

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4293293号
(P4293293)

(45) 発行日 平成21年7月8日(2009.7.8)

(24) 登録日 平成21年4月17日(2009.4.17)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/57 (2006.01) A 6 1 K 31/57
A 6 1 K 9/06 (2006.01) A 6 1 K 9/06
A 6 1 K 31/565 (2006.01) A 6 1 K 31/565
A 6 1 K 47/08 (2006.01) A 6 1 K 47/08
A 6 1 K 47/10 (2006.01) A 6 1 K 47/10

請求項の数 13 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-185695
(22) 出願日 平成9年6月5日(1997.6.5)
(65) 公開番号 特開平10-72351
(43) 公開日 平成10年3月17日(1998.3.17)
審査請求日 平成16年6月4日(2004.6.4)
(31) 優先権主張番号 M196 A001152
(32) 優先日 平成8年6月6日(1996.6.6)
(33) 優先権主張国 イタリア(IT)

(73) 特許権者 597098567
パーマテク エヌ ヴイ
オランダ国 アンチレス キュラカオ デ
レイテルカデ 62 番地
(74) 代理人 100091096
弁理士 平木 祐輔
(74) 代理人 100118773
弁理士 藤田 節
(74) 代理人 100111741
弁理士 田中 夏夫
(72) 発明者 ダリオ カルララ
アルゼンチン国 ブエノスアイレス ハリ
ンガム 1686 ヴェルデイ 2475
番地

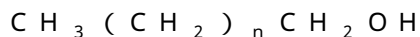
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エストローゲン、プロゲステロンあるいはそれら混合物の新規なる経皮投与用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

エストローゲン類、プロゲステロン類あるいはそれら両者の混合物を有効成分として含み、前記有効成分の透過性増強剤として一般式



式中nは8 - 16、で表される、またはオレイルアルコールである脂肪族アルコールと、ジエチレングリコールのモノメチル - またはモノエチルエーテルであるジエチレングリコールモノアルキルエーテルの組み合わせ物を、ベヒクルあるいはキャリアーとして炭素原子数2 - 4のアルカノール、グリコールおよび水の混合物を、ゲル化剤としてアクリル酸のポリマーあるいはコポリマーを、また増粘ならびに中和剤として第3アミンを含有するゲル状の経皮投与用組成物。

【請求項2】

有効成分が17 - - エストラジオール、ノルエチンドロンあるいはそれらの混合物である請求項1記載の組成物。

【請求項3】

有効成分が17 - - エストラジオール、ノルエチンドロンアセテートあるいはそれらの混合物である請求項1記載の組成物。

【請求項4】

脂肪族アルコールがラウリルアルコールで、ジエチレングリコールモノアルキルエーテルがジエチレングリコールのモノメチル - あるいはモノエチルエーテルで、炭素原子数2

- 4 のアルカノールがエタノールで、グリコールがプロピレングリコールで、第 3 アミンがトリエタノールアミンである請求項 1 あるいは 2 記載の組成物。

【請求項 5】

0.02 ~ 0.09 % (w/w) の 17-β-エストラジオール、0.30 ~ 1.50 % (w/w) のノルエチンドロンアセテート、0.4 ~ 6.0 % (w/w) のラウリルアルコール、1 ~ 15 % (w/w) のジエチレングリコールモノエチルエーテル、20 ~ 65 % (w/w) のエタノール、1 ~ 12 % (w/w) のプロピレングリコール、20 ~ 65 % (w/w) の水、0.5 ~ 4 % (w/w) のアクリル酸のポリマーあるいはコポリマー、0.05 ~ 1 % (w/w) のトリエタノールアミンを含む請求項 1 記載の組成物。

【請求項 6】

0.06 % (w/w) の 17-β-エストラジオール、1.20 % (w/w) のノルエチンドロンアセテート、2.00 % (w/w) のラウリルアルコール、5.00 % (w/w) のジエチレングリコールモノエチルエーテル、44.49 % (w/w) のエタノール、6.0 % (w/w) のプロピレングリコール、39.45 % (w/w) の水、1.20 % (w/w) のアクリル酸のポリマーあるいはコポリマー、0.40 % (w/w) のトリエタノールアミン及び 0.20 % (w/w) のフレーバー剤を含む請求項 1 記載の組成物。

【請求項 7】

アクリル酸のポリマーあるいはコポリマーとしてカーボマーが用いられる請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

透過性増強剤がさらに全組成物の 1 % (w/w) のラウリン酸を含む請求項 1 記載の組成物。

【請求項 9】

有効成分として 17-β-エストラジオールとノルエチンドロンアセテートを 1 : 20 の重量比で含む請求項 1 記載の組成物。

【請求項 10】

透過性増強剤が全組成物の 1 % (w/w) の n-デカノールを含む請求項 1 記載の組成物。

【請求項 11】

透過性増強剤が全組成物の 1 % (w/w) のオレイルアルコールを含む請求項 1 記載の組成物。

【請求項 12】

有効成分として 17-β-エストラジオールとノルエチンドロンを 1 : 8 の重量比で含む請求項 1 記載の組成物。

【請求項 13】

有効成分として 17-β-エストラジオールとメドロキシプロゲステロンアセテートを 1 : 5 の重量比で含む請求項 1 記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【技術分野】

本発明はエストロゲン類、プロゲステン類あるいはそれら混合物の新規なる経皮投与用組成物に関する。本発明は経皮ルートでホルモン交換治療 (HRT) に有用な、化粧性が優れ刺激力の少ない医療組成物を開示する。この組成物は上皮の最外層のバリアー性を最小限のものとし持続的な透過性をあたえる規定量の各種化学物質を含み、17-β-エストラジオールおよびノルエチンドロンアセテートを治療的に有効な組織濃度を保証する透過率で与える。上記化学物質はエタノール、プロピレングリコールおよび水からなる三元ベヒクル組成中の脂肪族アルコール例えばラウリルアルコール、n-デカノール、オレイルアルコール等およびジエチレングリコールモノエチルエーテルである。

【0002】

10

20

30

40

50

【従来技術】

ステロイド剤の経皮的投与および透過性増強剤の利用に係る特許並びに文献類は多々あるが、本願に記載の如き半固体投与剤形での増強剤およびベヒクル組成物にかんする文献およびエストロゲン、プロゲステンあるいはそれらの混合物の経皮的投与にかかる組成物を使用することに関する文献は知らない。

【0003】

本発明はステロイドホルモン単独あるいはそれらの混合物の経皮的投与の目的でベヒクル組成中に透過性増強剤を組み合わせた新規組成物に関する。この組成物はホルモン交換治療（HRT）においてエストラジオールやノルエチンドロンの如きステロイドホルモンの治療的有效濃度を提供する。

10

【0004】

卵巣が年齢により適正に機能しない、即ち更年期とか病気であるとか、卵巣摘出した場合には、内生のエストラジオールが欠乏し種々の症状例えばホットフラッシュ、疼痛、過度のヒポカルセミアとなり事実上骨粗しょう症となる。

【0005】

こういった症状を避けるあるいは軽減するひとつの可能性はホルモン交換治療法即ち患者に代替え量のエストロゲンを処方することである。

【0006】

臨床上有効であるために必要とされるエストラジオールの血中濃度は40～60 pg/mlであるとされている。この値は閉経前の婦人の初期の胞性相での生理学的血中濃度である。

20

【0007】

エストラジオール代替え治療目的での各種の治療法および各種剤型の治療剤例えば錠剤、注射、埋め込み剤、経皮的（パッチあるいはゲル）薬剤が提案されてきた。

【0008】

錠剤を使用する経口治療法が患者に喜ばれてきた。しかしエストラジオールは肝臓中で急速に代謝され不活性化されてエストロンとなる。従って臨床的に適当なエストラジオール血中濃度を保持するには大量のエストラジオールが必要であり、従って血中のエストロン濃度が生理学的値より高くなる。胃腸管からの吸収では肝臓への循環エストロゲンの供給が大となり、そこで大部分は不活性な共役物に代謝され、活性ホルモンの極一部だけが全身循環する。肝臓ではこの過剰供給によりタンパク質および脂質代謝が増大し、そのため非常な危険をおかすこととなる。こういった変化の例はレニン物質、性ホルモン拘束性グロブリンの肝合成が高まり、コレステロールおよびリポ蛋白質代謝に変化を及ぼすことがあげられる。

30

【0009】

急速通過代謝を避けつつ腸管外注射並びにインプラントあるいはペレットを使用することは患者に非常に不都合であるため一般的ではない。

【0010】

エストラジオール経皮投与はエストラジオールを角質層を介して一定割合で全身循環系に供給する皮膚投与法である。臨床研究により血漿への経皮的なエストラジオールの有用な効果が認められた。ゴナドトロピン、膣上皮の化膿、骨吸収の代謝パラメーター及び更年期症状（ホットフラッシュ、睡眠障害、泌尿生殖器不快並びに注意力散漫）はエストラジオールの経口並びに皮下注射投与の場合と同程度と認められるが、経口でのエストロゲンの肝臓代謝での望ましくない効果は回避される。（バルフォアー1990）

40

【0011】

医者は通常子宮切除していない閉経婦人に対しプロゲステン結合性エストロゲンを処方する。非対立性エストロゲンは子宮内膜を過度に刺激し、イレギュラーな膣出血、子宮内膜増殖および腫瘍を招来する。プロゲステン追加のみが子宮内膜を保護し、且つ各種症状並びに骨格に対するエストロゲンの有用な効果を保持し得る。文献によれば（ホワイトヘッド1990）子宮内膜のエストロゲン過度刺激に対抗するに要するノルエチンドロンの経

50

皮的用量は約 200 ~ 300 mcg / 日である。

【 0012 】

経皮ルートでのエストラジオールは連続的あるいは28日のサイクルで、即ち3週間の処置に続いて1週間の休み(月経中)のサイクルで投与せねばならない。子宮切除した婦人あるいはエストロゲン欠乏の症状が休み期間中に生じる婦人には連続投与が特に好適である。

【 0013 】

毎月連続10乃至15日の月経遅れのある患者には追加的プロゲチン処置がとられねばならない。エストロゲン処置がサイクル的であっても連続的であっても、毎回のプロゲスチン処置の末には呼び戻し出血が通常認められる。

10

【 0014 】

連続/併用治療(連続エストロゲンと連続プロゲスチン)は呼び戻し出血が生じない利点がある。これら薬剤の経皮的投与は従来投与ルートによる場合より幾つかの治療効果上の利点がある。しかしながらこの療法の主たる欠点は皮膚を介し移行せしめられる薬剤量が限られている点にある。皮膚は本来的に保護バリアーであるから皮膚を通じての大部分の化合物の移行速度は極めてスローである。パッチ面積が50 - 100平方cm以上のものは適用に難があるとされている。従ってゲル、クリーム、軟膏、液剤等の如き経皮的半固体状のものを適用するのは患者の便利さから問題がありまた適用面積を大にせねばならない点からも問題である。

【 0015 】

20

角質層のバリアー特性を克服し有効成分の経皮吸収を容易にするため、ニューヨーク、マーセル デツカー、ファーマシューティカル スキン ペネトレーション エンハンスメント、229 - 242頁に透過性増強剤として多くの化合物、例えばアゾーン、グリコール、ピロリドン、脂肪アルコール、そのエステル等が記載されている。

【 0016 】

EPA 0367431には局所的経皮用フォームレーションに通常使用されステロイド剤の皮膚からの供給速度を高める脂肪族アルコール例えばイソプロピルアルコール、イソブチルアルコール等が記載されている。

【 0017 】

EP 0573133にはゲストーテムと1種あるいは複数種のエストロゲンを含む経皮投与剤が記載されている。また皮膚透過性増強剤を添加することも記載されている。

30

【 0018 】

FR 2518879には更年期の治療目的でのエストラジオールに基づく薬剤がクレームされている。これはヒドロアルコール性ゲルで上記ベヒクルにエストラジオールが溶解されていて皮膚からエストラジオールを与えるものとされている。

【 0019 】

EPA 0279977にはプロゲステロンとエストラジオールエステルを単独あるいはポリマーマトリックスを利用し、透過性増強剤例えばシュークロス モノココエート、グリセロール モノオレエート、シュークロス モノラウレート、グリセロール モノラウレート等と組み合わせて投与する経皮的投与法が記載されている。

40

【 0020 】

USP 5023084にはポリアクリル、シリコン、その他適当なポリマー接着剤および透過性増強剤としてのデシルアルコールから作られたポリマー層を有する経皮的エストロゲン/プロゲスチン投与用がクレームされている。

【 0021 】

GB 2208147には経皮的吸収をたかめる薬剤としてのエタノールを含む、エストロゲンとプロゲスチンの投与用の制御膜を使用する経皮的リザーベイヤー型のものが記載されている。

【 0022 】

WO 90/11064にはエストロゲンならびにプロゲスチンあるいはそれら混合物の

50

ための皮膚透過性増強組成物が記載されている。この組成物にはジエチレングリコールモノエチルあるいはモノメチル エーテルとプロピレン グリコール モノラウレート、メチル ラウレート等が含まれる。

【0023】

上記特許ならびに文献のいずれも経皮的ルートでエストラジオールとノルエチンドロンアセテートを同時に投与するために設計された、半固体投与剤型での3元ベヒクル組成で、ジエチレン グリコール モノエチル エーテルと共にラウリルアルコールを利用することの研究は報じていない。

【0024】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的の一つは適当な浸透増強剤と組み合わせて、エストロゲンとプロゲステン双方を制御された速度で供給しうる経皮的薬剤フォーミュレーションを得るにある。これはきわめて重要である。というのは経皮的浸透性は主として、浸透物の物理化学的性質及び浸透物と増強剤の相互作用双方により影響されることが良く知られているからである。

【0025】

従ってある特定増強剤は或るホルモンにきわめて好適であり、しかも他のホルモンの浸透性を増大しないものであるべきである。このことはニューヨーク、マーセル デッカー インコーポ発行、トランスデルマル テラピューティック システミック メディケーション(1989)の25-81頁に、チーエンによりデベロップメント コンセプト アンド プラクチス イン トランスデルマルテラピューティック システムズ なる章に、十分記載されており、そこでチーエンは浸透増加剤はそれぞれの化合物の浸透性を異なった程度において増大させると報じている。

【0026】

任意の活性剤あるいは薬剤に対して経皮的浸透増加効果を示す増強剤ないしは増強剤組み合わせは知られていない。例示として、表1

【表1】

10

20

表1
 拡散型増強剤による各種薬剤の皮膚浸透性の増大

薬剤	増強係数*			
	プロピルミリスレート	プロピルオレエート	アゾーン	デシルメチルスルフォキサイド
プロゲステロン	4.56	5.36	5.96	11.04
エストラジオール	9.33	14.62	20.17	12.59
ハイドロコルチゾン	4.57	5.01	61.3	25.23
インドメサチン	3.77	4.67	14.49	15.67

* 増強係数 =

増強剤使用での標準皮膚浸透速度

増強剤不使用の標準皮膚浸透速度

にチーエンの研究結果を表示しておく。

【0027】

また我々の立場を支持するべつの根拠がチーエンの報じた結果を分析することにより見いだされる。トランスデルマル テラビューティック システミック メディケーション中にチーエンは、プロゲステロンの皮膚浸透性の増強因子が飽和脂肪酸のアルキル鎖長によると報告している。彼はカプロン酸(C8)を用いて主要な増強効果を認めると報告しているが、同じくUSP 5145682にはエストラジオールに対する良好な増強剤はデカ

ノン酸 (C10) であると記載している。こういった結果からニューヨーク、マーセル
デッカー 1987 発行、トランスデルマル コントロールド システミック メディケー
ション 25 - 81 頁でのチーエンのものと同じ結論、即ちある特定活性薬剤に対する皮膚
浸透性増強剤の効力は種類、濃度及び組成物からどのように浸透増強剤が放出されるかの関
数であるとの結論に導かれる。

【0028】

ここに述べた従来技術の文献では、本願発明での如く少なくともステロイド化合物の場合
、汎用的な浸透性増強組成物はなく、皮膚からの適当な浸透率は各種化合物を種々の濃度
で試験して始めて得られるということである。従来技術は理論的アプローチには有用であ
るが、本発明の結果は各種化合物の広範な注意深い研究から得られたものである。

10

【課題を解決するための手段】

【0029】

驚くべきことに本発明手段によりステロイドホルモンの皮膚中への治療上有効な持久性あ
る制御された浸透速度を達成しうることが見いだされた。エストロゲンあるいは合成ロゲ
スチンあるいはそれら混合物の治療上有効な経皮的供給を化膿とする半固体剤型が請求さ
れている。

【0030】

本願記載のフォーミュレーションは非吸収条件下に高い浸透速度を与え得ることが驚くべ
きことに見いだされた。これに反し、エストロゲル (登録商標名) からの浸透速度は吸収
条件下でビトロで浸透試験が行われた時に高い値を示す。

20

【0031】

驚くべきことにノルエチンドロンアセテートの投与ではラウリルアルコールが最も好適な
増強剤であることが見いだされた。このように、フォーミュレーション中にラウリルアル
コールを同じ濃度比のノルエチンドロンアセレート/エストラジオールで用いた場合に高
度の浸透比ノルエチンドロンアセレート/エストラジオールが達成せられる。エストラジ
オールとノルエチンドロンアセテートを組み合わせた場合双方の薬剤間に浸透プロセスで
の干渉が生じることが見いだされた。

【0032】

驚くべきことにラウリルアルコールは初期の良好な浸透増強剤であり、ジエチレングリコ
ール モノエチル エーテルは後刻での良好な浸透増強剤であることが見いだされた。

30

【0033】

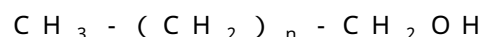
本発明の目的の一つはエストラジオール、ノルエチンドロンあるいはそれら混合物の如き
多くのステロイド化合物に対し適当な経皮的浸透増強効果を示すフォーミュレーションを
提供するにある。

【0034】

本発明の主たる目的はエストラジオール、ノルエチンドロンアセレートあるいはそれら混
合物に対し適当な且つ有効な経皮的浸透増強効果を示すゲルを提供するにある。

【0035】

従って本発明の目的の一つは一般式



40

式中 n は 8 ~ 16 の整数、好ましくは 8 ~ 12、最も好ましくは 10

で表される脂肪アルコールである第 1 成分と、ジエチレン グリコールのモノアルキルエ
ーテル、好ましくはジエチレン グリコール モノエチルエーテルあるいはジエチレン
グリコール モノメチルエーテル、最も好ましくはジエチレングリコール モノエチルエ
ーテルである第 2 成分を、炭素数 2 ~ 4 のアルカノール、好ましくはエタノールと、多価
アルコール、好ましくはプロピレングリコールと、水からなるベヒクルあるいはキャリヤ
ー組成物中に含む皮膚浸透性増強組成物を提供するにある。

【0036】

有効成分としてのエストラジオールおよびノルエチンドロンアセレート；浸透性増強剤と
してのラウリルアルコールとジエチレン グリコール モノエチル エーテルを、エタノ

50

ール、プロピレングリコールおよび水からなる三元ベヒクル組成物中に、ゲル形成剤としてアクリル酸のポリマーあるいはコポリマー、好ましくはカーボマー（登録商標名）を用いて加えてなる経皮投与フォーミュレーションは24時間を通じて両ホルモンの治療上有効な血中濃度を与えることが見いだされた。これは上記フォーミュレーションにつき閉経婦人ボランテアを対象とする研究で確認された。

【0036】

本発明でのかかる角質層効果のメカニズムは科学的知識をもって今日まで完全には解明されていないが、次の通りに考えられている。

脂肪アルコールは親油性のため主として角質層に分布され角質層脂質と相互作用する。

【0037】

ジエチレングリコール モノエチルエーテルは親水性ならびに親油性薬剤双方をその中に溶かし薬剤の皮膚への浸透を容易にする。

【0038】

エタノールの如き低級一価アルコールもまた角質層液流動性を増大するとかあるいは角質層から脂質を抽出する機能を有する。

【0039】

製薬業界で広く用いられているベヒクルのプロピレングリコールは薬剤の補助溶剤として作用し、フォーミュレーション中での有効薬剤の溶解性を増大し、角質層の細胞内セラチンを溶媒和し、かくして薬剤移動性を高める。

【0040】

水はフォーミュレーション中の親水性有効薬剤の溶解性を増大し、また皮膚水和以外にフォーミュレーションからの親油性有効薬剤の放出を促進するに役立つ。

【0041】

カーボマー（登録商標名）の如きアクリル酸のポリマーあるいはコポリマーはゲル形成剤として作用し、親油性有効薬剤ならびに浸透増強剤の放出を容易成らしめる。

【0042】

第3アミン例えばトリエタノールアミンはこのシステムを濃厚化し中和する作用がある。

【0043】

本発明は人間に対する経皮的適用のための新規組成物ならびにそれを用いて制御された量のエストラジオール及びノルエチンドロンアセテートを付与する方法に係る。この新規組成物はエストラジオール及びノルエチンドロンアセテート、あるいはその混合物を適当な浸透速度となるに最適のゲル状剤型で含み、患者の薬剤血中濃度が最適な臨床効果に必要なレベル内に保たれるものである。

【0044】

一日の治療有効用量は従来技術に鑑み17 - - エストラジオールに基づいてのエストロゲン約40 ~ 50 mcg / 日、およびノルエチンドロンアセテートに基づいてのプロゲステン約200 ~ 250 mcg / 日である。（パウアー1985およびホワイトヘッド1990）。

【0045】

驚くべきことにエストラジオールとノルエチンドロンアセテートを組み合わせた場合、浸透プロセスでの干渉が我々により見いだされた。この相殺作用はエストロゲンとプロゲステンの併用経皮的投与について記載した従来文献には紹介されていない。

【0046】

特定合成プロゲステンが浸透増強剤と共にあるいは浸透増強剤なしに、経皮的に有効に投与しうる、特にエストロゲン子宮内膜増殖を妨害するに有効量を与えうることは決して自明ではない。

【0047】

2種あるいはそれ以上の皮膚浸透増強性化合物を組み合わせると皮膚からの吸収が良くなるというような優れた効果がしばしば認められるが、浸透増強剤を組み合わせるとホルモンの制御された且つ持続的な皮膚からの吸収が24時間継続することは

10

20

30

40

50

本発明者により始めて見いだされた。

【0048】

文献には浸透増強剤を組み合わせると個々の化合物を単独で使用するより大なる効果が誘導され、シネルギステイック効果が達成せられると記載されている。

【0049】

ラウリルアルコールは初期に高度の増強力を発揮し、他方ジエチレングリコールモノエチルエーテルはホルモンの浸透速度を後期に増強することが見いだされた。さらに閉経婦人での試験研究であきらかにされた通り上記浸透増強剤の混合物では24時間を通じての適当な且つ持続性あるホルモン血中濃度が得られる。

【0050】

本発明の好ましい具体例において、エストラジオールとノルエチンドロンアセテートは前記のゲルトウヨ剤型に、薬学的活性成分がエストラジオールでは0.02~0.09% (w/w)、好ましくは0.04~0.07% (w/w)、最も好ましくは0.06% (w/w)になるよう、またノルエチンドロンアセテートでは0.30~1.50% (w/w)、好ましくは0.60~1.20% (w/w)、最も好ましくは1.20% (w/w)になるよう溶解せしめられる。

選択せられる脂肪アルコールのラウリルアルコールは0.40~6.00% (w/w)、好ましくは1.00~4.00% (w/w)、最も好ましくは2.00% (w/w)で、ジエチレングリコールモノエチルエーテルは1.00~15.00% (w/w)、好ましくは2.50~10.00% (w/w)、最も好ましくは5.00% (w/w)である。

【0051】

有効薬剤ならびにホルモン浸透速度を増大する化合物は炭素原子2~4のアルカノール、好ましくはエタノール、多価アルコール好ましくはプロピレングリコール及び水を組み合わせた3元ベヒクル組成物に溶解される。

【0052】

かくして最終フォーミュレーションはエストラジオール0.02~0.09% (w/w)、好ましくは0.04~0.07% (w/w)、最も好ましくは0.06% (w/w)；ノルエチンドロンアセテート0.30~1.50% (w/w)、好ましくは0.60~1.20% (w/w)、最も好ましくは1.20% (w/w)；ラウリルアルコール0.40~6.00% (w/w)、好ましくは1.00~4.00% (w/w)、最も好ましくは2.00% (w/w)；ジエチレングリコールモノエチルエーテル1.00~15.00% (w/w)、好ましくは2.50~10.00% (w/w)、最も好ましくは5.00% (w/w)；エタノール20.00~65.00% (w/w)、好ましくは30.00~55.00% (w/w)、最も好ましくは44.49% (w/w)；プロピレングリコール1.00~12.00% (w/w)、好ましくは3.00~9.00% (w/w)、最も好ましくは6.00% (w/w)及び水20.00~65.00% (w/w)、好ましくは30.00~55.00% (w/w)、最も好ましくは39.45% (w/w)を含む。最後にフォーミュレーションを完結するためのたの成分として添加されるものはカーボマーが0.50~4.00% (w/w)、好ましくは1.00~2.50% (w/w)、最も好ましくは1.20% (w/w)であり、トリエタノールアミンが0.05~1.00% (w/w)、好ましくは0.10~0.60% (w/w)、最も好ましくは0.40% (w/w)で、フレーバー剤が0.05~0.50% (w/w)、好ましくは0.10~0.30% (w/w)、最も好ましくは0.20% (w/w)である。

これらパーセンテージはゲル剤全重量に基づくものである。

【0053】

任意的にこのフォーミュレーションには酸化防止剤添加物として、全重量の0.2%までの量でエチレンジアミノテトラ酢酸(EDTA)を含有せしめうる。この%はゲル状組成物の全重量に基づく。

【0054】

【用語の定義】

10

20

30

40

50

「透過性増強」あるいは「浸透性増強」なる語は薬学的活性剤の皮膚透過性の増大、即ち薬剤が皮膚を通過して血流中にはいる割合の増大に関する。かかる増強剤を使用して、特に本発明の増強剤組成物を用いて得られる増強された浸透性は実施例に記載の如き拡散セル装置を使用し動物ならびに人間での皮膚を通過する薬剤の拡散速度を測定することにより観察されうる。

「有効な」あるいは「適当な」浸透増強剤なる語は皮膚浸透性の所望増大、また同様に所望の浸透の深さ、投薬速度、供給される薬剤量を与える浸透増強剤を意味する。

【0055】

「経皮的」供給なる語は皮膚を通じて（あるいはペルクタニアス）の投与および粘膜を通じての投与の双方を含み、薬剤を皮膚および粘膜組織を通じて血流中に通過させることを意図する。

10

【0056】

本願明細書において「キャリアー」あるいは「ベヒクル」なる語は経皮的薬剤投与に適したキャリアー物質を意味し、非毒性で組成物中の他の成分と相互反応しない当業者衆知の任意のかかる物質、例えば液体、ゲル、ヨウバイ、液体希釈剤、可溶化剤等を含む。好適なベヒクルの具体例は水、アルコール、多価アルコール、グリコール等である。

【0057】

本願明細書において「薬理的有効薬剤」あるいは「薬剤」なる語は所望の全身効果を生じる経皮的あるいは粘膜を通じて投与するに適した任意の化合物を意味する。薬理的有効薬剤の「治療の有効」な量なる語は毒性を示さず、所望治療効果を与えるに十分な量の薬剤量を意味する。

20

以下実施例により本発明を説明する。

【0058】

図3に示された装置を用いて実施された試験で用いられている「吸蔵条件」なる語は拡散のドナーチャンバー(2)がトッププレート(3)で閉じられ、外気と遮断されていることを意味する。これに反し「非吸蔵条件」なる語はトッププレートに試験さるべきフォーミュレーションと揮発性溶媒の蒸発を許す外気との自由な相互作用を許容する開孔があることを意味する。

【0059】

【実施例1】

30

このエストロゲン ホルモンは好ましくは天然エストロゲンの17- - エストラジオールである。他のエストロゲンステロイド ホルモンも17- - エストラジオールの一部あるいは全部を置換して使用可能である。例えばエステルは生理学的に併用可能であり経皮的に有効に吸収せられる。こういったエストラジオールエステルにはエストラジオール-3, 17-ジアセテート; エストラジオール-3-アセテート; ストラジオール-17-アセテート; エストラジオール-3, 17-ジパレレート; エストラジオール-3-パレレート; エストラジオール-17-パレレート; 3-モノ, 17-モノおよび3, 17-ジプロピオネート エステル、対応するサイピオネート、ヘプタノエート、ベンゾエート等のエステル; エチニル エストラジオールエストロンおよび他のエストロゲン ステロイドならびにその誘導体で経皮的に投与可能なものがあげられる。これらステロイドの組み合わせも利用可能である。

40

【0060】

プロゲスチンとしてはノルエチンドロンアセテートであることが好ましい。他のプロゲスチン例えばノルエチンドロン、ノルゲステメート、メドロキシプロゲステロン、プロゲステロン、プロゲステロンアセテート、ノルゲストレル、クロマジノン、ゲスタデン等も使用しうる。

ラウリルアルコール及びジエチレングリコール モノエチルエーテルが好ましい浸透性増強化合物である。ラウリルアルコールの代わりに他の増強剤も使用せられる。これら他の増強剤の例はn-デカノール、ラウリン酸、オレイルアルコール等である。

【0061】

50

エストラジオール 0.06% (w/w), ノルエチンドロンアセテート 1.20% (w/w) (ノルエチンドロンアセテート/エストラジオール比 = 20:1), ラウリルアルコール 2.00% (w/w), ジエチレングリコール モノエチルエーテル 5.00% (w/w), エタノール 44.53% (w/w), プロピレングリコール 5.99% (w/w), 純水 39.43% (w/w), カーボマー - 1.20% (w/w), トリエタノールアミン 0.39% (w/w), フレーバー剤 0.20% (w/w) を含むゲルを 250 ml 容器中で作り、かたまりとか空気泡取り込みを回避するため攪拌装置で 300 rpm、室温で攪拌することにより純水全量中にカーボマーを分散させる。カーボマーは上記水中に徐々に添加する。1時間後、連続攪拌下にプロピレングリコールを加えて均質化する。その間に、別の容器内でエストラジオール、ノルエチンドロン アセテート、ラウリルアルコール、ジエチレネ グリコール モノエチル エーテルおよびフレーバー剤をエタノール全量に溶解してエタノール溶液相を作る。次いで、このエタノール相を水相中に注入し均質になるまで 300 rpm で攪拌する。最後に攪拌下、トリエタノールアミンを加える。

10

【0062】

【実施例 2】

実施例 1 と同様方法で、エストラジオール 0.04% (w/w), ノルエチンドロンアセテート 0.60% (w/w) (ノルエチンドロンアセテート/エストラジオール比 = 15:1), ラウリン酸 1.00% (w/w), ジエチレングリコール モノエチルエーテル 5.01% (w/w), エタノール 47.16% (w/w), プロピレングリコール 4.64% (w/w), 純水 40.12% (w/w), カーボマー 1.20% (w/w), トリエタノールアミン 0.23% (w/w) を含むゲルを作った。

20

【0063】

【実施例 3】

実施例 1 と同様方法で、エストラジオール 0.015% (w/w), ノルエチンドロンアセテート 0.450% (w/w) (ノルエチンドロンアセテート/エストラジオール比 = 30:1), ラウリン酸 1.00% (w/w), ジエチレングリコール モノエチルエーテル 5.07% (w/w), エタノール 43.54% (w/w), プロピレングリコール 4.99% (w/w), 純水 43.54% (w/w), カーボマー 1.20% (w/w), トリエタノールアミン 0.20% (w/w) を含むゲルを作った。

30

【0064】

【実施例 4】

ラウリン酸の代わりにラウリルアルコールを用い実施例 1 と同様方法で、エストラジオール 0.015% (w/w), ノルエチンドロンアセテート 0.45% (w/w) (ノルエチンドロンアセテート/エストラジオール比 = 30:1), ラウリルアルコール 1.00% (w/w), ジエチレングリコール モノエチルエーテル 5.07% (w/w), エタノール 43.52% (w/w), プロピレングリコール 4.99% (w/w), 純水 43.52% (w/w), カーボマー 1.20% (w/w), トリエタノールアミン 0.24% (w/w) を含むゲルを作った。

40

【0065】

【実施例 5】

実施例 1 と同様方法で、エストラジオール 0.06% (w/w), エタノール 48.80% (w/w), プロピレングリコール 6.06% (w/w), 純水 43.28% (w/w), カーボマー 1.20% (w/w), トリエタノールアミン 0.40% (w/w), フレーバー剤 0.20% (w/w) を含むゲルを作った。

【0066】

【実施例 6】

実施例 1 と同様方法で、ノルエチンドロン アセテート 1.20% (w/w), エタノール 48.22% (w/w), プロピレングリコール 6.06% (w/w), 純水 42.69% (w/w), カーボマー 1.20% (w/w), トリエタノールアミン 0.43

50

% (w/w), フレーバー剤 0.20% (w/w) を含むゲルを作った。

【0067】

【実施例7】

実施例1と同様方法で、エストラジオール 0.06% (w/w), ノルエチンドロンアセテート 1.20% (w/w) (ノルエチンドロンアセテート/エストロジオール比 = 20 : 1), エタノール 48.19% (w/w), プロピレングリコール 5.98% (w/w), 純水 42.72% (w/w), カーボマー 1.20% (w/w), トリエタノールアミン 0.43% (w/w), フレーバー剤 0.22% (w/w) を含むゲルを作った。

【0068】

【実施例8】

実施例5と基本的に同じフォーミュレーションであるが、但し浸透増強剤としてラウリルアルコールとジエチレングリコールモノエチルエーテルを含むゲルを下記の如く作った。即ち

実施例1と同様方法で、エストラジオール 0.06% (w/w), ラウリルアルコール 2.00% (w/w), ジエチレングリコールモノエチルエーテル 5.00% (w/w), エタノール 45.22% (w/w), プロピレングリコール 5.96% (w/w), 純水 39.96% (w/w), カーボマー 1.20% (w/w), トリエタノールアミン 0.40% (w/w), フレーバー剤 0.20% (w/w) を含むゲルを作った。

【0069】

【実施例9】

実施例6と基本的に同じフォーミュレーションであるが、但し浸透増強剤としてラウリルアルコールとジエチレングリコールモノエチルエーテルを含むゲルを下記の如く作った。即ち

実施例1と同様方法で、ノルエチンドロンアセテート 1.20% (w/w), ラウリルアルコール 2.01% (w/w), ジエチレングリコールモノエチルエーテル 5.02% (w/w), エタノール 44.52% (w/w), プロピレングリコール 6.00% (w/w), 純水 39.46% (w/w), カーボマー 1.20% (w/w), トリエタノールアミン 0.39% (w/w), フレーバー剤 0.20% (w/w) を含むゲルを作った。

【0070】

【実施例10】

実施例1と同様方法で、エストラジオール 0.06% (w/w), ノルエチンドロンアセテート 1.20% (w/w) (ノルエチンドロンアセテート/エストロジオール比 = 20 : 1), ラウリルアルコール 2.00% (w/w), エタノール 50.32% (w/w), 純水 44.61% (w/w), カーボマー 1.20% (w/w), トリエタノールアミン 0.40% (w/w), フレーバー剤 0.21% (w/w) を含むゲルを作った。

【0071】

【実施例11】

実施例1と同様方法で、エストラジオール 0.06% (w/w), ノルエチンドロンアセテート 1.21% (w/w) (ノルエチンドロンアセテート/エストロジオール比 = 20 : 1), ジエチレングリコールモノエチルエーテル 5.02% (w/w), エタノール 48.60% (w/w), 純水 43.33% (w/w), カーボマー 1.20% (w/w), トリエタノールアミン 0.38% (w/w), フレーバー剤 0.20% (w/w) を含むゲルを作った。

【0072】

【実施例12】

実施例1と同様方法で、エストラジオール 0.03% (w/w), ノルエチンドロンアセテート 0.60% (w/w) (ノルエチンドロンアセテート/エストロジオール比 = 20 : 1), ジエチレングリコールモノエチルエーテル 5.00% (w/w), エタノール 45.83% (w/w), プロピレングリコール 6.11% (w/w), 純水 40.

10

20

30

40

50

63% (w/w), カーボマー 1.20% (w/w), トリエタノールアミン 0.40% (w/w), フレーバー剤 0.20% (w/w) を含むゲルを作った。

【0073】

【実施例 13】

実施例 12 と基本的に同じフォーミュレーションであるが、但し浸透増強剤として n-デカノール (n-デシルアルコール) を追加したゲルを下記の通り作った。即ち

実施例 1 と同様方法で、エストラジオール 0.03% (w/w), ノルエチンドロンアセテート 0.60% (w/w) (ノルエチンドロンアセテート/エストロジオール比 = 20 : 1), n-デカノール 1.00% (w/w), ジエチレングリコール モノエチル エーテル 5.0% (w/w) エタノール 45.35% (w/w), プロピレングリコール 6.03% (w/w), 純水 40.21% (w/w), カーボマー 1.20% (w/w), トリエタノールアミン 0.40% (w/w), フレーバー剤 0.17% (w/w) を含むゲルを作った。

10

【0074】

【実施例 14】

実施例 12 と基本的に同じフォーミュレーションであるが、但し浸透増強剤としてオレイルアルコールを追加したゲルを下記の通り作った。即ち

実施例 1 と同様方法で、エストラジオール 0.03% (w/w), ノルエチンドロンアセテート 0.60% (w/w) (ノルエチンドロンアセテート/エストロジオール比 = 20 : 1), オレイルアルコール 1.00% (w/w), ジエチレングリコール モノエチル エーテル 5.00% (w/w) エタノール 45.95% (w/w), プロピレングリコール 5.01% (w/w), 純水 40.77% (w/w), カーボマー 1.22% (w/w), トリエタノールアミン 0.22% (w/w), フレーバー剤 0.20% (w/w) を含むゲルを作った。

20

【0075】

【実施例 15】

実施例 12 と基本的に同じフォーミュレーションであるが、但し浸透増強剤としてラウリルアルコールを追加したゲルを下記の通り作った。即ち

実施例 1 と同様方法で、エストラジオール 0.03% (w/w), ノルエチンドロンアセテート 0.60% (w/w) (ノルエチンドロンアセテート/エストロジオール比 = 20 : 1), ラウリルアルコール 2.00% (w/w), ジエチレングリコール モノエチル エーテル 5.0% (w/w) エタノール 45.43% (w/w), プロピレングリコール 5.02% (w/w), 純水 40.29% (w/w), カーボマー 1.20% (w/w), トリエタノールアミン 0.20% (w/w), フレーバー剤 0.21% (w/w) を含むゲルを作った。

30

【0076】

【実施例 16】

実施例 1 と同様方法で、エストラジオール 0.06% (w/w), ノルエチンドロン 0.50% (w/w) (ノルエチンドロン/エストロジオール比約 8.3 : 1), ラウリルアルコール 1.99% (w/w), ジエチレングリコール モノエチル エーテル 4.98% (w/w) エタノール 44.75% (w/w), プロピレングリコール 6.31% (w/w), 純水 39.62% (w/w), カーボマー 1.20% (w/w), トリエタノールアミン 0.40% (w/w), フレーバー剤 0.19% (w/w) を含むゲルを作った。

40

【0077】

【実施例 17】

実施例 1 と同様方法で、エストラジオール 0.061% (w/w), メドロキシプロゲステロンアセテート 0.297% (w/w) (メドロキシプロゲステロンアセテート/エストロジオール比約 4.8 : 1), ラウリルアルコール 1.98% (w/w), ジエチレングリコール モノエチル エーテル 5.10% (w/w), エタノール 44.98% (

50

w/w), プロピレングリコール 5.96% (w/w), 純水 39.86% (w/w),
カーボマー 1.20% (w/w), トリエタノールアミン 0.39% (w/w), フレー
バー剤 0.18% (w/w) を含むゲルを作った。

【0078】

【ビトロでの浸透性試験】

図3に模型的に示した拡散チャンバーを用いモルモットの腹部皮膚を通じてのビトロでの
浸透性試験を行った。

雌モルモット(生後8~16ヶ月)を頸椎脱臼により殺す72時間前にその腹部の皮膚を
剃る。機能障害のない動物のみを使用した。フルシクネスの腹部皮膚の一部を切り取り
表面積1.77平方cmの垂直拡散セルの各断面間に表皮を上向きにして取り付ける。上
記実施例のフォーミュレーション一定量を上皮上にひろげ、真皮層をナトリウム
ラウリルサルフェート(SDS)溶液に34で接触させる。下室中(レセプター相)へのホル
モン出現を、一定時間毎にサンプルを取り、次いで高性能液体クロマトグラフィー(H
PLC)法を用い測定してモニターした。試験は2つの別々の条件下即ち、揮発性溶媒の
蒸発を避けるためガラス栓を用いた吸蔵条件と、使用ストッパーが揮発性溶媒の蒸発を許
容する非吸蔵条件下に実施した。

【0079】

その結果を表2

【表2】

表 2
吸蔵対非吸蔵条件

実施例	条件	モルモット皮膚	
		浸透エストロジオール mcg/平方cm/24 時間 ±SEM (n=4)	浸透ノルイソチンドロロンセテート mcg/平方cm/24 時間 ±SEM (n=4)
2	非吸蔵	19.7 ± 3.5	103.9 ± 23.8
2	吸蔵	10.4 ± 0.5	82.6 ± 8.3
エストロゲル	非吸蔵	0.4 ± 0.4	
エストロゲル	吸蔵	36.5 ± 6.3	

(エストロゲル、登録商標名)

に示した。

【0080】

表2には実施例2で得られた組成物とエストロゲル(ベシンス イスコベスコ社登録商標名)を用いた吸蔵条件と非吸蔵条件下でのピトロ浸透性試験結果が示されている。

【0081】

エストロゲルを用いた場合の結果は吸蔵条件下では非吸蔵条件の場合より約90倍高い値

10

20

30

40

50

であった。しかしながら驚くべきことに本発明実施例のものは非吸蔵条件下で17 - - エストラジオールおよびノルエチンドロンアセテートに対し高度の浸透値を示すことが見いだされた。本発明のフォーミュレーションの挙動は幾つかの現象の重なりによるものと仮定せられる。これらファクターはつぎの如くリストせられる。

【0082】

このフォーミュレーションは上皮の通常の凹凸を満たしあるいは詰め込み得る。従ってベヒクルの貯液槽が出来、全てのエタノールが蒸発してしまっても化合物の経皮的吸収が高められる。

【0083】

本発明のフォーミュレーションは過飽和の利点がある様である。アルコール性ローションあるいはゲルにおいてこういった効果が認められる、しかしより複雑な系では揮発性溶媒（アルコール）が失われると過飽和液ができるので残りベヒクルでの熱力学的活性が増大する（ニューヨーク、マーセル デッカー社1993年刊行、ファーマシューティカル スキン ペネトレーション エンハンスメント、デービス及びハドグラフト報告）。

10

【0084】

たの現象は不可視的な吸蔵フィルムを作り得ることで、このフィルムは上皮からの水損失を軽減し上皮の水分含量を増大しあるいは角質層の水和状態を改善する。水分量が大となると角質層の可塑性および浸透性が良くなり、それに反して水分量が減ると逆効果となる（ニューヨーク、マーセル デッカー社1993年刊行、ファーマシューティカル スキン ペネトレーション エンハンスメント、ロバートおよびウオーカー報告）。

20

【0085】

【表3】

表 3

吸蔵条件下で、ラウリルアルコールと比較したラウリン酸の増強効果

実施例	増強剤	モルモット皮膚	
		浸透エストラジオール mcg/平方cm/24 時間 ±SEM (n=4)	浸透ノルエチンドロソアセテート mcg/平方cm/24 時間 ±SEM (n=4)
4	ラウリルアルコール1%	6.3 ± 0.7	166.6 ± 19.6
3	ラウリン酸1%	6.8 ± 0.9	86.8 ± 16.8

表3は浸透増強剤としてラウリルアルコール及びラウリン酸を用いて得られる結果を表示してある。

ニューヨーク、マーセル デッカー社1993年刊行、ファーマシューティカルスキンペネトレーション エンハンスメント、ブライアン及びウォルター報告での推測に反して、ナロキソンについて調べられた結果からラウリン酸はラウリルアルコールより良好な増強剤であるとされた。我々の場合上記の2種の増強剤はエストラジオールでは同じ増強係

10

20

30

40

50

数が得られるが、驚くべきことにノルエチンドロンアセテートにはラウリルアルコールを用いて得られる浸透性は2倍も大であることが見いだされた。これら結果は汎用的増強剤は存在しないとの我々の仮定を確認するものである。

【0086】

こういった結果に基づいて、我々のラウリルアルコールを用いたフォーミュレーションは、フォーミュレーション中に同じ濃度比のノルエチンドロンアセテート/エストラジオールがあるものを用い、ピボでより高いノルエチンドロン/エストラジオール浸透比を与えると予想することが出来る。

【0087】

【表4】

表 4
 吸蔵条件下、増強剤を使用し又は使用しないエストラジオールとノルエチンドロンアセテートの浸透性相互作用

実施例	有効薬剂成分	増強剤としての ラウリルアルコールと ジエチレングリコール モノエチルエーテル	セルモット皮膚	
			浸透エストラジオール mcg/平方cm/24 時間 ±SEM (n=4)	浸透ノルエチンドロンアセテート mcg/平方cm/24 時間 ±SEM (n=4)
5	E2	無し	18.7 ± 2.2	
6	NETA	無し		70.6 ± 11.0
7	E2とNETA	無し	8.9 ± 2.3	76.5 ± 12.8
8	E2	有り	18.6 ± 1.5	
9	NETA	有り		83.1 ± 5.8
1	E2とNETA	有り	9.6 ± 1.4	127.3 ± 16.9

E2 = エストラジオール
 NETA = ノルエチンドロンアセテート

表 4 には増強剤をふくまない実施例 5 (エストラジオールのみ)、6 (ノルエチンドロンアセテートのみ)、7 (ノルエチンドロンアセテートとエストラジオール)、及び浸透増強剤を含む実施例 8 (エストラジオールのみ)、9 (ノルエチンドロンアセテートのみ)、1 (ノルエチンドロンアセテートとエストラジオール) を用いたピボでの浸透試験結果が示されている。

【 0 0 8 8 】

10

20

30

40

50

コンビネーションゲルから浸透した17- β -エストラジオールはエストラジオールゲルから浸透した17- β -エストラジオールよりかなり少ないので、これら結果は明らかにこの浸透プロセス中ホルモン間に干渉が存在することを示している。ノルエチンドロンアセテートゲルからおよびコンビネーションゲルから浸透したノルエチンドロンアセテートは、フォーミュレーション中に増強剤が含まれない場合たいした差異がないが、驚くべきことに浸透増強剤が含まれる場合には、コンビネーションゲルからのノルエチンドロンアセテート浸透値歯非常に大であることが見いだされた。

【0089】

【表5】

表 5
 吸蔵条件下での増強剤組成物の効果

実施例	増強剤	セルモツト皮膚					
		エストラジオール mcg/平方cm/時 ±SEM (n=4)	フラックス ±SEM (n=4)	ノルエチンドロロンアセテート mcg/平方cm/時 ±SEM (n=4)	フラックス ±SEM (n=4)	フラックス	フラックス
		8時間	16時間	24時間	8時間	16時間	24時間
10	ラウリルアルコール 2.0%	0.23 ± 0.02	0.47 ± 0.02	0.22 ± 0.06	1.60 ± 0.23	4.69 ± 0.53	3.79 ± 0.80
11	ジエチレングリコール						
	モノエチルエーテル 5.0%	0.00 ± 0.00	0.57 ± 0.22	0.44 ± 0.10	0.42 ± 0.23	5.73 ± 3.10	6.58 ± 1.74
1	ラウリルアルコール 2.0%						
	とジエチレングリコール	0.15 ± 0.09	0.59 ± 0.04	0.46 ± 0.07	2.38 ± 0.52	7.55 ± 0.99	5.98 ± 0.99
	モノエチルエーテル 5.0%						

表 5 には増強剤組成物の効果が示されている。ラウリルアルコールは初期（8時間）での良好な浸透増強剤であり、ジエチレン グリコール モノエチル エーテルは後刻（16、24時間）での優れた浸透増強剤であることが見いだされた。また本発明での好ましいラウリルアルコールとジエチレン グリコール モノエチル エーテルの組み合わせは24時間を通じて持久性ある増強効果を与える

【0090】

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6
吸蔵条件での各種増強剤の効果

実施例	増強剤	モルモット皮膚	
		浸透エストラジオール mcg/平方cm/24 時間 ± SEM (n=3)	浸透ノルエチンドロロンアセテート mcg/平方cm/24 時間 ± SEM (n=3)
12	ジエチレングリコール モノエチルエーテル 5.0%	5.15 ± 2.50	35.78 ± 0.72
13	n-デカノール 1.0% と ジエチレングリコール	5.32 ± 0.45	84.63 ± 22.13
14	オレイルアルコール 1.0% と ジエチレングリコール	9.02 ± 0.48	124.01 ± 12.97
15	ラウリルアルコール 2.0% と ジエチレングリコール	8.71 ± 1.32	161.33 ± 56.00

表 6 には増強組成物にジエチレン グリコール モノエチル エーテルのみ（実施例 12）、ジエチレン グリコール モノエチル エーテルと n-デカノール（実施例 13）、ジエチレン グリコール モノエチル エーテルとオレイルアルコール（実施例 14）およびジエチレン グリコール モノエチル エーテルとラウリルアルコール（実施例 15）を含む 4 つのフォーミュレーションを用いて得られたビトロでの浸透性試験結果を示す

10

20

30

40

50

ものである。

【0091】

実施例12と13のもので得られた結果を比較するとジエチレン グリコールモノエチル エーテル単独とジエチレン グリコール モノエチル エーテルにn-デカノールを組み合わせたものとはエストラジオールに対し同じ増強効果を示すが、ノルエチンドロンアセテートに対してはn-デカノールを組み合わせたもののほうが浸透速度が大であることが判った。

【0092】

実施例14と15のもので得られた結果を比較するとジエチレン グリコールモノエチル エーテルにオレイルアルコールを組み合わせたものと、ジエチレン グリコール モノエチル エーテルにラウリルアルコールを組み合わせたものがエストラジオールに対しては同じ増強効果を示すが、ノルエチンドロンアセテートに対してはラウリルアルコールを組み合わせたもののほうが浸透速度が大であることが判った。

10

これらの結果は汎用的な増強剤は存在しないとの我々の仮説を支持する。

【0093】

実施例12、13、14、15のものを用いて得られた結果はラウリルアルコールがノルエチンドロンアセテートに対しては最大の増強因子であり、オレイルアルコールがエストラジオールに対しては最大の増強因子であることを示している。

【0094】

【表7】

20

表 7
 プロゲステロンとしてのノルエチンドロンおよびメドロキシプロゲステロンアセテートの浸透性

実施例	モルモット皮膚		
	浸透エストラジオール mcg/平方cm/24 時間 ± SEM (n=3)	浸透ノルエチンドロン mcg/平方cm/24 時間 ± SEM (n=3)	浸透メドロキシプロゲステロンアセテート mcg/平方cm/24 時間 ± SEM (n=3)
16	14.74 ± 2.08	184.50 ± 17.55	-
17	19.25 ± 1.48	-	85.80 ± 5.06

表 7 は実施例 16 と 17 のものを用いて得られたビトロでの浸透性試験結果である。これら実施例ではエストラジオールをそれぞれプロゲステロンとしてのノルエチンドロンおよびメドロキシプロゲステロンアセテートと組み合わせている。

【 0 0 9 5 】

【 閉経婦人での 17 - - エストラジオールおよびノルエチンドロンアセテートの生体有効性 】

10

20

30

40

50

本願発明での経皮用フォーミュレーションあるいは組成物で達成せられるエストラジオールならびにノルエチンドロンアセテート浸透速度を、8人の閉経婦人の腕、前腕および肩に、実施例1のフォーミュレーションを1日当たり5g適用し、エストラジオールとノルエチンドロンアセテートの血中濃度を測定するピボ試験で評価した。試験は3日行われたので、3回の適用回数であった。試験開始から0(基準値)、2、6、12、24、30、36、48、54、60および72時間後に採血した。エストラジオールとノルエチンドロンアセテートの血中濃度は経時分解 蛍光免疫分析法および酵素免疫分析法でそれぞれ測定した。得られた結果を表8および表9と

【表8】

表 8
 生体有効利用性試験結果
 エストラジオールの血中濃度 (pg/ml)

経過時間 (h)	0	2	6	12	24	30	36	48	54	60	72
平均	6.37	32.78	20.54	26.81	27.61	39.30	30.34	35.89	65.21	48.69	43.74
SEM	1.13	6.42	1.75	6.17	2.96	5.84	3.26	3.84	6.19	5.08	4.75

10

20

30

40

【表 9】

表 9
 生体有効利用性試験結果
 ノルエチンドロンの血中濃度 (pg/ml)

経過時間 (h)	0	2	6	12	24	30	36	48	54	60	72
平均	93	1407	1394	1908	2695	3461	3096	3713	5610	4904	4899
S E M	16	465	1332	252	299	427	445	390	362	592	345

10

20

30

40

図 1 および図 2 のグラフに示してある。

【 0 0 9 6 】

【 図面の簡単な説明 】

【 図 1 】 実施例 1 の経皮投与組成物を用いて得られる経時的なエストラジオール血中濃度の変化を表すグラフ

【 図 2 】 実施例 1 の経皮投与組成物を用いて得られる経時的なノルエチンドロン血中濃度の変化を表すグラフ

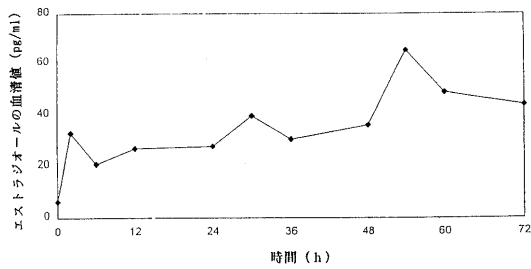
50

【図3】本発明で浸透性試験に使用された垂直拡散セル「ハドソン P/N 57-VC」装置（オリフィス15mm，容積7ml）の略図

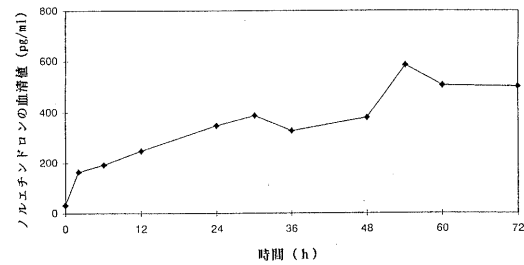
【記号の説明】

- 1 は セル レセプター
- 2 は ドナーチャンバー（計量域）
- 3 は トップ プレート
- 4 は 計量ワッシャー
- 5 は クランプ
- 6 は メンブラン
- 7 は 水ジャケット
- 8 は サンプルポイント
- 9 は 攪拌ヘリックス
- 10 は 磁気攪拌片
- 11 は サンプルチューブ
- 12 は マイクレットからのサンプル探針
- 13 は セル レベル ライン
- 14 は 媒質交換管

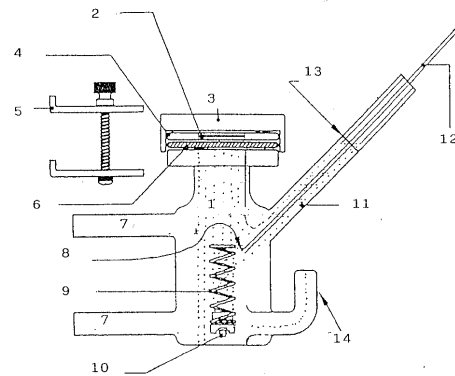
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/18 (2006.01) A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/32 (2006.01) A 6 1 K 47/32

審査官 福井 悟

(56)参考文献 特表平04-505157(JP,A)
特表平04-504109(JP,A)
特表平04-503810(JP,A)
特開平03-227920(JP,A)
特表平11-504038(JP,A)
特表平03-502700(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 31/33-33/44