트라디올 10 µg	위약	치료 평균 사이의 차이	차이에 대한 90% CI ¹	에스트라디올 10 µg 대 위약 P 값 ²
치료 의향	N	24	24	-	-	-
최소 제곱 평균		-1.043	-1.042	-0.002	(-0.497, 0.493)	0.9951
평균 ± SD		-1.043 ± 0.928	-1.042 ± 1.08	-	-	-
중앙치		-1.00	-1.00	-	-	-
최소, 최대		-3.00, 0.00	-3.00, 0.00	-	-	-

¹ 고정된 효과로서의 치료에 의한 ANCOVA로부터의 에스트라디올 10 µg-위약에 대한 신뢰도 간격.

² 고정된 효과로서의 치료에 의한 ANCOVA로부터의 치료 비교에 대한 P 값.

[0362]

표 14

기준치(무작위화)로부터 15 일로의 질 위축 증상의 중증도의 변화의 추가의 효능 분석 결과

증상	통계학적 방법 ¹	최소 제곱 평균		치료 평균 사이의 차이	차이에 대한 90% CI ²	TX-12-004-HR 대 위약 P 값
		TX-12-004-HR	위약			
건조증	ANCOVA	-0.980	-0.729	-0.251	(-0.706, 0.204)	0.3597
자극	ANCOVA	-0.694	-0.514	-0.180	(-0.549, 0.189)	0.4159
통증(성교)	ANOVA	-0.800	-0.500	-0.300	(-1.033, 0.433)	0.4872
통증/따끔거림/열열함(배뇨)	ANCOVA	-0.391	-0.359	-0.032	(-0.263, 0.200)	0.8185

¹ ANOVA 모델은 치료에 대한 고정된 효과를 함유하였다. ANCOVA는 모델에 공변량으로서의 기준치를 추가하였다.

² TX-12-004-HR과 위약 치료 최소 제곱 평균 사이의 차이에 대한 신뢰도 간격.

[0363]

[0364] 표 13 및 표 14에 제시된 가장 성가신 증상 데이터와 관련하여, 데이터가 측정된 기간은 일반적으로 의미 있는 결론을 만들기에는 불충분한 것으로 생각된다. 그러나, 이 연구의 일부로서 관찰된 경향은 데이터가 더 긴 시간 기간 동안 데이터가 수집될 때 가장 성가신 증상의 개선을 보여줄 것이라는 것을 제안한다.

[0365] 임의의 성 활동과 연관된 질 출혈의 부재 또는 존재는 또한 가장 성가신 증상 중 하나로서 측정되었다. 성 활동과 연관된 질 출혈에 대한 데이터는 표 15에 보고되어 있다.

표 15

기준치(무작위화)로부터의 15 일의 성 활동과 연관된 질 출혈의 변화의 1 차 효능 분석 결과

치료	N*	질 출혈의 기준치(무작위화) 및 15 일 요약			
		출혈/출혈 무 (성공) ²	출혈/출혈 (실패)	출혈 무/출혈 (실패)	출혈 무/출혈 무 (NC)
에스트라디올 10 µg	10	2(100%)	0	0	8
위약	10	1(20%)	3	1	5
에스트라디올 10 µg 대 위약에 대한 P 값 ¹		0.1429	-	-	-

* N = 기준치 및 15 일 둘 다에 성적으로 활동적이고 방문 둘 다에서 반응을 제공한 각각의 치료 그룹 내의 환자의 전체 수.
 NC = 변화 무 - 통계학적 비교에서 고려되지 않음.
¹ Fisher 정확 시험으로부터의 치료 비교에 대한 P 값.
² 퍼센트는 성공 또는 실패로 분류된 대상체의 수에 기초함
 (에스트라디올 10 µg에 대해 N=2; 위약에 대해 N=5)

[0366]

에스트라디올 수치/약물동태학 데이터

[0367] 이 연구에서, 14일 동안 에스트라디올 10µg의 1일 1회 질내 투여 후 에스트라디올에 대한 전신 노출을 조사하였다. 각각의 샘플링 시간에 취한 혈장 에스트라디올 농도의 서술적 통계학 및 관찰된 C_{max} 및 T_{max} 값은 표 16 및 표 17에 기록되어 있다. 위약 그룹에 대한 에스트라디올 10µg의 전신 농도의 통계학적으로 유의미한 차이가 관찰되지 않았고, 이는 에스트라디올이 혈류로 운반되지 않는다는 것을 제안하고, 혈류에서 이것은 전신 효과를 가질 것이다. 오히려, 이것은 국재화된 조직에 남고, 에스트라디올의 효과는 따라서 투여의 위치(즉, 질)로 국재화되는 것으로 생각된다. 약물동태학적 데이터를 측정하기 위해 사용된 검정의 검출의 하한은 제시된 PK 값의 측정된 정확도에 영향을 미칠 수 있다. 실시예 8 및 9에서 더 정확한 검정에 의해 추가의 PK 연구를 수행하였다.

[0368] 연구 동안 에스트라디올 수치를 모니터링하는 것의 목적을 위해, 1일에 투약에 대해 0.0시간, 1.0시간, 3.0시간 및 6.0시간에; 8일에 투약 전에; 및 15일에 투약 전에 혈액 샘플을 수집하였다. 스케줄 된 시간에 혈액 샘플을 수집하도록 노력하였다. 스펜서 및 주요 조사자가 허가한 절차에 따라 에스트라디올 혈중 수치의 측정을 위한 샘플 수집 및 취급 절차를 수행하였다. 검증된 바이오분석(UPLC-MS/MS) 방법을 이용하여 모든 기준치 및 치료 후 혈장 에스트라디올 농도를 결정하였다. 이 데이터는 표 16 및 표 17에 기재되어 있다.

표 16

각각의 샘플링 시간에 에스트라디올 농도(pg/ml)의 서술적 통계학

치료	샘플링 시간					
	0 시간	1 시간	3 시간	6 시간	투약전 8 일	투약전 15 일
에스트라디올 10 μ g						
N	24	24	24	24	24	22
평균±SD	20.1±5.74	28.7±5.89	25.7±5.71	23.4±7.91	21.4±9.28	23.4±8.72
중앙치	20.2	28.9	24.7	22.3	20.7	20.7
최소, 최대	2.63, 38.3	18.8, 43.9	19.3, 47.5	3.31, 52.3	2.09, 52.2	17.9, 54.7
위약						
N	26	26	26	26	25	24
평균±SD	20.5±4.29	21.0±6.14	19.0±5.92	26.9±17.36	29.9±22.51	28.1±16.80
중앙치	20.8	20.8	20.9	21.7	21.6	21.1
최소, 최대	4.03, 29.1	3.19, 41.2	3.15, 26.9	15.1, 90.0	15.0, 116.2	14.7, 81.3

[0370]

표 17

1일에 에스트라디올 C_{max} 및 T_{max}의 서술적 통계학

	에스트라디올 10 μ g		위약	
	C _{max}	T _{max}	C _{max}	T _{max}
N	24	24	26	26
평균 ± SD	30.7 ± 7.47	2.12 ± 1.73	27.5 ± 17.26	4.00 ± 2.68
기하 평균	29.9	-	24.7	-
중앙치	29.8	1.00	22.1	6.00
최소, 최대	19.7, 52.3	1.00, 6.00	15.1, 90.0	0.00, 6.00
CV%	24.3%	81.3%	62.9%	67.1%

[0371]

질 점막 데이터의 평가

[0372]

조사자는 1일(투약 전) 및 15일에 질 점막 외관을 순위 매겼다. 스케일 0 내지 3을 이용하여 중증도의 하기 정도에 따라 질 색상, 질 상피 통합성, 질 상피 표면 두께 및 질 분비를 평가하였다: 무, 경증, 보통 또는 중증, 여기서 0 = 무, 1 = 경증, 2 = 보통 및 3 = 중증. 이 조사자 순위 매긴 평가로부터의 결과는 표 18, 표 19, 표 20 및 표 21에 제시되어 있다.

표 18

기준치(무작위화)로부터 15 일로의 조사자의 질 점막의 평가에서의 변화의 1 차 효능 분석 결과(질 색상의 평가)

집단	통계학	에스트라디올 10 μ g	위약	치료 평균 사이의 차이	차이에 대한 90% CI ¹	에스트라디올 10 μ g 대 위약 P 값 ²
치료 의향	N	24	24	-	-	-
	최소 제곱 평균	-0.199	-0.009	-0.191	(-0.434, 0.052)	0.1945
	평균±SD	-0.333±0.565	0.125±0.741			
	중앙치	0.00	0.00	-	-	-
	최소, 최대	-2.00, 0.00	-1.00, 2.00	-	-	-

¹ 공변량으로서의 기준치 및 고정된 효과로서의 치료에 의한 ANCOVA로부터의 에스트라디올 10 μ g-위약에 대한 신뢰도 간격.

² 공변량으로서의 기준치 및 고정된 효과로서의 치료에 의한 ANCOVA로부터의 치료 비교에 대한 P 값.

[0374]

표 19

기준치(무작위화)로부터 15 일로의 조사자의 질 첨막의 평가에서의 변화의 1 차 효능 분석 결과(질 상피 통합성의 평가)

집단	통계학	에스트라디올 10 μ g	위약	치료 평균 사이의 차이	차이에 대한 90% CI ¹	에스트라디올 10 μ g 대 위약 P 값 ²
치료 의향	N	24	24	-	-	-
	최소 제곱 평균	-0.342	0.176	-0.518	(-0.726, - 0.311)	0.0001
	평균±SD	-0.417±0.584	0.250±0.442			
	중앙치	0.00	0.00	-	-	-
	최소, 최대	-1.00, 1.00	0.00, 1.00	-	-	-

¹ 공변량으로서의 기준치 및 고정된 효과로서의 치료에 의한 ANCOVA로부터의 에스트라디올 10 μ g-위약에 대한 신뢰도 간격.

² 공변량으로서의 기준치 및 고정된 효과로서의 치료에 의한 ANCOVA로부터의 치료 비교에 대한 P 값.

[0375]

표 20

기준치(무작위화)로부터 15 일로의 조사자의 질 첨막의 평가에서의 변화의 1 차 효능 분석 결과(질 상피 표면 두께의 평가)

집단	통계학	에스트라디올 10 μ g	위약	치료 평균 사이의 차이	차이에 대한 90% CI ¹	에스트라디올 10 μ g 대 위약 P 값 ²
치료 의향	N	24	24	-	-	-
	최소 제곱 평균	-0.034	-0.133	0.099	(-0.024, 0.221)	0.1820
	평균±SD	-0.125±0.338	-0.042±0.550	-	-	-
	중앙치	0.00	0.00	-	-	-
	최소, 최대	-1.00, 0.00	-1.00, 1.00	-	-	-

¹ 공변량으로서의 기준치 및 고정된 효과로서의 치료에 의한 ANCOVA로부터의 에스트라디올 10 μ g-위약에 대한 신뢰도 간격.

² 공변량으로서의 기준치 및 고정된 효과로서의 치료에 의한 ANCOVA로부터의 치료 비교에 대한 P 값.

[0376]

표 21

기준치(무작위화)로부터 15 일로의 조사자의 질 첨막의 평가에서의 변화의 1 차 효능 분석 결과(질 분비의 평가)

집단	통계학	에스트라디올 10 μ g	위약	치료 평균 사이의 차이	차이에 대한 90% CI ¹	에스트라디올 10 μ g 대 위약 P 값 ²
치료 의향	N	24	24	-	-	-
	최소 제곱 평균	-0.643	-0.274	-0.369	(-0.661, - 0.076)	0.0401
	평균±SD	-0.792±0.779	-0.125±0.741	-	-	-
	중앙치	-1.00	0.00	-	-	-
	최소, 최대	-2.00, 1.00	-2.00, 2.00	-	-	-

¹ 공변량으로서의 기준치 및 고정된 효과로서의 치료에 의한 ANCOVA로부터의 에스트라디올 10 μ g-위약에 대한 신뢰도 간격.

² 공변량으로서의 기준치 및 고정된 효과로서의 치료에 의한 ANCOVA로부터의 치료 비교에 대한 P 값.

[0377]

[0378] 전달 비하를 봉해 데이터

1일(투약 후 6시간) 및 15일에 질(존재 또는 부재)에서의 캡슐 봉해의 평가. 이 평가의 결과는 표 22에 제시되어 있다.

표 22

1 일 및 15 일에 질에서의 캡슐 봉해 상태

	에스트라디올 10 µg		위약	
	1 일	15 일	1 일	15 일
캡슐 존재의 증거 무	23(95.8%)	24(100.0%)	26(100.0%)	24(92.3%)
캡슐 존재의 증거	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
평가를 수행하지 않음	1(4.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(7.7%)

[0380]

[0381] 에스트라디올의 혈청 농도를 측정하도록 혈청 호르몬 수치 데이터를 수집하였다. 이 데이터는 스크리닝 포함에 사용되고, 표준 임상학적 화학 방법을 이용하여 결정되었다.

[0382]

측정의 적절함

[0383]

[0383] 이 연구에서 사용된 효능 측정의 선택은 폐경과 연관된 보통 내지 중증의 혈관운동 증상 및 폐경과 연관된 외음부 및 질 위축의 보통 내지 중증의 증상의 치료를 위한 에스트로겐 및 에스트로겐/프로게스틴 약물 제품의 연구를 위해 FDA 추천에 기초하였다(*Food and Drug Administration, Guidance for Industry, Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products *내지 Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms - Recommendations for Clinical Evaluation, January 2003*(본 명세서에 참고로 포함됨)*).

[0384]

[0384] 실험에서 표준 임상학적, 실험실 및 통계학적 절차를 이용하였다. 모든 임상 실험실 절차는 일반적으로 허용되고, 품질 표준을 충족하였다.

[0385]

통계학적 방법:

[0386]

효능:

[0387]

[0387] 효과 크기 및 효과의 가변성을 예상하기 위해, 질 출혈을 제외하고, 모든 효능 종점에 대해 에스트라디올 10µg 및 위약 캡슐을 받는 대상체 사이에 기준치 차이로부터의 변화를 평가하도록 분산 분석(ANOVA)을 이용하였다. 몇몇 경우에, 예를 들어 몇몇 질 위축 증상에 대해, (용량 반응 후) 기준치로부터의 변화는 기준치 값과 상관되어서($p < 0.05$), 기준치는 이 상관관계에 대해 조정하도록 공변량으로서 포함되었다(공분산 분석, ANCOVA). 효과 크기를 평가하도록 에스트라디올 10µg과 위약 종점 수단 사이의 차이에서의 90% 신뢰도 간격을 결정하였다. 치료 성공 또는 실패를 갖는 대상체의 비율의 면에서 성 활동과 연관된 질 출혈에서의 기준치로부터의 변화를 평가하였다. 15일에 출혈을 기록하지 않은 기준치에서 출혈을 보고하는 임의의 대상체는 성공적으로 치료된 것으로 생각되었다. 15일에 출혈을 기록하는 임의의 대상체는 이들이 보고된 기준치 출혈을 갖거나 갖지 않는지와 무관하게 치료 실패로 생각되었다. 기준치 및 15일 둘 다에 출혈을 보고하지 않은 대상체는 변화가 없는 것으로 분류되었고, 통계학적 평가로부터 배제되었다. 2개의 치료 그룹 사이에 성공을 갖는 대상체의 비율의 차이는 Fisher의 정확 시험(Exact Test)을 이용하여 통계학적으로 평가되었다. 비율의 이 차이의 결과는 표 10에 제시되어 있다.

[0388]

치료 순응도의 측정

[0389]

[0389] 대상체는 치료 순응도를 기록하도록 다이어리를 완성하도록 요청되었다. 다이어리는 8일 및 15일 방문 시 치료 순응도에 대해 검토되었다. 전체 45명의 대상체(에스트라디올 10µg 그룹에서 21명의 대상체 및 위약 그룹에서 24명의 대상체)는 치료 섭생에 의해 100% 순응하였다.

[0390]

[0390] 연구의 조사 성질로 인해, 종점의 다양성에 대해 조정을 하지 않았다.

[0391]

완전성:

[0392]

[0392] 모든 부작용의 빈도 및 중증도는 치료 그룹에 의해 서술적으로 요약된다.

[0393]

[0393] 결과: 연구를 완료한 모든 사십팔(48)명의 대상체는 1차 효능 분석에 포함되었다. 효능 분석의 결과는 표 5, 표 6 및 표 7에 제시되어 있다.

[0394]

결론

[0395]

효능

[0396]

약제학적 조성물 10 μg 에 의한 2주 치료는, 표 6에 예시된 바대로, 위약 치료보다 통계학적으로 유의미하게 더 높은 방기저 세포의 퍼센트의 평균 감소를 발생시켰다(5%에 비해 54%, $p < 0.0001$). 동시에, 유의미하게 더 높은 표피상 세포의 퍼센트의 평균 증가는, 표 7에 예시된 바대로, 매우 통계학적으로 유의미한 차이($p = 0.0002$)로 위약 캡슐(9%)보다 약제학적 조성물(35%)에 의해 관찰되었다. 위약(0.34 단위)과 비교하여 약제학적 조성물 사이의 pH 감소의 차이(0.97 단위)는 0.5 단위보다 오직 약간 높지만, 표 9에 예시된 바대로, 차이는 통계학적으로 유의미하게 검출되었다($p = 0.0002$).

[0397]

가장 성가신 증상의 중증도의 감소는 본질적으로 약제학적 조성물 및 위약 둘 다에 대해 본질적으로 동일하지만(약 1 단위), 성 활동 동안 질 건조증, 자극 및 통증의 개별 증상의 중증도의 감소는 위약 치료보다 활성 치료에 대해 모두 미미하게 더 양호하였다. 2개의 치료(이들 모두 0.3 단위 이하임) 사이의 차이는 통계학적으로 유의미하게 검출되지 않았다. 배뇨 동안 통증/따끔거림/얼얼함의 감소(약 0.4 단위 감소)와 관련하여 2개의 치료 사이에 차이가 없었다. 연구의 길이는 약제학적 조성물 및 위약에서 가장 성가신 증상 사이의 분리를 나타내기에 충분히 길지 않았다. 그러나, 가장 성가신 증상의 경향은, 적합한 시간 기간에 의해, 2개의 치료 사이의 유의미하게 유의미한 차이가 관찰된다는 것을 제안한다.

[0398]

에스트라디올 10 μg 캡슐에 의한 2주 치료는 질 색상 또는 질 상피 표면 두께의 조사자의 평가에 따라 기준치로부터의 중증도의 감소와 관련하여 통계학적으로 검출 가능한 차이를 보이지 않았다. 약제학적 조성물 캡슐은 질 상피 통합성(0.18에 비해 -0.34, $p = 0.0001$) 및 질 분비(-0.27에 비해 -0.64, $p = 0.0401$)에 대한 위축 효과의 중증도에서 위약보다 통계학적으로 유의미한 더 큰 감소를 입증하였다.

[0399]

서술적 통계학적 분석(평균, 중앙치, 기하 평균, 표준 편차, CV, 최소 및 최대, C_{\max} 및 T_{\max})은 각각의 샘플링 시간에서의 에스트라디올 농도, 1일에서의 피크 농도 및 피크 농도의 시간에서 수행되었다. 이 평가로부터의 결과는 표 16 및 표 17에 제시되어 있다.

[0400]

에스트라디올 10 μg 을 포함하는 약제학적 조성물은 성수 지수의 개선, 질 pH의 감소, 상피 통합성 및 질 분비에 대한 위축 효과의 감소와 관련하여 위약 치료를 능가하였다. 가장 성가신 증상, 및 건조증, 자극, 성 활동과 연관된 통증, 및 배뇨 동안 통증/따끔거림/얼얼함의 개별 질 위축 증상에 대한 중증도의 감소와 관련하여 2개의 치료 사이의 통계학적 유의성의 결여는 연구에서 적은 대상체의 수 및 짧은 치료 기간을 고려하여 예상된다. 연구에서 너무 적은 대상체는 이 질 위축 증상의 임의의 의미 있는 평가를 허용하도록 성 활동과 연관된 질 출혈을 갖는다.

[0401]

연구에 등록한 48명의 대상체 중에서, 45명의 대상체는 치료 섭생에 100% 순응하였다. 남은 3명의 대상체 중에서, 1명은 개인적인 이유로 연구로부터 제거되고, 다른 2명의 대상체는 각각 부작용으로 일 용량을 놓쳤다.

[0402]

안전성

[0403]

약제학적 조성물에 대한 1일 평균 혈장 에스트라디올 피크 농도가 위약에 대해 다소 더 높지만(기하 평균의 비율 = 1.21: 시험 제품(에스트라디올 10 μg) 21% > 위약), 통계학적으로 유의미한 차이가 결정되지 않았다. 그러나, 검정 방법은 의심스러워서, 의심스러운 PK 데이터를 발생시켰다. 실시예 8 및 9에서 추가의 PK 연구를 수행하였다.

[0404]

연구에서 심각한 부작용이 없었다.

[0405]

대체로, 에스트라디올 10 μg 을 포함하는 약제학적 조성물은 14일 동안 1일 1회 섭생에서 질내로 투여될 때 매우 관용적이었다.

[0406]

실시예 8: PK 연구(25 μg 제제)

[0407]

본 명세서에 개시된 25 μg 제제(약제학적 조성물 3)를 RLD와 비교하도록 PK 연구를 수행하였다. 에스트라디올에 대한 PK 연구의 결과는 표 23에 요약되어 있다. 이 데이터에 대한 p 값은 표 24에 기재된 바대로 통계학적 유의성을 입증한다.

표 23

에스트라디올의 비스케일링된 평균 BE 연구에 대한 비교용 생체이용률 데이터, 에스트라디올의 최소 자승 기하 평균, 평균 및 90% 신뢰도 간격의 비율, 공복/공급 생물학적 동등성 연구(연구 번호: ESTR-1K-500-12)의 통계학적 요약: 용량 25 µg 에스트라디올

매개변수	시험	N	RLD	N	비율(%)	90% C.I.
$C_{max}(\text{pg}/\text{mL})$	23.0839	36	42.7024	36	54.06	44.18 ~ 66.14
$AUC_{0-24}(\text{pg}\cdot\text{hr}/\text{mL})$	89.2093	36	292.0606	36	30.54	23.72 ~ 39.34

[0408]

표 24

표 23에 대한 P 값

효과	P 값	
	C_{max}	AUC_{0-24}
치료	<.0001	<.0001
순서	0.4478	0.5124
기간	0.4104	0.7221

[0409]

[0410] 표 23에 예시된 바대로, 기준치 조정된 PK 데이터는 본 명세서에 개시된 제제가 RLD에 비해 C_{max} 의 54% 감소 및 AUC의 31% 감소를 예상치 못하게 보여준다는 것을 예시한다. 에스트라디올이 국소 흡수에 오직 의도되므로 이 결과는 바람직하다. 이 데이터는 RLD에 비해 에스트라디올의 순환하는 수치의 감소를 제시한다. 더욱이, 위약에 비해 에스트라디올의 C_{max} 및 AUC 수준이 통계학적으로 다르지 않다는 것을 지적하는 것이 가치있고, 이는 본 명세서에 개시된 제제가 무시할만한 전신 효과를 가진다는 것을 제시한다. 표 24에 기재된 바대로, 순서 및 기간 효과로 인한 시험 제품과 기준 제품 사이에 유의미한 차이가 없었다. 그러나, C_{max} 및 AUC 둘 다에 대한 치료 효과로 인해 유의미한 차이가 있었다.

[0411] 에스트라디올의 대사물질인 순환하는 전체 에스트론에 대한 약물동태학은 표 25에 기재되어 있다. 이 데이터는 본 명세서에 개시된 제제에 대한 전체 순환하는 에스트론이 순환하는 에스트론에 대해 C_{max} 의 55% 감소 및 AUC의 70% 감소를 발생시킨다는 것을 보여준다.

표 25

에스트론의 비스케일링된 평균 BE 연구에 대한 비교용 생체이용률 데이터, 최소 자승 기하 평균, 평균 및 90% 신뢰도 간격의 비율, 공복/공급 생물학적 동등성 연구(연구 번호: ESTR-1K-500-12)의 통계학적 요약: 용량 25 µg의 에스트라디올

매개변수	시험	N	RLD	N	비율(%)	90% C.I.
$C_{max}(\text{pg}/\text{mL})$	10.7928	36	23.5794	36	45.77	32.95 to 63.59
$AUC_{0-24}(\text{pg}\cdot\text{hr}/\text{mL})$	51.2491	36	165.4664	36	30.97	19.8 ~ 48.45

[0412]

표 26

표 25에 대한 P 값

효과	P 값	
	C_{max}	AUC ₀₋₂₄
치료	0.0001	0.0001
순서	0.1524	0.0464
기간	0.8719	0.0118

[0413]

[0414] 치료 효과로 인한 시험 제품과 기준 제품 사이에 유의미한 차이가 있는 한편, C_{max} 에 대해 순서 및 기간 효과로 인한 유의미한 차이가 없었다. AUC에 대해, 치료, 순서 및 기간 효과로 인한 시험 제품과 기준 제품 사이에 유의미한 차이가 있었다.

[0415] 순환하는 전체 에스트론 설레이트에 대한 PK는 표 27에 기재되어 있다. 이 데이터는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물에 대한 전체 순환하는 에스트론 설레이트가 순환하는 에스트론 설레이트에 대해 C_{max} 의 33% 감소 및 AUC의 42% 감소를 발생시킨다는 것을 보여준다.

표 27

에스트론 설레이트의 비스케일링된 평균 BE 연구에 대한 비교용 생체이용률 데이터, 에스트론 설레이트의 최소 자승 기하 평균, 평균 및 90% 신뢰도 간격의 비율, 공복/공급 생물학적 동등성 연구(연구 번호: ESTR-1K-500-12)의 통계학적 요약: 용량 25 µg의 에스트라디올

매개변수	시험	N	RLD	N	비율(%)	90% C.I.
C_{max} (pg/ml)	490.0449	36	730.5605	36	67.08	53.84 - 83.57
AUC ₀₋₂₄ (pg.hr/ml)	4232.9914	36	7323.0827	36	57.80	43.23 - 77.29

[0416]

표 28

표 27에 대한 P 값

효과	P 값	
	C_{max}	AUC ₀₋₂₄
치료	0.0041	0.0001
순서	0.5035	0.0001
기간	0.1879	0.0004

[0417]

[0418] 치료 효과로 인한 시험 제품과 기준 제품 사이에 유의미한 차이가 있는 한편, C_{max} 및 AUC 둘 다에 대한 순서 및 기간 효과로 인한 유의미한 차이가 없었다.

[0419] 실시예 9: PK 연구($10\mu g$ 제제)

[0420] RLD에 비해 본 명세서에 개시된 $10\mu g$ 제제(약제학적 조성물 2)를 비교하도록 PK 연구를 수행하였다. 에스트라디올에 대한 PK 연구의 결과는 표 29 내지 40, 및 도 9 내지 14에 요약되어 있다.

[0421] RLD에 비해 $10\mu g$ 의 에스트라디올을 갖는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 비교하도록 PK 연구를 수행하였다. 에스트라디올에 대한 PK 연구의 결과는 표 29 내지 표 34에 요약되어 있고, 이것은 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물이 에스트라디올의 전신 흡수를 더 효과적으로 막는다는 것을 입증한다. 표 35는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물이 RLD에 비해 전신 혈액 농도 C_{max} 에 대한 28% 개선 및 RLD에 비해 72% AUC 개선을 갖는다

는 것을 보여준다.

표 29

에스트라디올의 시험 제품(T)의 약물동태학적 매개변수의 요약 - 기준치 조정됨(N=34)

약물동태학적 매개변수	산술 평균±표준 편차	변동 계수	중앙치	최소	최대
$C_{\max}(\text{pg}/\text{mL})$	15.7176±7.9170	50.3761	13.9000	6.5000	49.6000
$AUC_{0-24}(\text{pg}\cdot\text{hr}/\text{mL})$	53.0100±19.5629	36.9041	49.9750	24.3000	95.1500
$t_{\max}(\text{hr})$	1.98±1.29	65.34	2.00	1.00	8.05

[0422]

표 30

에스트라디올의 기준 제품(R)의 약물동태학적 매개변수의 요약 - 기준치 조정됨(N=34)

약물동태학적 매개변수	산술 평균±표준 편차	변동 계수	중앙치	최소	최대
$C_{\max}(\text{pg}/\text{mL})$	24.1882±11.9218	49.2877	24.1500	1.0000	55.3000
$AUC_{0-24}(\text{pg}\cdot\text{hr}/\text{mL})$	163.8586±72.0913	43.9960	158.0375	2.0000	304.8500
$t_{\max}(\text{hr})$	10.53±5.58	52.94	8.06	2.00	24.00

[0423]

표 31

에스트라디올의 시험 제품(T) 및 기준 제품(R)의 기하 평균 - 기준치 조정됨(N=34)

약물동태학적 매개변수	기하 평균	
	시험 제품(T)	기준 제품(R)
$C_{\max}(\text{pg}/\text{mL})$	14.3774	20.3837
$AUC_{0-24}(\text{pg}\cdot\text{hr}/\text{mL})$	49.6231	132.9218
$t_{\max}(\text{hr})$	1.75	9.28

[0424]

표 32

에스트라디올에 대한 시험 제품(T) 대 기준 제품(R)의 통계학적 결과 - 기준치 조정됨(N=34)

약물동태학적 매개변수	기하 최소 제곱 평균		대상체 내 CV %	T/R 비율 %	90% 신뢰도 간격
	시험 제품(T)	기준 제품(R)			
$C_{\max}(\text{pg}/\text{mL})$	14.4490	20.1980	60.68	71.54*	56.82- 90.08
$AUC_{0-24}(\text{pg}\cdot\text{hr}/\text{mL})$	49.7310	131.0400	70.64	37.95*	29.21- 49.31

[0425]

* 비교는 ANOVA에 의해 통계학적으로 유의하게 검출되었다($\alpha=0.05$).

[0426]

전체 에스트론에 대한 PK 데이터는 마찬가지로 RLD와 비교할 때 감소한 전신 노출을 입증하였다. 표 33은 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물이 C_{\max} 에 대해 25%만큼 및 AUC에 대해 49%만큼 전신 노출을 감소시켰다는 것을 보여준다.

표 33

에스트론의 시험 제품(T)의 약물동태학적 매개변수의 요약 - 기준치 조정됨(N=33)

약물동태학적 매개변수	산술 평균±표준 편차	변동 계수	중앙치	최소	최대
$C_{\max}(\text{pg}/\text{mL})$	6.8485±6.5824	96.1140	5.4000	1.3000	36.3000
$AUC_{0-24}(\text{pg}\cdot\text{hr}/\text{mL})$	34.7051±27.9541	80.5476	30.8500	3.3500	116.7500
$t_{\max}(\text{hr})$	9.12±8.83	96.80	4.00	1.00	24.00

[0427]

표 34

에스트론의 기준 제품(R)의 약물동태학적 매개변수의 요약 - 기준치 조정됨(N=33)

약물동태학적 매개변수	산술 평균±표준 편차	변동 계수	중앙치	최소	최대
$C_{\max}(\text{pg}/\text{mL})$	8.8333±7.1469	80.9086	6.7000	2.7000	30.3000
$AUC_{0-24}(\text{pg}\cdot\text{hr}/\text{mL})$	63.0042±46.5484	73.8814	51.2800	8.8000	214.0000
$t_{\max}(\text{hr})$	11.16±7.24	64.95	10.00	4.00	24.00

[0428]

표 35

에스트론의 시험 제품(T) 및 기준 제품(R)의 기하 평균 - 기준치 조정됨(N=33)

약물동태학적 매개변수	기하 평균	
	시험 제품(T)	기준 제품(R)
$C_{\max}(\text{pg}/\text{mL})$	5.1507	6.9773
$AUC_{0-24}(\text{pg}\cdot\text{hr}/\text{mL})$	24.2426	48.2377
$t_{\max}(\text{hr})$	5.87	9.07

[0429]

표 36

에스트론에 대한 시험 제품(T) 대 기준 제품(R)의 통계학적 결과 - 기준치 조정됨(N=33)

약물동태학적 매개변수	기하 최소 제곱 평균		대상체 내 CV %	T/R 비율 %	90% 신뢰도 간격
	시험 제품(T)	기준 제품(R)			
$C_{\max}(\text{pg}/\text{mL})$	5.1620	6.9280	47.59	74.50*	61.69- 89.97
$AUC_{0-24}(\text{pg}\cdot\text{hr}/\text{mL})$	24.1960	47.9020	73.66	50.51*	38.37- 66.50

[0430]

* 비교는 ANOVA에 의해 통계학적으로 유의하게 검출되었다($\alpha=0.05$).

[0431]

에스트론 설레이트에 대한 PK 데이터는 마찬가지로 RLD와 비교할 때 감소한 전신 노출을 입증하였다. 표 37은 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물이 C_{\max} 에 대해 25%만큼 및 AUC에 대해 42%만큼 전신 노출을 감소시켰다는 것을 보여준다.

표 37

에스트론 설레이트의 시험 제품(T)의 약물동태학적 매개변수의 요약 - 기준치 조정됨(N=24)

약물동태학적 매개변수	산술 평균±표준 편차	변동 계수	중앙치	최소	최대
$C_{\max}(\text{ng}/\text{mL})$	13.9042±7.0402	50.6339	11.1500	1.3000	39.0000
$AUC_{0-24}(\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL})$	97.9953±80.8861	82.5408	76.2750	5.1025	338.0000
$t_{\max}(\text{hr})$	6.33±4.56	71.93	4.00	4.00	24.00

[0432]

표 38

에스트론 설레이트의 기준 제품(R)의 약물동태학적 매개변수의 요약 - 기준치 조정됨(N=24)

약물동태학적 매개변수	산술 평균±표준 편차	변동 계수	중앙치	최소	최대
$C_{\max}(\text{ng}/\text{mL})$	19.2542±11.3633	59.0173	15.2000	7.0000	53.7000
$AUC_{0-24}(\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL})$	177.6208±166.2408	93.5931	124.0000	20.0000	683.0500
$t_{\max}(\text{hr})$	10.33±5.58	54.05	10.00	2.00	24.00

[0433]

표 39

에스트론 설레이트의 시험 제품(T) 및 기준 제품(R)의 기하 평균 - 기준치 조정됨(N=24)

약물동태학적 매개변수	기하 평균	
	시험 제품(T)	기준 제품(R)
C_{\max} (ng/mL)	12.1579	16.8587
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	66.5996	121.5597
t_{\max} (hr)	5.49	8.83

[0434]

표 40

에스트론 설레이트에 대한 시험 제품(T) 대 기준 제품(R)의 통계학적 결과 - 기준치 조정됨(N=24)

약물동태학적 매개변수	기하 최소 제곱 평균		대상체 내 CV %	T/R 비율 %	90% 신뢰도 간격
	시험 생성률(T)	기준 제품(R)			
C_{\max} (ng/mL)	12.3350	16.5470	48.02	74.55*	59.43–93.51
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	68.5260	118.4170	73.87	57.87*	41.68–80.35

* 비교는 ANOVA에 의해 통계학적으로 유의하게 검출되었다($\alpha = 0.05$).

[0435]

[0436] 실시예 10: VVA의 치료를 위해 에스트라디올 질 연질겔 캡슐의 무작위화된, 이중 맹검, 위약 조절, 다기관 연구

조사 중인 계획

[0438] 연구는 무작위화된, 이중 맹검, 위약 조절, 다기관 연구 설계였다. 연구 참여 기준을 충족한 폐경 후 대상체는 에스트라디올 질 연질겔 캡슐 $4\mu\text{g}$, 에스트라디올 질 연질겔 캡슐 $10\mu\text{g}$, 에스트라디올 질 연질겔 캡슐 $25\mu\text{g}$, 또는 일치하는 위약을 받도록 1:1:1:1 비율로 무작위화될 것이다. 대상체는, 연구의 적격성을 결정하도록 스크리닝 방문 1A 시 VVA 증상 자가평가 질의서 및 MBS의 확인을 완료함으로써, 성 활동과 연관된 질 통증, 질 건조증, 외음부 또는 질 가려움증 또는 자극을 포함하는 외음부 또는 질 위축의 증상을 자가평가하도록 요청될 것이다. VVA 증상 자가평가 질의서, 질 세포학, 질 pH 및 질 점막은 스크리닝 방문 1B 시 평가될 것이다. 이 평가는 계속적인 적격성을 결정할 것이고, 연구에 대한 기준치 평가로서 사용될 것이다. 이후, 무작위화된 대상체는 방문 3, 4, 5 및 6 동안 질의서를 완료할 것이다.

[0439] 연구에 대한 1차 효능 종점은 (A) 위약과 비교하여 기준치로부터 12주로의 (질 세포학 도말에 의한) 질 표피상 세포의 백분율의 변화; (B) 위약과 비교하여 기준치로부터 12주로의 (질 세포학 도말에 의한) 질 방기저 세포의 백분율의 변화; (C) 위약과 비교하여 기준치로부터 12주로의 질 pH의 변화; 및 (D) 위약과 비교하여 기준치로부터 12주로의 VVA와 연관된 성교통(성 활동과 연관된 질 통증)의 MBS의 중증도의 변화를 포함하였다.

[0440] 연구에 대한 2차 효능 종점은 (E) 위약과 비교하여 기준치로부터 2주, 6주 및 8주로의 (질 세포학 도말에 의한) 질 표피상 세포의 백분율의 변화; (F) 위약과 비교하여 기준치로부터 2주, 6주 및 8주로의 (질 세포학 도말에 의한) 질 방기저 세포의 백분율의 변화; (G) 위약과 비교하여 기준치로부터 2주, 6주 및 8주로의 질 pH의 변화; (H) 위약과 비교하여 기준치로부터 2주, 6주 및 8주로의 VVA와 연관된 성교통(성 활동과 연관된 질 통증)의 MBS의 중증도의 변화; (I) 위약과 비교하여 기준치로부터 2주, 6주, 8주 및 12주로의 VVA와 연관된 질 건조증 및 외음부 또는 질 가려움증 또는 자극의 중증도의 변화; (J) 위약과 비교하여 기준치로부터 2주, 6주, 8주 및 12주로의 질 점막의 시각 평가의 변화; (K) [통계학적 분석 계획(Statistical Analysis Plan: SAP)에 예시된 바대로] 기준치 보정된 및 비보정된 값을 이용한 대상체의 하위집단(PK 하위연구)에서 스크리닝 방문 1A, 치료의 1일, 14일 및 84일에 혈청 에스트라디올, 에스트론 및 에스트론 접합체에 대한 SAP에 정의된 바와 같은 표준 PK 매개변수의 평가; 및 (L) 위약과 비교하여 기준치로부터 12주에 여성 성기능 지수(FSFI)의 변화를 포함하였다.

[0441] 연구에 대한 안전성 종점은 (1) 부작용; (2) 활력 징후; (3) 신체 검사 발견; (4) 부인과학적 검사 발견; (5) 임상 실험실 시험; (6) 자궁경부도말검사; 및 (7) 자궁내막 생검을 포함하였다.

[0442] 이 연구에서 747명의 대상체를 무작위화하도록 미국 및 캐나다에서의 대략 100개의 사이트는, 각각의 치료 그룹

에 무작위화된 175명의 대상체의 목표(560명의 대상체를 완료하도록 각각의 활성 치료 그룹에서 175명 및 위약 그룹에서 175명)로, 대략 1500명의 대상체를 스크리닝하였다(변형된 치료 의향 집단, 또는 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 적어도 하나의 용량을 취한 모든 대상체). 등록한 실제 대상체는 연구에서 전체 747명의 대상체에 대해 $4\mu\text{g}$ 제제 그룹에서 186명의 대상체, $10\mu\text{g}$ 제제 그룹에서 188명의 대상체, $25\mu\text{g}$ 제제 그룹에서 186명의 대상체 및 위약 그룹에서 187명의 대상체였다. 각각의 치료 그룹 내에, 15명의 대상체는 또한 PK 하위연구에 참여하였다. 대상체를 4개의 치료 그룹 중 하나로 배정하였다: (1) $4\mu\text{g}$ 제제; (2) $10\mu\text{g}$ 제제; (3) $25\mu\text{g}$ 제제; 및 (4) 위약.

[0443] 대부분의 대상체는 20주 내지 22주 동안 연구에 참가하였다. 이것은 6주 내지 8주 스크리닝 기간(자궁이 보존되지 않은 대상체에 대해 6주 및 자궁이 보존된 대상체에 대해 8주), 조사 중인 제품에서 12주 및 조사 중인 제품의 마지막 용량 후 대략 15일의 추적관찰 기간을 포함하였다. 몇몇 대상체의 관여는 8주 휴약 기간이 필요할 때 30주까지 지속되었다. 연구로부터 기권한 대상체는 기권에 대한 이유와 무관하게 대체되지 않았다.

[0444] 연구 도식 다이어그램은 도 9에 도시되어 있다. 2개의 치료 기간이 있었다; 2주 동안 기재된 조사 중인 제품 중 하나의 1일 1회 질내 투여, 이어서 10주 동안 1주 2회 질내 투여.

[0445] 대상체 포함 기준은 (1) 적어도, 자연 무월경의 12개월(자연 폐경 전에 양측 난소적출술 없이 자궁적출술의 병력을 갖는 55세 미만의 여성은 $40\text{mIU}/\text{ml}$ 초과의 난포 자극 호르몬(FSH) 수치를 가져야 함); 또는 $40\text{mIU}/\text{ml}$ 초과의 난포 자극 호르몬(FSH) 수치를 갖는 자연 무월경의 6개월; 또는 양측 난소적출술 수술 후 적어도 6주에 의해(무작위화의 시간에) 40세 내지 75세의 폐경 후 여성 대상체를 포함하였다.

[0446] 대상체 포함 기준은 또한 (2) 질 세포학적 도말에서의 5% 이하의 표피상 세포; (3) 5.0 초과의 질 pH; (4) 스크리닝 방문 1A 시 대상체에 의해 가장 성가신 질 증상으로 생각되는 성 활동과 연관된 질 통증의 보통 내지 중증의 증상; (5) 스크리닝 방문 1B 시 성 활동과 연관된 질 통증의 보통 내지 중증의 증상; (6) 폐경 후 년에서 보통 내지 중증의 성교통의 발생; (7) 대상체는 성적으로 활동적임(즉, 스크리닝 방문 1A의 대략 1개월 내에 질 침투에 의한 성 활동을 가짐); 및 (8) 실험의 수행 동안 (질 침투에 의한) 성 활동을 갖는 것으로 예상된 대상체를 포함하였다.

[0447] 자궁이 보존된 대상체에 대해, 대상체 포함 기준은 또한 (9) 대상체가 평가 가능한 스크리닝 자궁내막 생검으로부터 허용 가능한 결과를 갖는 것을 포함하였다. 스크리닝 시 2개의 센터 병리학자에 의한 자궁내막 생검 보고는 하기 중 하나를 규정하였다: 중식성 자궁내막; 약한 중식성 자궁내막; 장애가 있는 중식성 패턴; 분비성 자궁내막; 자궁내막 조직 기타(즉, 자궁내막 상피, 선, 기질 등의 양성, 불활성 또는 위축성 단편); 진단에 불충분한 자궁내막 조직; 확인된 자궁내막이 없음; 확인된 조직이 없음; 자궁내막증식증; 자궁내막 악성종양; 또는 다른 발견(존재하지 않은 자궁내막 용종, 양성 자궁내막 용종 또는 다른 자궁내막 용종). 적어도 하나의 병리학자에 의해 생검을 평가하기 위한 충분한 조직의 확인이 필요하였다.

[0448] 체질량지수(BMI)가 $38\text{kg}/\text{m}^2$ 이하인 대상체에 대해, 대상체 포함 기준은 또한 (10) BMI 값이 가장 가까운 정수로 반올림된다는 것(예를 들어, 32.4는 32로 반올림되는 한편, 26.5는 27로 반올림됨)을 포함하였다.

[0449] 일반적으로, 포함 기준은 또한 (11) 조사자의 의견에 의해, 대상체가 프로토콜을 준수하고 연구를 완료할 것 같다고 생각되는 것을 포함하였다.

[0450] 배제 기준은 (1) 스크리닝 방문 1A 전 8주 내에(휴약의 진입이 허용됨) 경구 에스트로겐-, 프로게스틴-, 안드로겐-, 또는 SERM 함유 약물 제품의 사용; 스크리닝 방문 1A 전 4주 내에(휴약의 진입이 허용됨) 경피 호르몬 제품의 사용; 스크리닝 방문 1A 전 4주 내에(휴약의 진입이 허용됨) 질 호르몬 제품(링, 크림, 젤)의 사용; 스크리닝 방문 1A 전 8주 내에(휴약의 진입이 허용됨) 자궁내 프로게스틴의 사용; 스크리닝 방문 1A 전 6개월 내에(휴약의 진입이 허용되지 않음) 프로게스틴 이식용/주사용 또는 에스트로겐 펠렛/주사용의 사용; 또는 스크리닝 방문 1B 질 pH 평가 전 7일 내에 질 윤활제 또는 모이스처라이저의 사용을 포함하였다.

[0451] 배제 기준은 또한 (2) 예를 들어 에스트로겐에 대한 과민성을 포함하는 대상체에게 해롭거나 연구를 교란시키는 임상학적으로 중요한 의학적 질환의 병력 또는 활동 증거; 자궁내막증식증; 미진단된 질 출혈; 만성 간 또는 신장 기능이상/장애(예를 들어, C형 간염 또는 만성 신부전)의 병력; 혈전정맥염, 혈전증 또는 혈전색전증 장애; 뇌혈관 발작, 뇌졸중 또는 일시적 허혈성 발작; 심근 경색 또는 허혈성 심장 질환; 피부의 기저 세포 암종 또는 피부의 편평 세포 암종을 제외하고 이전의 5년 내에 악성종양 또는 악성종양의 치료(임의의 시간에 에스트로겐의 존적 종양 형성, 유방암, 흑색종 또는 임의의 부인암의 병력은 대상체를 배제함); 및 내분비 질환(조절된 갑상선 기능 저하증 또는 조절된 인슐린 비의존적 진성 당뇨병 제외)을 포함하였다.

[0452] 배제 기준은 또한 (3) 공지된 알콜 또는 약물 남용의 최근의 병력; (4) 성 활동에 의한 질 통증의 대상체의 평가를 방해할 것 같은 성적 학대 또는 배우자 학대의 병력; (5) 많은 양의 흡연(하루에 15개 초과의 담배) 또는 전자담배의 사용의 현재의 병력; (6) 스크리닝 방문 1A 전 12주 내에 자궁내 장치의 사용; (7) 스크리닝 방문 1A 전 60일 내에 조사 중인 약물의 사용; (8) 스크리닝 신체 검사, 평가, 심전도(ECG) 또는 실험실 시험에서 임의의 임상학적으로 중요한 비정상; (9) 공지된 임신 또는 양성 소변(뇨) 임신 시험; 및 (10) 마리화나의 현재의 사용을 포함하였다.

[0453] 이 연구에서, 대상체가 중단하거나 기권한 경우, 대상체는 대체되지 않았다. 동의의 시간에, 각각의 대상체는 임상학적 사이트 및 순서 번호를 확인시키는 고유한 대상체 번호가 주어졌다. 배정된 대상체 번호 이외에, 확인을 위해 대상체 이니셜을 사용하였다. 표준 조작 절차, 및 FDA, ICH E6(R1) 가이드라인, 및 다른 관련 관제 기관에 의해 기재된 규제에 따라 임상 실험을 수행하였다. 임상학적 사이트의 임상 실험-특정 감사 및 데이터베이스 검토를 통해 순응도를 달성하였다.

통계학적 방법

[0455] **효능.** 실험의 1차 목적은 위약과 비교할 때 12주에 걸 표피상 세포, 질 방기저 세포, 질 pH에 대한 및 MBS로서 보통 내지 중증의 성교통(성 활동과 연관된 질 통증)의 증상에 대한 에스트라디올 질 연질겔 캡슐($4\mu\text{g}$, $10\mu\text{g}$ 및 $25\mu\text{g}$)의 효능을 평가하는 것이다. 에스트라디올($4\mu\text{g}$, $10\mu\text{g}$ 및 $25\mu\text{g}$)의 각각의 3개의 용량에 대한 시험 위약의 다중 비교 및 4개의 동반-1차 종점의 다중 시험을 설명하기 위해, 폐쇄 절차를 수행하였다(문헌[Edwards D, Madsen J. "Constructing multiple procedures for partially ordered hypothesis sets." Stat Med 2007;26-5116-24(본 명세서에 참고로 포함됨)을 참조한다).

[0456] **샘플 크기의 결정.** 소정의 검정력을 달성하기 위해 변형된 치료 의향(MITT) 집단에서의 가설의 각각의 시험을 위한 위약에 대비된 용량마다 필요한 샘플 크기는 다른 연구로부터의 기준 데이터를 이용하여 계산되었다(문헌 [Bachman, G., et al. "Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogens cream administered vaginally." Menopause, 2009. 16(4): p.719-27; Simon, J., et al. "Effective Treatment of Vaginal Atrophy With an Ultra-Low-Dose Estradiol Vaginal Tablet." Obstetrics & Gynecology, 2008. 112(5):p. 1053-60; FDA Medical Officer's Review of Vagifem [NDA 20-908, March 25, 1999, Table 6, p 12.])(각각 본 명세서에 참고로 포함됨)을 참조). 하기 표 41은 각각의 1차 종점에 대해 효과 크기, 검정력 및 샘플 크기 결정을 제공한다. 일반적으로, 연구에서의 대상체는 모든 포함/배제 기준을 충족시켰고, VVA의 가장 성가신 증상으로서 보통 내지 중증의 성교통을 가졌다. 검정력 분석 및 설계 고려에 기초하여, 치료 아암마다 대략 175명의 대상체가 등록하였다.

표 41

폐쇄 절차에서의 4 개의 1 차 종점
위약과 비교하여 기준치료부터 12 주로의 평균 변화 (MMRM)
검증력(1 방향 ANOVA, 알파=0.005, 단측)

1 차 종점	효과 크기(%)*	MITT 마다 그룹마다 N=140 에 기초한 검증력
% 방기저 세포	150.3%	>0.999
% 표피상 세포	115.3%	>0.999
질 pH	77.4%	>0.999
성교통의 증증도**	30.0%, 41.2%, 70.5%	0.50, 0.80, > 0.999

* 30%(Vagifem $10\mu\text{g}$; 상기 Simon 2008 문헌 참조), 41.2%(Vagifem $25\mu\text{g}$; 상기 FDA 1999 문헌 참조), 70.5%(Premarin 크림 2/주; 상기 Bachman 2009, 참조)의 범위.

** 효과 크기는 12 주로부터 기준치료의 평균 변화의 100%배 차이(치료 마이너스 위약)로서 모든 1 차 종점에 대해 계산된다.

[0457]

[0458] 무작위로 배정되고 조사 중인 제품의 적어도 1개의 용량을 가진 모든 대상체는 치료 의향(ITT) 집단을 형성하였다. 변형된 치료 의향(MITT) 집단은 각각의 1차 종점에 대해 기준치 및 적어도 하나의 추적관찰 값을 갖는 모든 ITT 대상체로서 정의되고(각각의 대상체는 조사 중인 제품의 적어도 1개의 용량을 취함), 1차 효능 집단이었다. 효능 평가 가능한(efficacy-evaluable: EE) 집단은 임상 실험을 완료한 모든 MITT 대상체로서 정의되고, 조사 중인 제품에 적어도 80% 순응적이었고, 모든 1차 효능 종점에 대한 측정을 갖고, 유의미한 프로토콜 위반 없이 프로토콜 순응적인 것으로 간주되었다. 안전성 집단은 모든 ITT 대상체를 포함하였다.

- [0459] EE 집단에서 수행된 지지 효능 분석에 의해 MITT 대상체에서 1차 효능 분석을 수행하였다. 분석 목적을 위해, 대상체는, 연구를 완료한 것으로 생각되는 방문 6(12주)까지(이를 포함), 모든 방문을 완료할 것이 요청되었다.
- [0460] **효능 종점의 분석.** 4개의 1차 종점(기준치로부터의 12주로의 평균 변화)을 포함한 모든 숫자로 지속적인 효능 종점에 대해, 활성 치료 그룹 평균은 기준치 수치에 대해 조정하는 ANCOVA를 이용하여 위약과 비교되었다.
- [0461] 기준치 및 2주, 6주, 8주 및 12주에 1차 및 2차 효능 종점을 측정하였다. 조사된 분석은 기준치로부터 변했다. 따라서, ANCOVA는 반복된 측정 혼합 효과 모델(repeated measures mixed effects model: MMRM)에 기초하였고, 여기서 랜덤 효과는 주관적이고, 2개의 고정된 효과는 치료 그룹 및 방문(2주, 6주, 8주 및 12주)이었다. 기준치 측정치 및 연령은 공변량으로서 사용되었다. ANCOVA는 따라서 각각의 연구 수집 기간 동안 독립적으로 계산되지 않았다. 분석은 완전 모델에 의해 시작하였지만, 치료에 의한 방문 동안 상호작용 기간(2주, 6주, 8주 및 12주)은 오직 통계학적으로 유의미한 경우에 있었다($p < 0.05$).
- [0462] 기준치로부터의 12주(1차) 및 2주, 6주 및 8주(2차) 변화를 위해 적절한 ANCOVA 대조를 이용하여 하기 3개의 쌍별 비교를 수행하였다: (1) 활성 치료, 높은 용량 그룹 대 위약; (2) 활성 치료, 중간 용량 그룹 대 위약; 및 (3) 활성 치료, 저용량 그룹 대 위약.
- [0463] **안전성 결과 측정치.** 부작용, 활력 징후, 신체 검사 발견, 부인과학적 검사 발견, 임상 실험실 시험, 자궁경부 도말검사 및 자궁내막 생검은 안전성 매개변수이었다. 부작용 및 SAE는 각각의 사건을 보고하는 대상체의 비율로 각각의 치료 그룹에 대해 및 모든 활성 치료 그룹에 대해 전체로 요약되어 있다. 활력 징후 및 모든 실험실 시험 매개변수의 실제 값 및 기준치로부터의 변화는 얻은 각각의 평가에서 서술적 통계학에 의해 각각의 치료 그룹에 대해 및 모든 활성 치료 그룹에 대해 전체로 요약되어 있다.
- [0464] **자궁내막 생검 평가.** 치료 및 서로의 판단에 맹검인 부인과학 병리학에 전문지식이 있는 3명의 독립적인 병리학자는 연구의 수행 동안 자궁내막 생검 슬라이드에 대한 진단을 결정하였다. 모든 방문 6, 조기 종결 및 치료 중 스케줄링되지 않은 자궁내막 생검은 3명의 병리학자에 의해 중심으로 판독되었다. 각각의 병리학자의 보고는 3 개의 카테고리 중 하나로 분류되었다: **카테고리 1:** 증식증 무/악성종양 무 - 증식성 자궁내막, 약한 증식성 자궁내막, 장애가 있는 증식성 패턴, 분비성 자궁내막, 자궁내막 조직 기타(즉, 자궁내막 상피, 선, 기질 등의 양성, 불활성 또는 위축성 단편), 진단에 불충분한 자궁내막 조직, 확인된 자궁내막이 없음, 확인된 조직이 없음, 기타 포함; **카테고리 2:** 증식증 - 비정형세포를 갖거나 갖지 않은 단순 증식증 및 비정형세포를 갖거나 갖지 않은 복합 증식증 포함; **카테고리 3:** 악성종양 - 자궁내막 악성종양.
- [0465] 최종 진단은 3개 중 2개의 판독의 동의에 기초하였다. 3명 중 2명의 병리학자 판독자가 임의의 상기 카테고리에 동의할 때 합의에 도달하였다. 예를 들어, "증식증 무/악성종양 무"의 임의의 2 하위카테고리는 "카테고리 1: 증식증 무/악성종양 무"로 분류되었다. 모든 3개의 판독이 아주 다르면(즉, 각각은 카테고리 - 카테고리 1, 2 또는 3으로 나뉨), 최종 진단은 3개의 판독 중 가장 심각한 것에 기초하였다.
- [0466] 자궁내막증식증을 위한 분석 집단은 자궁내막증식증(EH) 집단이었다. 12주에 EH 대상체는 (통계학적 분석 계획에 기재된 바대로) 무작위로 배정되고 배제 프로토콜 위반 없이 조사 중인 제품의 적어도 1개의 용량을 취한 사람이고, 전치료 자궁내막 생검 및 치료 중 생검을 가졌다.
- [0467] **대상체의 치료**
- [0468] 연구는 이중 맹검 설계를 이용하였다. 조사 중인 제품은 에스트라디올 질 연질겔 캡슐($4\mu\text{g}$, $10\mu\text{g}$ 및 $25\mu\text{g}$)의 3 개의 용량 및 일치 위약 캡슐로서 제공되었다. 모든 대상체는 하기 치료 아암 중 하나에 따라 14일(2주) 동안 매일, 이어서 10주 동안 1주 2회 질강으로 1개의 캡슐을 수동으로 삽입하였다:

표 42

치료 아암 및 투여

설험	캡슐	캡슐
치료 1	2 주 동안 매일 $4\mu\text{g}$ 질 연질겔의 1 개 캡슐	10 주 동안 1 주 2 회 $4\mu\text{g}$ 질 연질겔의 1 개 캡슐
치료 2	2 주 동안 매일 $10\mu\text{g}$ 질 연질겔의 1 개 캡슐	10 주 동안 1 주 2 회 $10\mu\text{g}$ 질 연질겔의 1 개 캡슐
치료 3	2 주 동안 매일 $25\mu\text{g}$ 질 연질겔의 1 개 캡슐	10 주 동안 1 주 2 회 $25\mu\text{g}$ 질 연질겔의 1 개 캡슐
치료 4	2 주 동안 매일 위약 질 연질겔의 1 개 캡슐	10 주 동안 1 주 2 회 위약 질 연질겔의 1 개 캡슐

[0469]

- [0470] 조사 중인 제품을 방문 2에서 모든 적격인 대상체에게 분배하였다. 각각의 대상체는 표지된 병에서 조사 중인 제품의 전체 30개의 연질 젤 캡슐이 제공되어서, 우연한 손실 또는 손상에 대해 추가의 캡슐을 허용한다. 제2 병을 방문 5에 분배하였다. 각각의 대상체는 2주(14일) 동안 대략 동일한 시간에 매일 1개의 캡슐을 질내로 자가투여하도록 임상 사이트에 의해 훈련되었다. 약물 투여 지시는 "병으로부터 질 캡슐을 제거한다; 당신에게 가장 편안한 위치를 발견한다; 약 2인치에 대해 질관으로 더 작은 엔드업으로 캡슐을 삽입한다"를 포함하였다. 15 일에 시작하여, 각각의 대상체는 남은 10주 동안 1주 2회 1개의 캡슐을 투여하였다. 1주 2회 투약은 대략 3일 내지 4일 떨어져 있고, 일반적으로 7일 기간에 2회 초과를 초과하지 않았다. 예를 들어, 15일 용량이 월요일에 삽입되면, 다음의 용량은 수요일 또는 목요일에 삽입되었다. 무작위화 방문 2(1일) 시, 대상체는 연구 직원의 지도 하에 임상 시설에서 조사 중인 제품의 제1 용량을 받았다.
- [0471] 연구에 사용된 조사 중인 에스트라디올 질 연질겔 약물 제품은 배 형상의 불투명 밝은 핑크색의 연질겔 캡슐이다. 캡슐은 약제학적 조성을 4 내지 7로서 본 명세서에 개시된 가용화된 에스트라디올 약제학적 조성을 함유 한다. 연질겔 캡슐이 질 점막과 접촉할 때, 연질 젤라틴 캡슐은 질로 약제학적 조성을 방출한다. 실시형태에서, 연질 젤라틴 캡슐은 완전히 용해한다.
- [0472] 연구에 사용된 위약은 에스트라디올이 없는 조사 중인 에스트라디올 질 연질겔 캡슐에서 부형제를 함유하였다 (예를 들어, 약제학적 조성을 7 참조). 조사자의 적절한 맹검을 유지시키도록 조사 중인 제품 및 위약의 패키징은 동일하였다. 대상체도 조사자도 조사 중인 제품의 패키징 또는 라벨로부터 치료를 확인할 수 없었다.
- [0473] 대상체는 조사 중인 약제 투여에 순응적인 것으로 생각되는 조사 중인 제품의 적어도 80%를 사용할 것이 요청되었다. 캡슐 수 및 다이어리 카드를 사용하여 각각의 연구 방문에서 대상체 순응도를 결정하였다. 대상체를 에스트라디올 질 연질겔 캡슐 4 μ g(약제학적 조성을 4), 에스트라디올 질 연질겔 캡슐 10 μ g(약제학적 조성을 5), 에스트라디올 질 연질겔 캡슐 25 μ g(약제학적 조성을 6), 또는 위약(약제학적 조성을 7)을 받도록 1:1:1:1 비율로 무작위로 배정하였다.
- [0474] 동반 약제/치료를 이용하여 조사자의 마음대로 만성 또는 병발성 의학 병태를 치료하였다. 연구의 기간 동안 하기 약제는 금지되었다: 조사 중인 에스트라디올 질 연질겔 캡슐 이외의 조사 중인 약물; 조사 중인 제품 이외의 에스트로겐-, 프로게스틴-, 안드로겐(즉, DHEA) 또는 SERM 함유 약제; 외음부/질 위축을 치료하는 것으로 공지된 약제, 치료약 및 보충제; 질 윤활제 및 모이스처라이저(예를 들어, Replens)는 방문 1B 질 pH 평가 전 7일에 중단됨; 및 연구 전에 배제된 모든 약제.
- [0475] **효능 평가**
- [0476] 질 세포학적 도말은 표준 절차에 따라 질 측벽으로부터 수집되고, 질 세포학을 평가하도록 중앙 실험실로 보내졌다. 표피상 세포, 방기저 세포 및 중간 세포의 백분율을 결정하였다. 모든 치료 중/조기 종결 질 세포학 결과는 스폰서, 조사자 및 대상체에게 맹검이었다.
- [0477] 스크리닝 방문 1B 및 방문 3, 4, 5 및 6/치료 종료 시 질 pH를 결정하였다. 대상체는 스크리닝 질 pH 평가의 7 일 내에 또는 연구 동안 이후 임의의 시간에 질 윤활제 또는 모이스처라이저를 사용하는 것이 허용되지 않았다. 대상체는 모든 스케줄 된 질 pH 평가를 위해 측정 전 24시간 내에 성적 성교를 갖지 않고 질 세정의 사용을 자제하도록 권고되었다. 윤활되지 않은 경경의 삽입 후, pH 인디케이터 스트립은 질 pH에 영향을 미치는 것으로 공지된 자궁경부 점액, 혈액 또는 정액을 피하도록 주의하면서 이것이 습윤될 때까지 질 측벽에 적용되었다. 스트립의 색상을 비색 스케일과 즉시 비교하고, 측정을 기록하였다.
- [0478] 부인과학적 검사 동안, 조사자는 4점 스케일(0 = 무, 1 = 경증, 2 = 보통 및 3 = 중증)을 이용하여 질 점막의 시각 평가를 수행하여, 하기 표에 따라 질 분비, 질 상피 통합성, 질 상피 표면 두께 및 질 색상의 매개변수를 평가하였다.

평가 기준	중증도			
	위축 없음	경증	보통	중증
질 분비	질벽에 보이는 정상 투명한 분비	분비의 표피상 코팅, 경경 삽입에 의한 어려움	전체 질원개를 덮지 않는 스캔트(scant)는 통증을 막도록 경경 삽입에 의한 유행을 요할 수 있다	무, 염증 생김, 궤양이 보임, 통증을 막도록 경경 삽입에 의한 유행이 필요
질 상피 통합성	정상	긁어냄에 의해 질 표면 출혈	가벼운 접촉에 의해 질 표면 출혈	질 표면은 접촉 전에 점상출혈을 갖고, 가벼운 접촉에 의해 출혈
질 상피 표면 두께	질원개의 로케이션 및 탄성	질원개에 보이는 약간의 탄성과 함께 불량한 로케이션	부드러움, 질원개의 약간의 탄성	부즈러움, 탄성 무, 질의 상부 1/3의 수축 또는 질 끝의 소실(방광탈출증 및 직장탈출증)
질 색상	핑크색	색상이 더 밝음	색상이 열음	투명, 색상이 없거나 열증이 생김

[0479]

[0480] 하기 기재된 VVA 증상 자가평가 질의서는 성 활동과 연관된 질 통증, 질 건조증, 외음부 또는 질 가려움증 또는 자극을 포함하는 외음부 또는 질 위축의 증상을 대상체가 자가평가하는 기구이다. 스크리닝 방문 1A 시, 대상체는 질의서를 완료하고, 가장 성가신 증상을 확인할 것이 요청되었고, 조사의 결과는 연구에 대한 초기 적격성을 결정하도록 이용되었다. 방문 1A 시, 대상체는 어떤 보통 또는 중증의 증상이 가장 성가시게 하는지 표시할 것이 또한 요청되었다. 질의서는 스크리닝 방문 1B 시 다시 투여되고, 연구에 대한 지속적인 적격성을 결정하도록 사용되었다.

VVA 증상 자가 평가				
당신의 외음부 및/또는 질 증상을 평가하십시오	중증도 점수 (하나만 선택하십시오)			
	0 = 무	1 = 경증	2 = 보통	3 = 중증
1 (질 침투에 의한) 성 활동과 연관된 통증.				
2 질 건조증.				
3 외음부 및/또는 질 가려움증 또는 자극.				

[0481]

[0482] 무작위화된 대상체는 방문 3, 4, 5 및 6 시 VVA 증상 자가평가 질의서를 완료할 것이 요청되었다. 대상체는 이전의 방문 이후로 질 침투에 의한 성 활동을 경험하지 않았는지를 나타내도록 요청되었다. 스크리닝 방문 1B 평가 결과는 통계학적 분석에 대한 기준치 데이터로서 고려되었다.

[0483]

여성 성기능 지수(FSFI)는 여성에서 성기능을 평가하기 위한 간단한 다차원 스케일이다(문헌[Rosen, 2000, *supra* 26: p.191-208(본 명세서에 참고로 포함됨)] 참조). 스케일은 지난 4주에 걸쳐 성기능을 평가하고 6개의 영역에서 도메인 점수를 생성시키는 19개의 항목으로 이루어진다: 성욕, 흥분, 유행작용, 오르가즘, 만족 및 통증. 기구의 추가의 검증은 성교통/질경(통증), 및 다수의 성 기능이상을 포함하도록 검증을 연장시키도록 수행되었다(문헌[Weigel, M., et al. "The Female Sexual Function Index (FSFI): Cross-Validation and Development of Clinical Cutoff Scores." *Journal of Sex & Marital Therapy*, 2005. 31: p. 1-20](본 명세서에 참고로 포함됨) 참조]. FSFI는 방문 2 및 6에서 수행되었다. PK 하위연구에 참여하는 대상체는 FSFI를 이용하여 평가되지 않았다.

[0484]

안전성 평가

[0485]

인구학적 데이터(연령 및 인종/민족성) 부인과학적, 수술 및 정신의학적 병력 및 담배 및 알콜의 사용을 포함하는 완전한 의학적 병력을 임의의 휴약 기간 전 휴약/스크리닝 방문 1A에서 기록하였고, 이 병력은 모든 과거 및 현재의 질환 및 이의 각각의 기간의 검토, 및 무월경의 임의의 병력을 포함하였다.

[0486]

스크리닝 방문 1A 및 방문 6/치료 종료 시 완전한 신체 검사를 수행하였다. 신체 검사는 적어도 대상체의 일반 외모, HEENT(모발, 눈, 귀, 코 및 목), 심장, 폐, 근골격계, 위장(GI)계, 신경계, 림프절, 복부 및 사지의 검사를 포함하였다. 대상체의 키를 오직 휴약/스크리닝 방문 1A 시 측정하였고, 체중(대상체는 가볍게 옷을 입음)을 휴약/스크리닝 방문 1A 및 치료 종료 시 측정하였다. BMI를 휴약/스크리닝 방문 1A 시 계산하였다. 활력 징후

(체온, 심박수[HR], 호흡수[RR] 및 좌위 혈압[BP])를 대상체가 10분 이상 동안 앓아 있은 후 모든 방문에서 측정하였다. 초기 BP 판독이 수축기 140mmHg 또는 이완기 90mmHg 초과인 경우, 15분 후 수행된 단일 반복 평가에 대한 옵션이 제공되었다. 스크리닝 방문 1A 및 방문 6 또는 조기 종결 시 표준 12-lead ECG를 얻었다.

[0487] 대상체는 스크리닝 방문 1B 및 방문 6 또는 조기 종결 동안 수행된 골반 검사 및 자궁경부도말검사를 갖도록 요청되었다. 자궁경부도말검사는 자궁 및 자궁경부가 보존되거나 보존되지 않은 모든 대상체에 요청되었다. 자궁이 보존되지 않은 대상체에 대해, 자궁경부도말검사는 질 커프스의 정점(apex)을 샘플링함으로써 얻었다. 모든 대상체는 임의의 최근의 이전의 평가와 무관하게 스크리닝 동안 수행된 자궁경부도말검사를 갖도록 요청되었다. 조사 중인 제품의 2주 후 연구를 중단한 대상체는 치료 종료 자궁경부도말검사를 갖도록 요청되었다. 대상체는 스크리닝 방문 1A 동안에 및 방문 6 또는 조기 종결 시 수행된 유방 검사를 가졌다.

[0488] 면허가 있는 부인과의사가 스크리닝 시 및 방문 6/치료 종료 시 자궁내막 생검을 수행하였다. 의학적 이유에 대해 표시될 때 연구 동안 스케줄링되지 않은 자궁내막 생검을 수행하였다. 대상체의 초기 스크리닝 방문 평가가 대상체가 연구에 달리 적격인 후보자라는 나타낸 후, 스크리닝 방문 1B 시 스크리닝 생검을 수행하였다.

[0489] 스크리닝 시, 자궁내막 생검은 2개의 병리학자에 의해 중심으로 판독되었다. 적어도 1명의 병리학자가 자궁내막 증식증, 자궁내막암, 증식성 자궁내막, 약한 증식성 자궁내막 또는 장애가 있는 증식성 패턴으로서 자궁내막 생검을 평가하는 경우, 또는 적어도 1명의 병리학자가 증식증을 동반한 자궁내막 용종, 임의의 정도의 선상 비정형(예를 들어, 비정형 핵) 또는 암을 확인하는 경우, 후보 대상체는 연구로부터 배제되었다. 추가로, 적어도 1명의 병리학자에 의해 생검을 평가하기 위한 충분한 조직의 확인은 연구 적격성에 필요하였다. 초기 자궁내막 생검이 수행되고, 주요 병리학자의 둘 다가 진단에 불충분한 자궁내막 조직을 보고하거나, 자궁내막이 확인되지 않거나, 조직이 확인되지 않을 때, 및 대상체가 현재까지 모든 다른 프로토콜-규정된 적격성 기준을 충족하는 경우, 스크리닝 자궁내막 생검의 하나의 반복에 대한 옵션이 이용 가능하게 되었다. 3명의 병리학자가 방문 6 (또는 조기 종결) 자궁내막 생검 및 치료 중 스케줄 되지 않은 생검을 평가하였다.

[0490] 연구 동안, 조기 종결 시, 및 연구의 종료 시, 자궁내막증식증의 진단을 갖는 임의의 대상체는, PI에 의해 다르게 생각되지 않은 한, 기권되고 6개월 동안 10mg의 메드록시프로게스테론 아세테이트(MPA)에 의해 치료되었다. 스케줄링되지 않은 생검에 대해, 자궁내막 용종의 조직학적 진단은 비정형 핵이 존재하지 않은 한 기권되도록 강제되지 않았다.

[0491] 대상체가 난관 결찰, 양측 난소적출술의 병력을 갖거나, 55세 이상이고 적어도 1년 동안 월경의 중단을 경험하지 않은 한, 스크리닝 방문 1A 시 소변 임신 시험을 수행하였다.

[0492] 혈액 화학, 혈액학, 응고 시험 및 호르몬 수치를 위한 혈액 샘플 및 소변 분석을 위한 소변 샘플을 수집하고, 중앙 실험실로 보냈다. 혈액 화학(나트륨, 칼륨, 클로라이드, 전체 콜레스테롤, 혈액 요소 질소(BUN), 철, 알부민, 전체 단백질, 아스파르테이트 아미노전환효소(AST), 알라닌 아미노전환효소(ALT), 알칼리 포스파타제, 크레아티닌, 칼슘, 인, 요산, 전체 빌리루빈, 포도당 및 트라이글리세라이드(최소 8시간 공복이어야 함). HgA1C을 요하는 125mg/dL 초과의 공복 포도당을 모니터링하였다. 혈액학(백혈구 수 및 분류, 적혈구 수, 헤모글로빈, 헤마토크리트 및 혈소판 수를 포함하는 온혈구계산(complete blood count: CBC))을 모니터링하였다. PK 하위연구에서 대상체에 대한 호르몬 수치(난포 자극 호르몬(FSH)(자연 무월경 또는 양측 난소적출술의 12개월 이상을 갖는 대상체에 필요하지 않음), 에스트라디올, 에스트론 및 에스트론 접합체 및 SHBG를 모니터링하였다. 소변 분석(외관, 비중, 단백질 및 pH)을 수행하였다.

약물동태학적 평가

[0493] 72명의 대상체가 약물동태학적(PK) 하위연구에 또한 등록하였다. PK 하위연구에 참여하는 이 대상체에서, 시간 0h 혈청 혈액 샘플을 기준치에 대해 스크리닝 방문 1A, 투약 전 1일 및 14일 시 얻었다. 기준치를 2개의 치료전 샘플의 평균에 의해 규명하였다. 이후, 혈청 혈액 샘플을 1일 및 14일에 5개의 투약 후 시점(2h, 4h, 6h, 10h 및 24h)에 얻었다. 연구 1일(방문 2) 및 14일(방문 3)에 기준치 전치료 혈액 샘플(시간 0h)을 조사 중인 제품의 삽입 전 각각의 대상체로부터 수집하였다. 제품의 삽입 후, 삽입 후 2시간, 4시간, 6시간, 10시간 및 24시간에 혈액 샘플을 취했다. 조사 중인 제품의 마지막 삽입 후 4일에 마지막 PK 샘플(대략 84일)을 얻었다.

[0494] 곡선 하 면적(AUC), 최대 농도의 시간(t_{max}), 최소 농도(C_{min}) 및 최대 농도(C_{max})를 규명하기 위해 혈액 샘플을 분석하였다. 에스트라디올, 에스트론 및 에스트론 접합체의 수치를 측정하도록 혈액 샘플을 또한 분석하였다. 공복 요구가 적용되지 않았다. 치료 전 기준치(1일, 방문 2)에서, 및 14일에 0h에서 및 84일 최종 호르몬 채혈

에 성 호르몬 결합 글로불린(SHBG) 수치를 얻었다.

[0496] 증상/불평 및 약제 다이어리는 모든 방문 시 분배되고, 대상체는 완료에 지도되었다. 대상체는 다이어리를 사용하여 증상/불평(증단 및 시작 일자 및 받은 치료 포함) 및 이전의 약제/치료(적응증, 증단 및 시작 일자 포함)를 기록하였다. 각각의 방문 시 다이어리를 복사하고, 대상체에게 재분배하였다. 투약 다이어리는 방문 2 및 방문 3에 분배되었고, 대상체는 완료에 지도되었다. 대상체는 조사 중인 제품 용법 및 성 활동을 기록하였다. 방문 3에 분배된 투약 다이어리를 방문 4 및 5에 재분배하였다. 대상체를 재분배하기 전에 각각의 방문 시 다이어리를 복사하였다.

[0497] 연구 방문

[0498] 연구 방문은 표 43에 기재된 활동을 포함하도록 통상적으로 수행되었다.

표 43

평가의 스케줄 - 주요 연구

활동	휴약	방문 1A 스크리닝	방문 1B 스크리닝	방문 2: 무작위화 / 기준치	방문 3: 중간
	-14 주 내지 -6 주	-6 주 내지 0 주	-4 주 내지 0 주	0 주 1 일	2 주 14 일(±3d)
사전등의	X	X			
인구통계특성/의학적 및 부인과학적 병력 및 이전의 약제	X	X			
체중	X	X			
키 및 BMI 계산	X	X			
활력 징후	X	X	X	X	X
MBS		X			
대상체 VVA 자가 평가 질의서		X	X		X
유방 검사를 포함하는 신체 검사		X			
실험실 안전성 시험(혈액학, 혈청 화학, FSHP, 요검사)		X			
12-Lead ECG		X			
골반 검사			X		
질 pH			X		X
파파니콜로(Pap) 도말			X		
질 점막의 조사자 평가			X		X
질 세포학적 도말			X		X
유방조영상		X			
자궁내막생검			X		
다이어리 분배	X	X	X	X	X
다이어리 수집		X	X	X	X
FSFI				X	
만족 조사					
뇨 임신 시험		X			
무작위화				X	
조사 중 제품 병 분배				X	
조사 중 제품 병 재분배					X
치료 투여 지시				X	X
비사용된 조사 중 제품 및 사용된 병 수집 : 순응도 평가					X
부작용 모니터링		X	X	X	X
동반 약제		X	X	X	X

[0499]

활동	방문 4: 중간	방문 5: 중간	방문 6: 치료 종료 또는 이른 기간	전화 인터뷰
	6 주 42 일 (± 3d)	8 주 56 일 (± 3d)	12 주 84 일 (±3d)	IP 의 마지막 용량 후 14 주 대략 15 일
사전동의				
인구통계특성/의학적 및 부인과학적 병력 및 이전의 약제				
체중			X	
키 및 BMI 계산				
활력 징후	X	X	X	
MBS				
대상체 VVA 자가 평가 질의서	X	X	X	
유방 검사를 포함하는 신체 검사			X	
실험실 안전성 시험(혈액학, 혈청 화학, FSHP, 요검사)			X	
12-Lead ECG			X	
골반 검사			X	
질 pH	X	X	X	
파파니콜로(Pap) 도말			X	
질 점막의 조사자 평가	X	X	X	
질 세포학적 도말	X	X	X	
유방조영상				
자궁내막생검			X	
다이어리 분배	X	X		
다이어리 수집	X	X	X	
FSFI			X	
만족 조사			X	
뇨 임신 시험				
무작위화				
조사 중 제품 병 분배		X		
조사 중 제품 병 재분배	X			
치료 투여 지시	X	X		
비사용된 조사 중 제품 및 사용된 병 수집; 순응도 평가	X	X	X	
부작용 모니터링	X	X	X	X
동반 약제	X	X	X	X

[0500]

휴약 기간 방문(적용 가능한 경우; -14주 내지 -6주). 이 방문의 목적은 잠재적인 대상체와 연구를 토의하고, 휴약을 포함하는 임의의 절차가 수행되기 전에 서명하고 날짜를 적은 사전동의를 얻는 것이다. 현재의 치료를 중단하는 것에 동의한 대상체는 동의서에 서명한 후 휴약을 시작하였다. 증상/불평 및 약제 다이어리가 이 방문에서 분배되고, 대상체는 어떻게 다이어리를 완성할지가 지도되었다. 휴약 기간이 완료되면, 대상체는 방문 1A를 위해 사이트에 돌아갈 것이다.

[0502]

방문 동안 수행된 활동 및 평가는 사전동의; 인구통계특성; 의학적/부인과학적 병력; 이전의 및 동반 약제 정보의 수집; 키, 체중 측정 및 BMI 계산; 활력 징후(체온, HR, RR 및 BP)의 수집; 증상/불평 다이어리의 분배 및 어떻게 다이어리를 완성할지의 지도를 포함하였다.

[0503]

스크리닝 기간 방문(방문 1A 및 1B). 휴약을 요하지 않은 대상체는 휴약 기간에 대해 상기 기재된 바대로 방문 1A 시 스크리닝 절차를 시작하였다. 활력 징후를 제외하고, 휴약에서 실행된 절차는 스크리닝 방문 1A 시 반복되지 않을 것이다. 일반적으로, 스크리닝 방문 1A 및 1B는 자궁이 없는 대상체에 대해 6주(42일) 내에 또는 자궁을 갖는 대상체에 대해 8주(56일) 내에 완료되었다. 모든 스크리닝 평가는 무작위화 전에 완료되었다. 조사자는 모든 스크리닝 절차로부터의 결과를 검토하고, 대상체가 연구로의 등록에 적격인지를 결정하였다

[0504]

방문 1A(대략 -6주 내지 0주). 방문 1A는 (적용 가능한 경우) 휴약 기간 후 또는 대상체가 사전동의를 제공한 후 수행되었다. 대상체는 채혈을 위해 방문 전 8시간 동안 공복일 것이 권고되었다.

[0505]

방문 시 수행된 절차 및 평가는 사전동의; 인구통계특성; 의학적/부인과학적 병력; 증상/불평의 수집 및 (적용 가능한 경우) 휴약으로부터의 약제 다이어리 및 대상체에 의한 검토의 수집; 이전의 약제 정보의 기록; 사전동

의의 서명으로부터 시작하여 부작용(AE)의 기록 및 평가; 키, 체중 측정 및 BMI 계산; 활력 징후(체온, HR, RR 및 BP)의 수집; 신체 검사; 유방 검사(방문 2 전 9개월까지 수행된 유방조영상 포함); 필요한 바대로 소변 임신 시험; 혈액 화학을 위한 혈액 및 소변 샘플 수집(최소 8시간 공복), 혈액학 및 소변 검사; 필요한 바대로 혈청 FSH; 12-Lead ECG를 포함하였다.

- [0506] 방문 1A 시, VVA 증상 자가평가 질의서를 수행하고, 가장 성가신 증상을 확인하고, 대상체는 스크리닝을 계속하도록 MBS로서 성 활동에 의한 보통 또는 중증의 통증을 자가확인한다. 증상/불평 및 약제 다이어리는 분배되고, 대상체는 어떻게 다이어리를 완성할지가 지도되었다. 대상체는 방문 1B에서 수행되는 질 pH 평가 전에 7일 동안 질 윤활제 및 24시간 동안 성적 성교/질 세정의 사용을 삼가하도록 지도되었다.
- [0507] **방문 1B(대략 -4주 내지 0주).** 방문 1B는 대상체의 초기 스크리닝 방문 후 및 다른 스크리닝 결과가 대상체가 연구에 달리 적격이라는 것을 나타낸 후(바람직하게는 스크리닝 기간의 중간 주위에) 수행되었다.
- [0508] 방문에서 수행된 절차 및 평가는 VVA 증상 자가평가 질의서, 스크리닝을 계속하도록 질 침투에 의한 성 활동에 의한 표시된 보통 내지 중증의 통증을 갖는 대상체; 활력 징후(체온, HR, RR 및 BP)의 수집; 골반 검사; 상기 기재된 바와 같은 질 점막의 조사자 평가; 질 pH의 평가(평가 전 24시간 내에 금지된 성적 성교 또는 질 세정, 및 스크리닝을 계속하도록 5.0 초과의 대상체의 질 pH); 자궁경부도말검사; 질 세포학적 도말(제1 도말로부터 결과가 얻어지지 않은 경우 스크리닝 동안 하나의 반복이 허용됨); 상기 기재된 바와 같이 수행된 자궁내막 생검; 대상체에 의한 증상/불평 및 약제 다이어리의 검토를 포함하였다.
- [0509] **방문 2(0주; 무작위화/기준치).** 참여 기준을 충족한 대상체를 이 방문에서 조사 중인 제품에 무작위화하였다. 방문에서 수행된 절차 및 평가는 PK 하위연구에서 참가하지 않은 대상체에 의한 FSFI의 자가투여; 대상체에 의한 증상/불평 및 약제 다이어리의 검토; 스크리닝 방문 시 수행된 평가의 검토 및 모든 포함 기준의 존재 및 모든 배제 기준의 부재의 검증; 활력 징후(체온, HR, RR 및 BP)의 수집; 무작위화되고 병 번호가 배정된 모든 참가 기준을 충족한 대상체에 의한 무작위화; 지도 하의 조사 중인 제품의 제1 용량을 받은 대상체에 의한 조사 중인 제품의 분배 및 필요한 경우 질로 캡슐을 어떻게 삽입할지의 지시; 조사 중인 제품 용법 및 성 활동의 기록을 포함하는, 투약 다이어리의 분배 및 치료 다이어리의 완료에 대한 지시를 포함하였다.
- [0510] **방문 3(2주, 14일±3일).** 방문 시 수행된 절차 및 평가는 VVA 증상 자가평가 질의서의 완료; 대상체에 의한 증상/불평 및 약제 다이어리의 검토; 활력 징후(체온, HR, RR 및 BP)의 수집; 질 점막의 평가; 질 pH의 평가(평가 전 24시간 내에 금지된 성적 성교 또는 질 세정); 질 세포학적 도말; 순응도/책임의 평가를 위한 비사용된 조사 중인 제품의 수집; 조사 중인 제품의 재분배 및 필요한 경우 질로 캡슐을 어떻게 삽입할지의 재지시; 대상체에 의한 완료된 투약 다이어리의 검토를 포함하였다.
- [0511] **방문 4(6주, 42일±3일).** 방문에서 수행된 절차 및 평가는 VVA 증상 자가평가 질의서의 완료; 대상체에 의한 증상/불평 및 약제 다이어리의 검토; 활력 징후(체온, HR, RR 및 BP)의 수집; 상기 기재된 바와 같은 질 점막의 평가; 질 세포학적 도말; 질 pH의 평가(평가 전 24시간 내에 금지된 성적 성교 또는 질 세정); 순응도/책임의 평가를 위한 비사용된 조사 중인 제품의 수집; 조사 중인 제품의 재분배 및 필요한 경우 질로 캡슐을 어떻게 삽입할지의 재지시; 대상체에 의한 완료된 투약 다이어리의 검토를 포함하였다.
- [0512] **방문 5(8주, 56일±3일).** 방문에서 수행된 절차 및 평가는 VVA 증상 자가평가 질의서의 완료; 대상체에 의한 증상/불평 및 약제 다이어리의 검토; 활력 징후(체온, HR, RR 및 BP)의 수집; 상기 기재된 바와 같은 질 점막의 평가; 질 세포학적 도말; 질 pH의 평가(평가 전 24시간 내에 금지된 성적 성교 또는 질 세정); 순응도/책임의 평가를 위한 비사용된 조사 중인 제품의 수집; 조사 중인 제품의 재분배 및 필요한 경우 질로 캡슐을 어떻게 삽입할지의 재지시; 대상체에 의한 완료된 투약 다이어리의 검토를 포함하였다.
- [0513] **방문 6(12주, 84일±3일 또는 조기 종결).** 대상체가 방문 6 전에 연구로부터 기권한 경우 이 방문을 수행하였다. 이 방문에서 수행된 절차는 VVA 증상 자가평가 질의서의 완료; 대상체에 의한 투약 다이어리, 증상/불평, 및 약제 다이어리의 대상체의 검토; 혈액 화학을 위한 혈액의 수집 및 소변 샘플 수집(최소 8시간 공복), 혈액학 및 소변 검사; 활력 징후(체온, HR, RR 및 BP) 및 체중의 수집; 12-lead-ECG의 수행; 순응도/책임의 평가를 위한 비사용된 조사 중인 제품 및 용기의 수집; 신체 검사; 유방 검사; 상기 기재된 바와 같은 질 점막의 평가; 질 pH의 평가(평가 전 24시간 내에 금지된 성적 성교 또는 질 세정, 및 스크리닝을 계속하도록 5.0 초과의 대상체의 질 pH); 질 세포학적 도말; 자궁경부도말검사; 자궁내막 생검; PK 하위연구에서 참여하지 않은 대상체에 의한 FSFI의 자가투여; 대상체에 의한 "제품 투여 조사의 허용 가능성"의 제목의 조사의 자가투여를 포함하였다.

- [0514] **추적관찰 인터뷰(조사 중인 제품의 마지막 용량 후 대략 15일).** 조사 중인 제품을 받은 각각의 대상체는 치료의 기간과 무관하게 조사 중인 제품의 마지막 용량 후 대략 15일에 추적관찰 전화 호출을 받았다. 모든 안전성 평가(예를 들어, 자궁내막 생검 및 유방촬영술 결과)의 수취 후 추적관찰이 일반적으로 발생하였다. 추적관찰은 조사 중인 제품의 마지막 용량 후 15일 동안 발생한 진행 중인 부작용 및 임의의 새로운 부작용의 검토; 조사 중인 제품의 마지막 용량 후 15일 동안 발생한 진행 중인 동반 약제 및 임의의 새로운 동반 약제의 검토; 및 연구 안전성 평가의 모든 종점의 토의 및 추가의 추적관찰 또는 클리닉 방문이 필요한지의 결정을 포함하였다.
- [0515] **PK 하위연구 방문 절차 및 스케줄**
- [0516] **스크리닝 방문 1A.** 상기 기재된 절차 이외에, PK 하위연구에서의 활동은 또한 대상체에 의한 사전동의 및 PK 하위연구에 참여하는 것의 동의의 제공; 에스트라디올, 에스트론 및 에스트론 접합체의 기준치 평가를 위한 방문 동안 혈청 혈액 샘플의 수집을 포함하였다.
- [0517] **방문 2(0주, 1일).** 상기 기재된 절차 이외에, PK 하위연구에서의 활동은 또한 에스트라디올, 에스트론, 에스트론 접합체 및 SHBG의 기준치 평가를 위해 조사 중인 제품의 투여 전(시점 0h) 얻은 혈청 혈액 샘플의 수집을 포함하였다. 전치료 혈액 샘플을 취한 후 대상체가 조사 중인 제품을 자가투여하였다. 조사 중인 제품 투여 후, 혈청 혈액 샘플은 에스트라디올, 에스트론 및 에스트론 접합체에 대해 2h, 4h, 6h, 10h, 및 24h 시점에 얻었다 (혈청 샘플은 일반적으로 2h 및 4h에 ±5분 내에, 6h에 ±15분 내에 및 10h 및 24h에 ±1h 내에 취해졌다). 대상체는 10시간 샘플 후 사이트로부터 풀려났고, 24시간 채혈을 위해 다음 아침에 사이트에 돌아오도록 지시되었다. 대상체는 사이트 직원에 의해 임상 사이트에서 투여하는 것에 지시받을 때까지 2일 용량을 자가투여하지 않도록 지시되었다. 대상체는 24시간 혈액 샘플 및 2일 용량의 투여 후 임상 사이트로부터 풀려났다.
- [0518] **방문 3(2주, 14일).** 방문은 허용된 방문 윈도우 없이 14일에 발생해야 한다. 상기 기재된 절차 이외에, PK 하위 연구는 SHBG 및 PK 평가를 위해 14일 용량의 투여 전(시점 0h) 혈청 혈액 샘플의 수집을 포함하였다. 대상체는 임상 사이트에서 14일 용량을 자가투여하고, 에스트라디올, 에스트론 및 에스트론 접합체에 대해 2h, 4h, 6h, 10h 및 24h 시점에 혈청 혈액 샘플을 얻었다. 대상체는 10시간 샘플 후 사이트로부터 풀려났고, 24시간 채혈을 위해 다음 아침에 사이트에 돌아오도록 지시되었다. 대상체는 사이트 직원에 의해 임상 사이트에서 투여하는 것에 지시받을 때까지 15일 용량을 자가투여하지 않도록 지시되었다. 대상체는 24시간 혈액 샘플 및 15일 용량의 투여 후 임상 사이트로부터 풀려났다. 대상체는 18일 또는 19일에 연구 약물의 다음의 용량을 투여하고, 각각의 용량에 대해 하루의 동일한 시간에 1주 2회 기준으로 투약을 계속하도록 지시되었다.
- [0519] **방문 6(12주, 84일±3일 또는 조기 종결 시).** 마지막 IP 용량 또는 조기 종결 후 4일에 방문을 하였다. 상기 기재된 절차 이외에 에스트라디올, 에스트론 및 에스트론 접합체 및 SHBG에 대한 혈청 샘플을 취했다. 표 44에 기재된 활동을 포함하도록 PK 하위연구 방문을 통상적으로 수행하였다.

표 44

PK 하위연구에 대한 평가의 스케줄

활동	휴약	방문 1A 스크리닝	방문 1B 스크리닝	방문 2: 무작위화 / 기준치	방문 3: 중간
	-14 주 내지 -6 주	-6 주 내지 0 주	-4 주 내지 0 주	0 주 1 일	2 주 14 일 (원도우 무)
PK 하위연구 사전동의	X	X			
인구통계특성/의학적 및 부인과학적 병력 및 이전의 약제	X	X			
체중	X	X			
키 및 BMI 계산	X	X			
활력 징후	X	X	X	X	X
MBS		X			
대상체 VVA 자가 평가 질의서		X	X		X
유방 검사를 포함하는 신체 검사		X			
질협설 안전성 시험(혈액학, 혈청 화학, FSHP, 요검사)		X			
PK 혈청 혈액 샘플(에스트라디올, 에스트론, 에스트론 접합체)		X		X	X
혈청 혈액 샘플 for SHBG				X	X
12-Lead ECG		X			
골반 검사			X		
질 pH			X		X
파파니콜로(Pap) 도말			X		
질 점막의 조사자 평가			X		X
질 세포학적 도말			X		X
유방조영상		X			
자궁내막생검			X		
다이어리 분배	X	X	X	X	X
다이어리 수집		X	X	X	X
만족 조사					
뇨 임신 시험		X			
무작위화				X	
새로운 조사 중 제품(IP) 병 분배				X	
조사 중 제품(IP) 병 재분배					X
IP 투여 지시				X	X
비사용된 IP 및 사용된 병 수집; 순응도 평가					X
부작용 모니터링		X	X	X	X
동반 약제		X	X	X	X

[0520]

활동	방문 4: 중간	방문 5: 중간	방문 6: 치료 종료 또는 이른 기간	전화 인터뷰
	6 주 42 일 (± 3d)	8 주 56 일 (± 3d)	12 주 84 일 (±3d) (마지막 IP 용량 후 4 일)	IP의 마지막 용량 후 14 주 대략 15 일
PK 하위연구 사전동의				
인구통계특성/의학적 및 부인과학적 병력 및 이전의 약제				
체중			X	
키 및 BMI 계산				
활력 징후	X	X	X	
MBS				
대상체 VVA 자가 평가 질의서	X	X	X	
유방 검사를 포함하는 신체 검사			X	
실험실 안전성 시험(혈액학, 혈청 화학, FSHP, 요검사)			X	
PK 혈청 혈액 샘플(에스트라디올, 에스트론, 에스트론 접합체)			X	
SHBG에 대한 혈청 혈액 샘플			X	
12-Lead ECG			X	
골반 검사			X	
질 pH	X	X	X	
파파니콜로(Pap) 도말			X	
질 점막의 조사자 평가	X	X	X	
질 세포학적 도말	X	X	X	
유방조영상				
자궁내막생검			X	
다이어리 분배	X	X		
다이어리 수집	X	X	X	
만족 조사			X	
뇨 임신 시험				
무작위화				
새로운 조사 중 제품(IP) 병 분배		X		
조사 중 제품(IP) 병 재분배	X			
IP 투여 지시	X	X		
비사용된 IP 및 사용된 병 수집; 순응도 평가	X	X	X	
부작용 모니터링	X	X	X	X
동반 약제	X	X	X	X

[0521]

[0522]

연구에서의 부작용(AE)은, 제품에 우연히 관련되든 또는 아니든, 약제학적 생성물에 대한 노출 후에 또는 동안에 바람직하지 않은 의학 병태의 발생 또는 이미 기준의 의학 병태의 나빠짐으로 정의된다. AE는 조사 중인 제품의 과용량으로부터 생길 수 있다. 이 연구에서, AE는, 연구 치료가 투여되지 않더라도, 기준치 또는 휴약 기간을 포함하는 임의의 시간에 생긴 바람직하지 않은 의학 병태를 포함할 수 있다. 조사 중인 제품에 대한 관계

[0523]

조사자는 (관련되지 않거나, 가능하게 관련되거나, 아마도 관련된) 각각의 AE에 대한 조사 중인 제품에 대한 관계를 결정하였다. 조사 중인 제품에 대한 부작용의 "관련성"의 정도는 하기한 바와 같고(관련되지 않은 - 시간 연관 무), 다른 병인학은 아마도 원인이지만(가능한 - 시간 연관), 다른 병인학은 아마도 원인이다. 그러나, 조사 중인 제품의 관여는 배제될 수 없고(개연성 있는 - 시간 연관), 다른 병인학은 가능하지만, 예상 밖이다. 사건은 조사 중인 제품이 중단되는지에 반응할 수 있다.

[0524]

실시예 11: 무작위화된, 이중 맹검, 위약 조절, 다기관 연구의 효능 결과.

[0525]

각각의 3개의 용량은 1차 종점에 대해 위약과 비교하여 통계학적 유의성을 보여주었다. 각각의 3개의 용량은 2차 종점에 대해 위약과 비교하여 통계학적 유의성을 보여주었다. 표 45는 각각의 4개의 동반-1차 종점에 대해 실험 데이터의 유의성을 보여주었다. 각각의 투약량은 통계학적으로 유의미한 수준에서 각각의 4개의 동반-1차 종점을 충족시켰다. TX-004HR의 25mcg 용량은 모든 4개의 동반-1차 종점에 걸쳐 위약과 비교하여 $p = 0.0001$ 수준에서 매우 통계학적으로 유의미한 결과를 입증하였다. TX-004HR의 10mcg 용량은 모든 4개의 동반-1차 종점에 걸쳐 위약과 비교하여 $p = 0.0001$ 수준에서 매우 통계학적으로 유의미한 결과를 입증하였다. TX-004HR의 4mcg

용량은 또한 표피상 질 세포, 방기저 질 세포 및 질 pH의 종점에 대해 위약과 비교하여 $p = 0.0001$ 수준에서 매우 통계학적으로 유의미한 결과를 입증하였고, 위약과 비교하여 기준치로부터의 성교통의 중증도의 변화는 $p = 0.0255$ 수준에 있었다.

표 45

동반-1 차 종점에 대한 결과의 통계학적 유의성(위약과 비교하여 기준치로부터의 12주로의 평균 변화에 기초)

	25 mcg	10 mcg	4 mcg
표피상 세포	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$
방기저 세포	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$
질 pH	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$	$P < 0.0001$
성교통의 중증도	$P = 0.0001$	$P = 0.0001$	$P = 0.0255$

[0526]

[0527] 위약에 비해 통계학적 개선이 2주에 제1 평가에서 모든 3개의 용량에 대해 또한 관찰되었고, 12주에 걸쳐 지속되었다. 모든 3개의 용량에 대한 약물동태학적 데이터는 낮은 전신 흡수를 입증하여, 이전의 1상 실험 데이터를 지지한다. TX-004HR은 매우 관용적이고, 부작용과 관련하여 위약 치료된 여성과 비교하여 임상학적으로 유의미한 차이가 없었다. 약물 관련 심각한 부작용이 보고되지 않았다.

[0528]

하기 데이터에 보이는 것처럼, 12주에 MITT 집단($n = 747$)에서, 위약과 비교하여 모든 TX-004HR 용량은 방기저 세포의 백분율 및 질 pH를 유의미하게 감소시키고, 표피상 세포의 백분율을 유의미하게 증가시키고, 성교통의 중증도를 유의미하게 감소시켰다($4\mu\text{g} p = 0.0149$ 에서의 성교통을 제외하고 모두 $p = 0.00001$).

[0529]

2주, 6주 및 8주에, 방기저 세포의 백분율 및 질 pH는 유의미하게 감소하였고($p < 0.00001$), 표피상 세포의 백분율은 유의미하게 증가하였고($p < 0.00001$), 성교통의 중증도는 위약에 비해 모든 TX-004HR 용량에 의해 기준치로부터 유의미하게 개선되었다($4\mu\text{g} p < 0.03$; $10\mu\text{g}$ 및 $25\mu\text{g} p < 0.02$).

[0530]

보통 내지 중증의 질 건조증은 기준치에서 93%만큼 보고되었고, 2주, 6주, 8주 및 12주에 모든 용량(2주에 $4\mu\text{g}$ 제외)에 대해 유의미하게 개선되었다($p < 0.02$). 외음부 및/또는 질 가려움증 또는 자극은 8주 및 12주에 $10\mu\text{g}$ 및 12주에 $25\mu\text{g}$ 에 대해 유의미하게 개선되었다($p < 0.05$).

[0531]

TX-004HR은 매우 관용적이고, 높은 허용 가능성을 갖고, 치료 관련 심각한 AE는 안전성 집단($n = 764$)에서 보고되지 않았다. TX-004HR과 위약 사이에 임의의 AE 또는 치료 관련 SAE에서 임상학적으로 유의미한 차이가 없었다. 에스트라디올의 매우 낮거나 무시할만한 전신 수치가 관찰되었다.

[0532]

모든 TX-004HR 용량은 안전하고 효과적이고, VVA 및 보통 내지 중증의 성교통을 갖는 여성에서 E2의 매우 낮거나 무시할만한 전신 흡수를 발생시켰다. 효과의 발생은 2주만큼 빨리 보이고, 연구에 걸쳐 유지되었고, 허용 가능성은 매우 높았다. 이 신규한 제품은 폐경 VVA를 경험하는 여성에 대한 유망한 새로운 치료 옵션을 제공한다.

[0533]

세포학

[0534]

스크리닝 및 방문 6 - 치료 종료(84일) 시 질 세포학을 평가하도록 상기 제시된 절차에 따라 질 측벽으로부터 질 도말로서 질 세포학 데이터를 수집하였다. 방문 3 - 치료 종료(84일)에서 측정된 세포 조성과 비교하여 방문 1 - 기준치(1일)에서 측정된 세포 조성의 변화로서 성숙 지수의 변화를 평가하였다. 질 도말로부터의 질 점막 상피로부터 얻은 표피상 세포, 방기저 세포 및 중간 세포의 백분율의 변화를 기록하였다. 표피상 세포에 대한 이 평가로부터의 결과는 표 46 및 표 47, 및 도 10, 도 11 및 도 12에 제시되어 있다. 방기저 세포에 대한 이 평가로부터의 결과는 표 48 및 표 49, 및 도 13, 도 14 및 도 15에 제시되어 있다.

[0535]

표피상 세포

표 46치료 주에 의한 표피상 세포 P 값

	4 μg	10 μg	25 μg
2 주	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
6 주	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
8 주	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
12 주	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

[0536]

표 47치료 주에 의한 기준치료부터의 증증도에서의 표피상 세포 변화(전체 질 세포의 백분율의 변화)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
2 주	31.35(1.496)	31.93(1.488)	38.85(1.5)	6.05(1.498)
6 주	18.41(1.536)	16.88(1.543)	22.65(1.532)	5.43(1.525)
8 주	19.04(1.561)	17.41(1.558)	23.88(1.554)	5.98(1.551)
12 주	17.5(1.542)	16.72(1.54)	23.2(1.529)	5.63(1.537)

[0537]

[0538] 본 연구는 모든 용량에 걸친 본 명세서에 개시된 제제가 통계학적으로 유의미한 방식으로 모든 투약량에 걸쳐 표피상 세포의 백분율을 증가시켰다는 것을 보여주었다.

[0539]

방기저 세포**표 48**치료 주에 의한 방기저 세포 P 값

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
2 주	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	
6 주	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	
8 주	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	
12 주	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	

[0540]

표 49치료 주에 의한 기준치료부터의 증증도에서의 방기저 세포 변화(전체 질 세포의 백분율의 변화)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
2 주	-40.23(1.719)	-44.42(1.708)	-45.6(1.723)	-7(1.72)
6 주	-39.36(1.75)	-43.55(1.752)	-45.61(1.746)	-9.23(1.741)
8 주	-41.87(1.768)	-43.78(1.764)	-45.08(1.762)	-7.86(1.76)
12 주	-40.63(1.755)	-44.07(1.751)	-45.55(1.745)	-6.73(1.75)

[0541]

[0542] 표피상 세포의 증가 및 방기저 세포의 감소는 2주에 및 12주를 포함하여 이후 매주 위약에 비해 통계학적 유의성을 보여주었다. 약제학적 제제의 투여는 초기 투여 후 2주만큼 빨리 신속한 활동 발생을 발생시켰다. 신속한 활동 발생은 하기 제시된 약물동태학적 데이터에 입증된 신속한 흡수와 커플링될 수 있다.

[0543] pH

[0544] 질 pH를 스크리닝 및 방문 6 - 치료 종료(84일)에 측정하였다. pH 측정을 본 명세서에 개시된 바대로 얻었다. 이 평가로부터의 결과는 표 50 및 표 51, 및 도 16, 도 17 및 도 18에 제시되어 있다.

표 50

치료 주에 의한 pH P 값

	4 µg	10 µg	25 µg
2 주	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
6 주	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
8 주	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
12 주	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

[0545]

표 51

치료 주에 의한 기준치로부터의 증증도에서의 pH 변화(pH의 변화)

	4 µg	10 µg	25 µg	위약
2 주	-1.23(0.064)	-1.37(0.064)	-1.3(0.065)	-0.28(0.064)
6 주	-1.32(0.066)	-1.4(0.066)	-1.48(0.066)	-0.3(0.065)
8 주	-1.35(0.067)	-1.46(0.067)	-1.45(0.066)	-0.38(0.066)
12 주	-1.32(0.066)	-1.42(0.066)	-1.34(0.066)	-0.28(0.066)

[0546]

[0547] 질 pH의 감소는 2주에 및 연구의 종료를 통해 통계학적으로 유의미한 수준에서 관찰되었다. 놀랍게도, pH는 시험된 모든 3개의 약제학적 제제 및 모든 3개의 용량에 대한 완전 pH 단위에 걸친 모든 3개의 투약량에서 감소하였다.

[0548] 가장 성가신 증상

[0549] 성교통

[0550]

대상체는 "가장 성가신 증상"으로 확인한 증상을 규정하도록 요청되었다. 스크리닝 기간 동안, 모든 대상체는 (1) 성교통; (2) 질 건조증; 및 (3) 질 또는 외음부 자극, 따끔거림 또는 가려움증의 VVA의 증상을 자가평가하도록 질의서가 제공되었다. 각각의 증상은 0 내지 3의 스케일에서 측정되었고, 여기서 0 = 무, 1 = 경증, 2 = 보통 및 3 = 중증이다. 각각의 대상체는 각각의 방문 시 질의서가 주어지고, 반응을 기록하였다. 모든 무작위화된 대상체는 방문 1 시 및 방문 6 - 치료 종료(84일)를 통해 각각의 후속하는 방문에서 VVA의 증상을 자가평가하도록 질의서가 또한 제공되었다. 대상체는 다이어리에 매일 자가평가를 기록하고, 답을 방문 8 및 15(치료 종료)에 수집하였다. 방문 1 시 얻은 투약전 평가 결과는 통계학적 분석을 위해 기준치 데이터로 생각되었다. 성교통에 대한 이 평가로부터의 데이터는 표 52 및 표 53에 제시되어 있다. 건조증에 대한 이 평가로부터의 데이터는 표 54 및 표 55에 제시되어 있다.

표 52

치료 주에 의한 성교통 P 값

	4 µg	10 µg	25 µg
2 주	0.026	0.0019	0.0105
6 주	0.0069	0.0009	< 0.0001
8 주	0.0003	< 0.0001	< 0.0001
12 주	0.0149	< 0.0001	< 0.0001

[0551]

표 53

치료 주에 의한 기준치로부터의 중증도에서의 성교통 변화(0 내지 3 중증도 스케일)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
2 주	-0.99(0.072)	-1.08(0.072)	-1.02(0.073)	-0.76(0.072)
6 주	-1.3(0.072)	-1.37(0.072)	-1.48(0.072)	-1.03(0.07)
8 주	-1.52(0.073)	-1.64(0.074)	-1.62(0.075)	-1.15(0.072)
12 주	-1.52(0.071)	-1.69(0.071)	-1.69(0.071)	-1.28(0.07)

[0552]

[0553] 각각의 4 μg , 10 μg 및 25 μg 제제 시험은, 표 52에서 (p 값에 의해 측정된) 통계학적으로 유의미한 결과에 의해 입증된 바대로, 성교통의 가장 성가신 증상에 대한 2주에 조기 활동 발생을 입증하였다. 2주 후, 각각의 용량은 성교통의 가장 성가신 증상의 개선에서 위약으로부터의 분리를 입증하였다.

[0554]

하기 제시된 PK 데이터와 조합되어, 이 결과는 본 명세서에 개시된 제제가 투여의 2시간 내에 에스트라디올의 볼루스를 제공하고, 이것이 2주 후만큼 빨리 성교통의 중증도의 감소를 발생시킨다는 것을 보여준다. 에스트라디올은 대략 2시간에 신속하게 흡수되고, 이는 연장된 방출 프로필을 추구하는 선행 기술의 제제보다 유의미하게 더 빨랐다. 에스트라디올의 신속한 흡수는 액체 제제에 의한 투여의 결과인 것으로 생각된다.

[0555]

놀랍게도, 4 μg 제제는 25 μg 및 10 μg 투약량 수준과 함께 2주에 임상학적 효과를 보여주었다. 이 데이터는 4 μg 이 유효 용량이고, 성교통의 가장 성가신 증상에 대해 투여 후 2주만큼 빨리 효과적일 수 있다는 것을 입증한다.

[0556]

건조증

표 54

치료 주에 의한 건조증 P 값

	4 μg	10 μg	25 μg
2 주	0.1269	0.0019	0.0082
6 주	0.0094	0.0001	0.0005
8 주	0.0128	< 0.0001	0.0008
12 주	0.0014	< 0.0001	< 0.0001

[0557]

표 55

치료 주에 의한 기준치로부터의 중증도에서의 건조증 변화(0 내지 3 중증도 스케일)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
2 주	-0.86(0.066)	-1.01(0.065)	-0.96(0.066)	-0.72(0.066)
6 주	-1.14(0.067)	-1.27(0.068)	-1.23(0.067)	-0.9(0.067)
8 주	-1.25(0.069)	-1.44(0.068)	-1.34(0.068)	-1.01(0.068)
12 주	-1.27(0.068)	-1.47(0.067)	-1.47(0.067)	-0.97(0.067)

[0558]

[0559] 각각의 4 μg , 10 μg 및 25 μg 제제 시험은, 표 54에서 (p 값에 의해 측정된) 통계학적으로 유의미한 결과에 의해 입증된 바대로, 건조증의 가장 성가신 증상에 대한 2주에 조기 활동 발생을 입증하였다. 2주 후, 각각의 용량은 건조증의 가장 성가신 증상의 개선에서 위약으로부터의 분리를 입증하였다.

[0560]

자극/가려움증

표 56

치료 주에 의한 자극/가려움증 P 값

	4 μg	10 μg	25 μg
2 주	0.9616	0.2430	0.6518
6 주	0.7829	0.2328	0.4118
8 주	0.0639	0.0356	0.0914
12 주	0.0503	0.0055	0.0263

[0561]

표 57

치료 주에 의한 기준치로부터의 중증도에서의 자극/가려움증 변화(0 내지 3 중증도 스케일)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
2 주	-0.47(0.054)	-0.56(0.053)	-0.51(0.054)	-0.47(0.054)
6 주	-0.57(0.055)	-0.64(0.055)	-0.61(0.055)	-0.55(0.055)
8 주	-0.74(0.056)	-0.76(0.056)	-0.73(0.056)	-0.59(0.056)
12 주	-0.75(0.055)	-0.81(0.055)	-0.77(0.055)	-0.6(0.055)

[0562]

[0563] 외음부 및/또는 질 가려움증 또는 자극은 8 및 12주에 10 μg 에 대해 및 12주에 25 μg 에 대해 유의미하게 개선시켰다($p < 0.05$). 더욱이, 4 μg 에 대한 경향은 12주에 거의 통계학적으로 유의미한 주에 비해 가려움증 주에서의 개선이었다.

[0564] 하기 제시된 PK 데이터와 조합되어, 이 결과는 본 명세서에 개시된 제제가 투여의 2시간 내에 에스트라디올의 볼루스를 제공하고, 이것이 2주 후만큼 빨리 건조증의 중증도의 감소를 발생시킨다는 것을 보여준다. 에스트라디올은 대략 2시간에 신속하게 흡수되고, 이는 연장된 방출 프로필을 추구하는 선행 기술의 제제보다 유의미하게 더 빨랐다. 에스트라디올의 신속한 흡수는 액체 제제에 의한 투여의 결과인 것으로 생각된다.

[0565] 놀랍게도, 4 μg 제제는 25 μg 및 10 μg 투약량 수준과 함께 2주에 임상학적 효과를 보여주었다. 이 데이터는 4 μg 의 유효 용량이고, 건조증의 가장 성가신 증상에 대해 투여 후 2주만큼 빨리 효과적일 수 있다는 것을 입증한다.

[0566] 상기 기재된 바대로, 각각의 용량은 기준치로부터 12주로의 질 표피상 세포 및 방기저 세포의 백분율, 질 pH 및 성교통의 중증도(동반-1차 종점)의 변화에 대해 위약과 비교되었다. 반응자의 비율(12주 후 2 이상을 갖는 여성으로 정의: 5% 초과의 질 표피상 세포, 5.0 미만의 질 pH, 기준치 성교통 점수로부터의 1 이상의 카테고리 개선)을 위약에 비해 TX-004HR 그룹에서 비교하였다. 연령(56세 이하, 57세 내지 61세 및 62세 이상), BMI(24kg/m² 이하, 25 내지 28kg/m² 및 29kg/m² 이상), 자궁 상태, 패리티(parity) 및 질식분만에 의해 동반-1차 종점의 미리 규정된 하위그룹 분석을 분석하였다. 약물동태학적(PK) 매개변수는 주요 연구의 하위분석에서 위약과 비교되었다.

[0567] 반응자의 비율은 위약에 비해 모든 TX-004HR 용량 그룹에 대해 유의미하게 더 높았다(모두에 대해 $p < 0.0001$). 위약에 비해 모든 TX-004HR 용량은 12주에 표피상 세포 및 방기저 세포의 백분율, 질 pH, 및 성교통의 중증도를 유의미하게 개선시켰다. 하위그룹 분석은 연령, BMI, 자궁 상태, 패리티 및 질식분만과 무관하게 표피상 세포 및 방기저 세포의 백분율 및 질 pH에 대해 일반적으로 유사한 결과를 보여주었다. 성교통의 중증도는 대부분의 하위그룹에서 위약에 비해 모든 TX-004HR 용량에 의해 12주에 유의미하게 감소하였다(표 57A).

[0568] 하기 더 자세히 기재된 PK 하위분석($n = 72$)은 위약과 유사한 4 μg 및 10 μg 의 TX-004H에 의한 E2 및 에스트론(E1)에 대한 AUC 및 C_{avg} 매개변수를 발견하였다. 증가가 위약에 비해 25 μg 에 의해 E2 AUC 및 C_{avg}에서 발생하였지만, 정상 폐경 후 범위 내에 있었다. 84일에 E2 수치는 TX-004HR 그룹과 위약 사이에 유사하여서, 전신 약물 축적이 없다는 것을 나타낸다.

[0569] TX-004HR의 모든 용량은 튼튼한 효능과 연관되고, 표피상 세포를 증가시키고, 방기저 세포 및 질 pH를 감소시키

고, 성교통의 중증도를 감소시키기 위해 위약에 비해 통계학적으로 유의미한 차이를 입증하였다. 연령, BMI, 자궁 상태, 패리티 및 질식분만은 일반적으로 TX-004HR 효능에 영향을 미치지 않았다. 이 결과는 4 μ g, 10 μ g 및 25 μ g의 TX-004HR 에스트라디올 용량의 무시할만한 전신 흡수에 의해 발생했다.

[0570]

[표 57A]

기준치로부터 12 주로의 성교통의 중증도의 변화(LS 평균 ± 경계±SE).

중요한 임상학적 인자	위약 (n=187)	TX-004HR 4 μ g (n=186)		TX-004HR 10 μ g (n=188)		TX-004HR 25 μ g (n=186)	
		n=50	-1.58 ± 0.122	n=61	-1.77 ± 0.112 [†]	n=65	-1.86 ± 0.108 [‡]
연령, 세	56 이하	n=52	-1.25 ± 0.119	n=50	-1.42 ± 0.121	n=49	-1.63 ± 0.121
	57-61	n=53	-1.39 ± 0.118	n=50	-1.52 ± 0.126	n=44	-1.66 ± 0.138 [†]
	62 이상	n=58	-1.19 ± 0.122	n=51	-1.56 ± 0.125	n=46	-1.71 ± 0.129 [†]
BMI, kg/m ²	24 이하	n=56	-1.14 ± 0.115	n=58	-1.48 ± 0.113 [*]	n=56	-1.6 ± 0.117 [†]
	25-28	n=57	-1.48 ± 0.118	n=45	-1.51 ± 0.131	n=52	-1.78 ± 0.124
	29 이상	n=50	-1.21 ± 0.125	n=48	-1.56 ± 0.125	n=50	-1.71 ± 0.129 [†]
자궁 상태	보존	n=101	-1.35 ± 0.086	n=82	-1.66 ± 0.095 [*]	n=84	-1.74 ± 0.095 [†]
	비보존	n=62	-1.15 ± 0.115	n=69	-1.35 ± 0.108	n=70	-1.63 ± 0.108 [†]
임신 상태	임신=0	n=16	-1.18 ± 0.220	n=17	-1.28 ± 0.217	n=19	-1.26 ± 0.209
	임신 ≥ 1	n=147	-1.28 ± 0.073	n=134	-1.55 ± 0.075 [*]	n=135	-1.74 ± 0.076 [‡]
질식	질식분만=0	n=26	-1.19 ± 0.171	n=22	-1.74 ± 0.189 [*]	n=29	-1.68 ± 0.161 [*]
	질식분만 ≥ 1	n=121	-1.30 ± 0.080	n=112	-1.51 ± 0.082	n=106	-1.77 ± 0.085 [†]

p<0.05; [†]p<0.01; ^{}p<0.001; [‡]p<0.0001 vs 위약.

[0571]

[0572] 기준치 및 2주, 6주, 8주 및 12주에 부인과학적 검사 동안 실현의 2차 종점인, 질 상피의 시각 평가를 수행하였다. 4점 점수(0 = 무, 1 = 경증, 2 = 보통, 3 = 중증)를 이용하여 질 색상, 질 상피 통합성, 질 상피 표면 두께 및 질 분비의 변화를 평가하였다. 혼합 효과 모델 반복 측정(MMRM) 분석을 이용하여 기준치로부터의 각각의 시점으로의 변화를 위약과 비교하였다.

[0573]

기준치에서, 여성은 질 색상에 대해 1.8, 상피 통합성에 대해 1.5, 상피 표면 두께에 대해 1.9 및 분비에 대해 1.7의 평균 점수를 갖는다. 이 점수는 VVA와 일치하여서, 창백한 감소한 질벽 통합성 및 두께, 및 분비를 반영한다. 2주, 6주, 8주 및 12주에 기준치로부터의 유의미한 개선(표 57B; 도 19a 내지 도 19d)은 질 색상(백색 내지 핑크색), 상피 통합성, 상피 표면 두께 및 분비에서 위약과 비교하여 TX-004HR의 모든 3개의 용량에 대해 관찰되었다(모두에 대해 p < 0.001). 12주 후, 활성 TX-004HR 치료 그룹에서의 여성은 모든 4개의 규명된 카테고리에서 1 미만의 평균 점수를 가졌다. 3개의 TX-004HR 그룹에서의 여성의 질 시각 검사는 모든 시점에 위약 대상체보다 조사된 모든 질 매개변수에서 기준치로부터 더 높은 개선을 보고하였다. 이 개선된 질 시각 점수는 무시할만하거나 매우 낮은 전신 E2 흡수에 의해 폐경 후 여성에서 보통 내지 중증의 VVA를 치료하는 데 있어서 TX-004HR(4 μ g, 10 μ g 및 25 μ g)의 효능의 다른 관찰된 측정치를 반영한다.

[0574]

[표 57B]

기준치로부터 12 주로의 질 매개변수의 변화

질 매개변수, 평균(SD)		TX-004HR 4 μ g (n=171)	TX-004HR 10 μ g (n=173)	TX-004HR 25 μ g (n=175)	위약 (n=175)
질 상피 색상	기준치	1.8(0.61)	1.7(0.59)	1.8(0.60)	1.7(0.64)
	12 주 변화	0.8(0.67)	0.7(0.64)	0.8(0.68)	1.2(0.80)
	LS 평균(SE)	-1.0(0.82)	-1.1(0.80)	-1.0(0.88)	-0.6(0.83)
	LS 평균(SE)	-0.97(0.05)*	-1.06(0.05)*	-0.96(0.05)*	-0.60(0.05)
질 상피 통합성	기준치	1.6(0.84)	1.4(0.83)	1.5(0.77)	1.5(0.84)
	12 주 변화	0.5(0.69)	0.4(0.57)	0.5(0.66)	0.9(0.91)
	LS 평균(SE)	-1.0(0.93)	-1.0(0.89)	-1.0(0.91)	-0.6(0.98)
	LS 평균(SE)	-0.97(0.05)*	-1.07(0.05)*	-1.01(0.05)*	-0.60(0.05)
질 상피 표면 두께	기준치	1.9(0.67)	1.8(0.63)	1.9(0.59)	1.9(0.65)
	12 주 변화	0.9(0.66)	0.8(0.63)	0.9(0.69)	1.3(0.85)
	LS 평균(SE)	-1.0(0.76)	-1.0(0.79)	-0.9(0.80)	-0.6(0.82)
	LS 평균(SE)	-0.98(0.05)*	-1.03(0.05)*	-0.94(0.05)*	-0.61(0.05)
질 분비	기준치	1.8(0.68)	1.7(0.66)	1.7(0.63)	1.8(0.63)
	12 주 변화	0.8(0.69)	0.6(0.67)	0.7(0.71)	1.1(0.84)
	LS 평균(SE)	-1.0(0.82)	-1.0(0.86)	-1.0(0.85)	-0.7(0.79)
	LS 평균(SE)	-1.01(0.05)*	-1.06(0.05)*	-1.04(0.05)*	-0.64(0.05)

데이터는 달리 기재되지 않는 한 평균(SE)이다; *MMRM 위약에 대해 p<0.0001.

[0575]

[0576] 모든 대상체가 치료에 독립적으로 분석될 때 12주에 성교통의 개별 시각 검사 점수 및 중증도($r = 0.31$; $p < 0.0001$), 및 질 건조증의 중증도($r = 0.38$; $p < 0.0001$)의 전체 합 사이에 직접적인 상관관계가 관찰되었다. 도 20a 및 도 20b를 참조한다. 흥미롭게도, 위약에 의해 치료된 여성은 또한 2주에 약간의 점수 개선을 보여주지만, TX-004HR에 의해 치료된 여성은 치료의 12주에 걸쳐 지속적인 개선을 보여주는 한편, 이러한 지속적인 개선은 위약과 동일한 정도로 관찰되지 않았다. 위약에 의해 관찰된 개선에 대한 3개의 가능한 설명은, 이

들이 개선을 예상할 수 있으면서, 모든 연질겔 캡슐에 함유된 분별화 코코넛유인 부형제 Miglyol의 가능한 유행 효과, 성 활동의 증가에 의해 생긴 질 유행작용에 기초한 개선된 외관 및/또는 검사를 수행하는 의사의 일부에서의 편견을 포함한다. 그럼에도 불구하고, TX-004HR은 여전히 위약보다 VVA의 평가된 정후 및 증상을 유의미하게 개선시켰다.

[0577] 4점 평가 도구에 의한 질의 시각 검사가 이 연구에서 성교통 및 질 건조증과 양으로 상관되므로, 이 도구는 건강 관리 전문가가 VVA를 진단하고 이의 치료를 평가하는 것을 돕고, 건강 관리 전문가가 민감한 화제에 대해 환자와 토의를 개시하기 위한 매개체를 제공할 수 있다. 몇몇 대규모 연구는 환자가 쓱스러워하거나, VVA 및 이의 치료에 무지하거나, 화제가 토의에 적절하지 않다고 믿으므로, 환자가 건강 관리 전문가와 외음-질 건강을 터놓고 토의하는 것이 어렵다는 것을 보여주었다. 따라서, VVA의 증상을 갖는 폐경 후 여성의 50% 중에서, 훨씬 더 적은 여성이 치료를 찾는다. 질의 시각 검사는 의사가 성교통 및 질 건조증의 위험에 있는 여성을 확인하는 것을 돋고, 사전 대비적으로 여성의 VVA 증상, 예컨대 성교통 및 건조증에 대한 대화에 참여하고 이용 가능한 치료 옵션을 토의하게 할 수 있다.

[0578] 실시예 12: 무작위화된, 이중 맹검, 위약 조절, 다기관 연구에서의 약물동태학 결과.

[0579] 몇몇 허가된 국소 에스트로겐이 VVA를 효과적으로 치료하지만, 전신 에스트라디올은 국소 투여를 증가시킬 수 있다. TX-004HR은 무시할만한 전신 흡수를 갖는 훌륭한 효능을 제공하도록 설계된 가용화된 천연 에스트라디올을 함유하는 새로운 저용량 질 연질겔 캡슐이다. 허가된 저용량 질 에스트라디올 정제에 비해 TX-004HR에 의해 3배 이하의 더 낮은 전신 에스트로겐 수치가 이전에 보고되었다. 본 연구는 VVA 효능이 보통 내지 중증의 성교통을 갖는 폐경 후 여성에서 PK에 의해 측정된 바대로 무시할만한 전신 흡수에 의해 달성될 수 있다는 것을 보여준다.

[0580] 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "최소 전신 효과", "낮은 전신 흡수" 및 "무시할만한 전신 흡수"는 개시된 제제 및 방법이 여성, 특히 VVA 및/또는 성교통을 갖는 여성에서 에스트라디올의 낮거나 최소의 흡수를 발생시킨다는 것을 의미한다. 사실, 개시된 제제 및 방법이 폐경 후 범위 범위에 있는 에스트라디올의 무시할만하거나 매우 낮은 전신 흡수를 발생시킨다는 것이 놀랍게도 발견되었다. 발견은 본 명세서에 제공된 실시예에 의해 사실 입증되었고, 이 실시예는 위약에 대한 에스트라디올의 C_{max} 및 AUC 수준이 통계학적으로 가변적이지 않다는 것을 입증하고, 이는 본 명세서에 개시된 제제가 무시할만한 전신 효과를 갖는다는 것을 나타낸다. 그러므로, 개시된 제제 및 방법은 유리하게는 전신 수치를 증가시키지 않으면서 VVA 및/또는 성교통(즉, 개시된 제제는 표피상 세포의 증가, 방기져 세포의 감소 및 pH의 감소에서 극도로 효과적임)을 갖는 환자에서 국소 이익을 제공한다.

[0581] PK 하위연구는 폐경 후 보통 내지 중증의 성교통을 치료하기 위해 위약과 비교하여 TX-004HR($4\mu\text{g}$, $10\mu\text{g}$ 및 $25\mu\text{g}$)의 효능 및 안전성을 평가하는 대형, 다기관, 이중 맹검, 무작위화된, 위약 조절, 3상 실험의 일부이다. 여성은 2주 동안 1일 1회, 이어서 10주 동안 1주 2회 TX-004HR 또는 위약을 받았다.

[0582] 이 연구에서, 에스트라디올 $25\mu\text{g}$, $10\mu\text{g}$, $4\mu\text{g}$ 및 위약의 1일 1회 질내 투여 후 에스트라디올에 대한 전신 노출을 본 명세서에 기재된 바대로 1일, 14일 및 84일에 조사하였다. 각각의 샘플링 시간에 취한 혈장 에스트라디올 농도 및 관찰된 C_{max} 값의 서술적 통계학을 모든 3개의 용량에 대해 에스트라디올, 에스트론 및 에스트론 접합체에 대해 하기 표 및 도 21 및 도 22에 대해 기재된 바대로 기록하였다. 혈청 에스트라디올, 에스트론, 에스트론 접합체 및 성별 호르몬 결합 글로불린을 측정하였다.

[0583] PK를 위해, 혈청을 에스트라디올, 에스트론(E1) 및 에스트론 접합체(E1C)에 대해 투약전 및 1일 및 14일에 투약 후 2시간, 4시간, 6시간, 10시간 및 24시간에 샘플링하였다. 기준치 조정된 결과가 여기 기재되어 있다; 비조정된 데이터가 제시될 것이다. 효능 종점은 질 표피상 세포(%), 질 방기져 세포(%), 질 pH 및 성교통의 중증도에 대해 기준치로부터 12주로의 변화이었다. 2차 종점은 건조증의 중증도 및 가려움증/자극이었다. 혈액 화학을 12주에 시험하였다.

[0584] 하위연구는 11개의 센터에서 72명의 여성(평균 연령 59세)을 무작위화하였다. 에스트라디올에 대한 농도-시간 곡선 하 평균 면적(AUC) 및 평균 농도(C_{avg})는 $4\mu\text{g}$ 및 $10\mu\text{g}$ 의 TX-004HR에 의해 위약에 비해 유의미하게 다르지 않지만, 1일(AUC $13.8\text{h}*\text{pg}/\text{mL}$ 에 비해 130 및 Cavg $0.4\text{pg}/\text{mL}$ 에 비해 5.4) 및 14일(AUC $7.1\text{h}*\text{pg}/\text{mL}$ 에 비해 84.6 및 Cavg $-0.2\text{pg}/\text{mL}$ 에 비해 3.5)에 $25\mu\text{g}$ 에 의해 유의미하게 더 높았다.

[0585] 평균 에스트라디올 피크 농도(C_{max})는 위약(1일: $2.1\text{pg}/\text{mL}$; 14일: $1.0\text{pg}/\text{mL}$)에 비해 $4\mu\text{g}$ (1일: $2.6\text{pg}/\text{mL}$; 14일:

1.3pg/ml)에 의해 유의미하게 다르지 않고, 유의미하지만, 10 μ g에 의해 무시할만하고(1일: 6.0pg/ml; 14일: 3.0pg/ml), 25 μ g에 대해 매우 낮았다(1일: 26.2pg/ml; 14일: 12.0pg/ml).

[0586] E1 및 E1Cs AUC, C_{avg}, C_{max}, C_{min}은, AUC가 25 μ g(83.0h*pg/ml에 비해 2454)에 의해, C_{max}가 10 μ g 및 25 μ g(27.1pg/ml에 비해 각각 90.2 및 198.6pg/ml)에 의해, C_{avg}가 10 μ g(-33.7pg/ml에 비해 8.0)에 의해 유의미하게 더 높을 때, 1일에서 E1Cs를 제외하고, 위약에 비해 다르지 않았다.

[0587] 전체 연구에서, TX004-HR은 위약과 비교하여 모든 3개의 용량에 의해 12주에 성교통, 질 건조증 및 자극의 증상에 대한 튼튼한 효능을 보여주었다.

[0588] 질 TX-004HR은 에스트라디올의 폐경 후 범위에 있는 무시할만하거나 매우 낮은 전신 흡수를 발생시켰다. TX-004HR은 VVA의 징후 및 증상을 개선시켰다. 이 연구는 전신 노출의 증가 없이 에스트라디올의 국소 이익을 지지한다.

[0589] 에스트라디올에 대한 약물동태학적 데이터는 모든 3개의 용량에 대해 본 명세서에 개시된 제제의 신속한 흡수를 입증한다. 놀랍게도, 약물동태학적 데이터가 모든 3개의 용량에 대해 극도로 낮지만, 각각의 용량은 표피상 세포를 증가시키는 데 있어서 극도로 효과적이어서, 방기저 세포를 감소시키고 pH를 감소시킨다.

[0590] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 VVA를 치료하는 것에 대한 다른 옵션에 비해 개선된 안전성 프로필을 제공한다. 낮은 전신 에스트라디올의 조합은 효능을 보유하면서 모든 3개의 용량에 대해 놀라운 결과이었다.

[0591] 에스트라디올 농도

표 58

약물동태학 에스트라디올 기준치(pg/ml)

	4 μ g	10 μ g	25 μ g	위약
기준치	4.7(4.41)	5(3.52)	3.6(1.86)	4.6(2.56)

[0592]

표 59

약물동태학 에스트라디올 1일(pg/ml)

	4 μ g	10 μ g	25 μ g	위약
투약전	3.1(1.56)	4.9(3.47)	3.6(1.81)	4.1(2.45)
2 시간	6.1(2.3)	10.4(4.89)	28.7(17.91)	4.8(3.33)
4 시간	4.3(1.68)	6.7(3.59)	16.1(14.75)	5(3.59)
6 시간	3.7(1.96)	5.7(3.16)	9.7(6.86)	4.8(3.53)
10 시간	3.7(1.47)	5.5(2.92)	6.2(2.37)	5.2(3.61)
24 시간	4.2(2.02)	5.4(4.44)	6.2(8.43)	5.1(4.42)

[0593]

표 60

약물동태학 에스트라디올 14 일(pg/ml)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
투약전	3.5(1.63)	3.8(2.56)	5.2(2.89)	4.2(3.07)
2 시간	4.3(2.01)	6.3(2.29)	15.3(7.72)	4.2(2.44)
4 시간	4(1.7)	5.9(2.55)	11(4.86)	4.7(3.2)
6 시간	3.9(1.92)	5.1(2.32)	7.9(3.35)	4.7(2.97)
10 시간	3.8(2.12)	5(3)	6.8(3.76)	5.1(3.53)
24 시간	3.6(1.89)	3.7(2.05)	4.9(4.35)	3.9(2.43)

[0594]

표 61

약물동태학 에스트라디올 연구 종료(pg/ml)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
투약 후	4.3(2.69)	4.8(2.57)	6.7(11.51)	4.4(2.6)

[0595]

[0596]

에스트라디올 투여 하 면적(0시간 내지 24시간)

표 62

에스트라디올 투여 하 면적(0시간 내지 24시간)(h*pg/ml)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
1 일	91.7(37.86)	138.2(75.22)	217.4(99.02)	116.6(77.3)
14 일	87.2(42.77)	110.1(54.57)	171.6(80.13)	104.2(66.39)

[0597]

표 63

에스트라디올 투여 하 면적(0시간 내지 24시간)(기준치 조정됨)(h*pg/ml)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
1 일	12(13.89)	21.9(19.16)	130.4(111.95)	13.8(28.86)
14 일	7.2(12.08)	13.7(18.77)	84.6(62.7)	7.1(20.28)

[0598]

표 64

에스트라디올 투여 하 면적(0시간 내지 24시간) 4 μg 에 대한 P 값 상별 시험

	10 μg	25 μg
1 일	0.0242	< 0.0001
14 일	0.1777	0.0005

[0599]

표 65에스트라디올 투선 하 면적(0시간 내지 24시간) 위약에 대한 P 값 쌍별 시험

	4 μg	10 μg	25 μg
1 일	0.2292	0.4028	0.0021
14 일	0.3829	0.7724	0.0108

[0600]

표 66에스트라디올 투선 하 면적(0시간 내지 24시간) 4 μg 에 대한 P 값 쌍별 시험(기준치 조정됨)

	10 μg	25 μg
1 일	0.082	0.0001
14 일	0.2373	< 0.0001

[0601]

표 67에스트라디올 투선 하 면적(0시간 내지 24시간) 위약에 대한 P 값 쌍별 시험(기준치 조정됨)

	4 μg	10 μg	25 μg
1 일	0.8134	0.3238	0.0002
14 일	0.979	0.3235	< 0.0001

[0602]

표 68에스트라디올 14 일 대 1 일의 투선 하 면적(0시간 내지 24시간) 비율(14 일)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
14 일 대 1 일의 AUC 비율	0.971(0.2358)	0.876(0.1937)	0.955(0.6633)	0.949(0.225)
4 μg 에 대한 쌍별 시험	----	0.2022	0.9246	----
위약에 대한 쌍별 시험	0.7859	0.3101	0.9748	----

[0603]

[0604] 에스트라디올 C_{\max} **표 69** C_{\max} (pg/mL)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
1 일	6.5(2.13)	10.9(5)	29.8(17.51)	6.6(4.85)
14 일	4.8(2.31)	7.3(2.36)	15.7(7.61)	5.5(3.43)

[0605]

표 70

 C_{max} (기준치 조정됨)(pg/ml)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
1 일	2.6(2.17)	6(4.44)	26.2(18.19)	2.1(3.48)
14 일	1.3(1.08)	3(1.73)	12(7.32)	1(1.81)

[0606]

표 71

 C_{max} 4 μg 에 대한 P 값 쌍별 시험

	10 μg	25 μg
1 일	0.0013	< 0.0001
14 일	0.0033	< 0.0001

[0607]

표 72

 C_{max} 위약에 대한 P 값 쌍별 시험

	4 μg	10 μg	25 μg
1 일	0.9586	0.0116	< 0.0001
14 일	0.5174	0.0702	< 0.0001

[0608]

표 73

 C_{max} 4 μg 에 대한 P 값 쌍별 시험(기준치 조정됨)

	10 μg	25 μg
1 일	0.0055	< 0.0001
14 일	0.002	< 0.0001

[0609]

표 74

 C_{max} 위약에 대한 P 값 쌍별 시험(기준치 조정됨)

	4 μg	10 μg	25 μg
1 일	0.6074	0.0050	< 0.0001
14 일	0.5088	0.0022	< 0.0001

[0610]

표 75

14 일 대 1 일의 C_{max} 비율(14 일)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
14 일 대 1 일의 C_{max} 비율	0.77(0.2633)	0.804(0.3245)	0.929(1.5011)	0.933(0.2406)
4 μg 에 대한 쌍별 시험	----	0.7300	0.6702	----
위약에 대한 쌍별 시험	0.0702	0.1946	0.9931	----

[0611]

[0612]

에스트라디올 C_{avg}

표 76

 C_{avg} (pg/ml)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
1 일	3.9(1.46)	5.8(3.13)	9.1(4.13)	4.9(3.22)
14 일	3.6(1.78)	4.6(2.27)	7.1(3.34)	4.3(2.77)

[0613]

표 77

 C_{avg} (기준치 조정됨)(pg/ml)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
1 일	0(1.03)	0.8(0.95)	5.4(4.66)	0.4(1.35)
14 일	0.1(0.68)	0.2(1.22)	3.5(2.61)	-0.2(1.28)

[0614]

표 78

 C_{avg} 4 μg 에 대한 P 값 쌍별 시험

	10 μg	25 μg
1 일	0.0294	< 0.0001
14 일	0.1777	0.0005

[0615]

표 79

 C_{avg} 위약에 대한 P 값 쌍별 시험

	4 μg	10 μg	25 μg
1 일	0.267	0.4028	0.0021
14 일	0.3829	0.7724	0.0108

[0616]

표 80 C_{avg} 4 μg 에 대한 P 값 쌍별 시험(기준치 조정됨)

	10 μg	25 μg
1 일	0.1076	0.0001
14 일	0.7759	< 0.0001

[0617]

표 81 C_{avg} 위약에 대한 P 값 쌍별 시험(기준치 조정됨)

	4 μg	10 μg	25 μg
1 일	0.5126	0.2564	0.0001
14 일	0.4008	0.3629	< 0.0001

[0618]

표 8214 일 대 1 일의 C_{max} 비율(14 일)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
14 일 대 1 일의 C_{avg} 비율	0.77(0.2633)	0.804(0.3245)	0.929(1.5011)	0.933(0.2406)
4 μg 에 대한 쌍별 시험	----	0.7399	0.6702	----
위약에 대한 쌍별 시험	0.0702	0.1946	0.9931	----

[0619]

[0620] 에스트라디올 T_{max} **표 83** T_{max} (h)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
1 일	7(9.36)	6.1(8.04)	4.6(7.00)	8.6(6.74)
14 일	9.3(8.86)	4(2.57)	2.7(1.94)	7.2(3)

[0621]

표 84 T_{max} 4 μg 에 대한 P 값 쌍별 시험

	10 μg	25 μg
1 일	0.7566	0.3834
14 일	0.0206	0.004

[0622]

표 85

T_{max} 위약에 대한 P 값 쌍별 시험

	4 μg	10 μg	25 μg
1 일	0.5705	0.3255	0.0943
14 일	0.3576	0.0019	< 0.0001

[0623]

[0624]

에스트론 농도

표 86

약물동태학 에스트론 기준치 (pg/ml)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
기준치	15.9(6.02)	19.7(9.18)	16.3(7.71)	20.4(9.67)

[0625]

표 87

약물동태학 에스트론 1 일 (pg/ml)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
투약전	14.7(4.44)	21(8.51)	17.2(8.5)	18.3(8.54)
2 시간	13.3(4.52)	20(8.53)	18.9(6.7)	18.9(11.25)
4 시간	13(4.68)	19.3(7.4)	19.4(7.06)	19.9(13.87)
6 시간	13.9(6.04)	19.6(8.89)	19.1(8.1)	19(11.69)
10 시간	13.4(4.94)	19.7(8.53)	18.8(7.18)	19.3(11.65)
24 시간	14.3(5.92)	21.2(9.89)	16.6(6.06)	22.9(17.18)

[0626]

표 88

약물동태학 에스트론 14 일 (pg/ml)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
투약전	15.8(5.15)	21.7(14.25)	18.6(8.49)	18.7(9.38)
2 시간	13.6(5.3)	19.7(10.2)	19.8(9.08)	17.3(7.99)
4 시간	14(5.25)	21(13.46)	19.9(7.26)	20.4(11.41)
6 시간	14(5.11)	20.7(10.4)	19.3(6.47)	16.1(7.54)
10 시간	14.2(5.51)	20.1(11.93)	19.3(8.24)	19(8.17)
24 시간	14.5(4.69)	20.1(9.34)	16.7(6.09)	18.9(8.24)

[0627]

표 89약물동태학 에스트론 연구 종료(pg/ml)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
투약 후	4.328(2.7619)	4.643(2.5807)	6.652(11.508)	4.363(2.5982)

[0628]

[0629] 에스트론 곡선 하 면적(0시간 내지 24시간)**표 90**에스트론 곡선 하 면적(0시간 내지 24시간)(h*pg/ml)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
1 일	290.2(123.67)	462.7(195.64)	419.1(147.85)	467.9(278.78)
14 일	326.6(114.09)	464.1(243.92)	428.7(161.75)	426.8(180.67)

[0630]

표 91에스트론 곡선 하 면적(0시간 내지 24시간)(기준치 조정됨)(h*pg/ml)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
1 일	7.2(20.91)	10.9(24.55)	44.3(54.27)	43.5(97.41)
14 일	15(41.53)	43.2(84.87)	55.6(78.06)	17.4(45.27)

[0631]

표 92에스트론 곡선 하 면적(0시간 내지 24시간) 4 μg 에 대한 P 값 쌍별 시험

	10 μg	25 μg
1 일	0.003	0.0076
14 일	0.042	0.0393

[0632]

표 93에스트론 곡선 하 면적(0시간 내지 24시간) 위약에 대한 P 값 쌍별 시험

	4 μg	10 μg	25 μg
1 일	0.0193	0.9487	0.519
14 일	0.0621	0.6117	0.9738

[0633]

표 94에스트론 곡선 하 면적(0시간 내지 24시간) 4 µg에 대한 P 값 쌍별 시험(기준치 조정됨)

	10 µg	25 µg
1 일	0.6195	0.0104
14 일	0.2251	0.0658

[0634]

표 95에스트론 곡선 하 면적(0시간 내지 24시간) 위약에 대한 P 값 쌍별 시험(기준치 조정됨)

	4 µg	10 µg	25 µg
1 일	0.1311	0.167	0.9761
14 일	0.8721	0.2746	0.0886

[0635]

표 96에스트론 14일 대 1일의 곡선 하 면적(0시간 내지 24시간) 비율(14일)

	4 µg	10 µg	25 µg	위약
14 일 대 1 일의 AUC 비율	1.234(0.5824)	1.023(0.2675)	1.039(0.1941)	1.006(0.2316)
4 µg에 대한 쌍별 시험	----	0.1722	0.1866	----
위약에 대한 쌍별 시험	0.1432	0.848	0.6544	----

[0636]

에스트론 C_{max}**표 97**C_{max}(pg/ml)

	4 µg	10 µg	25 µg	위약
1 일	15.7(6.07)	23.5(9.87)	21.9(7.73)	25.7(18.43)
14 일	16(5.5)	23.9(13.45)	22.4(8.95)	22.8(10.89)

[0638]

표 98C_{max}(기준치 조정됨)(pg/ml)

	4 µg	10 µg	25 µg	위약
1 일	0.4(3.05)	3.2(2.99)	5.1(4.78)	6.3(12.81)
14 일	0.6(3.49)	3.7(8.79)	5.6(4.81)	3.4(5.69)

[0639]

표 99

 C_{max} 4 μg 에 대한 P 값 쌍별 시험

	10 μg	25 μg
1 일	0.007	0.0126
14 일	0.0301	0.0163

[0640]

표 100

 C_{max} 위약에 대한 P 값 쌍별 시험

	4 μg	10 μg	25 μg
1 일	0.0373	0.6567	0.4223
14 일	0.0275	0.7878	0.8079

[0641]

표 101

 C_{max} 4 μg 에 대한 P 값 쌍별 시험(기준치 조정됨)

	10 μg	25 μg
1 일	0.0087	0.0013
14 일	0.1975	0.0014

[0642]

표 102

 C_{max} 위약에 대한 P 값 쌍별 시험(기준치 조정됨)

	4 μg	10 μg	25 μg
1 일	0.0659	0.3046	0.71
14 일	0.0938	0.933	0.2249

[0643]

표 103

14 일 대 1 일의 C_{max} 비율(14 일)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
14 일 대 1 일의 C_{max} 비율	1.029(0.2346)	1.042(0.3436)	1.041(0.2179)	1.039(0.2916)
4 μg 에 대한 쌍별 시험	----	0.9035	0.8835	----
위약에 대한 쌍별 시험	0.9188	0.9788	0.982	----

[0644]

에스트론 C_{avg}

표 104

 C_{avg} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
1 일	13(4.72)	19.3(8.15)	17.5(6.16)	19.5(11.62)
14 일	13.6(4.75)	19.3(10.16)	17.9(6.74)	17.8(7.53)

[0646]

표 105

 C_{avg} (기준치 조정됨)($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
1 일	-2.3(2.26)	-1.1(2.66)	0.7(3.73)	0.1(5.03)
14 일	-1.7(3.25)	-0.9(5.91)	1.1(4.81)	-1.6(3.8)

[0647]

표 106

 C_{avg} 4 μg 에 대한 P 값 쌍별 시험

	10 μg	25 μg
1 일	0.0075	0.0207
14 일	0.042	0.0393

[0648]

표 107

 C_{avg} 위약에 대한 P 값 쌍별 시험

	4 μg	10 μg	25 μg
1 일	0.0363	0.9487	0.519
14 일	0.0621	0.6117	0.9738

[0649]

표 108

 C_{avg} 4 μg 에 대한 P 값 쌍별 시험(기준치 조정됨)

	10 μg	25 μg
1 일	0.1345	0.0057
14 일	0.6351	0.0495

[0650]

표 109

 C_{avg} 위약에 대한 P 값 쌍별 시험(기준치 조정됨)

	4 μg	10 μg	25 μg
1 일	0.0712	0.3751	0.691
14 일	0.012	0.7058	0.0742

[0651]

표 11014 일 대 1 일의 C_{avg} 비율(14 일)

	4 µg	10 µg	25 µg	위약
14 일 대 1 일의 C _{avg} 비율	1.020(0.2346)	1.042(0.3436)	1.041(0.2179)	1.039(0.2916)
4 µg에 대한 상별 시험	----	0.9035	0.8835	----

[0652]

에스트론 T_{max}**표 111**T_{max}(h)

	4 µg	10 µg	25 µg	위약
1 일	14.1(9.37)	11.9(9.76)	9.1(7.43)	12.1(9.39)
14 일	10.9(9.03)	10.4(8.93)	6.3(6.9)	12.2(9.24)

[0654]

표 112T_{max} 4 µg에 대한 P 값 상별 시험

	10 µg	25 µg
1 일	0.4862	0.0849
14 일	0.8711	0.0982

[0655]

표 113T_{max} 위약에 대한 P 값 상별 시험

	4 µg	10 µg	25 µg
1 일	0.5341	0.9449	0.2997
14 일	0.6824	0.5639	0.0391

[0656]

에스트론 접합체**표 114**약물동태학 에스트론 접합체 기준치(pg/ml)

	4 µg	10 µg	25 µg	위약
기준치	250.3(162.91)	259.7(208.51)	374.4(586.45)	280.7(171.26)

[0658]

표 115

약물동태학 에스트론 접합체 1일(pg/ml)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
투약전	225.1(215.01)	218.6(147.84)	312.4(410.38)	271.2(153.33)
2 시간	206.8(163.2)	273.1(176.59)	396.6(408.16)	223.4(162.11)
4 시간	241.7(176.87)	267.2(161.79)	413.3(343.25)	241.8(130.77)
6 시간	240.6(181.14)	266(184.92)	477.8(472.66)	265(154.01)
10 시간	223(150.42)	243.5(173.71)	436.4(461)	258(133.21)
24 시간	229.4(186.79)	268.4(221.29)	306.4(322.91)	268.8(153.22)

[0659]

표 116

약물동태학 에스트론 접합체 14일(pg/ml)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
투약전	212.7(140.19)	319.1(326.71)	411.1(624.14)	256.1(133.07)
2 시간	212.4(145.02)	420.4(560.53)	434.3(491.31)	285.6(158.61)
4 시간	240.2(155.7)	429.3(506.01)	505.1(618.47)	273.1(148.76)
6 시간	225.8(164.76)	350.2(346.26)	483.8(515.95)	267.7(181.53)
10 시간	238.3(152.45)	417.6(517.51)	492.5(508.16)	306.9(178.68)
24 시간	206.4(154.26)	349(345.91)	309.6(380.88)	240.1(115.84)

[0660]

표 117

약물동태학 에스트론 접합체 연구 종료(pg/ml)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
투약 후	237.4(151.19)	221.7(188.05)	400.7(1080.67)	250(148.72)

[0661]

[0662] 에스트론 접합체 곡선 하 면적(0시간 내지 24시간)

표 118

에스트론 접합체 곡선 하 면적(0 시간 내지 24 시간)(h*pg/ml)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
1 일	5077.5(3798.39)	5931.9(4209.95)	9126(9186.37)	5637.9(3151.49)
14 일	5172.9(3382.89)	8978(9811.23)	9030.2(11711.99)	6275.2(3397.54)

[0663]

표 119에스트론 결합체 곡선 하 면적(0 시간 내지 24 시간)(기준치 조정됨)(h*pg/ml)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
1 일	375.5(843.98)	422.4(473.83)	2454.3(2600.25)	83(229.06)
14 일	660.5(1230.69)	3767.2(7671.38)	3059(4792.46)	665.4(1552.19)

[0664]

표 120에스트론 결합체 곡선 하 면적(0 시간 내지 24 시간) 4 μg 에 대한 P 값 쌍별 시험

	10 μg	25 μg
1 일	0.5219	0.0931
14 일	0.1302	0.1166

[0665]

표 121에스트론 결합체 곡선 하 면적(0 시간 내지 24 시간) 위약에 대한 P 값 쌍별 시험

	4 μg	10 μg	25 μg
1 일	0.639	0.8157	0.1472
14 일	0.3503	0.2898	0.2246

[0666]

표 122에스트론 결합체 곡선 하 면적(0 시간 내지 24 시간) 4 μg 에 대한 P 값 쌍별 시험(기준치 조정됨)

	10 μg	25 μg
1 일	0.8349	0.0028
14 일	0.1087	0.0537

[0667]

표 123에스트론 결합체 곡선 하 면적(0 시간 내지 24 시간) 위약에 대한 P 값 쌍별 시험(기준치 조정됨)

	4 μg	10 μg	25 μg
1 일	0.1894	0.0134	0.001
14 일	0.092	0.1225	0.0654

[0668]

표 124

에스트론 접합체 14 일 대 1 일의 곡선 하 면적(0 시간 내지 24 시간) 비율(14 일)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
14 일 대 1 일의 AUC 비율	1.115(0.4539)	1.444(1.0121)	1.107(0.3545)	1.125(0.4522)
4 μg 에 대한 상별 시험	----	0.2279	0.9587	----
위약에 대한 상별 시험	0.0459	0.2427	0.8975	----

[0669]

[0670]

에스트론 접합체] C_{\max}

표 125

 C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
1 일	273.1(196.36)	329.4(226.58)	542.1(475.49)	309.8(146.07)
14 일	280(183.79)	511.7(568.75)	579.5(610.1)	343.6(182.2)

[0671]

표 126

 C_{\max} (기준치 조정됨)($\mu\text{g}/\text{mL}$)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
1 일	35.4(80.09)	90.2(65.2)	198.6(301.53)	27.1(49.69)
14 일	48.2(132.61)	277.8(493.64)	236.1(372.42)	67(121.81)

[0672]

표 127

 C_{\max} 4 μg 에 대한 P 값 상별 시험

	10 μg	25 μg
1 일	0.4261	0.0333
14 일	0.1332	0.0685

[0673]

표 128

 C_{\max} 위약에 대한 P 값 상별 시험

	4 μg	10 μg	25 μg
1 일	0.5369	0.7629	0.0625
14 일	0.3902	0.2533	0.1356

[0674]

표 129

 C_{max} 4 μg 에 대한 P 값 쌍별 시험(기준치 조정됨)

	10 μg	25 μg
1 일	0.039	0.0345
14 일	0.0726	0.0579

[0675]

표 130

 C_{max} 위약에 대한 P 값 쌍별 시험(기준치 조정됨)

	4 μg	10 μg	25 μg
1 일	0.7444	0.0033	0.0318
14 일	0.6735	0.1065	0.0928

[0676]

표 131

14 일 대 1 일의 C_{max} 비율(14 일)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
14 일 대 1 일의 C_{max} 비율	1.13(0.4068)	1.524(1.1682)	1.144(0.4569)	1.11(0.5404)
4 μg 에 대한 쌍별 시험	----	0.1969	0.9226	----
위약에 대한 쌍별 시험	0.9043	0.1919	0.8406	----

[0677]

[0678] 예스트론 접합체] C_{avg}

표 132

 C_{avg} ($\mu g/ml$)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
1 일	215.9(154.77)	247.2(175.41)	380.3(382.77)	244.6(128.1)
14 일	215.5(140.95)	374.1(408.8)	413.8(488)	261.5(141.56)

[0679]

표 133

 C_{avg} (기준치 조정됨)($\mu g/ml$)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
1 일	-21.8(88.41)	8(34.21)	36.8(291.72)	-33.7(46.95)
14 일	-25.3(120.69)	140.2(330.6)	70.3(300.36)	-7.9(89.89)

[0680]

표 134

 C_{avg} 4 μg 에 대한 P 값 쌍별 시험

	10 μg	25 μg
1 일	0.5701	0.1004
14 일	0.1302	0.1166

[0681]

표 135

 C_{avg} 위약에 대한 P 값 쌍별 시험

	4 μg	10 μg	25 μg
1 일	0.5562	0.9602	0.1741
14 일	0.3503	0.2898	0.2246

[0682]

표 136

 C_{avg} 4 μg 에 대한 P 값 쌍별 시험(기준치 조정됨)

	10 μg	25 μg
1 일	0.1804	0.4201
14 일	0.0606	0.2305

[0683]

표 137

 C_{avg} 위약에 대한 P 값 쌍별 시험(기준치 조정됨)

	4 μg	10 μg	25 μg
1 일	0.6353	0.0047	0.3473
14 일	0.6430	0.0928	0.3244

[0684]

표 138

14 일 대 1 일의 C_{avg} 비율(14 일)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
14 일 대 1 일의 C_{avg} 비율	1.13(0.4068)	1.524(1.1682)	1.144(0.4569)	1.11(0.5404)
4 μg 에 대한 쌍별 시험	----	0.1969	0.0226	----
위약에 대한 쌍별 시험	0.9043	0.1919	0.8406	---

[0685]

에스트론 접합체 T_{max}

[0686]

표 139

T_{max}(h)

	4 μg	10 μg	25 μg	위약
1 일	10.9(8.66)	9.2(9.25)	5.4(2.64)	13.1(9.7)
14 일	8.4(7.79)	9(8.6)	5.9(2.87)	8.1(6.76)

[0687]

표 140

T_{max} 4 μg 에 대한 P 값 상별 시험

	10 μg	25 μg
1 일	0.5609	0.0154
14 일	0.8173	0.2178

[0688]

표 141

T_{max} 위약에 대한 P 값 상별 시험

	4 μg	10 μg	25 μg
1 일	0.4803	0.2253	0.003
14 일	0.9256	0.739	0.2087

[0689]

[0690] 3상 실험에서, 위약(MITT n = 747)과 비교하여 TX-004HR의 모든 용량은 2주 내지 12주에 4개의 동반-1차 종점, 및 6주에 걸친 조증의 2차 종점 및 12주에 외음부 및/또는 질 가려움증 또는 자극을 유의미하게 개선시키고(4 μg 제외, p = 0.0503), 보고된 치료 관련 중증 AE 없이 매우 관용적이었다. 3상 PK 연구(n = 72)는, AUC 및 C_{avg}에 의해 측정된 바대로, 위약에 대해 4 μg 및 10 μg 의 TX-004HR에 대해 전신 E2 수치에서 차이를 보이지 않았다. 25 μg 의 TX-004HR에 의한 E2 AUC 및 C_{avg}는 위약보다 높았지만, 평균 농도는 정상 폐경 후 범위 내에 있었다(표 142). 84일에 E2 수치는 위약과 유사하여 전신 약물 축적을 나타내지 않았다. SHBG 농도는 치료에 의해 변하지 않았다. TX-004HR 10 μg 및 25 μg 의 2개의 2상 연구(각각에 대해 n = 36)는 동일한 용량에서 허가된 E2 정제보다 통계학적으로 유의미하게 더 낮은 E2 흡수를 발생시키고, 25 μg 의 TX-004HR은 허가된 제품의 것보다 1/3 낮은 AUC를 입증하다(표 143).

표 142

E2에 대한 3상 연구 PK 매개변수(비조정된 평균±SD).

일	용량 (μg)	AUC ₀₋₂₄ ($\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)			C _{avg} (pg/mL)		
		TX-004HR	위약	P χ^2	TX-004HR	위약	P χ^2
1	4	91.7±37.9	116.6±77.3	NS	3.92±1.46	4.86±3.22	NS
	10	138.2±75.2	116.6±77.3	NS	5.76±3.13	4.86±3.22	NS
	25	217.4±99.0	116.6±77.3	0.0021	9.06±4.13	4.86±3.22	0.0021
14	4	87.2±42.8	104.2±66.4	NS	3.63±1.78	4.34±2.77	NS
	10	110.1±54.6	104.2±66.4	NS	4.59±2.27	4.34±2.77	NS
	25	171.6±80.1	104.2±66.4	0.0108	7.15±3.34	4.34±2.77	0.0108

[0691]

표 143

E2에 대한 2상 연구 PK 매개변수(조정된 기준치 기하 평균).

용량 (μg)	AUC ₀₋₂₄ ($\text{pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$)			C _{max} (pg / mL)		
	TX-004HR	질 정제	P g^t	TX-004HR	질 정제	P g^t
10	49.62	132.92	<0.0001	14.38	20.38	0.0194
25	89.21	292.06	<0.0001	23.08	42.70	<0.0001

[0692]

[0693] 튼튼한 효능이 모든 3개의 용량에서 일찍 2주에 및 12주까지 입증되면서, TX-004HR 4 μg 및 10 μg 은 무시할만한 전신 E2 흡수를 보여주는 한편, 25 μg 은 3상 실험에서 E2의 매우 낮은 전신 흡수를 발생시켰다. TX-004HR 10 μg 및 25 μg 는 허가된 E2 정제의 등가 용량보다 더 낮은 전신 E2 노출을 보여주었다. 전신 효과의 결여(예를 들어, SHBG의 증가 무)와 일치하는 데이터와 쌍 지은 E2 농도의 임상학적으로 의미 있는 증가의 부재는 TX-004 HR이 무시할만하거나 매우 낮은 전신 노출에 의해 훌륭한 효능을 전달한다는 것을 보여준다.

[0694] TX-004HR 25mcg의 약물동태학적(PK) 프로필에 대한 투약 후 4시간 동안 양와 위치에 있는 것의 영향과 비교하여 투약 후 4시간 동안 일반 일일 활동의 영향을 평가하였다. 2개의 연구에서, 동일한 사이트에서, 동일한 16명의 건강한 폐경 후 여성 대상체는 투약 전 적어도 10시간 내지 투약 후 4시간 동안 공복이었다. 대상체는 훈련된 여성 연구 직원에 의해 질내로 투여되는 TX-004HR의 25mcg의 용량을 받았다. 제1 용량 후, 대상체는 투약 후 4시간 동안 양와 위치에 있도록 요청되었다. 제2 용량 후, 5분 휴식 시간 후, 대상체는 투약 후 4시간 동안 클리닉에서 보행하고 기대는 것이 자제되었다. 혈액 샘플을 투약 후 24시간까지 미리 결정된 간격에서 수집하였다. LC-MS/MS를 이용하여 에스트라디올에 대해 혈장 샘플을 분석하였다. 예를 들어, 도 23을 참조한다. 기준치 보정으로 개인 및 그룹 평균 기준에서 PK 매개변수를 계산하였다.

[0695] 에스트라디올의 평균 C_{max} 및 AUC₀₋₂₄는 양와위보다 보행에 의해 유의미하게 다르지 않았다. 개별 대상체 기준으로, 대부분은 양와위와 유사한 보행에 의한 C_{max} 및 AUC₀₋₂₄ 수준을 보여주었다. 그룹 평균 및 개별 대상체 T_{max}에서 유사성에 의해 입증된 바대로 흡수율에 효과를 갖는 자세의 징후가 없었다. 게다가, 개별 시점 기준과 비교할 때 그룹 평균 프로필 사이에 차이가 없어서, 자세가 흡수에 효과를 가지지 않는다는 것을 추가로 입증한다. TX-004HR 25mcg에서의 에스트라디올의 전신 노출은 일반적으로 낮고, 대상체가 투약 후 4시간 동안 보행 또는 양와인지와 무관하게 발생했다. 제제의 중요한 이점은, 투여 후 대상체가 양와 위치에 있는 것을 요하는 다른 공지된 제제와 반대로, 여성이 제제가 투여된 거의 직후 보행일 수 있다는 것이다. 일반적으로, 다른 공지된 제제는 양와이어야 한다는 요건 때문에 밤에 잠들기 전에 투여를 지시하고, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물이 질 조직에 부착하고, 캡슐이 신속하게 용해되고, 제제가 질로 병출되고 질 조직에 의해 신속하게 흡수되므로, 이 요건은 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물에서 필요하지 않다. 활동 수준이 에스트라디올의 전신 흡수에 불리하게 영향을 미치지 않으므로, 본 발명의 제제는 투약 섭생에 의한 더 많은 융통성을 환자에게 준다.

[0696] 실시예 13: 무작위화된, 이중 맹검, 위약 조절, 다기관 연구에서의 안전성 결과.

[0697] 연구에서의 안전성 종점은 활력 징후, 임상 실험실 시험(혈액 화학, 혈액학, 호르몬 수치, 소변 분석), ECG, 물리적 및 부인과학적 검사 발견, 자궁경부도말검사, 자궁내막 생검 및 부작용(AE)을 포함하였다. AE는, 연구 치료가 투여되는 아니든, 허약 기간을 포함하는 모든 연구 단계 동안 임의의 시간에 발생한 바람직하지 않은 의학 병태를 포함하였다. AE는 이것이 연구 약물 투여 후 발생하는 경우, 또는 이것이 이미 존재하고 120일의 투약 후 추적관찰 동안 악화하는 경우 치료 긴급으로 생각되었다. 참가자들은 제품 사용, 성 활동, 증상/불평, 및 다른 약제를 기록하도록 지침이 담긴 다이어리가 주어졌다. 스크리닝으로부터 12주로 각각의 연구 방문에서 AE, 동반 약제 및 활력 징후를 기록하고 평가하였다.

[0698] TX-004HR은 유망한 안전성 프로필을 갖고, 널리 관용되었다. 치료 그룹과 위약 그룹 사이에 AE의 임상학적으로 유의미한 차이가 없었다(표 144). 두통은 가장 흔히 보고되는 TEAE이고, 이어서 질 분비물, 비인두염 및 외음-질 소양증이 따랐다(표 144). 두통은 위약을 받는 사람보다 TX-004HR을 받는 여성에서 숫자로 더 빈번한 유일한 치료 관련 TEAE이었다(위약에 대한 3.1%에 비해 4 μg 용량에 대한 3.7%). 질 분비물은 위약 그룹에서의 여성보다 임의의 TX-004HR 그룹에서 숫자로 더 적은 여성에 의해 보고되었다. 대부분의 TEAE는 중증도에서 경증 내지는 보통이었다. 더 적은 참가자(1.8%)가 AE로 인해 연구를 중단하였다.

표 144

바람직한 조건	안전성 집단의 임의의 치료 아암에서 3% 이상에 대해 보고된 치료 응급 부작용(TEAE)의 수(%)			
	TX-004HR 4 µg (n = 191)	TX-004HR 10 µg (n = 191)	TX-004HR 25 µg (n = 190)	위약 (n = 192)
	97(50.8)	94(49.2)	93(48.9)	111(57.8)
TEAE 가 보고된 임의의 대상체	12(6.3)	14(7.3)	6(3.2)	15(7.8)
질 분비물	5(2.6)	6(3.1)	4(2.1)	13(6.8)
비인두염	5(2.6)	6(3.1)	7(3.7)	10(5.2)
외음질 소양증	4(2.1)	3(1.6)	7(3.7)	10(5.2)
요통	9(4.7)	1(0.5)	4(2.1)	8(4.2)
요로 감염	5(2.6)	5(2.6)	8(4.2)	4(2.1)
상기도 감염	5(2.6)	6(3.1)	3(1.6)	5(2.6)
구강인두 통증	1(0.5)	0(0)	6(3.2)	1(0.5)

[0699]

[0700] 8명의 대상체에서 9개의 심각한 TEAE가 보고되었지만, 누구도 치료도 관련된 것으로 생각되지 않았다. 완전한 심장 블록, 충수염, 내안구염 및 만성 폐쇄성 폐 질환은 각각 25µg 그룹에서 상이한 참가자에 의해 보고되었다. 10µg 그룹에서 동방결절 기능이상 및 족관절 골절은 둘 다 1명의 여성에 대해 보고되고, 관절통 및 악성 흑색종은 각각 1명의 여성에 대해 보고되었다. 4µg 그룹에서의 여성은 심각한 TEAE의 보고가 없었다. 위약 그룹에서의 1명의 여성은 자궁경부 척수병증을 갖는 것으로 보고되었다. 연구 동안 사망이 발생하지 않았다.

[0701]

자궁내막 생검으로부터의 자궁내막증식증 또는 악성종양의 진단이 12주에 관찰되지 않았다. 전체 콜레스테롤은 기준치로부터 12주로 치료 그룹에서 0.024mmol / l 내지 0.07mmol / l의 평균으로, 및 위약 그룹에서 0.008 mmol / l로 숫자로 감소하였다. 위약과 비교하여 임의의 활성 치료 그룹에서 임상학적으로 의미 있는 트라이글리세라이드 증가가 관찰되지 않았다. (72명의 여성의 하위집단에서 측정된) 성 호르몬 결합 글로불린(SHBG) 농도는 12주에 위약 또는 기준치에 대해 치료에 의해 증가하지 않았다. 임상학적으로 유의미한 임의의 실험실 매개변수의 변화가 발견되지 않았다.

[0702]

3상 임상 실험은 4µg, 10µg 및 25µg 용량에서의 TX-004HR이 폐경 후 여성에서 질 변화 및 자가보고된 VVA 증상을 치료하는 데 안전하고 효과적이라는 것을 입증한다. 모든 4명의 미리 규정된 동반-1차 종점(질 표피상 세포의 백분율의 증가, 질 pH 및 질 방기저 세포의 백분율의 감소 및 성교통의 MBS의 중증도의 감소)의 통계학적으로 유의미하고 임상학적으로 의미 있는 개선은 위약과 비교하여 TX-004HR의 모든 3개의 용량에 의해 2주만큼 빨리 발생했고, 12주 실험에 걸쳐 지속되었다. 추가로, 개선은 질 건조증 및 외음부 또는 질 자극 및 가려움증의 2차 종점에 대해 발견되었다. 이 개선은, 약물동태학적 연구에서 발견된 것처럼, 전신 에스트로겐 농도 증가 없이(4µg 및 10µg) 또는 무시할만한(25µg) 전신 에스트로겐 노출에 의해 달성되었다. TX-004HR은 또한 임의의 AE 또는 치료 관련 AE에서 치료 그룹과 위약 그룹 사이에 관찰된 임상학적으로 유의미한 차이 없이 및 치료 관련 심각한 AE 없이 매우 관용적이었다.

[0703]

결과는 위약과 비교하여 통계학적으로 유의미하게 개선된 변화로 VVA의 임상학적 징후에서 행동의 조기 발생을 입증한다. 여기서 효능 결과는 10µg의 질 에스트라디올 정제를 위약과 비교하는 12주, 무작위화된, 조절 실험으로부터의 데이터보다 다소 숫자로 높았고, 이것은 위약과 비교하여 pH 및 표피상 세포 및 방기저 세포의 백분율의 유의미한 개선을 보여주었다(문헌[Simon et al. Obstet Gynecol. 2008;112:1053-1060] 참조). 12주에, 개선은 10µg의 TX-004HR 용량(표피상 세포에서의 17%, 방기저 세포에서의 -44% 및 질 pH에서의 -1.4의 변화)에 의해 이 연구에서 관찰된 것보다 10µg의 에스트라디올 정제(표피상 세포에서의 13%, 방기저 세포에서의 -37% 및 질 pH에서의 -1.3의 변화)에 의해 더 적었다. 몇몇 목적(세포 및 pH) 종점에서의 개선이 치료의 2주 내에 에스트라디올 정제에 의해 보이지만, 주관적인 증상의 복합 점수에서의 환자 보고된 개선은 치료의 8주까지 관찰되지 않았고, 이는 많은 사용자에 대해 단점으로 인지될 수 있다. 이 임상 실험이 개별 증상을 평가하지 않았다. 10µg 및 25µg의 에스트라디올 정제의 제2의 무작위화된 조절 실험은 유사하게 치료의 7주(2주, NS)까지 위약에 비해 어느 한 용량에 의한 질 증상의 복합 점수의 유의미한 개선을 발견하지 못했다. 마찬가지로, 성교통의 치료를 위한 임상 실험에서 SERM, 오스페미펜(ospemifene)을 평가하고, 12주까지 통계학적으로 유의미한 개선이 관찰되지 않았다. 문헌[Bachmann et al. Obstet Gynecol. 2008;111:67-76; Portman et al. Menopause. 2013;20:623-630]을 참조한다.

[0704]

중요하게는, 여기서 보고된 결과는 12주에 1.5점으로부터 1.7점으로의 중증도 점수의 감소에 의해 TX-004HR의

모든 3개의 용량에 의해 2주 내에 성교통의 유의미한 개선을 보여주었고, 이는 다른 현재 허가된 성교통 치료에 대해 보고된 1.2점으로부터 1.6점으로의 감소에 필적하거나 이보다 우수하였다. Vagifem(등록상표)(에스트라디올 질 정제) 처방 정보. 덴마크 벡스배어드: Novo Nordisk Pharmaceuticals Inc.; 2012; PREMARIN(등록상표) (접합 에스트로겐 정제, USP) 처방 정보. 웬실베이니아주 필라델피아: Wyeth Pharmaceuticals Inc.; 2010; 경구 사용을 위한 Oosphena(등록상표)(オスフェミ펜) 정제. 처방 정보. Shionogi, Inc. 2013 참조.

[0705] 추가로, 질 건조증은 $10\mu\text{g}$ 및 $25\mu\text{g}$ 의 TX-004HR에 의해 2주로부터 개선되었다. 현재 이용 가능한 제품 중 어느 것도, TX-004HR이 그런 것처럼, VVA와 연관된 질 건조증의 증상에 대한 활동의 조기 발생으로 보고되지 않았다. 더욱이, TX-004HR $10\mu\text{g}$ 및 $25\mu\text{g}$ 은 12주에 질 자극 및/또는 가려움증의 유의미한 개선을 보여주는 한편, 시판중인 현재 이용 가능한 제품 중 어느 것도 이 증상을 개선하는 것으로 보고되지 않았다. 문헌[Portman et al. *Maturitas.* 2014;78:91-98; Eriksen et al. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992;44:137-144]을 참조한다.

[0706] 미국에서의 폐경 후 여성의 대형 조사에 기초하여, 가능하게는 이용 가능한 치료에 대한 정보의 부족, 건강 관리 전문가와의 화제의 토의의 회피 또는 현재 이용 가능한 제품의 불만족 때문에, 오직 적은 비율(7%)의 여성이 VVA에 대한 처방 질 에스트로겐 치료를 단독으로 받는 것으로 생각된다(예를 들어, 문헌[Kingsberg et al. *J Sex Med.* 2013;10:1790-1799] 참조). 어플리케이터의 필요의 제거 또는 개별적으로 용량을 측정하는 것은 더 공정적인 사용자 경험 및 이에 따라 잠재적으로 더 양호한 순응도를 여성에게 주어서, 치료의 전체 더 양호한 효능을 발생시킨다.

[0707] 이 연구에서의 TX-004HR에 의한 결과는 국소 질 에스트로겐 치료의 이익 중 하나를 예시한다: 증가하는 전신 에스트로겐 농도 없이 신속한 증상 해소. 에스트라디올에 대한 농도-시간 곡선 하 평균 면적(AUC) 및 평균 농도(C_{avg})는 $4\mu\text{g}$ 및 $10\mu\text{g}$ 의 TX-004HR에 의해 위약과 유의미하게 다르지 않았다. 에스트라디올에 대한 통계학적으로 더 높은 AUC가 $25\mu\text{g}$ 용량에 의해 관찰되었지만, 에스트라디올 수치는 84일에 축적의 증거 없이 폐경 후 범위 내에 있었다. 무시할만한 전신 흡수가 있지만, TX-004HR의 모든 용량에 의해 투약의 2주 내에 신속한 효능이 관찰되었다.

[0708] TX-004HR은 매우 관용적이었다. 질 분비물 및 외음-질 소양증을 포함하는 4개의 가장 흔히 보고된 TEAE는 위약 그룹에서보다 임의의 TX-004HR 그룹에서 더 적은 여성이 경험하였고, 중증도에서 대부분 경증 내지는 보통이었다. 비교하면, 오스페미펜의 효능의 12주 연구에서, 질 분비물은 위약 그룹에서보다 오스페미펜 그룹에서 6배 초과 더 흔한 것으로 보고되었다(문헌[Portman et al. *Menopause.* 2013;20:623-630] 참조). 생식기 소양증은 12개월 무작위화된 연구에서 위약보다 Vagifem $10\mu\text{g}$ 정제에 의해 치료된 여성에서 4배 더 흔히 또한 보고되었다(Vagifem(등록상표)(에스트라디올 질 정제) 처방 정보 참조. 덴마크 벡스배어드: Novo Nordisk Pharmaceuticals Inc.; 2012 참조). 중요하게는, TX-004HR 후 자궁내막 발견은 증식증 또는 악성종양이 12주에 생검에서 보고되지 않으므로 양성이었다. 효과의 발생은 2주만큼 빨리 보였고, 연구에 걸쳐 지속되었다. TX-004HR은 여기에 보고된 바대로 매우 관용적이었고, 전신 에스트로겐 노출은 약물동태학적 연구에 의해 입증된 바대로 무시할만하거나 매우 낮았다.

[0709] 실시예 14: 무작위화된, 이중 맹검, 위약 조절, 다기관 연구에서의 여성 성기능 지수의 결과.

[0710] 실험은 무작위화된, 이중 맹검, 위약 조절, 다기관, 3상 연구이었다. 치료를 2주 동안 1일 1회 및 이후 10주 동안 1주 2회 질로 자가투여하였다. 기준치 및 12주에 다차원 여성 성기능 지수(FSFI)를 이용하여 여성 성 기능이 상(FSD)을 평가하였다. FSFI는 흥분, 성욕, 오르가즘, 윤활작용, 및 통증의 영역을 평가하도록 설계된 19개의 질문으로 이루어진 간단하고 검증된 자가보고 질의서이다. 지수는 36의 가능한 최대 점수로부터 26.55 이하의 전체 FSFI 점수(개별 도메인 점수의 합)에 의해 성기능을 정의한다.

[0711] 폐경 후 여성(40세 내지 75세; $38\text{kg}/\text{m}^2$ 이하의 BMI)은 이들이 질 세포학적 도말에서 5% 이하의 표피상 세포; 5.0 초과의 질 pH; 보통 내지 중증의 성교통의 자가확인된 가장 성가신 증상(MBS); 및 실험 기간 동안 (질 침투에 의한) 예상된 성 활동을 갖는 경우 포함되었다. 질 윤활제 및 모이스처라이저를 포함하는 외음부 및 질 위축(VVA) 치료가 스크리닝 전 7일 내에 중단되었다. 경구 에스트로겐-, 프로게스틴-, 안드로겐-, 또는 SERM 함유 약물 제품의 사용은 연구 시작의 8주 내에 금지되었다. 기준치로부터의 각각의 용량에 대한 전체 및 개별 도메인 FSFI 점수의 변화는 공변량으로서 기준치에 의해 ANCOVA를 이용하여 위약과 비교되었다.

[0712] 764명의 폐경 후 여성은 $4\mu\text{g}$ (n = 191), $10\mu\text{g}$ (n = 191) 또는 $25\mu\text{g}$ (n = 190) 질 에스트라디올 연질겔 캡슐 또는 위약(n = 192)에 무작위화하였다. 대부분의 여성은 59세의 평균 연령 및 $26.7\text{kg}/\text{m}^2$ 의 평균 BMI로 백인(87%)이었

다(표 145). FSFI 질의서는 PK 하위연구에 있지 않은 사람에 의해 완료되었다($n = 692$; 90.6%). 모든 여성에 대한 14.8의 평균 기준치 전체 FSFI 점수는 대상체에서 FSD를 나타냈다.

표 145

연구에 등록한 대상체의 요약

	조성물 4 4 μg (n=186)	조성물 5 10 μg (n=188)	조성물 6 25 μg (n=186)	조성물 7 (n=187)
연령, 세 평균 \pm SD	59.8 \pm 6.0	58.6 \pm 6.3	58.8 \pm 6.2	59.4 \pm 6.0
인종, n(%) 백인 흑인 또는 아프리카계 미국인 아시아인	162(87.1) 20(10.8) 3(1.6)	165(87.8) 21(11.2) 2(1.1)	161(86.6) 24(12.9) 1(0.5)	160(85.6) 21(11.2) 1(0.5)
BMI, kg/m ² 평균 \pm SD	26.6 \pm 4.9	26.8 \pm 4.7	26.9 \pm 4.8	26.6 \pm 4.6
기준치 전체 FSFI 점수 평균 \pm SD	14.8 \pm 6.13	15.8 \pm 6.24	14.2 \pm 6.21	14.4 \pm 6.61
기준치 FSFI 통증 점수 평균 \pm SD	1.6 \pm 1.11	1.8 \pm 1.22	1.7 \pm 1.17	1.7 \pm 1.20

[0713]

[0714] 여성 성기능 지수(FSFI) 전체 요약 점수는 방문 2 및 6에서 서술적으로 요약된 숫자로 지속적인 측정치이고, 전체 요약 점수의 변화(방문 6 마이너스 방문 2)는 또한 서술적으로 요약되어 있다. 도메인 하위점수 및 도메인 하위점수의 변화는 또한 서술적으로 요약되어 있다. 요약은 치료 아암에 의하고, 모든 활성 치료 아암을 조합하였다.

[0715]

제다가, 각각의 숫자로 지속적인 종점에 대해 위약 그룹으로부터의 각각의 활성 치료 그룹의 기준치로부터의 평균의 변화를 평가하였다. 최소 차승(LS) 평균 변화 및 치료와 위약 사이의 LS 평균 변화의 차이에 대한 95% CI가 제공된다. FSFI 질의서는 6개의 도메인 중에 나뉜 19개의 질문으로 이루어지고, 2.0의 최소 전체 점수 및 36.0점의 최대 점수를 갖는다. FSFI 질의서는 PK 하위연구에서 이 대상체를 제외하고 무작위화된 집단에 부여하였다. 기준치에서, 전체 평균 전체 점수는 14.8(4 μg 그룹에 대해 14.8; 10 μg 그룹에 대해 15.8; 25 μg 그룹에 대해 14.2; 및 위약 그룹에 대해 14.4)이었다. 기준치로부터 12주로의 FSFI 전체 점수 및 도메인 점수의 LS 평균 변화는 표 146에 요약되어 있다.

[0716]

위약과 비교하여 FSFI 전체 점수 및 도메인에서의 기준치로부터의 12주로의 변화를 평가하였다.

[0717]

12주 후, 전체 FSFI 점수는 위약을 포함하는 모든 그룹에서 기준치로부터 숫자로 개선되었다. 전체 FSFI 점수는 위약에 대해 10 μg 그룹($p < 0.05$) 및 25 μg 그룹($p = 0.0019$)에 의해 유의미하게 증가하였다(도 24).

[0718]

FSFI 유행작용 및 통증 도메인 점수는 기준치로부터 12주로 위약을 포함하는 모든 그룹에서 숫자로 개선되었고, 10 μg 그룹 및 25 μg 그룹에 대한 개선은 위약보다 통계학적으로 유의미하게 높았다(도 25a). 25 μg 조성물은 12주에 FSFI 흥분($p = 0.0085$) 및 만족($p = 0.0073$) 도메인 점수를 유의미하게 개선시켰다(도 25b, 도 25c). 모든 3개의 용량은 성욕 및 오르가즘의 FSFI 도메인에 대한 효과에서 위약에 필적하였다(도 25d, 도 25e). 4 μg 조성물 및 위약은 유사한 개선 수준을 제공하였다. 상기 조성물은 가장 높은 개선을 갖는 25 μg 용량에 의해 용량의 존적 방식으로 FSFI를 개선시켰다. 모든 3개의 용량은 효과적이고, 주관적인 증상의 숫자 개선은 10 및 25 μg 그룹에서 대상체에 대해 가장 높았다. 관찰된 위약 반응은 위약 및 에스트라디올 조성물에 대한 제제에서 코코넛 유(Miglyol)로 인할 수 있고, 이는 또한 관찰된 이익에 기여할 수 있다.

표 146

여성 성기능 지수 전체 및 도메인 점수

카테고리	점수	4 µg		10 µg		25 µg		위약	
		평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD
전체	기준치	14.8	6.13	15.8	6.24	14.2	6.21	14.4	6.61
	12주	22.6	8.4	24.8	7.59	24.8	7.59	22	8.54
	변화	7.98	7.551	8.85	7.361	10.49	8.176	7.74	8.41
	LS 평균	7.909	0.9075	9.431	0.0492	10.283	0.0019	7.458	-
홍분	기준치	2.8	1.44	2.9	1.43	2.7	1.5	2.7	1.41
	12주	3.6	1.61	4.1	1.47	4.1	1.39	3.6	1.52
	변화	0.88	1.615	1.16	1.632	1.43	1.646	1.02	1.607
	LS 평균	0.876	0.9777	1.288	0.0581	1.393	0.008	0.927	-
성욕	기준치	2.6	1.01	2.7	1.13	2.6	1.09	2.7	1.07
	12주	3.3	1.11	3.5	1.13	3.5	1.06	3.3	1.21
	변화	0.64	1.065	0.78	1.113	0.87	1.105	0.62	1.102
	LS 평균	0.626	1	0.801	0.2753	0.849	0.1139	0.628	-
유활	기준치	2.1	1.25	2.3	1.25	2	1.19	2	1.29
	12주	3.9	1.84	4.4	1.56	4.3	1.65	3.6	1.77
	변화	1.84	1.782	2.12	1.612	2.36	1.744	1.64	1.871
	LS 평균	1.835	0.4023	2.243	0.0012	2.3	0.0003	1.591	-
오르가즘	기준치	2.7	1.74	2.9	1.74	2.4	1.68	2.4	1.73
	12주	3.8	1.89	4.1	1.75	4.1	1.66	3.7	1.97
	변화	1.12	1.03	1.00	1.821	1.68	1.857	1.31	1.86
	LS 평균	1.162	0.9978	1.273	0.9424	1.50	0.0763	1.180	-
만족	기준치	2.9	1.37	3.2	1.43	2.9	1.37	2.9	1.49
	12주	4.2	1.54	4.4	1.37	4.6	1.35	4.1	1.55
	변화	1.31	1.512	1.24	1.534	1.64	1.613	1.23	1.661
	LS 평균	1.256	0.8798	1.382	0.3484	1.628	0.0063	1.165	-

[0719]

IX. 예시적인 실시형태

- [0720] 현재 개시된 대상에 따라 제공된 예시적인 실시형태는 청구항 및 하기 실시형태를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 않는다:
1. 외음-질 위축(VVA)의 증상을 치료하는 방법으로서, VVA를 갖는 대상체에게 4µg 내지 25µg의 에스트라디올을 포함하는 질 좌제를 투여하는 단계를 포함하되, 치료는 제1 투여의 2주 내에 효과적인, 방법.
 2. 실시형태 1에 있어서, 두통 이외의 에스트라디올을 투여하는 것과 연관된 부작용은 위약을 투여하는 것과 연관된 부작용과 유의미하게 다르지 않은, 방법.
 3. 실시형태 1 또는 실시형태 2에 있어서, VVA의 증상은 질 건조증, 성교통, 질 또는 외음부 자극, 따끔거림 또는 가려움증, 배뇨곤란 및 성 활동과 연관된 질 출혈로부터 선택된 하나 이상의 증상을 포함하는, 방법.
 4. 실시형태 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 시각 검사에 의해 평가된 바대로, 대상체에서 질 분비의 수준을 증가시키는 것을 포함하는, 방법.
 5. 실시형태 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 시각 검사에 의해 평가된 바대로, 대상체에서 질 주름의 수를 증가시키는 것을 포함하는, 방법.
 6. 실시형태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 시각 검사에 의해 평가된 바대로, 대상체에서 질 출혈 또는 점상 출혈을 감소시키는 것을 포함하는, 방법.
 7. 실시형태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 시각 검사에 의해 평가된 바대로, 대상체에서의 질 점막의 색상을 투명으로부터 분홍색으로 또는 연한 분홍색으로부터 분홍색으로 변경하는 것을 포함하는, 방법.
 8. 실시형태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 치료는 2주 내에 질 건조증의 중증도를 감소시키는, 방법.

- [0732] 9. 실시형태 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 치료는 2주 내에 외음부 또는 질 가려움증의 중증도를 감소시키는, 방법.
- [0733] 10. 실시형태 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 치료는 2주 내에 성교통의 중증도를 감소시키는, 방법.
- [0734] 11. 실시형태 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 질 좌제는 가용화제를 추가로 포함하고, 가용화제는 적어도 하나의 C6-C12 지방산 또는 이의 글라이콜, 모노글라이세라이드, 다이글라이세라이드 또는 트ライ글리세라이드 에스터를 포함하는, 방법.
- [0735] 12. 실시형태 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 질 좌제는 $4\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는, 방법.
- [0736] 13. 실시형태 12에 있어서, 질 좌제를 투여하는 것은, 환자로부터의 혈장 샘플에서,
- [0737] 1) 1일에 평가될 때, 약 $73.3\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 내지 약 $114.7\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24});
- [0738] 2) 1일에 평가될 때, 약 $3.1\text{pg}/\text{ml}$ 내지 약 $4.8\text{pg}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도 ($C_{\text{avg}[0-24]}$);
- [0739] 3) 14일에 평가될 때, 약 $69.7\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 내지 약 $108.9\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24}); 및
- [0740] 4) 14일에 평가될 때, 약 $2.8\text{pg}/\text{ml}$ 내지 약 $4.6\text{pg}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도 ($C_{\text{avg}[0-24]}$)로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공하는, 방법.
- [0741] 13. 실시형태 12에 있어서, 질 좌제를 투여하는 것은, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1일에 평가될 때 약 $2.0\text{pg}/\text{ml}$ 내지 약 $3.3\text{pg}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도 (C_{max})를 제공하는, 방법.
- [0742] 14. 실시형태 12 또는 실시형태 13에 있어서, 질 좌제를 투여하는 것은, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 14일에 평가될 때 약 $1.0\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 내지 약 $1.7\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도 (C_{max})를 제공하는, 방법.
- [0743] 15. 실시형태 12 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 질 좌제를 투여하는 것은, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1일에 평가될 때 약 $9.5\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 내지 약 $15.1\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공하는, 방법.
- [0744] 16. 실시형태 12 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 질 좌제를 투여하는 것은, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 14일에 평가될 때 약 $5.7\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 내지 약 $9.1\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공하는, 방법.
- [0745] 17. 실시형태 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 질 좌제는 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는, 방법.
- [0746] 19. 실시형태 17에 있어서, 질 좌제를 투여하는 것은, 환자로부터의 혈장 샘플에서,
- [0747] 1) 1일에 평가될 때, 약 $110.3\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 내지 약 $172.6\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24});
- [0748] 2) 1일에 평가될 때, 약 $4.6\text{pg}/\text{ml}$ 내지 약 $7.8\text{pg}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도 ($C_{\text{avg}[0-24]}$);
- [0749] 3) 14일에 평가될 때, 약 $87.9\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 내지 약 $137.4\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24}); 및
- [0750] 4) 14일에 평가될 때, 약 $3.6\text{pg}/\text{ml}$ 내지 약 $5.8\text{pg}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도 ($C_{\text{avg}[0-24]}$)로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공하는, 방법.
- [0751] 18. 실시형태 17에 있어서, 질 좌제를 투여하는 것은, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1일에 평가될 때 약 $4.7\text{pg}/\text{ml}$ 내지 약 $7.6\text{pg}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도 (C_{max})를 제공하는, 방법.

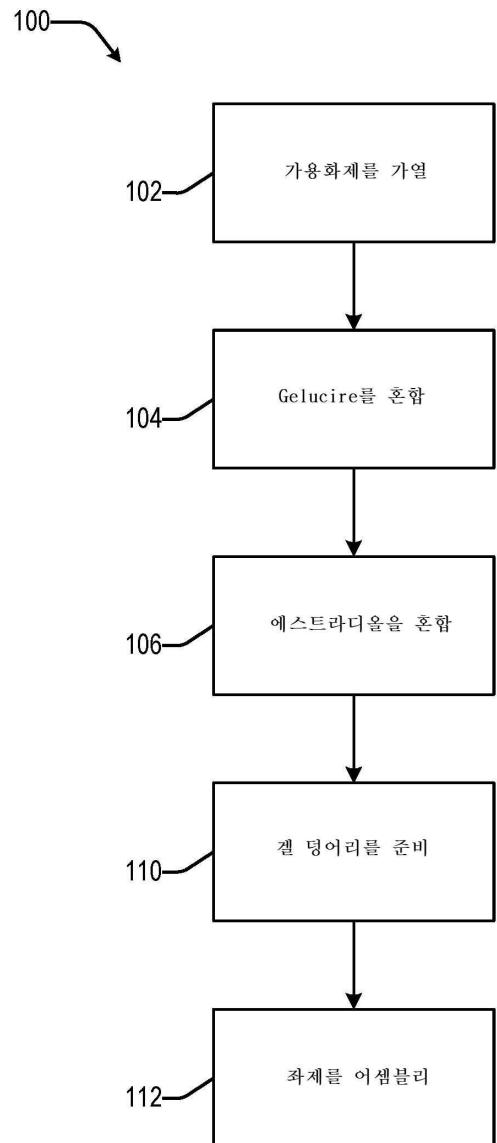
- [0752] 19. 실시형태 17 또는 실시형태 18에 있어서, 질 좌제를 투여하는 것은, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 14일에 평가될 때 약 $2.3\text{pg}/\text{ml}$ 내지 약 $3.8\text{pg}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{\max})를 제공하는, 방법.
- [0753] 20. 실시형태 17 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 질 좌제를 투여하는 것은, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1일에 평가될 때 약 $17.5\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 내지 약 $27.4\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공하는, 방법.
- [0754] 21. 실시형태 17 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 질 좌제를 투여하는 것은, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 14일에 평가될 때 약 $10.9\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 내지 약 $17.2\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공하는, 방법.
- [0755] 22. 실시형태 17 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 질 좌제를 투여하는 것은, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1일에 평가될 때 약 $0.6\text{pg}/\text{ml}$ 내지 약 $1.1\text{pg}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{avg})를 제공하는, 방법.
- [0756] 23. 실시형태 17 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 질 좌제를 투여하는 것은, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 14일에 평가될 때 약 $0.1\text{pg}/\text{ml}$ 내지 약 $0.3\text{pg}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{avg})를 제공하는, 방법.
- [0757] 24. 실시형태 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 질 좌제는 $25\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는, 방법.
- [0758] 27. 실시형태 24에 있어서, 질 좌제를 투여하는 것은, 환자로부터의 혈장 샘플에서,
- [0759] 1) 1일에 평가될 때, 약 $173.5\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 내지 약 $271.3\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24});
- [0760] 2) 1일에 평가될 때, 약 $7.2\text{pg}/\text{ml}$ 내지 약 $11.4\text{pg}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도($C_{\text{avg}[0-24]}$);
- [0761] 3) 14일에 평가될 때, 약 $137.5\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 내지 약 $215.1\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 비조정된 곡선 하 산술 평균 면적 (AUC_{0-24}); 및
- [0762] 4) 14일에 평가될 때, 약 $5.7\text{pg}/\text{ml}$ 내지 약 $9.0\text{pg}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 산술 평균 피크 혈장 농도($C_{\text{avg}[0-24]}$)로부터 선택된 하나 이상의 매개변수를 제공하는, 방법.
- [0763] 25. 실시형태 24에 있어서, 질 좌제를 투여하는 것은, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1일에 평가될 때 약 $20.9\text{pg}/\text{ml}$ 내지 약 $32.8\text{pg}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{\max})를 제공하는, 방법.
- [0764] 26. 실시형태 24 또는 실시형태 25에 있어서, 질 좌제를 투여하는 것은, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 14일에 평가될 때 약 $9.5\text{pg}/\text{ml}$ 내지 약 $15.1\text{pg}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{\max})를 제공하는, 방법.
- [0765] 27. 실시형태 24 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 질 좌제를 투여하는 것은, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1일에 평가될 때 약 $104.3\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 내지 약 $163.1\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공하는, 방법.
- [0766] 28. 실시형태 24 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 질 좌제를 투여하는 것은, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 14일에 평가될 때 약 $67.6\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 내지 약 $105.8\text{pg}*\text{hr}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 곡선 하 기하 평균 면적 (AUC_{0-24})를 제공하는, 방법.
- [0767] 29. 실시형태 24 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 질 좌제를 투여하는 것은, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 1일에 평가될 때 약 $4.3\text{pg}/\text{ml}$ 내지 약 $6.8\text{pg}/\text{ml}$ 의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{avg})를 제공하는, 방법.

- [0768] 30. 실시형태 24 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 질 좌제를 투여하는 것은, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 14일에 평가될 때 약 2.7pg/ml 내지 약 4.4pg/ml의 범위의 에스트라디올의 보정된 기하 평균 피크 혈장 농도(C_{avg})를 제공하는, 방법.
- [0769] 31. 실시형태 12 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 질 좌제를 투여하는 것은, 환자로부터의 혈장 샘플에서, 약 0.25시간 내지 약 2시간의 에스트라디올의 피크 혈장 농도에 대한 보정된 기하 평균 시간(T_{max})을 제공하는, 방법.
- [0770] 32. 실시형태 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 질 좌제는 가용화제 내에 친수성 겔 형성 생체접착제를 포함하지 않는, 방법.
- [0771] 33. 실시형태 1 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 에스트라디올은 질 좌제 내의 유일한 활성 호르몬인, 방법.
- [0772] 34. 실시형태 1 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 투여는 2주 동안 매일 및 이후 주마다 2회 수행되는, 방법.
- [0773] 35. 실시형태 1 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 질 좌제를 투여한 후 약 5분에 시작하고 질 좌제를 투여한 후 약 4시간에 끝나는 시간의 기간 동안 보행 중에 있는, 방법.
- [0774] 36. 여성 성 기능이상을 치료하는 방법으로서, 여성 성 기능이상의 치료를 요하는 여성 대상체에게 (a) 치료학적 유효량의 에스트라디올; 카프릴/카푸르 트라이글리세라이드; PEG-6 팔미토스테아레이트 및 에틸렌 글라이콜 팔미토스테아레이트를 포함하는 비이온성 계면활성제를 포함하는 액체 조성물; 및 (b) 연질 젤라틴 캡슐을 포함하는 질 좌제를 투여하는 단계를 포함하되, 질 좌제는 약 1마이크로그램 내지 약 25마이크로그램의 에스트라디올을 포함하고; 에스트라디올은 질 좌제 내의 유일한 활성 호르몬인, 방법.
- [0775] 37. 실시형태 36에 있어서, 질 좌제는 액체 조성물 내에 친수성 겔 형성 생체접착제를 포함하지 않는, 방법.
- [0776] 38. 실시형태 36에 있어서, 여성 성기능을 치료하는 것은 대상체의 성욕, 흥분, 윤활작용, 만족, 및/또는 오르가즘을 치료하는 것을 포함하는, 방법.
- [0777] 39. 실시형태 38에 있어서, 치료는 여성 성기능 지수를 이용하여 평가되는, 방법.
- [0778] 40. 실시형태 36에 있어서, 좌제는 2주 동안 매일 및 이후 주마다 2회 대상체에게 투여되는, 방법.
- [0779] 41. 실시형태 36에 있어서, 좌제는 약 4 μ g의 에스트라디올을 포함하는, 방법.
- [0780] 42. 실시형태 36에 있어서, 좌제는 약 10 μ g의 에스트라디올을 포함하는, 방법.
- [0781] 43. 실시형태 36에 있어서, 좌제는 약 25 μ g의 에스트라디올을 포함하는, 방법.
- [0782] 44. 질 건조증을 치료하는 방법으로서, 질 건조증의 치료를 요하는 여성 대상체에게 (a) 치료학적 유효량의 에스트라디올; 카프릴/카푸르 트라이글리세라이드; PEG-6 팔미토스테아레이트 및 에틸렌 글라이콜 팔미토스테아레이트를 포함하는 비이온성 계면활성제를 포함하는 액체 조성물; 및 (b) 연질 젤라틴 캡슐을 포함하는 질 좌제를 투여하는 단계를 포함하되, 질 좌제는 약 1마이크로그램 내지 약 25마이크로그램의 에스트라디올을 포함하고; 에스트라디올은 질 좌제 내의 유일한 활성 호르몬인, 방법.
- [0783] 45. 실시형태 44에 있어서, 질 좌제는 액체 조성물 내에 친수성 겔 형성 생체접착제를 포함하지 않는, 방법.
- [0784] 46. 실시형태 44에 있어서, 좌제는 2주 동안 매일 및 이후 주마다 2회 대상체에게 투여되는, 방법.
- [0785] 47. 실시형태 44에 있어서, 좌제는 약 4 μ g의 에스트라디올을 포함하는, 방법.
- [0786] 48. 실시형태 44에 있어서, 좌제는 약 10 μ g의 에스트라디올을 포함하는, 방법.
- [0787] 49. 실시형태 44에 있어서, 좌제는 약 25 μ g의 에스트라디올을 포함하는, 방법.
- [0788] 50. 실시형태 44에 있어서, 치료는 2주 내에 질 건조증을 감소시키는, 방법.
- [0789] 51. 성교통을 치료하는 방법으로서, 성교통의 치료를 요하는 여성 대상체에게 (a) 치료학적 유효량의 에스트라디올; 카프릴/카푸르 트라이글리세라이드; PEG-6 팔미토스테아레이트 및 에틸렌 글라이콜 팔미토스테아레이트를 포함하는 비이온성 계면활성제를 포함하는 액체 조성물; 및 (b) 연질 젤라틴 캡슐을 포함하는 질 좌제를 투여하는 단계를 포함하되, 질 좌제는 약 1마이크로그램 내지 약 25마이크로그램의 에스트라디올을 포함하고; 에스트라디올은 질 좌제 내의 유일한 활성 호르몬인, 방법.

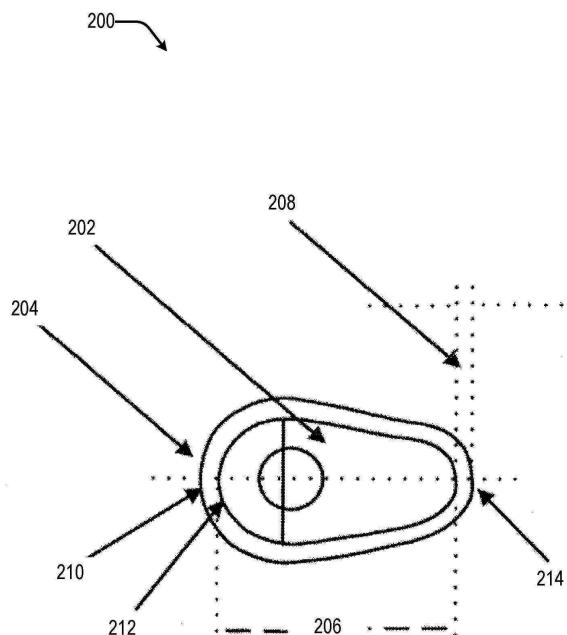
- [0790] 52. 실시형태 51에 있어서, 질 좌제는 액체 조성물 내에 친수성 겔 형성 생체접착제를 포함하지 않는, 방법.
- [0791] 53. 실시형태 51에 있어서, 좌제는 2주 동안 매일 및 이후 주마다 2회 대상체에게 투여되는, 방법.
- [0792] 54. 실시형태 51에 있어서, 좌제는 약 $4\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는, 방법.
- [0793] 55. 실시형태 51에 있어서, 좌제는 약 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는, 방법.
- [0794] 56. 실시형태 51에 있어서, 좌제는 약 $25\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는, 방법.
- [0795] 57. 실시형태 51에 있어서, 치료는 2주 내에 성교통을 감소시키는, 방법.
- [0796] 58. 질, 음순 또는 외음부를 재에스트로겐화하는 방법으로서, 질, 음순 또는 외음부의 재에스트로겐화를 요하는 여성 대상체에게 (a) 치료학적 유효량의 에스트라디올; 카프릴/카푸르 트라이글리세라이드; PEG-6 팔미토스테아레이트 및 에틸렌 글라이콜 팔미토스테아레이트를 포함하는 비이온성 계면활성제를 포함하는 액체 조성물; 및 (b) 연질 젤라틴 캡슐을 포함하는 질 좌제를 투여하는 단계를 포함하되, 질 좌제는 약 1마이크로그램 내지 약 25마이크로그램의 에스트라디올을 포함하고; 에스트라디올은 질 좌제 내의 유일한 활성 호르몬인, 방법.
- [0797] 59. 실시형태 58에 있어서, 좌제는 2주 동안 매일 및 이후 주마다 2회 대상체에게 투여되는, 방법.
- [0798] 60. 실시형태 58에 있어서, 좌제는 약 $4\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는, 방법.
- [0799] 61. 실시형태 58에 있어서, 좌제는 약 $10\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는, 방법.
- [0800] 62. 실시형태 58에 있어서, 좌제는 약 $25\mu\text{g}$ 의 에스트라디올을 포함하는, 방법.
- [0801] 63. 실시형태 58에 있어서, 질 좌제는 액체 조성물 내에 친수성 겔 형성 생체접착제를 포함하지 않는, 방법.
- [0802] 약제학적 조성물 및 방법이 현실성 있고 바람직한 실시형태인 것으로 현재 생각되는 것의 면에서 기재되어 있지만, 본 개시내용이 개시된 실시형태로 제한될 필요가 없는 것으로 이해되어야 한다. 이것은, 청구항의 정신 및 범위 내에 포함되는 다양한 변형 및 유사한 배열을 다루는 것으로 의도되고, 청구항의 범위는 모든 이러한 변형 및 유사한 실시형태를 포함하도록 가장 넓은 해석에 따라야 한다. 본 개시내용은 하기 청구항의 임의의 및 모든 실시형태를 포함한다.

도면

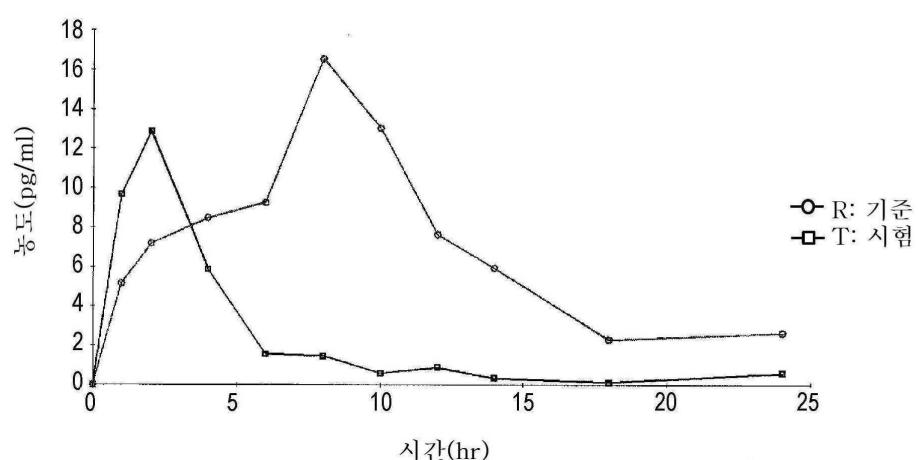
도면1



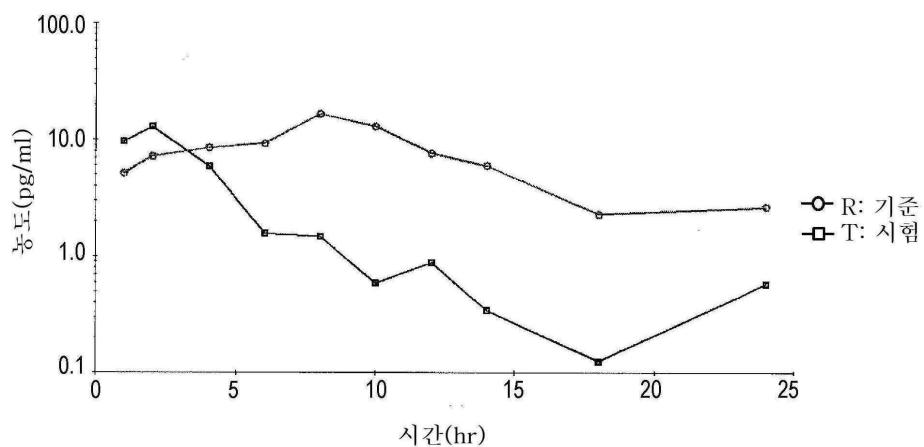
도면2



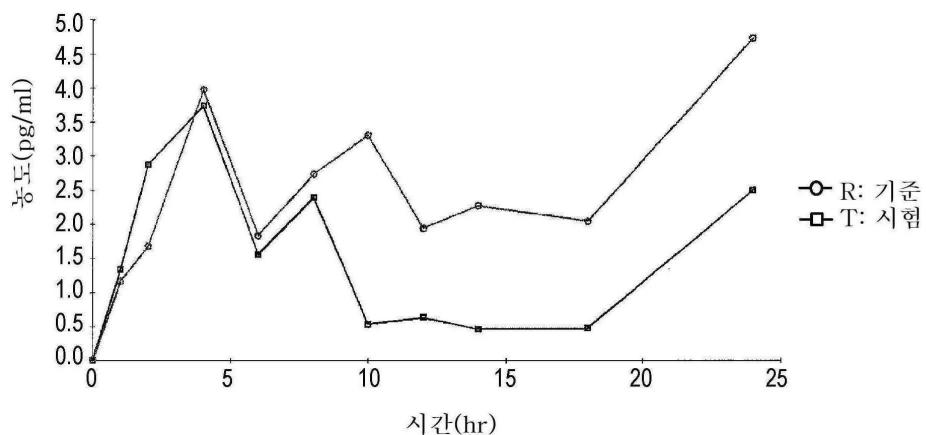
도면3



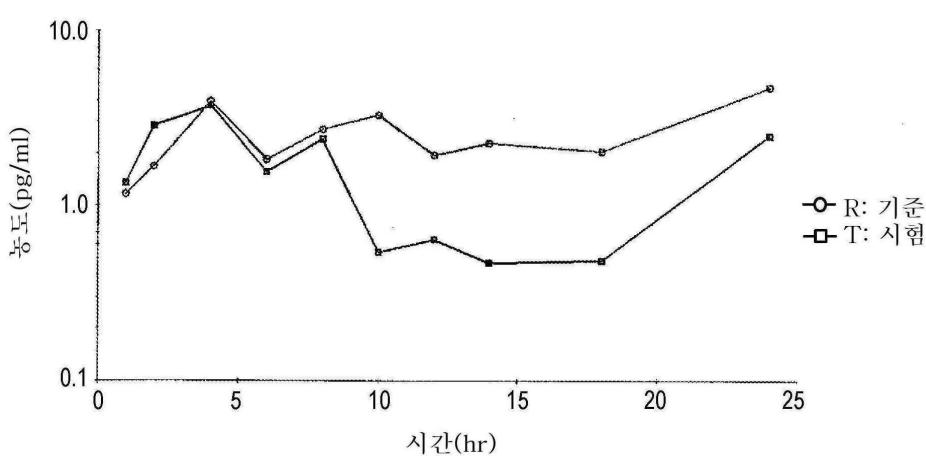
도면4



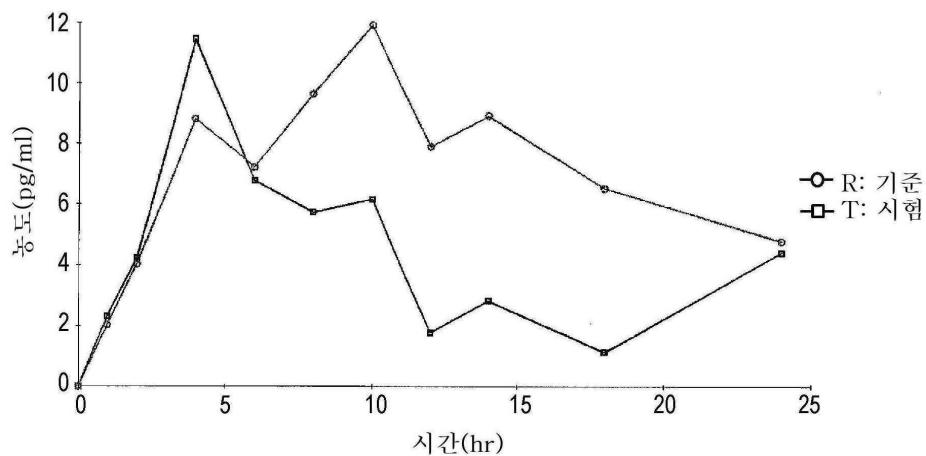
도면5



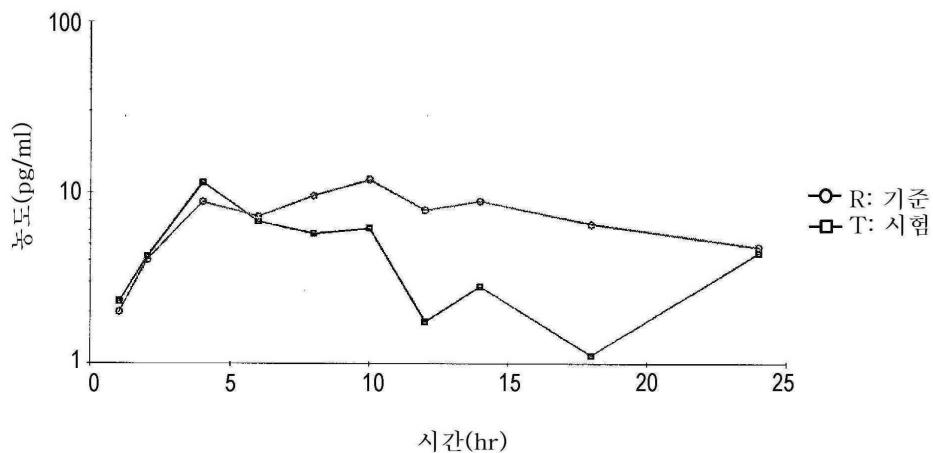
도면6



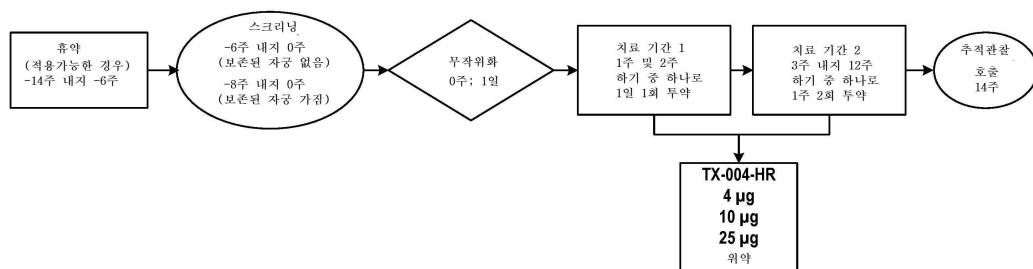
도면7



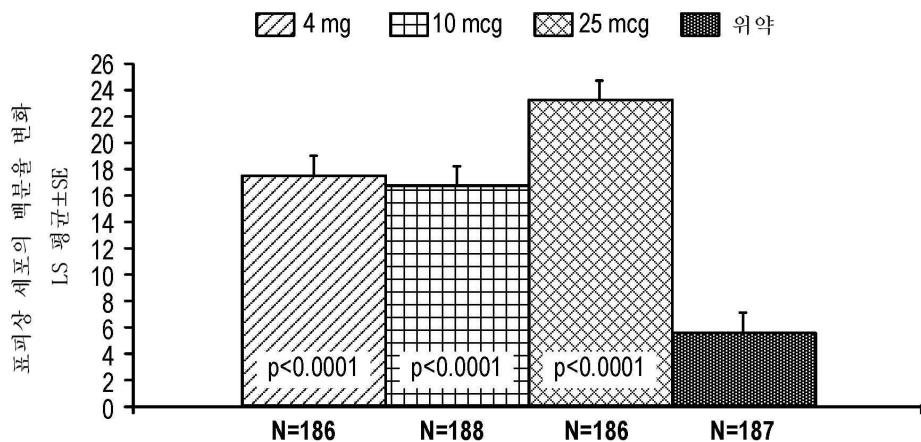
도면8



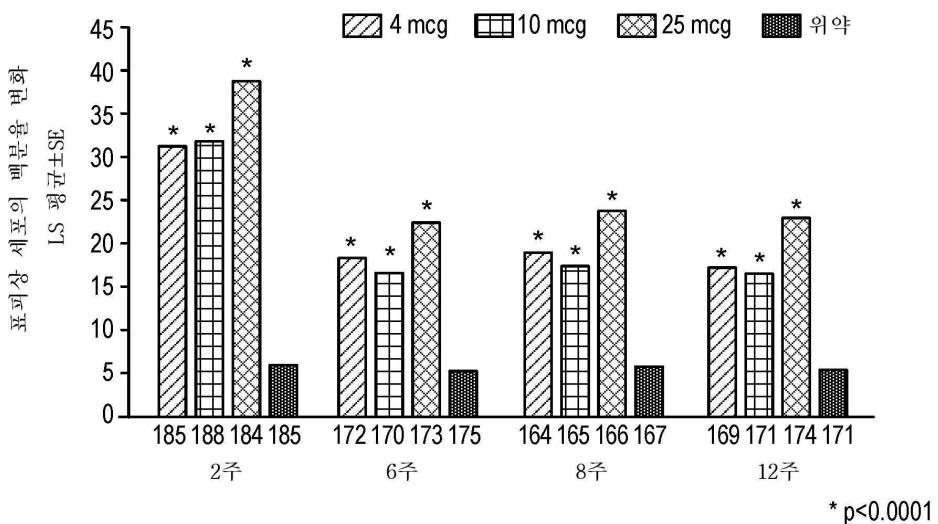
도면9



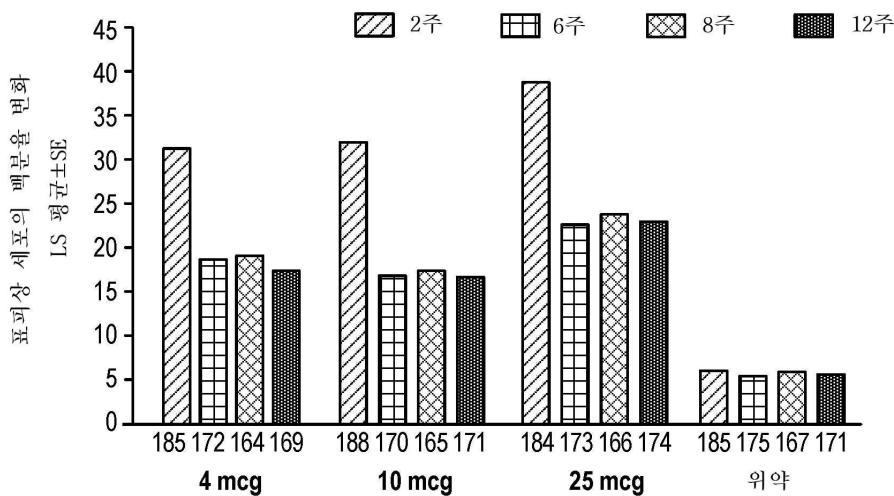
도면10



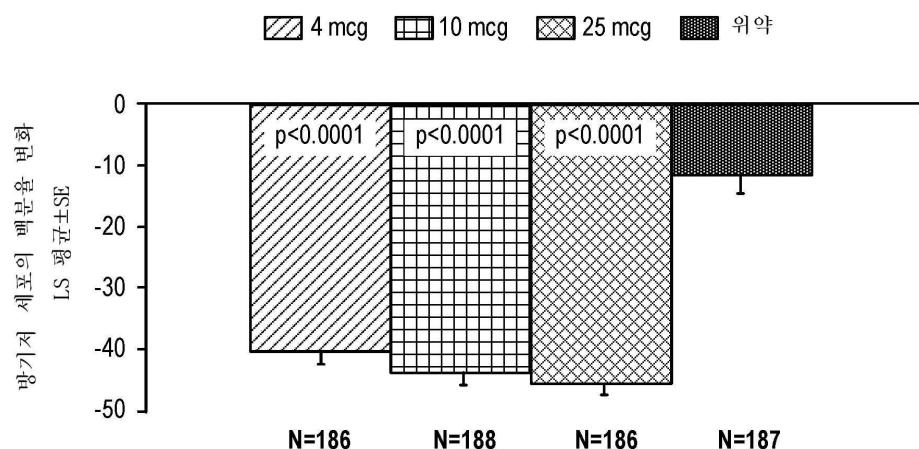
도면11



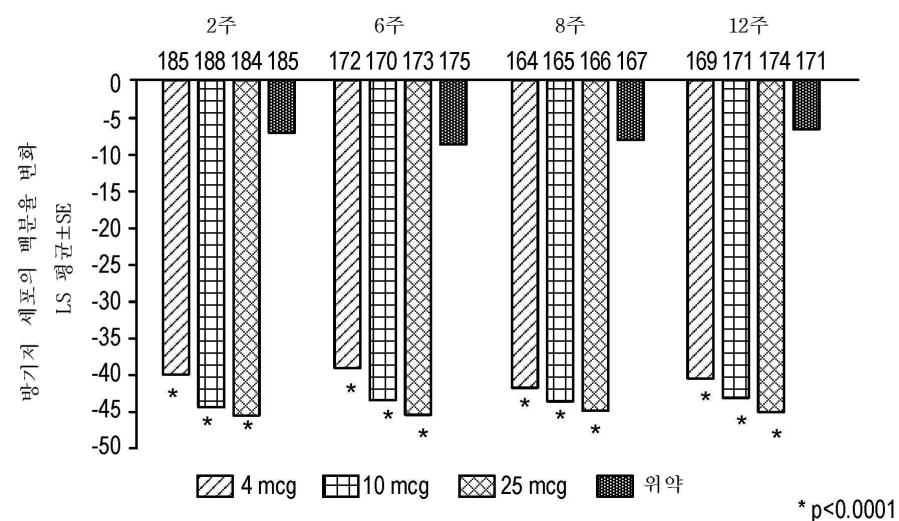
도면12



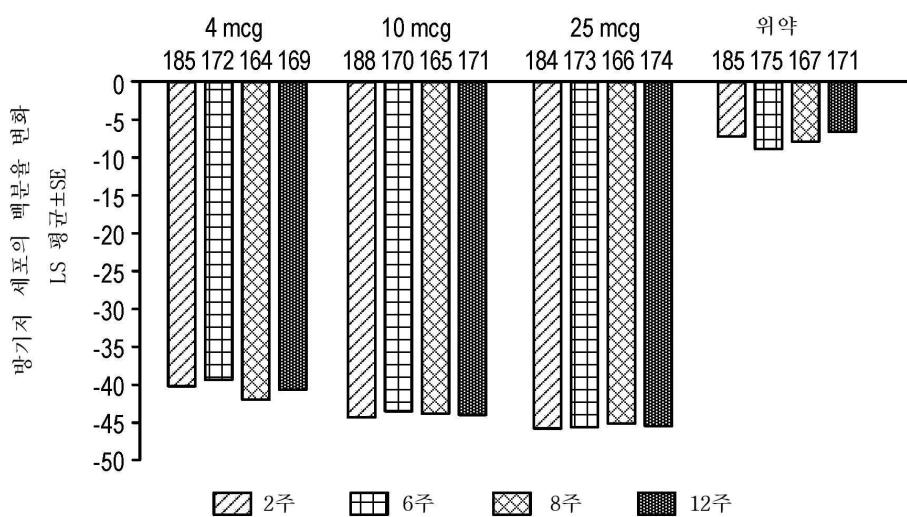
도면13



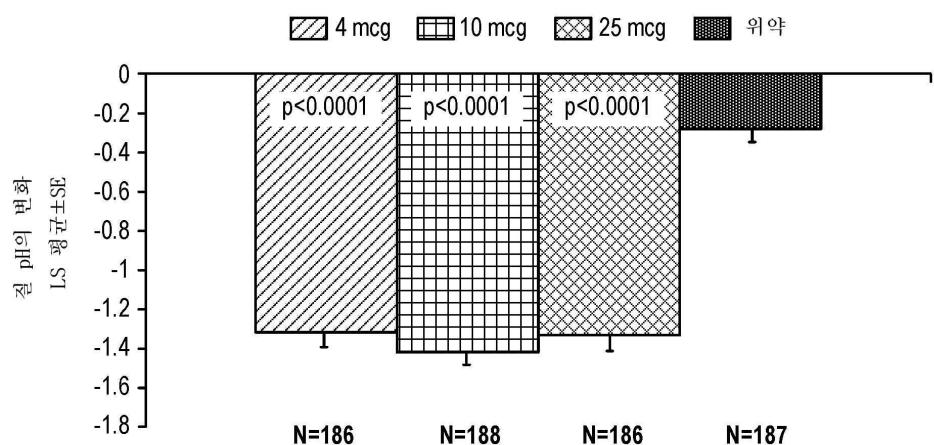
도면14



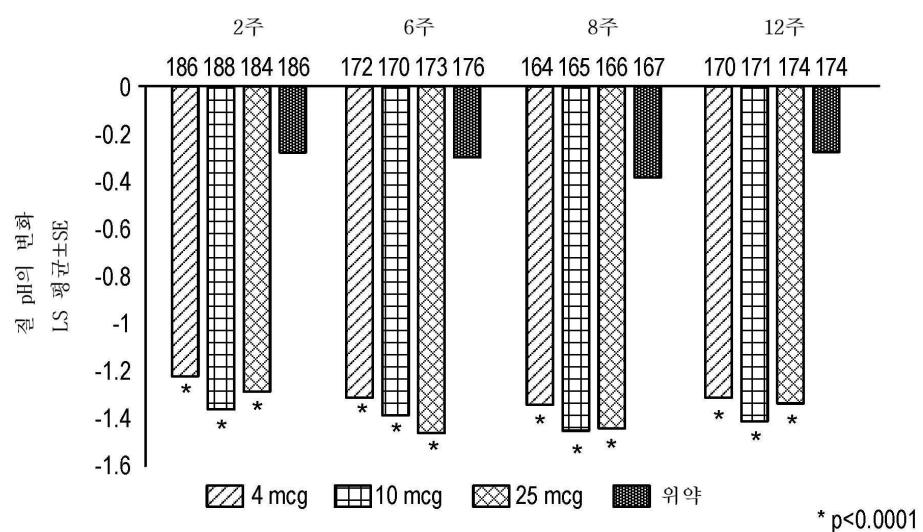
도면15



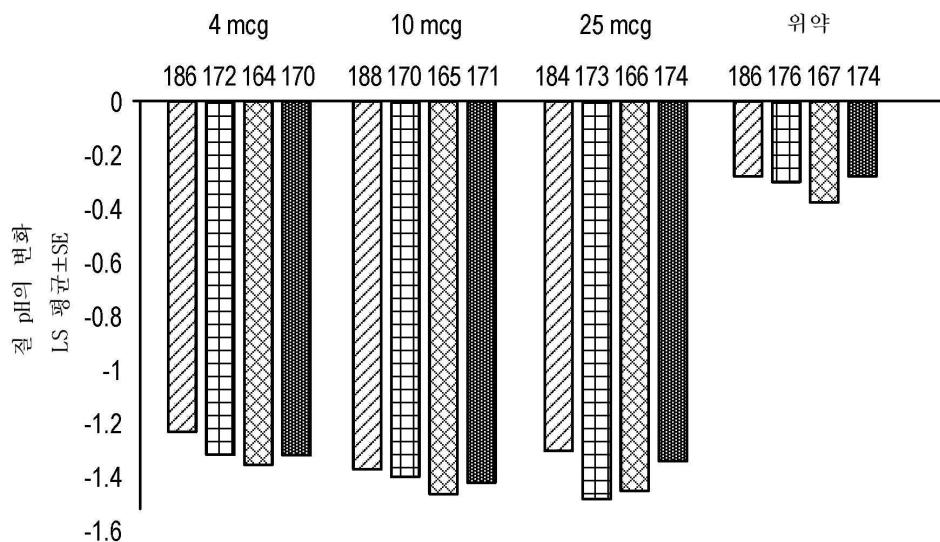
도면16



도면17

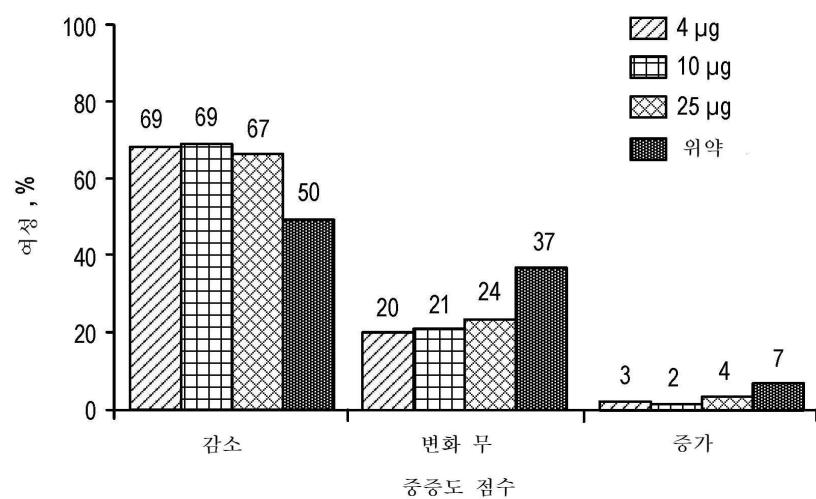


도면18



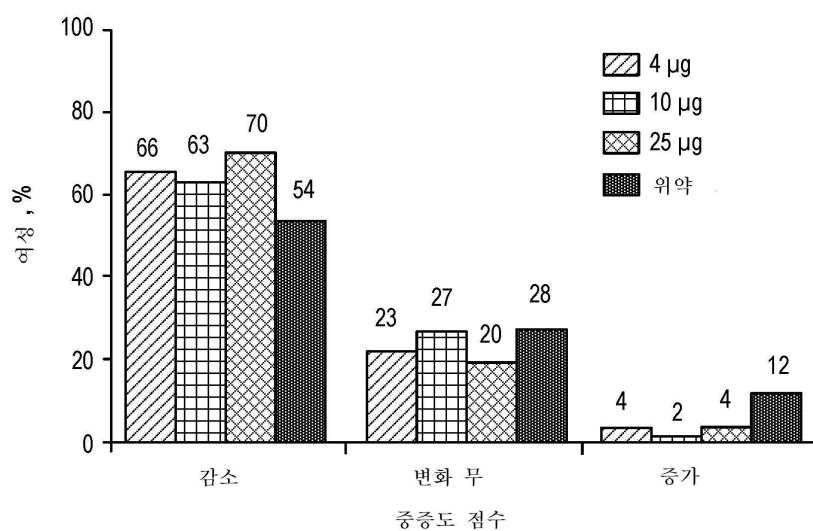
도면19a

질 색상

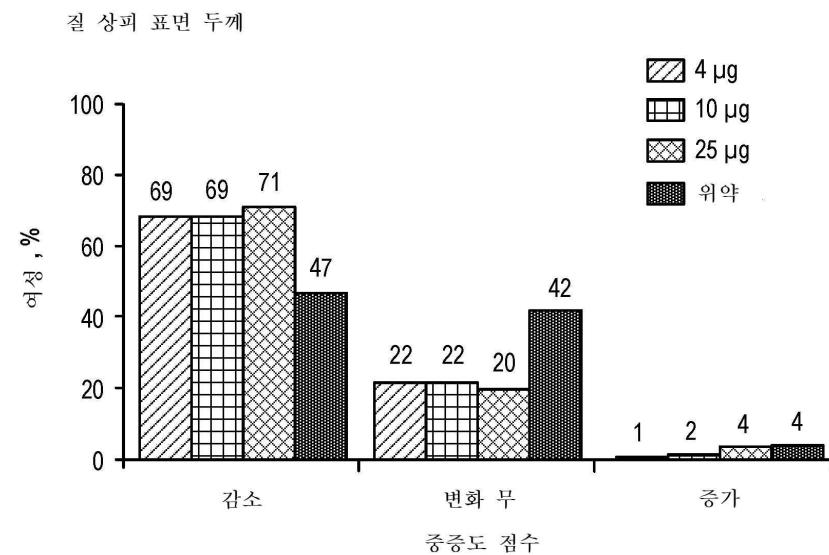


도면19b

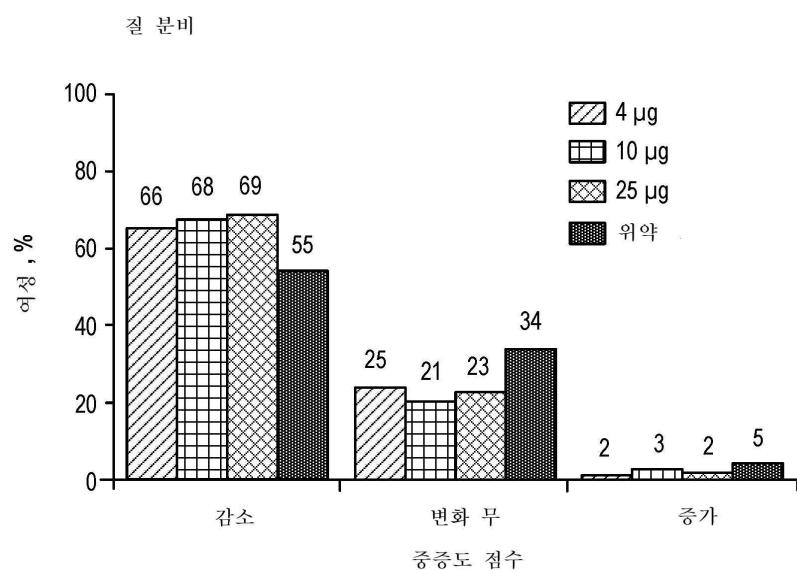
질 상피 통합성



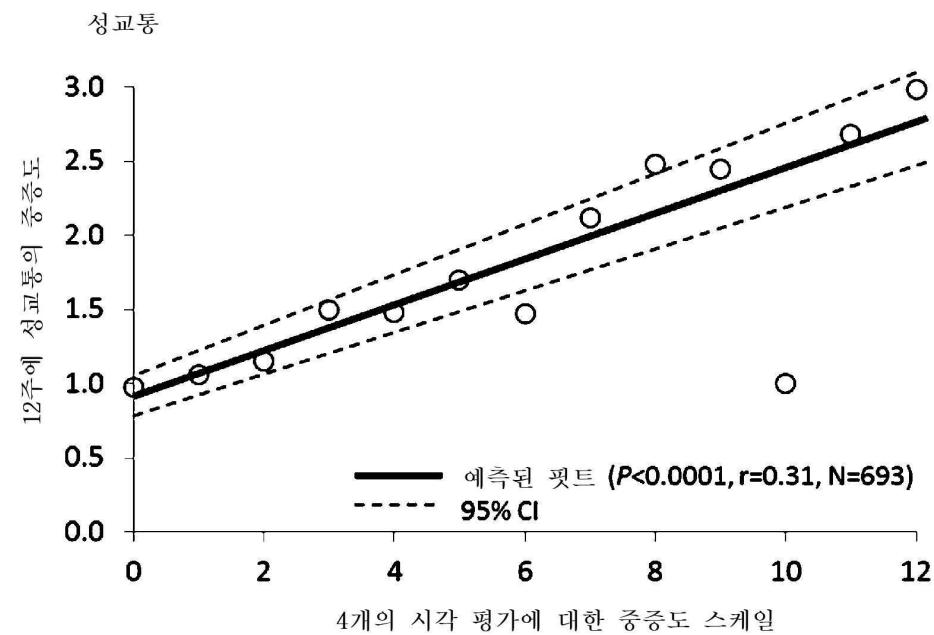
도면19c



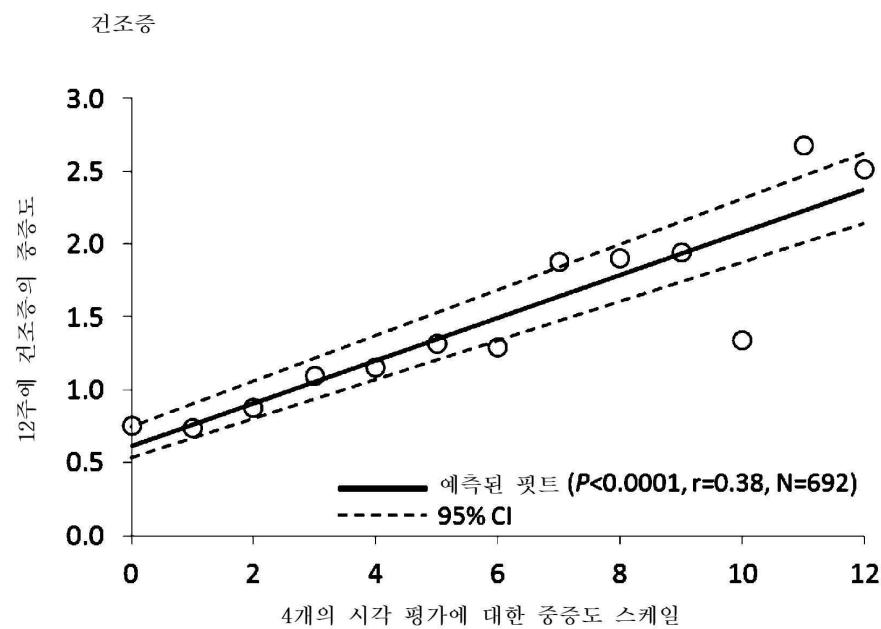
도면19d



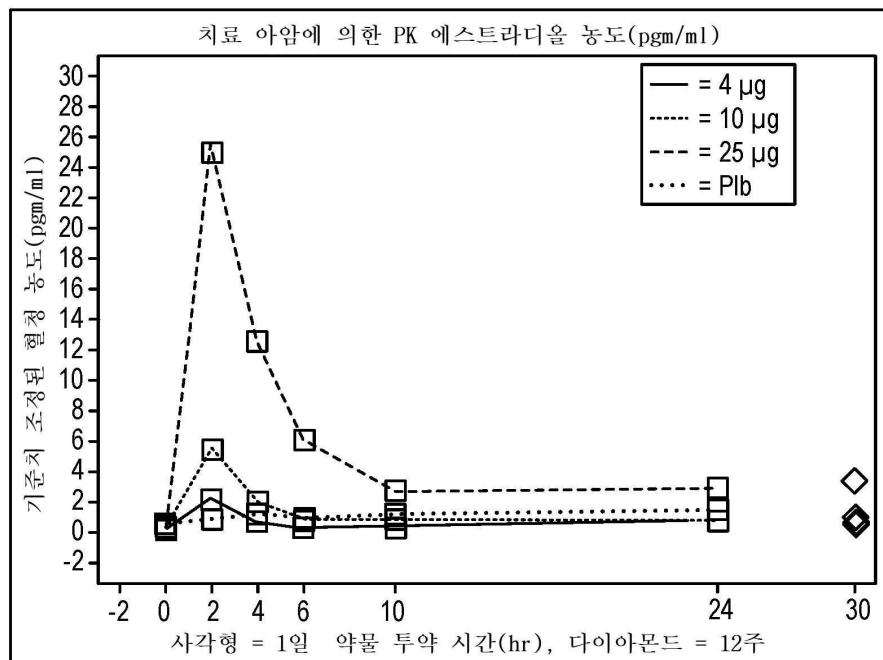
도면20a



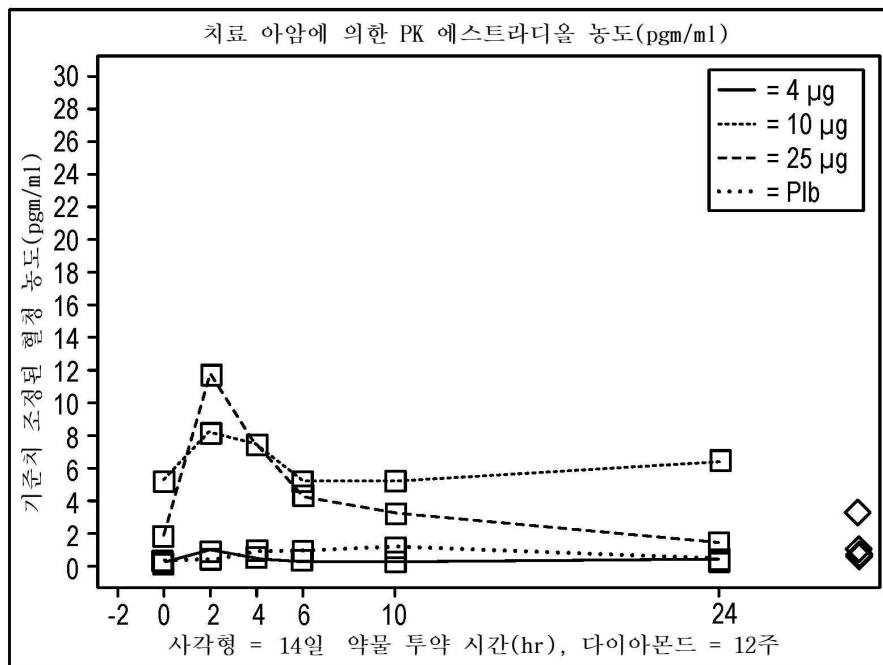
도면20b



도면21

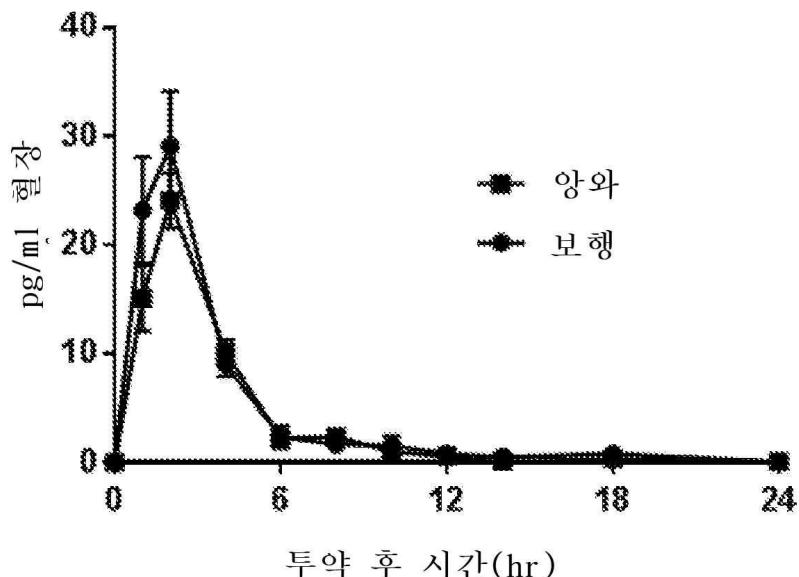


도면22

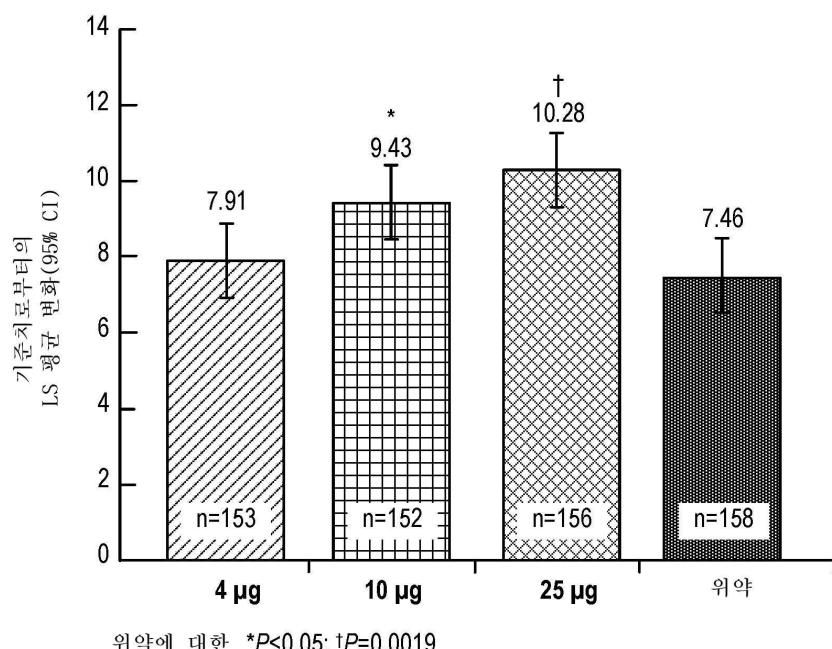


도면23

에스트라디올 혈장 수치

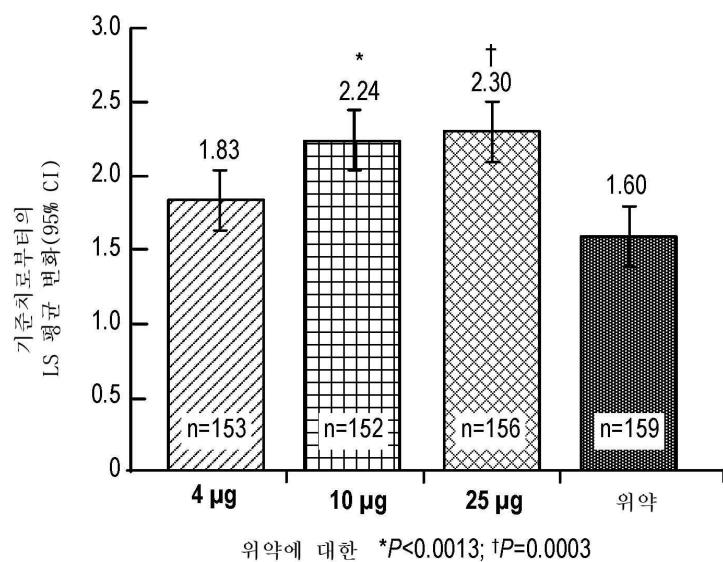


도면24

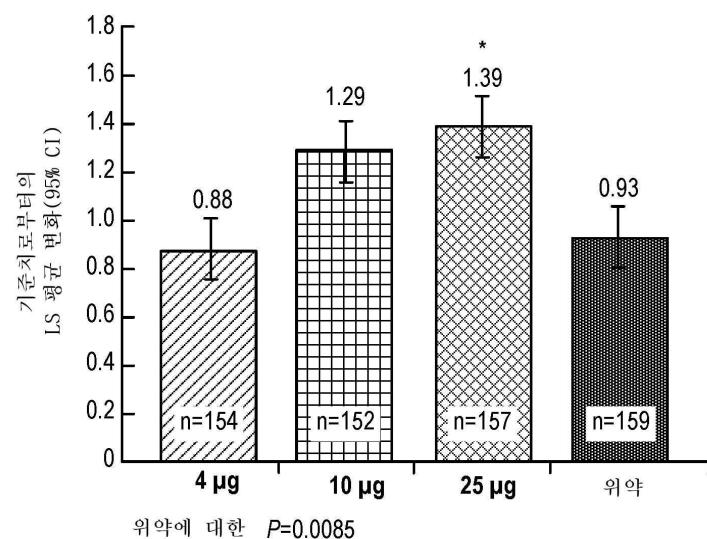


위약에 대한 *P<0.05; †P=0.0019

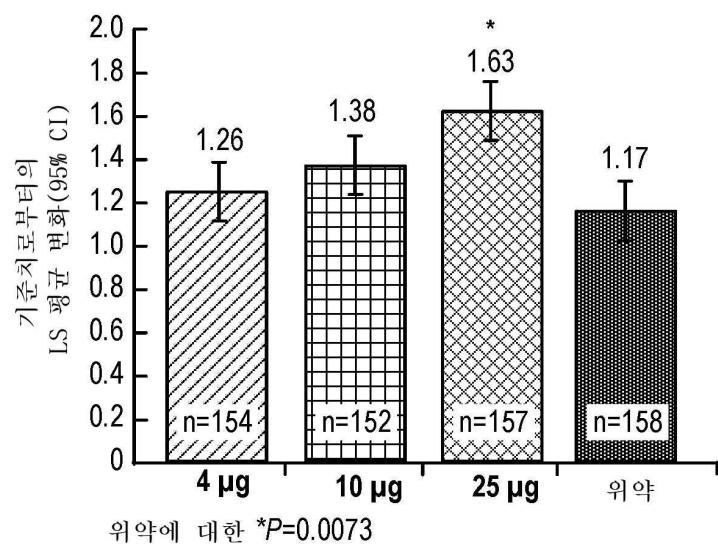
도면25a



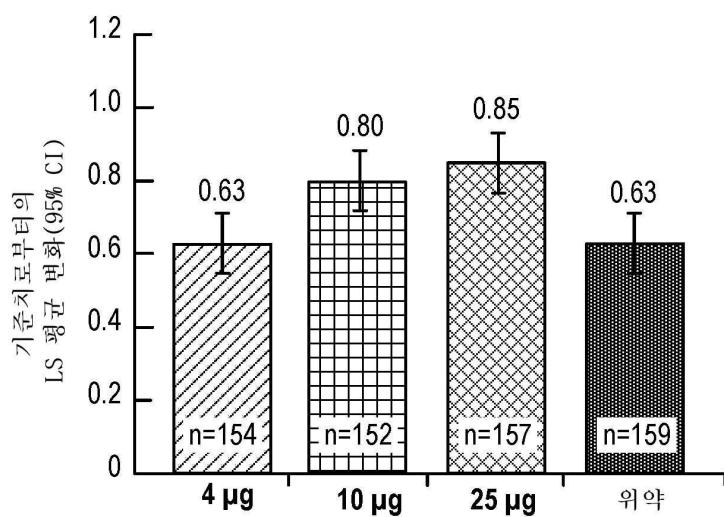
도면25b



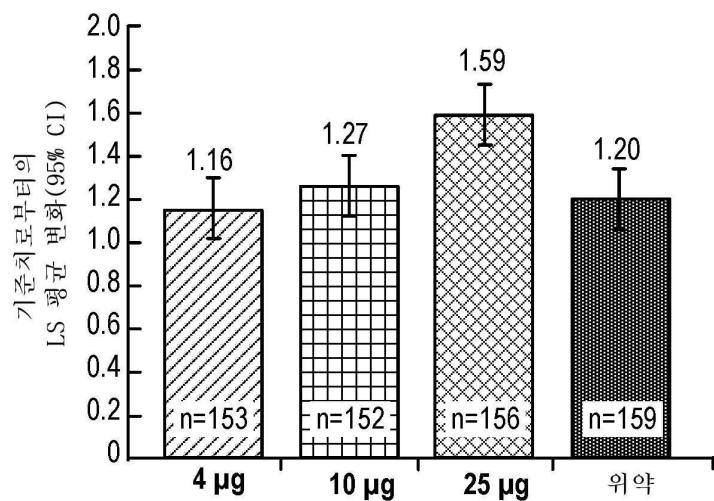
도면25c



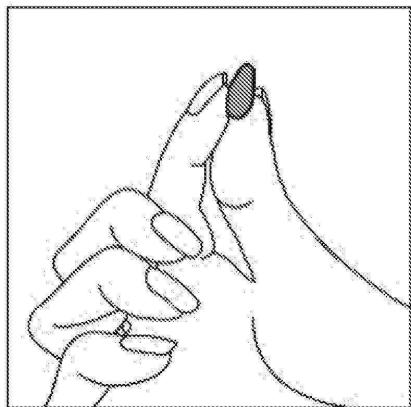
도면25d



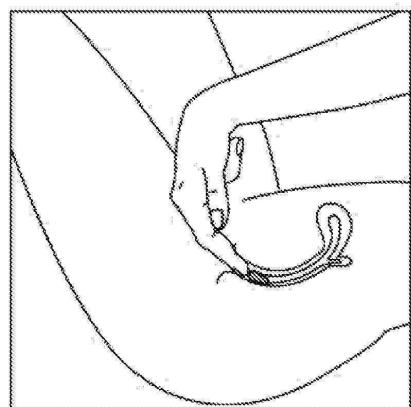
도면25e



도면26a



도면26b



도면26c

