

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2011年1月6日 (06.01.2011)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2011/000210 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) A61P 5/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2010/000935
- (22) 国际申请日: 2010年6月24日 (24.06.2010)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
200910149880.8 2009年7月1日 (01.07.2009) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 润和生物医药科技(汕头)有限公司 (RUNBIO BIOTECH CO., LTD) [CN/CN]; 中国广东省汕头市大学路荣升科技园, Guangdong 515063 (CN)。
- (72) 发明人; 及
- (71) 申请人: 杨明京 (YANG, Mingjing) [CA/CN]; 中国广东省汕头市大学路荣升科技园, Guangdong 515063 (CN)。
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 郑会义 (ZHENG, Huiyi) [CA/CN]; 中国广东省汕头市大学路荣升科技园, Guangdong 515063 (CN)。
- (74) 代理人: 北京三聚阳光知识产权代理有限公司 (SUNSHINE INTELLECTUAL PROPERTY INTERNATIONAL CO., LTD.); 中国北京市海淀区彩和坊

路11号华一控股大厦11层1103室, Beijing 100080 (CN)。

- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则4.17(iii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

[见续页]

(54) Title: COMPOSITION OF PERMEATION ENHANCER AND USE THEREOF IN TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM

(54) 发明名称: 促渗剂组合物及其透皮给药系统中的应用

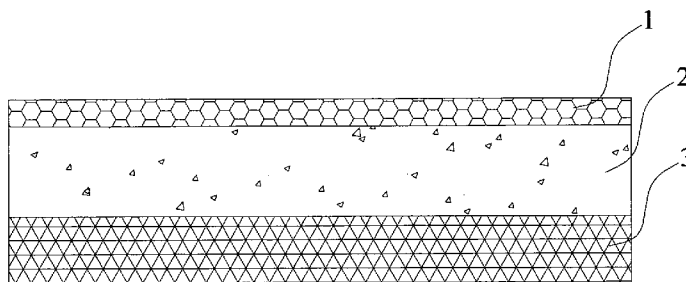


图1 / FIG. 1

(57) Abstract: A permeation enhancer and its use in the transdermal drug delivery system. The permeation enhancer comprises ethers and alcohols which are not C6-C18 fatty alcohols. It may further contains C6-C18 fatty acids or C6-C18 fatty alcohols. The ether compound is selected from dimethyl isosorbide, diethylene glycol monoethyl ether or diethylene glycol monomethyl ether. The alcohol compound is selected from propylene glycol, polyethylene glycol or benzyl alcohol. The permeation enhancer does not comprise DMSO.

[见续页]

WO 2011/000210 A1

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(57) 摘要:

一种促渗剂组合物及其在透皮给药系统中的应用。所述促渗剂含醚类化合物和非 C₆-C₁₈ 脂肪醇的醇类化合物,还可以含有 C₆-C₁₈ 脂肪酸或 C₆-C₁₈ 脂肪醇。醚类化合物选自异山梨醇二甲基醚、二甘醇单乙醚或二甘醇单甲醚。醇类化合物选自丙二醇、聚乙二醇或苯甲醇。所述促渗剂不含 DMSO。

促渗剂组合物及其透皮给药系统中的应用

技术领域

5 本发明涉及制药领域，特别涉及一种新型促渗剂组合物及其在透皮给药系统中的应用。

背景技术

人工合成的雌激素和孕激素的组合物，常被用来避孕。如果以口服避孕药丸的形式使用天然雌激素(17-β雌二醇)和孕酮(黄体酮)组合物，这两种激素会在肝脏中进行大量的初次新陈代谢而需要使用很大的剂量。所得代谢产物经常会引起不希望的副作用。因此，现在主要使用人工合成的孕酮和雌激素的组合物作为口服避孕药来克服这些缺陷。其中，口服避孕药中最具有代表性的组合之一是左炔诺孕酮和炔雌醇组合。

尽管人工合成的孕酮和雌激素的组合物对抑制排卵非常有效，但使用此类型的口服避孕药仍会产生一定的副作用：在使用口服避孕药的妇女中，血栓和包括中风和心肌梗塞在内的相关血管病症的发病率较高；使用避孕药也与良性肝肿瘤症状的增加和较高的胆囊疾病风险相关；如果妇女在怀孕之后继续服用药丸可能会导致胎儿异常；口服避孕药还会对人体肠胃消化系统产生刺激，部分妇女使用口服避孕药会产生不适症状；使用口服避孕药可能的并发症还包括乳腺癌、子宫癌、宫颈癌和阴道癌等。

近些年来，陆续开发出可植入子宫内、宫颈或阴道内以及皮下埋植的生育节制给药装置，这些装置能向人体长期并可控制地提供足够的甾体激素药量从而达到避孕的目的。左炔诺孕酮是这些装置最常使用的药物组分，但这些装置使用及取出非常不方便，使用这些给药装置过程中，往往给病患带来不适与痛苦。

20 透皮给药系统(transdermal drug delivery system, TDDS)是应用粘合剂的皮肤贴剂型的透皮给药新制剂，是在皮肤表面给药，药物以恒定速度(或接近恒定速度)通过皮肤各层，进入体循环，产生全身或局部治疗作用。自从1981年第一个透皮吸收制剂Transderm Scop上市以来，目前已有多种药物透皮给药制剂上市。药物通过皮肤吸收，可以减少许多副作用。透皮给药制剂有如下优点：避免静脉注射的风险和不便以及与口服治疗相关的吸收和新陈代谢的多变性；连续给药，使生物半衰期短的药物也可使用；因为减少了在消化系统中的降解，即使降低了每日给药剂量也可以起到功效；制剂使用方便，如果需要，可通过从皮肤表面移走快速地终止治疗。

基于上述优点，近年来，国内外学者对甾体激素透皮给药系统进行了大量研究。然而，作为人体天然屏障的皮肤，阻碍了药物进入体内，大多数药物，即使是剂量低、疗效高的一些药物，透皮速率也难以满足治疗需要。克服皮肤屏障作用，促进药物在一定时间内透皮渗透达到治疗量，是甾体激素等透皮给药系统研究的关键问题之一。近年来一些促渗剂的开发与应用，大大促进了透皮给药系统的发展。

30 美国专利US4,816,258，公开了以骨架型贴剂的形式进行左炔诺孕酮及雌二醇组合物透皮给药的系统及方法。该体系骨架材料使用的是乙烯-醋酸乙烯共聚物(EVA 40)及增粘剂三甘醇氢化松脂酸酯，促渗剂则采用甘油单油酸酯。

美国专利 US4, 973, 468 及 5, 059, 426 公开了一个二甘醇单乙醚(Diethylene glycol monoethyl ether)与月桂酸甲酯(Methyl laurate)二元促渗组合, 该组合可以用于提高左炔诺孕酮透皮速率。但该专利没有给出与该组合配伍的储库或骨架系统。

5 美国专利 US5, 296, 230 描述了以骨架型贴剂的形式对左炔诺孕酮及雌二醇组合物进行透皮给药的系统及方法。该体系骨架材料使用的是医用硅橡胶, 而促渗剂则分别采用聚乙二醇水溶液(40%V/V)及肉豆蔻酸异丙酯(Isopropyl myristate)。

美国专利 US5, 560, 922 公开了新的左炔诺孕酮与雌二醇组合物透皮给药的系统及方法。贴剂骨架材料除了可以使用医用硅橡胶, 还扩展到应用聚异烯橡胶及聚丙烯酸压敏胶, 而促渗剂则采用脂肪醇系列中的正癸醇(n-Decyl alcohol)。

10 授予 DUAN 等人的国际专利 W09608255 记载了由各种不同种类单体、不同配比的单体所聚合生成各种聚丙烯酸共聚物作为压敏胶基质用于左炔诺孕酮骨架型透皮给药情况, 专利公开了甘油单月桂酸酯(Glyceryl monolaurate)、十二烷基二甲基氧化胺(N,N-dimethyldodecylamine-N-oxide)、四氢呋喃甲醇(Tetrahydrofurfuryl alcohol)、聚乙二醇醚(Polyethylene glycol ether)、丙二醇、己二酸二异丙酯(Diisopropyl adipate)和月桂酸甲酯(Methyl laurate)及它们的组合物可作为体系中左炔诺孕酮透皮给药的促渗剂。

15 授予 CORDES 等人的美国专利 US5, 985, 311 公开了二乙二醇单乙醚(Diethylene glycol monoethyl ether)与油酸(Oleic acid)二元促渗系统, 可以用于含有左炔诺孕酮聚丙烯酸骨架型透皮给药系统。

授予 CARRARA 等人的美国专利 US6, 231, 885 公开了油酸(Oleic acid)和月桂酸(Lauric acid)二元促渗系统作为左炔诺孕酮及雌二醇组合物透皮给药系统中促渗剂。

20 授予 CANTOR 等人的美国专利 US6, 312, 715 描述一种特别合成聚丙烯酸粘合剂可用于左炔诺孕酮透皮给药装置, 粘合剂呈中空微球形态。体系采用甲醇, 异丙醇, 乙酸乙酯作为左炔诺孕酮助溶剂, 肉豆蔻酸异丙酯则做为左炔诺孕酮促渗剂。

美国专利 US5, 762, 956 描述了左炔诺孕酮透皮避孕药传送装置, 以及使用此装置进行避孕的方法。该体系使用二甲亚砜(DMSO)、乳酸月桂酸酯乳酸乙酯及癸酸作为促渗剂。

25 除了上述有关左炔诺孕酮透皮给药所涉及的促渗剂外, 还有许多专利文献报道涉及其它甾体激素特别是雌二醇透皮给药。

美国专利 US5223261 中公开了用肉豆蔻酸异丙酯(Isopropyl myristate)、油酸乙酯(ethyl oleate)、甘油单月桂酸酯(Glyceryl monolaurate)做为促渗剂用于雌二醇的透皮给药。该专利成为 BERLEX 发展 CLIMARA 及含有左炔诺孕酮 CLIMARA PRO 系列治疗妇女骨质疏松贴剂产品的基础。

30 中国专利 CN1067875A 中公开了用氮酮、月桂酸、丙二醇做为促渗剂用于雌二醇的透皮给药。

W09832465 描述了二乙二醇单乙醚与脱水山梨醇单月桂酸酯(SPAN-20)、二乙二醇单乙醚与脱水山梨醇单油酸酯(SPAN-80)二元促渗系统用于雌二醇的透皮给药。

理想的甾体激素促渗剂必须满足如下要求: (1) 所使用的促渗剂对甾体激素有一定的溶解性; (2)

所使用的促渗剂对甾体激素有良好的促渗效果应具有起效快，作用时间可预测；（3）所使用的促渗剂对皮肤及人体无毒、无刺激性、无过敏反应及无药理作用；药物及其他附加剂的相容性，包括不产生物理化学作用、不影响药物活性并与药物性质相匹配；应用时能很快起作用，但去除后不影响皮肤的正常生理功能；不引起体内营养物质和水分的损失；无色、无臭；然而迄今为止，还没有一种促进剂能够完全的满足条件，目前应用的渗透促进剂都各自具有优缺点。

由于左炔诺孕酮和雌激素为代表甾体激素都是溶解性极低的物质，而处于未溶解状态的左炔诺孕酮和雌激素极难透过皮肤，因此，在制作左炔诺孕酮和雌激素透皮给药装置时，选择恰当的助溶促渗体系是十分关键而又重要的。为解决左炔诺孕酮和雌激素溶解问题，有些助溶促渗体系采用了二甲亚砜(DMSO)以增加左炔诺孕酮溶解并增加左炔诺孕酮促渗，公开号为 CN1399533 的中国专利，公开了一种透皮避孕药传送体系，该体系皮肤促渗剂组合物使用了二甲基亚砜(DMSO)，该体系对人体皮肤有较好的透皮速率，但由于目前二甲基亚砜对人体的潜在毒性仍存在较大争议，为安全起见，促渗剂组合物应避免使用二甲基亚砜(DMSO)。还有许多脂肪酯类促渗剂已被证明对左炔诺孕酮有良好的促渗效果，例如，月桂酸甲酯(Methyl laurate)、聚乙二醇单月桂酸酯(Polyethylene glycol monolaurate)，聚丙烯二醇单月桂酸酯(Polypropylene glycol monolaurate)但这些促渗剂作为塑化剂对丙烯酸类基质系统的粘性或内聚力有着严重的破坏作用，且对左炔诺孕酮溶解十分有限。为了保证促渗效果，往往需要高浓度左炔诺孕酮和雌激素以超饱和溶解状态处于透皮给药装置的粘性基质中，需要使用高比率的助溶促渗剂，当在制作左炔诺孕酮和雌激素透皮给药装置中使用上述高比率脂肪酯类促渗剂时，往往导致严重的冷流或失去粘性，无法实际应用。

此外，现有公开的透皮给药技术方案均是以鼠皮做为实验对象，实现所给药物能透过鼠皮而达到一定的透皮量，鉴于人的皮肤与鼠皮结构有很大不同，鼠皮的通透性远远高于人体的皮肤，所给出的透皮速率很高，但并不实用，以此为基础所制备的贴剂往往无法真正实现能在人体上施用而达到医学上所需要的治疗量。

本发明人出人意料地发现了能克服现有技术中存在问题的理想促渗剂组合物。本发明的皮肤促渗剂组合物不仅可以有效地提高甾体激素的溶解度，而且得到更好的皮肤渗透性、对贴剂的粘着性没有破坏。本发明提供的促渗剂，在没有二甲亚砜(DMSO)条件下，对人皮同样也有很高的透皮速率，可以提供甾体激素治疗所期待的透皮剂量，从而避免长期使用对潜在毒性具有争议的二甲基亚砜促渗有可能带来的潜在危险。而且透皮给药系统很容易用简便的手段制造，避免多层复合等复杂的制作工艺。

发明内容

本发明的一个目的在于提供了一种促渗剂组合物，其不包含对人体潜在毒性具有争议的二甲基亚砜(DMSO)。本发明提供的促渗剂应用于制备透皮给药系统(贴剂)，所得到的产品粘着性好、对人体没有潜在毒副作用、安全舒适，且制备工艺简单易行。

本发明提供的促渗剂，含有醚类化合物和醇类化合物，或者由醚类化合物和醇类化合物组成。需要特别说明的是：本发明中术语醇类化合物均是指不包括 C₆-C₁₈ 脂肪醇的醇类化合物，即本发明所述醇类

化合物是指非 C₆-C₁₈ 脂肪醇的醇类化合物。

在本发明提供的醚类化合物和醇类化合物组成的促渗剂中，醚类化合物和醇类化合物的用量以重量份计为：醚类化合物占 1-30 份，醇类化合物占 1-30 份；优选地为：醚类化合物占 1-20 份，醇类化合物占 1-20 份；更优选地为：醚类化合物占 1-10 份，醇类化合物占 1-10 份；最优选地为：醚类化合物占 1-4 份，醇类化合物占 1-4 份。在本发明的促渗剂中，所述醚类化合物优选地选自异山梨醇二甲基醚、二甘醇单乙醚或二甘醇单甲醚。

在本发明的促渗剂中，所述醇类化合物优选地选自丙二醇、聚乙二醇（PEG400、PEG600、PEG1000 或 PEG2000）或苯甲醇。

在本发明一个优选的实施方案中，本发明的促渗剂还同时含有 C₆-C₁₈ 脂肪酸或 C₆-C₁₈ 脂肪醇。

在本发明提供的包含醚类化合物、醇类化合物和 C₆-C₁₈ 的脂肪酸或 C₆-C₁₈ 的脂肪醇的促渗剂中，这三种物质的用量以重量份计为：

醚类化合物占 1-30 份、醇类化合物占 1-30 份、C₆-C₁₈ 脂肪酸或 C₆-C₁₈ 脂肪醇占 1-30 份；

优选地为：醚类化合物占 1-20 份、醇类化合物占 1-20 份、C₆-C₁₈ 脂肪酸或 C₆-C₁₈ 脂肪醇占 1-20 份；

更优选地为：醚类化合物占 1-10 份、醇类化合物占 1-10 份、C₆-C₁₈ 脂肪酸或 C₆-C₁₈ 脂肪醇占 1-10 份。

最优选地为：醚类化合物占 1-4 份、醇类化合物占 1-4 份、C₆-C₁₈ 脂肪酸或 C₆-C₁₈ 脂肪醇占 1-4 份。

在本发明的促渗剂中，C₆-C₁₈ 脂肪酸优选地选自癸酸、月桂酸或油酸。C₆-C₁₈ 脂肪醇优选地选自癸醇、月桂醇或油醇。

在本发明的促渗剂组合物中，最优选的方案为：促渗剂是二甘醇单乙醚、丙二醇和月桂酸的组合物；或异山梨醇二甲基醚、丙二醇和月桂酸的组合物；或二甘醇单乙醚、丙二醇和月桂醇的组合物；或二甘醇单乙醚、苯甲醇和月桂醇的组合物；或二甘醇单乙醚、丙二醇和油醇的组合物；或异山梨醇二甲基醚、丙二醇和油醇的组合物；或二甘醇单乙醚、丙二醇和癸醇的组合物；或异山梨醇二甲基醚、丙二醇和癸醇的组合物。其中以重量份计，上述组合物中的醚类化合物占 1-4 份、醇类化合物占 1-4 份、C₆-C₁₈ 脂肪酸或脂肪醇占 1-4 份。

本发明的另一个目的在于提供了上述促渗剂在制备透皮给药系统中的应用。

本发明的促渗剂特别适用于制备在人体皮肤上贴用的透皮给药系统（透皮贴剂）。特别适用于制备甾体激素和复方甾体激素透皮给药系统，其能使孕激素和雌激素双组分同时很好的穿透过皮肤。将所制备得到的甾体激素透皮给药系统施用在女性皮肤上，可用于节制生育或治疗妇女骨质疏松症，妇女更年期综合症等相关病症。本发明的甾体激素透皮给药系统特别适用于女性避孕。

在一个实施方案中，本发明提供的甾体激素透皮给药系统包括保护层 1、贮药层 2 和背衬层 3；

贮药层 2 附在可剥离的保护层 1 和背衬层 3 之间，是由粘性聚合物基质溶液制备而成；制备贮药层 2 的粘性聚合物基质溶液成份包括：甾体激素、粘性聚合物、前述本发明的促渗剂和粘度调节剂。

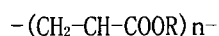
粘性聚合物基质溶液中组分的含量以重量份计为：本发明的促渗剂占 5-50 重量份、粘性聚合物占 20-90 重量份、粘度调节剂占 0.1-20 重量份、甾体激素占 0.1-5 重量份；更优选地为：本发明的促渗剂占 10-40

重量份、粘性聚合物占 50-90 重量份、粘度调节剂占 0.5-5 重量份、甾体激素占 0.1-3 重量份；最优选地为：本发明的促渗剂占 10-20 重量份、粘性聚合物占 70-90 重量份、粘度调节剂占 0.5-3 重量份、甾体激素占 0.1-1 重量份。

5 本发明中的粘性聚合物可以选用生物上可接受的粘性聚合物，例如交联的或未交联的聚丙烯酸酯粘性聚合物，聚硅酮粘性聚合物或聚异丁烯粘性聚合物等。优选交联的或未交联的聚丙烯酸酯粘性聚合物。

合适于实施本发明的聚丙烯酸酯粘性聚合物之进一步详细说明与例子已被描述于 Satas "Acrylic Adhesives," Handbook of Pressure Sensitive- Adhesive Technology, 2nd ed. pp 396 — 456 (D. Satas, ed.) Ban Nostrand Reinhold, New York (1989)。聚丙烯酸酯粘性聚合物优选地可以为具有以下通式 (I) 的化合物：

10



(I)

其中 n 表示聚合物单体的重复单元数，而 R 是氢或低级 (C₁-C₁₀) 烷基，所述低级 (C₁-C₁₀) 烷基可以选自乙基、丁基和乙基己基等。在本发明的优选实施方案中，所述聚丙烯酸酯粘性聚合物优选为聚(丙烯酸 2-乙基己酯/丙烯酸共聚物)、聚(丙烯酸 2-羟基己酯/丙烯酸/丙烯酸甲酯共聚物)、聚(丙烯酸 2-乙基己酯/丙烯酸/丙烯酸甲酯共聚物) 或聚(丙烯酸 2-乙基己酯/丙烯酸/丙烯酸丁酯/乙酸乙烯酯共聚物)。如 Cytec Surface Specialties Inc 公司的 GMS 737、788、1753； National Starch Chemical Company 的 DUROTAK 87-4098、87-2287、87-4297、87-900A、87-2677； Rohm Haas company 的 RODERM 607 或 610 等。

20 所述的聚硅酮粘性聚合物可以为：合适的聚硅氧烷包括硅氧烷压敏胶，其系基于二种主要成分，聚合物与弹性体或与胶粘树脂。该聚硅氧烷胶之制备一般系在一合适的有机溶剂中，利用缩合反应将该弹性体(典型地为一高分子量的聚二有机硅氧烷)与一树脂交链键结，以产生三维的聚硅氧烷结构。该树脂对弹性体的比例为一可被调整的重要因子，以修饰该聚硅氧烷的物理特性。Sobieski, et al., "Silicone Pressure Sensitive Adhesives," Handbok of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp. 508 — 517 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989)。合适的聚硅氧烷压敏胶包括 Dow Coring Corporation 公司出售的商标名称为 BIO-PSA X7-3027, X7-4203, Q7-4503, X7-4603, X7-4301, X7-4303, X7-4919, X7-2685 及 X7-3122 之聚硅氧烷压敏胶。BIO — PSA X7-4203, X7-4301 及 X7-4303。

30 所述聚异丁烯粘性聚合物可以为：烃聚合物，例如天然或合成的聚 2-甲基丁二烯、聚丁烯与聚异丁烯、苯乙烯/丁二烯聚合物、苯乙烯-2-甲基丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物、烃基聚合物(例如丁基橡胶)、聚丙烯腈、含有卤素的聚合物(例如聚四氟乙烯、聚氯乙烯、聚 1,1-二氯乙烯及聚氯丁二烯) 及它们的其它共聚物。

本发明的粘性聚合物基质还包括分散在基质中的粘度调节剂。可以使用在制药工业中常用的药用高分子材料作为粘度调节剂。使用粘度调节剂是为了控制聚合物基质的粘度。在粘性聚合物基质中加入粘度调节剂可以增加透皮避孕药传送体系(贴剂)配带时的舒适感，有利于减少皮肤炎症，并防止长期使用透皮

贴剂时脱落。其中所述粘度调节剂是聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、聚甲基丙烯酸丁酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物或乙基纤维素。实施本发明所使用的聚乙烯吡咯烷酮选自巴斯夫 (BASF) 公司生产的 K12、K17、K25、K30。实施本发明所使用的聚甲基丙烯酸丁酯/甲基丙烯酸甲酯选自德固塞 (DEGUSSA) 公司生产的 Plastoid B。实施本发明所使用的乙基纤维素选自道化学 (DOW CHEMICAL) 公司生产的 Ethocel 7、10、14、20。粘度调节剂优选聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮或乙基纤维素。粘度调节剂最优选地为分子量 50, 000 的聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯, 且聚乙烯吡咯烷酮与乙酸乙烯酯的重量比为 6: 4。如美国国际特品公司生产的聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物 S-630; 德国巴斯夫公司生产的聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物 VA64。

所述甾体激素选自孕激素和雌激素中的一种或多种。以重量份计, 甾体激素优选由 1-30 重量份孕激素和 1-10 重量份的雌激素组成; 更优选由 1-20 重量份的孕激素和 1-5 份的雌激素组成。

所述甾体激素中的孕激素可以选自: 左炔诺孕酮、甲基炔诺酮、炔诺酮酯变体、甲地妊娠素、炔诺酮、炔异诺酮、氢孕酮、孕二烯酮、炔诺醇的二乙酸酯、羟孕酮乙酸酯、助孕素、其它生物相容的且可通过皮肤吸收的孕激素; 可通过皮肤吸收, 且皮肤吸收之后可以转化成原始孕激素的生物相容的孕激素衍生物等。

所述甾体激素中的雌激素可以选自炔雌醇、 17β -雌二醇及其生物相容的衍生物等。如果吸收量符合雌激素组分日剂量的要求并且如果激素组分是相容的, 也可以使用 17β -雌二醇生物相容性的能被透皮吸收并优选生物转化为 17β -雌二醇的衍生物。这样的雌二醇衍生物包括酯, 单酯或是二酯。单酯可以是 3-或 17-酯。雌二醇酯可以是, 比方说, 雌二醇-3, 17-二乙酸酯; 雌二醇-3-乙酸酯; 雌二醇 17-乙酸酯; 雌二醇-3, 17-二戊酸酯; 雌二醇-3-戊酸酯; 雌二醇-17-戊酸酯; 3-单-, 17-单一和 3, 17- dipivalate esters; 3-单-, 17-单-和 3, 17-二丙酸酯; 3-单-, 17-单-和 3, 17-二环戊基-丙酸酯; 相应的 cypionate, 庚酸酯, 苯甲酸酯和类似的酯; thiny 雌二醇; 雌酮; 和其他可透皮吸收的雌激素类固醇及其衍生物。

甾体激素中的孕激素最优选左炔诺孕酮, 雌激素最优选炔雌醇。

对于本发明提供的甾体激素透皮给药系统, 特别优选的技术方案如下:

在一个优选的实施方式中, 用于制备贮药层 2 的粘性聚合物基质溶液中, 组分的用量以重量份计为: 本发明的促渗剂 10-20 重量份、粘性聚合物 70-90 重量份、粘度调节剂 0.5-3 重量份、甾体激素 0.1-1 重量份; 所述甾体激素是由 1-20 重量份的孕激素和 1-5 重量份的雌激素组成; 所述促渗剂是由 1-4 重量份的醚类化合物、1-4 重量份的醇类化合物、1-4 重量份的 C_6-C_{18} 脂肪酸或 C_6-C_{18} 脂肪醇组成; 所述醚类化合物选自二甘醇单乙醚或异山梨醇二甲基醚; 所述醇类化合物为丙二醇、苯甲醇、PEG400、PEG600 或 PEG1000; 所述 C_6-C_{18} 脂肪酸选自月桂酸、油酸或癸酸; 所述 C_6-C_{18} 脂肪醇选自癸醇、月桂醇或油醇。

采用本发明促渗剂制备的甾体激素透皮给药系统, 优选地制成面积为 10-30 平方厘米的圆形、正方形或长方形的贴剂; 更优选地制成面积为 15-25 平方厘米的圆形、正方形或长方形的贴剂。

采用本发明促渗剂制备的甾体激素透皮给药系统中, 贮药层 2 的厚度可在 50-200 微米之间; 优选在

80-150 微米之间。

采用本发明促渗剂制备的甾体激素透皮给药系统中，对背衬层没有具体限定，优选对药物等基本上不可渗透的背衬层；换句话说是这样的背衬层，它通过阻止作为基质层中的活性成分的药物、添加剂等穿过它而从背面失去，来不让药物、添加剂等的含量降低。背衬层 3 的材料可选用含或不含铝箔等金属箔的聚合物膜的层压制品。适合用于本发明被衬层的材料包括：聚乙烯，聚丙烯，聚氨酯，聚氯乙烯，聚(邻苯二甲酸乙酯)，金属箔片等。本发明优选 3M 公司生产的 Scotchpak1109 或 Cotran9720 作为背衬材料。背衬层 3 的厚度可在 10 至 300 微米之间；优选厚度在 20 至 100 微米之间，更优选厚度在 30 至 50 微米之间。

采用本发明促渗剂制备的甾体激素透皮给药系统中，对保护层 1 没有具体限定，只要充分保证透皮给药系统的释放特性。所述保护层 1 的材料可选用聚酯膜，聚氯乙烯膜，聚偏二氯乙烯膜，聚(对苯二甲酸乙二醇酯)膜等，高质量纸，玻璃纸等，聚烯烃和纸张如高质量纸、玻璃纸等的层压膜等等，它们与基质层接触的那一面通过施涂硅酮树脂、氟树脂或电晕等进行防粘处理。本发明优选 3M 公司生产的 Scotchpak1022 作为保护层材料。保护层 1 的厚度可在 10 至 300 微米之间；优选厚度在 30 至 200 微米之间，更优选厚度在 50 至 100 微米之间。

在制备甾体激素透皮给药系统过程中，为增加活性组份(甾体激素)的溶解性，可添加任选的助溶剂。这些助溶剂可以选自：丙酮、甲醇、乙醇、异丙醇、甲酸乙酯、乙酸乙酯、四氢呋喃及其任意混合物。必要时，可以通过加热或超声振荡等物理手段来促进药物溶解。助溶剂可以在随后的制备过程中移除。

本发明还提供了采用本发明的促渗剂制备甾体激素透皮给药系统的制备方法，包括如下步骤：

(a) 称取甾体激素(活性组分)，加入粘度调节剂、促渗剂、助溶剂，搅拌使溶解；再加入粘性聚合物，搅拌，使充分混合；静置，即得粘性聚合物基质；

(b) 将步骤(a)所得的粘性聚合物基质涂布(喷涂、溶液流延)在保护层 1 上，干燥，得附在保护层 1 上的贮药层 2；

(c) 将作为背衬层 3 的材料放在贮药层 2 上，一起层压；

(d) 层压后，根据所需形状和面积，切割，得透皮给药贴剂；可以切割成圆形、正方形、长方形或其它所希望的形状。

(e) 将所得透皮给药系统放入用于储存的包装中，保存到透皮治疗。

在所制备贴剂中，粘性聚合物基质中所分散的甾体激素(活性组分)的量，可使其大于所希望递送的剂量，例如比所希望递送的总剂量过量 10-50 倍；优选过量 20-30 倍。

贮药层 2 可使用现有技术中任何可接受的方法加工，如涂布，喷涂，溶液流延等。可通过调整贮药层的部分区域中的促渗剂的浓度或干燥浓度，得到所希望的透皮给药系统的渗透速率与附着力。

本发明提供的透皮给药系统粘在女性皮肤上施用，能有效的节制生育，实现避孕的目的。

本领域技术人员，可根据治疗目的来确定所选用的甾体激素的组成。如可选用雌二醇防治骨质疏松，妇女更年期综合症。本领域技术人员根据治疗目的所确定的活性成份，均包含在本发明之内。

在本发明中，“C₆-C₁₈脂肪酸”是指具有6个至18个碳原子碳链的酸；“C₆-C₁₈脂肪醇”是指具有6个至18个碳原子碳链的醇；“粘性聚合物”是指当其以溶液形式应用于表面并干燥时，聚合物形成膜，如本领域技术人员所理解的，这种膜将具有粘合和内聚强度；“粘度调节剂”指能够改变粘度的物质；“甾体激素”是指甾体化合物类的激素，例如雌激素、孕激素等。在本发明中，“促渗剂”是指能够加速或促进5 药物渗透进入例如皮肤的试剂，本领域也可以称为“渗透促进剂”等。

在本文中，如果没有特别地说明，含量或用量都以重量份计；如果没有特别的说明，所采用的装置、仪器、原料、物质、用量、方法、时间、温度及其它条件等都为本领域众所周知的，或者是本领域技术人员根据本申请的描述结合现有技术可以获得的。

本发明的皮肤促渗剂组合物不仅可以有效地提高透皮给药系统（比如本发明的甾体激素透皮给药系10 统）中甾体激素的溶解度，而且得到更好的皮肤渗透性、对贴剂的粘着性没有破坏。并且，由于本发明的促渗剂组合物能够产生非常好的协同促进吸收作用，具有高效的促渗效果，能够明显地提高所透药物（活性组份）的透皮速率，在没有二甲基亚砜（DMSO）条件下，同样可以提供透皮给药系统中药物（比如左炔诺孕酮和雌激素透皮避孕）所期待的剂量，从而避免了长期使用二甲基亚砜（DMSO）促渗所带来潜在危险。此外，本发明促渗剂与许多丙烯酸类压敏胶基质系统相容，对基质系统固有的内聚力、粘性及流变性能破15 坏较小。另外，本发明提供的透皮给药系统制备方法简单，避免了多层复合等复杂的工艺。本发明所得到的产品初粘力和持粘力，热稳定性、抗氧化性、释放速度、安全性等均优于现有技术水平。采用本发明的促渗剂组合物制备得到的透皮给药系统，治疗效果好，使用安全方便。

附图说明

图1：本发明透皮给药系统截面示意图

20 1、保护层 2、贮药层 3、背衬层

具体实施方式

如下“制备方法”是本发明实施例的甾体激素透皮给药系统的一般制备方法，“体外皮肤渗透实验”是测定各个实施例的透皮给药系统中药物透过皮肤的渗透速率的实验方法。

制备方法：

25 按各实施例给出的用量，称取活性组分（甾体激素），放入玻璃瓶中，加入粘度调节剂、助溶剂、促渗剂，搅拌至活性组分溶解。加入粘性聚合物溶液，以200rpm速度下搅拌6小时，形成均匀溶液。静置3小时。得粘性聚合物基质溶液。

将得到的粘性聚合物基质溶液涂敷在保护层材料（如3M Co., St. Paul Minn.生产的Scotch Pak 1022）上，涂敷厚度约为600微米，随后在65℃烘箱干燥30分钟。干燥后，粘性聚合物基质层（贮药层）的厚度30 约120微米。将一片相同尺寸的释放衬垫（背衬层）（如3M Co., St. Paul Minn.生产的Scotch Pak 1109或Cotran 9720）放在粘性聚合物基质层上，一起层压，得到透皮给药系统的贴剂。将贴剂切割成20平方厘米的圆型贴剂。将贴剂放入用于储存的恰当包装（如纸袋和/或金属箔袋）中保存备用。

体外皮肤渗透实验:

将新鲜人体皮肤切成一定大小的皮肤分别紧绷于 VALIA-CHIEN 渗透池的两室之间,真皮层面向接受室,角质层面贴上去除保护层后的透皮避孕贴剂,用弹簧夹把两室的双口固定,在接受室内加入 40% (v/v) PEG400 生理盐水溶液 3.4ml,控制渗透池夹层内的水温在 $32 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$,电磁搅拌转速 500 r/min,按规定 4、5 8、24、32、48 小时间隔时间,分别从接受室取出 100 μl 的渗透液,同时补充等量 40% (v/v) PEG400 生理盐水溶液空白液,用 HPLC 法测定渗透液中的 LNG 与 EE 的透皮累积释放量。随时间的变化线性回归分析药物累积量,由此计算 48 小时药物透过皮肤的渗透速率。

实施例 1

甾体激素:左炔诺孕酮 0.05g、炔雌醇 0.05g;

10 粘度调节剂: PVP/VA 共聚物 (VA64) 0.1g;

促渗剂 5g: 丙二醇 2.5g、二甘醇单乙醚 2.5g;

粘性聚合物: GMS737 20 g

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.14\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.14\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 2

15 甾体激素:左炔诺孕酮 0.2g、炔雌醇 0.1g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物 (VA64) 1.5g ;

促渗剂 6g: 丙二醇 2g、二甘醇单乙醚 4g;

粘性聚合物: GMS737 30 g ;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.16\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

20 **实施例 3**

甾体激素:左炔诺孕酮 0.3g、炔雌醇 0.1g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物 (S-630) 0.3g ;

促渗剂 8g: 丙二醇 2g、异山梨醇二甲基醚 6g;

粘性聚合物: GMS737 40 g;

25 测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 4

甾体激素:左炔诺孕酮 0.4g、炔雌醇 0.1g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物 (S-630) 0.4g ;

促渗剂 10g: 丙二醇 2g、二甘醇单乙醚 8g;

30 粘性聚合物: GMS737 50 g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.18\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 5

甾体激素：左炔诺孕酮 0.6g、炔雌醇 0.1g；

粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 0.5g ；

促渗剂 18g：丙二醇 3g、二甘醇单乙醚 15g；

粘性聚合物：GMS737 60 g；

5 测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.18 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 6

甾体激素：左炔诺孕酮 0.5g、炔雌醇 0.1g；

粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 0.6g ；

促渗剂 21g：丙二醇 3g、二甘醇单乙醚 18g；

10 粘性聚合物：GMS737 70 g；

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.18 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 7

甾体激素：左炔诺孕酮 0.7g、炔雌醇 0.1g；

粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 0.7g ；

15 促渗剂 24g：丙二醇 3g、异山梨醇二甲基醚 21g；

粘性聚合物：GMS737 80 g；

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 8

甾体激素：左炔诺孕酮 0.8g、炔雌醇 0.2g；

20 粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 0.8g ；

促渗剂 20g：丙二醇 10g、二甘醇单乙醚 10g；

粘性聚合物：DURITAK 87-4098 80 g；

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 9

25 甾体激素：左炔诺孕酮 0.9g、炔雌醇 0.1g；

粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 0.9g ；

促渗剂 30g：丙二醇 3g、二甘醇单甲醚 27g；

粘性聚合物：GMS 1753 80 g；

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

30 **实施例 10**

甾体激素：左炔诺孕酮 0.10g、炔雌醇 0.01g；

粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 1.0g；

促渗剂 33g：丙二醇 3g、异山梨醇二甲基醚 30g；

粘性聚合物: GMS737 75 g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.08\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 11

甾体激素: 左炔诺孕酮 0.15g、炔雌醇 0.01g;

5 粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 1.1g ;

促渗剂 36g: 丙二醇 3g、二甘醇单乙醚 33g;

粘性聚合物: GMS 788 60 g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.16\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.08\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 12

10 甾体激素: 左炔诺孕酮 0.2g、炔雌醇 0.01g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 1.2g ;

促渗剂 39g: 丙二醇 3g、二甘醇单甲醚 36g;

粘性聚合物: GMS737 65 g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.08\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

15 **实施例 13**

甾体激素: 左炔诺孕酮 0.3g、炔雌醇 0.01g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 1.3g;

促渗剂 45g: 丙二醇 3g、二甘醇单乙醚 42g;

粘性聚合物: GMS 788 80g;

20 测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.04\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 14

甾体激素: 左炔诺孕酮 0.1g、炔雌醇 0.2g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 1.4g;

促渗剂 42g: 丙二醇 3g、异山梨醇二甲基醚 39g;

25 粘性聚合物: GMS737 80 g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.18\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 15

甾体激素: 左炔诺孕酮 0.1g、炔雌醇 0.02g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 1.5g;

30 促渗剂 45g: 丙二醇 3g、二甘醇单乙醚 42g;

粘性聚合物: GMS737 80 g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.06\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 16

甾体激素：左炔诺孕酮 0.1g、炔雌醇 0.04g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 1.6g；
促渗剂 48g：丙二醇 3g、异山梨醇二甲基醚 45g；
粘性聚合物：GMS737 80g；

5 测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.16 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 17

甾体激素：左炔诺孕酮 2g、炔雌醇 1g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 1.7g；
促渗剂 17g：丙二醇 1g、二甘醇单乙醚 16g；
粘性聚合物：GMS737 70g；

10

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.14 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 18

甾体激素：左炔诺孕酮 1g、炔雌醇 1g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 1.8g；
促渗剂 19g：丙二醇 1g、异山梨醇二甲基醚 18g；
粘性聚合物：GMS737 75g；

15

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.21 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 19

甾体激素：左炔诺孕酮 1.5g、炔雌醇 1.0g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 1.9g；
促渗剂 20g：丙二醇 1g、异山梨醇二甲基醚 19g；
粘性聚合物：GMS737 80g；

20

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.21 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.17 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 20

甾体激素：左炔诺孕酮 0.1g、炔雌醇 0.08g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 2.0g；
促渗剂 21g：丙二醇 1g、二甘醇单乙醚 20g；
粘性聚合物：GMS737 80g；

25

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

30

实施例 21

甾体激素：左炔诺孕酮 0.1g、炔雌醇 0.09g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 2.1g；
促渗剂 22g：丙二醇 1g、二甘醇单乙醚 21g；

粘性聚合物: GMS737 80 g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 22

甾体激素: 左炔诺孕酮 0.1g、炔雌醇 0.01g;

5 粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 2.2g ;

促渗剂 23g: 丙二醇 1g、二甘醇单乙醚 22g;

粘性聚合物: DUROTAK87-2287 80 g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.04\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 23

10 甾体激素: 左炔诺孕酮 0.01g、炔雌醇 0.10g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 2.3g ;

促渗剂 25g: 丙二醇 1g、异山梨醇二甲基醚 24g;

粘性聚合物: DUROTAK87-4297 80 g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.06\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.17\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

15 **实施例 24**

甾体激素: 左炔诺孕酮 0.1g、炔雌醇 0.20g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 2.4g ;

促渗剂 26g: 丙二醇 1g、二甘醇单乙醚 25g;

粘性聚合物: DUROTAK87-900A 80 g;

20 测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.14\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.21\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 25

甾体激素: 左炔诺孕酮 0.05g、炔雌醇 0.25g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 2.5g ;

促渗剂 27g: 丙二醇 1g、二甘醇单乙醚 26g;

25 粘性聚合物: GMS737 90 g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.04\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.18\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 26

甾体激素: 左炔诺孕酮 1g、炔雌醇 3g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 2.6g ;

30 促渗剂 25g: 丙二醇 1g、二甘醇单乙醚 28g;

粘性聚合物: DUROTAK87-2677 80 g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.25\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 27

甾体激素：左炔诺孕酮 1g、炔雌醇 0.1g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 1g；
促渗剂 20g：丙二醇 10g、异山梨醇二甲基醚 10g；
粘性聚合物：GMS737 80 g；

5 测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 28

甾体激素：左炔诺孕酮 0.02g、炔雌醇 0.1g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 2.8g；
促渗剂 31g：丙二醇 1g、二甘醇单乙醚 30g；
粘性聚合物：GMS737 80 g；

10

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.06 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.14 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 29

甾体激素：左炔诺孕酮 0.1g、炔雌醇 0.01g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 2.9g；
促渗剂 31g：丙二醇 30g、二甘醇单乙醚 1g；
粘性聚合物：GMS737 80 g；

15

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.14 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.03 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 30

甾体激素：左炔诺孕酮 0.1g、炔雌醇 0.01g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 3.0g；
促渗剂 26g：丙二醇 25g、异山梨醇二甲基醚 1g；
粘性聚合物：GMS737 80 g；

20

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.13 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.03 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 31

甾体激素：左炔诺孕酮 0.1g、炔雌醇 0.01g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 3.1g；
促渗剂 21g：丙二醇 20g、二甘醇单乙醚 1g；
粘性聚合物：GMS737 80 g；

25

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.14 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.03 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

30

实施例 32

甾体激素：左炔诺孕酮 0.01g、炔雌醇 0.1g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 3.2g；
促渗剂 16g：丙二醇 15g、二甘醇单乙醚 1g；

粘性聚合物: GMS737 90 g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.04\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 33

甾体激素: 左炔诺孕酮 0.1g、炔雌醇 0.01g;

5 粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 3.3g ;

促渗剂 22g: 丙二醇 20g、二甘醇单乙醚 2g;

粘性聚合物: GMS737 80 g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.13\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.03\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 34

10 甾体激素: 左炔诺孕酮 0.2g、炔雌醇 0.01g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 3.4g ;

促渗剂 18g: 丙二醇 15g、异山梨醇二甲基醚 3g;

粘性聚合物: GMS737 80 g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.05\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

15 **实施例 35**

甾体激素: 左炔诺孕酮 0.1g、炔雌醇 0.3g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 3.5g ;

促渗剂 15g: 苯甲醇 12g、二甘醇单乙醚 3g;

粘性聚合物: GMS737 80 g;

20 测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.16\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.25\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 36

甾体激素: 左炔诺孕酮 0.1g、炔雌醇 0.4g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 3.6g ;

促渗剂 20g: PEG400 15g、二甘醇单乙醚 5g;

25 粘性聚合物: RODERM 607 80 g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.25\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 37

甾体激素: 左炔诺孕酮 0.1g、炔雌醇 0.5g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 3.7g ;

30 促渗剂 15g: 丙二醇 10g、二甘醇单乙醚 5g;

粘性聚合物: RODERM 610 80 g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.27\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 38

甾体激素：左炔诺孕酮 0.1g、炔雌醇 0.6g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 3.8g；
促渗剂 41g：丙二醇 5g、异山梨醇二甲基醚 36g；
粘性聚合物：GMS737 80g；

5 测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为： $0.28\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 39

甾体激素：左炔诺孕酮 0.1g、炔雌醇 0.7g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 4.1g；
促渗剂 42g：丙二醇 10g、二甘醇单乙醚 32g；

10 粘性聚合物：GMS737 80g；

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为： $0.30\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 40

甾体激素：左炔诺孕酮 0.1g、炔雌醇 0.8g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 4.2g；

15 促渗剂 43g：丙二醇 13g、二甘醇单乙醚 20g；

粘性聚合物：GMS737 80g；

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.14\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为： $0.30\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 41

甾体激素：左炔诺孕酮 0.1g、炔雌醇 0.9g；

20 粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 4.3g；

促渗剂 44g：丙二醇 10g、二甘醇单乙醚 44g；

粘性聚合物：GMS737 90g；

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.14\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为： $0.29\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 42

25 甾体激素：左炔诺孕酮 0.1g、炔雌醇 1.0g；

粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 4.5g；

促渗剂 45g：丙二醇 5g、异山梨醇二甲基醚 40g；

粘性聚合物：GMS737 80g；

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.08\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为： $0.20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

30 **实施例 43**

甾体激素：左炔诺孕酮 3.0g、炔雌醇 1.0g；

粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 5.0g；

促渗剂 50g：丙二醇 20g、二甘醇单乙醚 30g；

粘性聚合物: GMS737 80 g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.14\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.25\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 44

甾体激素: 左炔诺孕酮 3.5g、炔雌醇 1.5g;

5 粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 5.0g ;

促渗剂 40g: 丙二醇 10g、二甘醇单乙醚 30g;

粘性聚合物: GMS737 80 g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.25\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 45

10 甾体激素: 左炔诺孕酮 0.05g、炔雌醇 0.05g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 0.1g ;

促渗剂 6g: 丙二醇 2g、二甘醇单乙醚 2g、月桂酸 2g;

粘性聚合物: GMS737 20g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.17\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.17\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

15 **实施例 46**

甾体激素: 左炔诺孕酮 0.07g、炔雌醇 0.13g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 0.2g ;

促渗剂 10g: 丙二醇 8.0g、二甘醇单乙醚 1.0g、月桂酸 1g;

粘性聚合物: GMS737 30g;

20 测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.14\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 47

甾体激素: 左炔诺孕酮 0.2g、炔雌醇 0.1g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 0.3g ;

促渗剂 7g: 苯甲醇 5g、二甘醇单乙醚 1g、月桂酸 1g;

25 粘性聚合物: GMS737 40g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.22\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 48

甾体激素: 左炔诺孕酮 0.3g、炔雌醇 0.1g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 0.4g ;

30 促渗剂 12g: 丙二醇 10g、二甘醇单乙醚 1g、月桂酸 1g;

粘性聚合物: GMS737 50g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.28\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 49

甾体激素：左炔诺孕酮 0.4g、炔雌醇 0.1g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 0.5g；
促渗剂 17g：丙二醇 15g、二甘醇单乙醚 1g、月桂酸 1g；
粘性聚合物：GMS737 60g；

5 测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 50

甾体激素：左炔诺孕酮 0.5g、炔雌醇 0.1g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 0.6g；
促渗剂 22g：丙二醇 20g、异山梨醇二甲基醚 1g、月桂酸 1g；
粘性聚合物：GMS737 70g；

10

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.32 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 51

甾体激素：左炔诺孕酮 0.6g、炔雌醇 0.1g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 0.7g；
促渗剂 32g：丙二醇 30g、二甘醇单乙醚 1g、月桂酸 1g；
粘性聚合物：GMS737 80g；

15

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.34 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 52

甾体激素：左炔诺孕酮 0.7g、炔雌醇 0.1g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 0.8g；
促渗剂 40g：丙二醇 10g、异山梨醇二甲基醚 20g、月桂酸 10g；
粘性聚合物：GMS 788 80g；

20

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.35 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 53

甾体激素：左炔诺孕酮 0.8g、炔雌醇 0.1g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 0.9g；
促渗剂 16g：丙二醇 6g、二甘醇单乙醚 6g、月桂酸 4g；
粘性聚合物：GMS 1753 78g；

25

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.35 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

30

实施例 54

甾体激素：左炔诺孕酮 0.9g、炔雌醇 0.1g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 1.0g；
促渗剂 35g：丙二醇 5g、二甘醇单乙醚 25g、月桂酸 5g；

粘性聚合物: GMS 788 80g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.24\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 55

甾体激素: 左炔诺孕酮 1.0g、炔雌醇 0.1g;

5 粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 1.1g ;

促渗剂 40g: 丙二醇 5g、二甘醇单乙醚 30g、月桂酸 5g;

粘性聚合物: GMS 1753 90g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.25\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 56

10 甾体激素: 左炔诺孕酮 1.1g、炔雌醇 0.1g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 1.2g ;

促渗剂 39g: 丙二醇 3g、异山梨醇二甲基醚 30g、月桂酸 3g;

粘性聚合物: GMS 1753 80g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.26\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

15 **实施例 57**

甾体激素: 左炔诺孕酮 1.2g、炔雌醇 0.1g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 1.3g ;

促渗剂 34g: 丙二醇 2g、二甘醇单甲醚 30g、月桂酸 2g;

粘性聚合物: GMS 1753 80g;

20 测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.26\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 58

甾体激素: 左炔诺孕酮 1.3g、炔雌醇 0.1g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 1.4g ;

促渗剂 44g: 丙二醇 2g、二甘醇单乙醚 40g、月桂酸 2g;

25 粘性聚合物: GMS 1753 80g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.27\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 59

甾体激素: 左炔诺孕酮 1.4g、炔雌醇 0.1g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 1.5g ;

30 促渗剂 32g: 丙二醇 1g、二甘醇单甲醚 30g、油酸 1g;

粘性聚合物: DUROTAK 87-4098 80g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.28\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 60

甾体激素：左炔诺孕酮 1.5g、炔雌醇 0.1g；

粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 1.6g；

促渗剂 15g：丙二醇 3g、异山梨醇二甲基醚 6g、月桂酸 6g；

粘性聚合物：DUROTAK 87-4098 70g；

5 测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.35\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为： $0.10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 61

甾体激素：左炔诺孕酮 1.6g、炔雌醇 0.1g；

粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 1.7g；

促渗剂 21g：丙二醇 3g、二甘醇单乙醚 9g、油酸 9g；

10 粘性聚合物：DUROTAK 87-4098 80g；

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.35\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为： $0.10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 62

甾体激素：左炔诺孕酮 1.7g、炔雌醇 0.1g；

粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 1.8g；

15 促渗剂 27g：丙二醇 3g、二甘醇单乙醚 12g、油酸 12g；

粘性聚合物：DUROTAK 87-2287 80g；

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.25\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为： $0.10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 63

甾体激素：左炔诺孕酮 1.8g、炔雌醇 0.1g；

20 粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 1.9g；

促渗剂 33g：丙二醇 3g、异山梨醇二甲基醚 15g、油酸 15g；

粘性聚合物：DUROTAK 87-2287 80g；

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.29\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为： $0.10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 64

25 甾体激素：左炔诺孕酮 1.9g、炔雌醇 0.1g；

粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 2.0g；

促渗剂 26g：丙二醇 2g、二甘醇单乙醚 12g、油酸 12g；

粘性聚合物：DUROTAK 87-2287 80g；

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.29\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为： $0.10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

30 实施例 65

甾体激素：左炔诺孕酮 2.0g、炔雌醇 0.1g；

粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 2.1g；

促渗剂 28g：丙二醇 2g、二甘醇单乙醚 12g、癸酸 14g；

粘性聚合物: DUROTAK 87-2287 80g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.29\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 66

甾体激素: 左炔诺孕酮 2.1g、炔雌醇 0.1g;

5 粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 2.2g ;

促渗剂 34g: 丙二醇 2g、二甘醇单甲醚 12g、癸酸 20g;

粘性聚合物: DUROTAK 87-4297 80g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.30\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 67

10 甾体激素: 左炔诺孕酮 2.2g、炔雌醇 0.1g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 2.3g ;

促渗剂 23g: 丙二醇 1g、二甘醇单乙醚 6g、癸酸 15g;

粘性聚合物: DUROTAK 87-4297 80g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.35\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

15 **实施例 68**

甾体激素: 左炔诺孕酮 2.3g、炔雌醇 0.1g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 2.4g ;

促渗剂 27g: 丙二醇 1g、异山梨醇二甲基醚 6g、月桂酸 20g;

粘性聚合物: DUROTAK 87-4297 80g;

20 测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.35\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 69

甾体激素: 左炔诺孕酮 2.4g、炔雌醇 0.1g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 2.5g ;

促渗剂 36g: 丙二醇 1g、二甘醇单甲醚 10g、月桂酸 25g;

25 粘性聚合物: DUROTAK 887-2677 80g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.35\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 70

甾体激素: 左炔诺孕酮 2.5g、炔雌醇 0.1g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 2.6g ;

30 促渗剂 46g: 丙二醇 1g、二甘醇单乙醚 15g、月桂酸 30g;

粘性聚合物: DUROTAK 87-900A 80g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.25\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 71

甾体激素：左炔诺孕酮 2.6g、炔雌醇 0.1g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 2.7g ；
促渗剂 41g：丙二醇 1g、二甘醇单乙醚 10g、癸酸 30 g；
粘性聚合物： DUROTAK 87-2677 80g；

5 测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.35 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.09 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 72

甾体激素：左炔诺孕酮 2.7g、炔雌醇 0.1g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 2.8g ；
促渗剂 40g：丙二醇 15g、二甘醇单乙醚 15g、月桂酸 10 g；

10 粘性聚合物： DUROTAK 87-2677 80g；

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.35 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.09 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 73

甾体激素：左炔诺孕酮 2.8g、炔雌醇 0.1g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 2.9g ；
促渗剂 30g：丙二醇 10g、异山梨醇二甲基醚 10g、月桂酸 10g；

15 粘性聚合物： DUROTAK 87-900A 80g；

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.35 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.09 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 74

甾体激素：左炔诺孕酮 2.9g、炔雌醇 0.1g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 3.0g ；
促渗剂 50g：丙二醇 20g、二甘醇单乙醚 20g、月桂酸 10g；

20 粘性聚合物： DUROTAK 87-900A 80g；

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.09 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 75

甾体激素：左炔诺孕酮 3.0g、炔雌醇 0.1g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 3.1g ；
促渗剂 40g：丙二醇 10g、二甘醇单乙醚 30g、癸酸 10g；

25 粘性聚合物： DUROTAK 87-900A 80g；

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.09 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

30 **实施例 76**

甾体激素：左炔诺孕酮 4.0g、炔雌醇 0.1g；
粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 0.5g ；
促渗剂 34g：丙二醇 12g、二甘醇单乙醚 12g、月桂酸 10g；

粘性聚合物: GMS 737 80g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.35\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.05\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 77

甾体激素: 左炔诺孕酮 0.50g、炔雌醇 0.05g;

5 粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 0.5g ;

促渗剂 34g: 丙二醇 12g、异山梨醇二甲基醚 12g、月桂酸 10g;

粘性聚合物: GMS 737 80g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.05\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 78

10 甾体激素: 左炔诺孕酮 2g、炔雌醇 1g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 0.5g ;

促渗剂 34g: 丙二醇 12g、异山梨醇二甲基醚 12g、油醇 10g;

粘性聚合物: RODERM 607 80g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.33\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

15 **实施例 79**

甾体激素: 雌二醇 0.2g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 0.5g ;

促渗剂 34g: 丙二醇 12g、异山梨醇二甲基醚 12g、油酸 10g;

粘性聚合物: RODERM 610 80g;

20 测得雌二醇透皮速率为 $0.23\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 80

甾体激素: 雌二醇 8g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 0.5g;

促渗剂 34g: 丙二醇 12g、二甘醇单乙醚 12g、月桂醇 10g;

25 粘性聚合物: RODERM 610 80g;

测得雌二醇透皮速率为 $0.35\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 81

甾体激素: 雌二醇 5g、

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 0.5g ;

30 促渗剂 34g: 丙二醇 12g、异山梨醇二甲基醚 12g、月桂酸 10g;

粘性聚合物: RODERM 610 80g;

测得雌二醇透皮速率为 $0.35\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 82

甾体激素：左炔诺孕酮 0.2g 雌二醇 0.04g；

粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 0.5g；

促渗剂 12g：丙二醇 4g、异山梨醇二甲基醚 4g、月桂酸 4g；

粘性聚合物：GMS 737 72g；

5 测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.05 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 83

甾体激素：左炔诺孕酮 0.2g 雌二醇 0.1g；

粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 1g；

促渗剂 20g：丙二醇 12g、二甘醇单乙醚 12g、月桂酸 10g；

10 粘性聚合物：GMS 737 90g；

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.22 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 84

甾体激素：左炔诺孕酮 0.1g 雌二醇 0.1g；

粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 1g；

15 促渗剂 14g：丙二醇 5g、二甘醇单乙醚 5g、油酸 4g；

粘性聚合物：GMS 737 75g；

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.24 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 85

甾体激素：左炔诺孕酮 0.02g 雌二醇 0.1g；

20 粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 1g；

促渗剂 15g：丙二醇 6g、二甘醇单乙醚 6g、油酸 3g；

粘性聚合物：GMS 737 75g；

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 86

25 甾体激素：左炔诺孕酮 0.1g 雌二醇 1g；

粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 1g；

促渗剂 13g：丙二醇 5g、二甘醇单乙醚 5g、油酸 3g；

粘性聚合物：GMS 737 75g；

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

30 **实施例 87**

甾体激素：左炔诺孕酮 0.5g 雌二醇 0.2g；

粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 1g；

促渗剂 20g：丙二醇 7g、二甘醇单乙醚 7g、月桂酸 6g；

粘性聚合物: GMS 737 90g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.25\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 88

甾体激素: 左炔诺孕酮 4g 雌二醇 1g;

5 粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 1g ;

促渗剂 20g: 丙二醇 7g、二甘醇单乙醚 7g、月桂酸 6g;

粘性聚合物: GMS 737 90g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.35\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.25\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 89

10 甾体激素: 左炔诺孕酮 3g 雌二醇 1g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 1g ;

促渗剂 10g: 丙二醇 4g、二甘醇单乙醚 4g、月桂酸 2g;

粘性聚合物: GMS 737 80g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.35\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.18\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

15 实施例 90

甾体激素: 左炔诺孕酮 0.8g 雌二醇 0.2g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 1g ;

促渗剂 14g: 丙二醇 5g、二甘醇单乙醚 5g、月桂醇 4g;

粘性聚合物: GMS 737 86g;

20 测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.35\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 91

甾体激素: 左炔诺孕酮 2g 雌二醇 1g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 1g ;

促渗剂 14g: PEG1000 5g、二甘醇单乙醚 5g、油酸 4g;

25 粘性聚合物: GMS 737 86g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.35\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.35\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 92

甾体激素: 左炔诺孕酮 1g 雌二醇 2g;

粘度调节剂: PVP/VA 共聚物(S-630) 1g ;

30 促渗剂 14g: 丙二醇 5g、异山梨醇二甲基醚 5g、癸酸 4g;

粘性聚合物: GMS 737 86g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.35\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.40\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 93

甾体激素：左炔诺孕酮 1g 雌二醇 3g；

粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 1g ；

促渗剂 14g：丙二醇 5g、异山梨醇二甲基醚 5g、癸醇 4g；

粘性聚合物：GMS 737 86g；

5 测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.35 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 94

甾体激素：左炔诺孕酮 1g 雌二醇 2g；

粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 1g ；

促渗剂 14g：苯甲醇 5g、异山梨醇二甲基醚 5g、癸酸 4g；

10 粘性聚合物：GMS 737 86g；

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.35 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 95

甾体激素：左炔诺孕酮 4g 雌二醇 1g；

粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 1g ；

15 促渗剂 20g：丙二醇 7g、二甘醇单乙醚 7g、月桂醇 6g；

粘性聚合物：GMS 737 90g；

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.35 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 96

甾体激素：左炔诺孕酮 4g 雌二醇 1g；

20 粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 1g；

促渗剂 20g：丙二醇 7g、二甘醇单乙醚 7g、油醇 6g；

粘性聚合物：GMS 737 90g；

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.35 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

实施例 97

25 甾体激素：左炔诺孕酮 4g 雌二醇 1g；

粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 1g ；

促渗剂 20g：丙二醇 7g、异山梨醇二甲基醚 7g、油醇 6g；

粘性聚合物：GMS 737 90g；

测得左炔诺孕酮透皮速率为 0.35 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为：0.25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

30 **实施例 98**

甾体激素：左炔诺孕酮 3.0g、炔雌醇 0.1g；

粘度调节剂：PVP/VA 共聚物(S-630) 3.1g ；

促渗剂 40g：丙二醇 10g、二甘醇单乙醚 30g、癸醇 10g；

粘性聚合物: DURETAK 87-900A 80g;

测得左炔诺孕酮透皮速率为 $0.30\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 、炔雌醇透皮速率为: $0.09\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 。

- 将所得到的透皮给药系统粘在女性皮肤上施用,能达到避孕或防治骨质疏松的理想效果。经皮肤毒性、
- 5 敏感性等试验,证明本发明的贴剂大大优于现有技术水平。

如上实施例仅仅是用于阐述的目的,而并不以任何方式限制本发明的保护范围。本领域技术人员在本说明书的教导下,可以在不违背本发明的精神和主旨下,对本发明的实施方案作出多种修饰或改变,这些都将包括在本发明的范围内。

权 利 要 求 书

- 1、一种促渗剂，其特征在于其含有醚类化合物和醇类化合物，所述的醇类化合物不包括 C₆-C₁₈ 脂肪醇。
- 2、根据权利要求 1 所述的促渗剂，其特征在于醚类化合物和醇类化合物的含量以重量份计为：醚类化合物占 1-30 份，醇类化合物占 1-30 份。
- 3、根据权利要求 2 所述的促渗剂，其特征在于醚类化合物和醇类化合物的含量以重量份计为：醚类化合物占 1-20 份，醇类化合物占 1-20 份。
- 4、根据权利要求 3 所述的促渗剂，其特征在于醚类化合物和醇类化合物的含量以重量份计为：醚类化合物占 1-10 份，醇类化合物占 1-10 份。
- 5、根据权利要求 4 所述的促渗剂，其特征在于醚类化合物和醇类化合物的含量以重量份计为：醚类化合物占 1-4 份，醇类化合物占 1-4 份。
- 10 6、根据权利要求 1-5 中任一项所述的促渗剂，其特征在于所述醚类化合物选自异山梨醇二甲基醚、二甘醇单乙醚或二甘醇单甲醚。
- 7、根据权利要求 1-5 中任一项所述的促渗剂，其特征在于所述醇类化合物选自丙二醇、聚乙二醇或苯甲醇。
- 8、根据权利要求 1 所述的促渗剂，其特征在于还含有 C₆-C₁₈ 脂肪酸或 C₆-C₁₈ 脂肪醇。
- 15 9、根据权利要求 8 所述的促渗剂，其特征在于醚类化合物、醇类化合物和 C₆-C₁₈ 脂肪酸或 C₆-C₁₈ 脂肪醇的含量以重量份计为：
醚类化合物占 1-30 份、醇类化合物占 1-30 份、C₆-C₁₈ 脂肪酸或 C₆-C₁₈ 脂肪醇占 1-30 份。
- 10、根据权利要求 9 所述的促渗剂，其特征在于醚类化合物、醇类化合物和 C₆-C₁₈ 脂肪酸或 C₆-C₁₈ 脂肪醇的含量以重量份计为：
醚类化合物占 1-20 份、醇类化合物占 1-20 份、C₆-C₁₈ 脂肪酸或 C₆-C₁₈ 脂肪醇占 1-20 份。
- 20 11、根据权利要求 10 所述的促渗剂，其特征在于醚类化合物、醇类化合物和 C₆-C₁₈ 脂肪酸或 C₆-C₁₈ 的脂肪醇的含量以重量份计为：
醚类化合物占 1-10 份、醇类化合物占 1-10 份、C₆-C₁₈ 的脂肪酸或 C₆-C₁₈ 的脂肪醇占 1-10 份。
- 12、根据权利要求 11 所述的促渗剂，其特征在于醚类化合物、醇类化合物和 C₆-C₁₈ 的脂肪酸或 C₆-C₁₈
25 的脂肪醇的含量以重量份计为：
醚类化合物占 1-4 份、醇类化合物占 1-4 份、C₆-C₁₈ 的脂肪酸或 C₆-C₁₈ 的脂肪醇占 1-4 份。
- 13、根据权利要求 8-12 中任一项所述的促渗剂，其特征在于其中的醚类化合物选自异山梨醇二甲基醚、二甘醇单乙醚或二甘醇单甲醚；醇类化合物选自丙二醇、聚乙二醇或苯甲醇；C₆-C₁₈ 脂肪酸选自癸酸、月桂酸或油酸；C₆-C₁₈ 脂肪醇选自癸醇、月桂醇或油醇。
- 30 14、根据权利要求 13 所述的促渗剂，其特征在于所述促渗剂是二甘醇单乙醚、丙二醇和月桂酸的组合物。
- 15、根据权利要求 13 所述的促渗剂，其特征在于所述促渗剂是异山梨醇二甲基醚、丙二醇和月桂酸的组合物。

16、根据权利要求 13 所述的促渗剂，其特征在于所述促渗剂是二甘醇单乙醚、丙二醇和月桂醇的组合物。

17、根据权利要求 13 所述的促渗剂，其特征在于所述促渗剂是二甘醇单乙醚、苯甲醇和月桂醇的组合物。

5 18、根据权利要求 13 所述的促渗剂，其特征在于所述促渗剂是二甘醇单乙醚、丙二醇和油醇的组合物。

19、根据权利要求 13 所述的促渗剂，其特征在于所述促渗剂是异山梨醇二甲基醚、丙二醇和油醇的组合物。

10 20、根据权利要求 13 所述的促渗剂，其特征在于所述促渗剂是二甘醇单乙醚、丙二醇和癸醇的组合物。

21、根据权利要求 13 所述的促渗剂，其特征在于所述促渗剂是异山梨醇二甲基醚、丙二醇和癸醇的组合物。

22、权利要求 1-21 中任一项所述的促渗剂在制备透皮给药系统中的应用。

23、权利要求 1-21 中任一项所述的促渗剂在制备甾体激素透皮给药系统中的应用。

15 24、权利要求 23 所述甾体激素透皮给药系统在避孕中的应用。

25、一种甾体激素透皮给药系统，其特征在于：它包括保护层（1）、贮药层（2）和背衬层（3）；

贮药层（2）附在可剥离的保护层（1）和背衬层（3）之间，是由粘性聚合物基质溶液制备而成；制备贮药层（2）的粘性聚合物基质溶液成份包括：甾体激素、粘性聚合物、权利要求 1-21 中任一项所述的促渗剂和粘度调节剂。

20 26、根据权利要求 25 所述的甾体激素透皮给药系统，其特征在于所述粘性聚合物基质溶液中，组分的用量以重量份数计为：促渗剂占 5-50 重量份、粘性聚合物占 20-90 重量份、粘度调节剂占 0.1-20 重量份、甾体激素占 0.1-5 重量份。

25 27、根据权利要求 26 所述的甾体激素透皮给药系统，其特征在于所述粘性聚合物基质溶液中，组分的用量以重量份数计为：促渗剂占 10-40 重量份、粘性聚合物占 50-90 重量份、粘度调节剂占 0.5-5 重量份、甾体激素占 0.1-3 重量份。

28、根据权利要求 27 所述的甾体激素透皮给药系统，其特征在于所述粘性聚合物基质溶液中，组分的用量以重量份数计为：促渗剂占 10-20 重量份、粘性聚合物占 70-90 重量份、粘度调节剂占 0.5-3 重量份、甾体激素占 0.1-1 重量份。

30 29、根据权利要求 25-28 任一所述的甾体激素透皮给药系统，其中所述粘性聚合物选自交联的或未交联的聚丙烯酸酯，聚硅酮或聚异丁烯。

30、根据权利要求 29 所述的甾体激素透皮给药系统，其中所述粘性聚合物是交联的或未交联的聚丙烯酸酯。

31、根据权利要求 29 所述的甾体激素透皮给药系统，其中所述聚丙烯酸酯选自聚（丙烯酸 2-乙基己

酯/丙烯酸共聚物)、聚(丙烯酸 2-羟基己酯/丙烯酸/丙烯酸甲酯共聚物)、聚(丙烯酸 2-乙基己酯/丙烯酸/丙烯酸甲酯共聚物)或聚(丙烯酸 2-乙基己酯/丙烯酸/丙烯酸丁酯/乙酸乙烯酯共聚物)。

32、根据权利要求 25-28 所述的甾体激素透皮给药系统,其中所述粘度调节剂是聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、聚甲基丙烯酸丁酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物或乙基纤维素。

5 33 根据权利要求 32 所述的甾体激素透皮给药系统,其中所述粘度调节剂是分子量为 50,000 的聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯,且聚乙烯吡咯烷酮与乙酸乙烯酯的重量比为 6:4。

34、根据权利要求 25-33 中任一项所述的甾体激素透皮给药系统,其中所述甾体激素为孕激素和雌激素中的一种或多种。

10 35、根据权利要求 34 所述的甾体激素透皮给药系统,其中所述甾体激素是由 1-30 重量份的孕激素和 1-10 重量份的雌激素组成。

36、根据权利要求 35 所述的甾体激素透皮给药系统,其中所述甾体激素是由 1-20 重量份的孕激素和 1-5 份的雌激素组成。

15 37、根据权利要求 34-36 中任一项所述的甾体激素透皮给药系统,其中所述甾体激素中的孕激素选自:左炔诺孕酮、甲基炔诺酮、炔诺肟酯变体、甲地妊娠素、炔诺酮、炔异诺酮、氢孕酮、孕二烯酮、炔诺醇的二乙酸酯、羟孕酮乙酸酯、助孕素、其它生物相容的且可通过皮肤吸收的孕激素;可通过皮肤吸收,且皮肤吸收之后可以转化成原始孕激素的生物相容的孕激素衍生物。

38、根据权利要求 34-36 中任一项所述的甾体激素透皮给药系统,其中所述甾体激素中的雌激素选自炔雌醇、17 β -雌二醇及其生物相容的衍生物。

20 39、根据权利要求 34-36 中任一项所述的甾体激素透皮给药系统,其中所述甾体激素中的孕激素是左炔诺孕酮、雌激素是炔雌醇。

40、根据权利要求 25 所述的甾体激素透皮给药系统,其特征在于所述粘性聚合物基质中,组分的含量以重量份数计为:促渗剂占 10-20 重量份、粘性聚合物占 70-90 重量份、粘度调节剂占 0.5-3 重量份、甾体激素占 0.1-1 重量份;

25 其中,所述甾体激素是由 1-20 重量份的左炔诺孕酮和 1-5 份的炔雌醇组成;所述促渗剂是由 1-4 重量份的醚类化合物、1-4 重量份的非 C₆-C₁₈脂肪醇醇类化合物、1-4 重量份的 C₆-C₁₈的脂肪酸或 C₆-C₁₈的脂肪醇组成;所述醚类化合物选自二甘醇单乙醚或异山梨醇二甲基醚;所述醇类化合物为丙二醇、苯甲醇、PEG400、PEG600 或 PEG1000;所述 C₆-C₁₈脂肪酸选自月桂酸、油酸或癸酸;所述 C₆-C₁₈脂肪醇选自癸醇、月桂醇或油醇。

30 41、权利要求 25-40 所述的甾体激素透皮给药系统在节制生育或治疗妇女骨质疏松症,妇女更年期综合症中的应用。

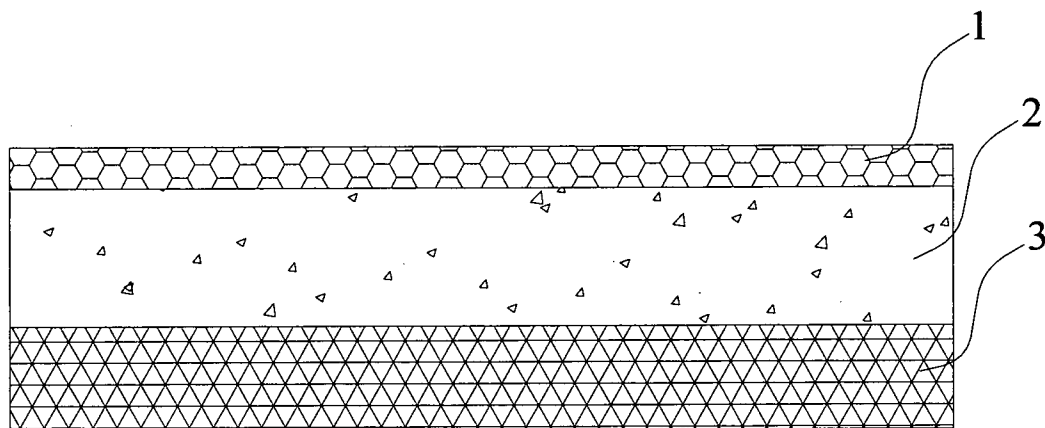


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/000935

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, WPI, MEDLINE, EMBASE, CPRS, CNKI: transdermal drug delivery systems, transdermal therapeutic systems, permeation enhancer, ether, alcohol, dimethyl isosorbide, diethylene glycol monoethyl ether, diethylene glycol monomethyl ether, propylene glycol, propylene glycol, polyethylene glycol, benzyl alcohol

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US20040101551A1 (Thorsten Selzer, Neuwied), 27 May 2004 (27.05.2004), see claims 1, 10-13, example	1-13, 22
A		14-21, 23-40

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
01 Sep.2010 (01.09.2010)Date of mailing of the international search report
23 Sep. 2010 (23.09.2010)Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451Authorized officer
LIU, Qiming
Telephone No. (86-10)62411122

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/000935

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claim No.: 41
because it relates to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
the subject-matter of claim 41 is directed to a method of therapeutical treatment, which is not required to carry out international search (Rule 39.1 (iv) PCT).
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/000935

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US2004101551A1	27.05.2004	WO0217889A1	07.03.2002
		DE10042412A1	28.03.2002
		EP1313457A1	28.05.2003
		JP2004507489T	11.03.2004
		DE10042412B4	22.12.2005
		EP1313457B1	14.06.2006
		DE50110168G	27.07.2006
		ES2266236T3	01.03.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/000935

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/70 (2006.01) i
A61K 47/10 (2006.01) i
A61K 31/56 (2006.01) i
A61P 5/00 (2006.01) i

A. 主题的分类		
参见附加页		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC: A61K, A61P		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
CPRS, CNKI: 透皮给药, 经皮给药, 促渗剂, 透皮促进剂, 醚, 醇, 异山梨醇二甲基醚, 二甘醇单乙醚, 二甘醇单甲醚, 丙二醇, 聚乙二醇, 苯甲醇		
EPODOC, WPI, MEDLINE, EMBASE: transdermal drug delivery systems, transdermal therapeutic systems, permeation enhancer, ether, alcohol, dimethyl isosorbide, diethylene glycol monoethyl ether, diethylene glycol monomethyl ether, propylene glycol, propylene glycol, polyethylene glycol, benzyl alcohol		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	US20040101551A1 (Thorsten Selzer, Neuwied), 27. 5 月 2004 (27.05.2004), 参见权利要求 1, 10-13, 实施例	1-13, 22
A		14-21, 23-40
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件
国际检索实际完成的日期 01.9 月 2010 (01.09.2010)		国际检索报告邮寄日期 23.9 月 2010 (23.09.2010)
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		受权官员 刘启明 电话号码: (86-10) 62411122

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求：41
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
权利要求41涉及疾病的治疗方法，属于无需进行检索的主题（PCT实施细则39.1(iv)）。

2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，
具体地说：

3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

1. 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2. 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。
3. 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。
具体地说，是权利要求：

4. 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明： 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。
 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2010/000935

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
US2004101551A1	27.05.2004	WO0217889A1	07.03.2002
		DE10042412A1	28.03.2002
		EP1313457A1	28.05.2003
		JP2004507489T	11.03.2004
		DE10042412B4	22.12.2005
		EP1313457B1	14.06.2006
		DE50110168G	27.07.2006
		ES2266236T3	01.03.2007

主题的分类:

A61K 9/70 (2006.01) i

A61K 47/10 (2006.01) i

A61K 31/56 (2006.01) i

A61P 5/00 (2006.01) i