(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103189064 B
(45)授权公告日 2015.08.12

(21)申请号 201180053091.X

(22)申请日 2011.09.05

(30)优先权数据
10175498.4 2010.09.06 EP
11155469.7 2011.02.22 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2013.05.03

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2011/065261 2011.09.05

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2012/031999 EN 2012.03.15

(73)专利权人 拜耳知识产权有限责任公司
地址 德国蒙海姆

(72)发明人 I·泰赖拜希 C·祖尔特
H-F·乌布利希

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
代理人 安琪 张晓威

(51)Int.Cl.
A61K 31/565(2006.01)
A61K 9/70(2006.01)
A61K 31/57(2006.01)

(56)对比文件

EP 1541137 A2,2005.06.15, 说明书第0014-0015、0031、0034、0077、0084-0089、0099、0102、0104段和实施例1.

EP 1541137 A2,2005.06.15, 说明书第0014-0015、0031、0034、0077、0084-0089、0099、0102、0104段和实施例1.

CN 101171001 A,2008.04.30, 说明书第4页第7-8段和实施例2-3.

US 2006/0251707 A1,2006.11.09, 说明书第0017-0021段和实施例1、4-12.

审查员 郑茹

权利要求书1页 说明书18页 附图1页

(54)发明名称

具有高药物释放的低剂量透皮贴剂

(57)摘要

本发明涉及药物制剂技术领域。本发明提供一种低剂量药物组合物,其用于透皮递送激素优选孕激素(如孕二烯酮)和雌激素(优选炔雌醇),以实现有效抑制女性排卵的血浆浓度曲线。

CN 103189064 B

1. 透皮治疗系统，其依次包含：

a) 背衬层；

b) 至少一个含药物粘合层，其包含在含聚异丁烯基质中的活性成分孕二烯酮和炔雌醇以及任选存在的其它药学可接受的成分；和

c) 离型衬垫；

其中所述透皮治疗系统包含 1.05mg 的孕二烯酮和 0.55mg 的炔雌醇，或 0.525mg 的孕二烯酮和 0.55mg 的炔雌醇，且其尺寸为 11cm^2。

2. 权利要求 1 的透皮治疗系统，其中所述透皮治疗系统在所述背衬层与所述含药物粘合层之间包含具有 UV 吸收剂的额外层。

3. 权利要求 2 的透皮治疗系统，其中所述 UV 吸收剂是 Tinuvin 或 Tinosorb UV 吸收剂。

4. 权利要求 3 的透皮治疗系统，其中所述 UV 吸收剂是 Tinosorb S。

5. 权利要求 2 的透皮治疗系统，其中所述透皮治疗系统在所述具有 UV 吸收剂的额外层与所述含药物粘合层之间包含额外的中间层或分离层。

6. 权利要求 1 的透皮治疗系统，其依次包含：

a) 背衬层；

b) 包含 UV 吸收剂的粘合层；

c) 中间层，其是 UV 吸收剂和 / 或活性成分孕二烯酮和炔雌醇不能渗透的；

d) 至少一个含聚异丁烯粘合层，其包含活性成分孕二烯酮和炔雌醇以及药学可接受的成分；和

e) 离型衬垫。

7. 权利要求 1 的透皮治疗系统，其包含少于 5％的渗透促进剂。

8. 权利要求 1 的透皮治疗系统，其包含少于含药物层重量的 0.5％ (w/w) 的量的异山梨醇二甲基醚。

9. 权利要求 1 的透皮治疗系统，其为用于在 7 天内连续给药的剂量单位。

10. 权利要求 9 的透皮治疗系统，其中所述剂量单位在尺寸为 11cm^{2}的含聚异丁烯基质中包含每剂量单位 0.525 或 1.05mg 的孕二烯酮和 0.55mg 的炔雌醇。

11. 权利要求 10 的透皮治疗系统，其中所述剂量单位包含 0.825mg 的 Tinosorb S。

12. 权利要求 10 的透皮治疗系统，其中所述剂量单位包含 1.05mg 的孕二烯酮。

13. 权利要求 1 的透皮治疗系统在制备用于女性避孕的药物中的用途。

14. 药盒，其包含 1-52 个如权利要求 9 所定义的剂量单位。

具有高药物释放的低剂量透皮贴剂

发明领域

[0001] 本发明涉及药物制剂技术领域。本发明提供一种低剂量药物组合物，其用于透皮递送激素优选孕激素（如孕二烯酮）和雌激素（优选炔雌醇），以实现有效抑制女性排卵的血浆浓度曲线。

背景技术

[0002] 透皮递送雌激素及孕激素以进行避孕是已知的概念 (Sitruk-Ware, Transdermal application of steroid hormones for contraception, J Steroid Biochem Molecul Biol，第 53 卷，第 247-2511 页）。还已知雌激素及孕激素一般皮肤渗入性差，针对此原因，常在透皮系统中引入具有皮肤渗入增强效应的物质。

[0003] ORTHO EVRA®是第一种获得市场机构认可的透皮避孕贴剂。其首先于 2002 年在美国上市。ORTHO EVRA®是每周一次的透皮避孕系统，其具有 20cm^2的尺寸且包含 6mg 甲基孕酮 (norelgestromin) 及 0.75mg 炔雌醇。

[0004] ORTHO EVRA®是一种由三层组成的矩阵型薄透皮避孕贴剂。背衬层由米色弹性膜组成，该米色弹性膜由低密度有色聚乙烯外层及聚酯内层组成。其提供结构支撑并保护中间粘合层免受环境的影响。中间层含有聚异丁烯 / 聚丁烯粘合剂、交聚维酮、非织造聚酯织物及乳酸月桂酯作为非活性组分。该层内的活性组分是激素、诺孕曲明和炔雌醇。第三层是离型衬垫，其在储存期间保护粘合层且在施用前才被移除。其是在与中间粘合层接触的一侧上具有聚二甲基硅氧烷涂层的透明的聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) 膜。

[0005] AG200-15（由 Agile Therapeutics 开发的首要避孕贴剂）现处于评价药效及安全性的第三期研究阶段。AG200-15 被设计为以每周一次的方案有效递送 25-30 μg 雌激素（炔雌醇）及 100-120 μg 左炔诺孕酮持续 21 天。该贴剂每周施用一次，持续三周，随后是一周的停药期。

[0006] 市场上仍未出现包含孕二烯酮与雌激素的组合的透皮避孕贴剂。

[0007] 然而，已有许多出版物描述了用于透皮递送孕二烯酮的组合物。

[0008] 孕二烯酮本身是一种已知的口服活性合成孕激素，其具有类似孕酮的活性曲线（参见 U.S. 专利号 4,081,537）。其与某些雌激素组合用作口服避孕药。

[0009] US5,512,292 涉及包含避孕有效量的孕二烯酮和雌激素（如炔雌醇）以及适宜的渗透促进剂的组合物。使共递送的雌激素的量保持在恒定及避孕有效的速率，而共递送的孕二烯酮的量取决于月经周期的阶段。

[0010] US5,376,377 公开了在含与不含渗透促进剂的透皮系统之间的比较研究。该研究包括由乙烯丙烯酸乙烯酯和作为活性成分的孕二烯酮及雌激素（炔雌醇）制成的粘合层。研究结果表明粘合层中需引入渗透促进剂以实现避孕有效量。实现了约 0.8ng/ml 的最大血浆浓度。

[0011] WO90/04397 还公开了用于透皮递送任选地与诸如炔雌醇的雌激素组合的孕二烯酮的组合物的实例，其中该组合物可进一步包含渗透促进剂，例如 1,2- 丙二醇或肉豆蔻酸

异丙酯。提及了作为粘合层的多种聚合物。特别公开了与渗透促进剂组合的极性聚合物（聚丙烯酸酯及硅酮）的实例。在稳态条件下孕二烯酮的所得血浆水平为约250-337pg/mL。

[0012] US6,521,250公开了一种粘合层，其包含苯乙烯-异戊二烯嵌段共聚物与氢化树脂酸或其衍生物的混合物，树脂的量为55-92%。这样的粘合层似乎适于透皮递送雌二醇与孕激素的组合，因为这样的系统与皮肤具有适当的粘性接触以供长期施用并防止激素结晶。

[0013] US5,904,931涉及透皮治疗系统，其在含药物层中包含类固醇（如孕二烯酮）及异山梨醇二甲基醚(dimethylisosorbide)。异山梨醇二甲基醚增强类固醇在含药物层中的溶解度。孕二烯酮在含药物层中的浓度可为该层重量的1-40%，且该含药物层可由诸如聚丙烯酸酯、硅树脂、苯乙烯-丁二烯共聚物及聚异丁烯的粘合剂组成。特别适合的是诸如聚丙烯酸酯的极性聚合物。

[0014] DE199 06 152涉及一种透皮药物递送系统，其中在将孕二烯酮添加至诸如聚异丁烯的粘合剂聚合物之前，先将其包埋入诸如聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、乙基纤维素及羟丙基纤维素的极性聚合物中。因此，该透皮药物递送系统是两相系统，且由于极性聚合物的含量，含药物层是不透明的，当其暴露于水中时会导致存在乳白色斑点。孕二烯酮在含药物层中的量是该含药物层重量的5.1%。

[0015] WO02145701描述了适合于类固醇（孕二烯酮）的TTS（透皮治疗系统）。可以基本上达到或接近或甚至超过其在载体组合物中的饱和浓度而非基本上呈亚饱和(sub-saturation)状态的量将孕二烯酮掺入粘合层中。优选地，类固醇的量为总载体组合物的干重的约0.1重量％至约0.6重量％。粘合层可包括所有已知且适用于透皮系统的无毒的天然及合成聚合物，例如聚丙烯酸酯、聚硅氧烷、聚异丁烯、苯乙烯嵌段共聚物等。

[0016] WO92/07590公开了含渗透促进剂的组合物，其用于透皮递送孕二烯酮及雌激素，以实现约0.9ng/mL的孕二烯酮的最大血浆水平。描述了存在于治疗装置中且实现避孕作用所需的雌激素及孕二烯酮的量，其取决于许多因素，如各药物的最小必需剂量；基质、粘合层及速率控制膜（若存在）的渗透性；以及装置固定至皮肤的时间。

[0017] 由于药物将在多于一天的时间内释放，因此实际上在装置中不存在药物最大量的上限。通过使足够量的药物必须存在于装置中以在指定的施用时间内维持期望的释放速率的要求来确定各药物的最小量。

[0018] 在WO92/07590中未提及药物量或量的范围。

[0019] 至今仍未清楚知晓用于在确定给药时间内维持期望的释放速率的各药物（即孕二烯酮及雌激素）的最小量。

[0020] EP1 541 137描述了用于透皮递送的药物组合物，其包含含药物层，所述含药物层包含孕二烯酮或其酯和选自聚异丁烯、聚丁烯、聚异戊二烯、聚苯乙烯、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段聚合物、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段聚合物及它们的混合物的载体，其中所述含药物层具有不超过含药物层重量的3%的所述孕二烯酮的溶解度，并且其中所述孕二烯酮或其酯以所述含药物层重量的0.5-3%的量存在。

[0021] 在施用作为包含0.9mg炔雌醇及1.9mg孕二烯酮的10cm^2贴剂的组合物后，孕二烯酮的药物血浆水平是2082pg/mL(C_{max})，而当以单次剂量形式施用时，包含0.67mg炔雌醇及1.33mg孕二烯酮的10cm^2贴剂达到1995pg/mL(C_{max})。

[0022] EP1 541 137 亦证实，为了实现期望的高释放速率，极性聚合物（聚丙烯酸酯）的含药物层需要占该层重量的 3.9% 的孕二烯酮浓度。此外，已证明在包含低极性聚合物（如聚异丁烯）的含药物层中 1.9 重量 % 的孕二烯酮浓度可实现相同的高释放速率。

[0023] 但 EP1 541 137 未公开用于在确定给药时间内维持期望的释放速率的各药物（即孕二烯酮及雌激素）的最小量。

[0024] 发明概述

[0025] 本发明涉及适合配制用于透皮递送激素以实现避孕有效水平的组合物。实际的激素优选是类固醇激素，如孕激素（如孕二烯酮），其可任选地与雌激素组合使用。优选的雌激素是炔雌醇。所提供的透皮系统包含有限数量的成分。例如，无需渗入促进剂和 / 或渗透促进剂来实现高释放速率和治疗有效血浆水平。

[0026] 因此，本发明出乎预料地发现，在透皮贴剂中使用与不同量的孕二烯酮组合的少量但恒量的炔雌醇导致炔雌醇的日释放速率递增，这与透皮递送组合物中孕二烯酮的递减量正相关，如在本文中使用与递减量的孕二烯酮组合的恒量的炔雌醇的一系列实验中所证明的。孕二烯酮释放亦相对于其在制剂中的浓度而增加。这导致对于具有恒定炔雌醇含量及减少的孕二烯酮含量的特定制剂而言，炔雌醇的血浆水平增加，而孕二烯酮的血浆水平基本恒定。

[0027] 众所周知，类固醇激素（即孕二烯酮）的溶解度对于在血液中成功实现激素的治疗有效水平是关键的。还已知就实现高血浆 AUC 而言，含有非极性程度较高的聚合物类型（如聚异丁烯优于聚丙烯酸酯）的含药物粘合层是较好的 (EP1 54 1137，实施例 4).

[0028] 已经发现，具有优选含有非极性聚合物（如聚异丁烯）的含药物层且特征在于具有不超过 3 重量 % 的有限孕二烯酮溶解度的透皮治疗系统具有高孕二烯酮释放速率，即使在含药物层中具有低孕二烯酮实际负载量。

[0029] 因此，本发明的目的是提供透皮组合物，其包含在含聚异丁烯的粘合基质中的少量孕二烯酮及炔雌醇，且其具有的药物释放速率足以实现治疗有效的血浆水平（即抑制健康女性排卵）。

[0030] 这个目的通过新型透皮组合物而得以实现，所述透皮组合物包含在含聚异丁烯的粘合基质中的占含药物层重量的约 0.5% 的量的炔雌醇与不同量的孕二烯酮。孕二烯酮在含聚异丁烯的粘合基质中以含药物层重量的约 0.4-1.95% 的量存在，优选以含药物层重量的约 0.9-1.5% 的量存在。

[0031] 这意味着该新型透皮组合物通过使用含有恒量的炔雌醇及较少量的孕二烯酮的基质以较高的释放速率递送炔雌醇。

[0032] 本发明是在 EP1 5141 137 中的选择，EP1 5141 137 公开了用于透皮递送的组合物，其中孕二烯酮的量为含药物层重量的约 0.5-3%，优选为含药物层重量的 1-2%。

[0033] EP1 5141 137 公开了该组合物可任选地包含雌激素。所述雌激素以含药物层重量的约 0.5-10%，优选以含药物层重量的 0.75-5%，更优选以含药物层重量的 1-3%，最优选以含药物层重量的 1-2% 的量存在。

[0034] 根据 EP1 5141 137，术语“雌激素”包括天然 17β - 雌二醇及半合成雌激素衍生物，如天然雌激素的酯及 17- 烷基化雌激素。天然雌激素的半 -25 合成酯包括：例如雌二醇 -17- β - 庚酸酯、雌二醇 -17- β - 戊酸酯、雌二醇 -17- β - 苯甲酸酯、雌二醇 -17- β - 十一

烷酸酯、雌二醇 -16,17- 半琥珀酸酯或雌二醇 -17- β - 环戊丙酸酯 (cyplonate)。17- 烷基化雌激素的实例是炔雌醇、炔雌醇 -3- 异丙基磺酸酯、炔雌醚、美雌醇或甲雌二醇。术语“雌激素”还可包括具有雌激素活性的非类固醇化合物，如己烯雌酚、双烯雌酚、氯米芬、氯烯雌醚 (chlorotrianesene) 或环芬尼。在一个优选实施方案中，雌激素是炔雌醇。

[0035] EP1 5141 137 公开了孕二烯酮及任选存在的雌激素存在于药学可接受的载体中，上述载体包含至少一种选自聚异丁烯、聚丁烯、聚异戊二烯、聚苯乙烯、苯乙烯 - 异戊二烯 - 苯乙烯嵌段聚合物、苯乙烯 - 丁二烯 - 苯乙烯嵌段聚合物及它们的混合物的聚合物。

[0036] 在将包含少量如上限定的孕二烯酮与少量且恒量的炔雌醇的组合的本发明的透皮治疗系统给药后，由含药物层的释药量观察到孕二烯酮的血浆水平出乎预料地几乎处于与 EP1 5141 137 所述的含药物层重量的 1.9% 的透皮组合物实施方案相同的范围内。

[0037] 同时，在给药本发明的透皮治疗系统后，炔雌醇的血浆水平显著增加。

[0038] 这在降低皮肤刺激的风险、降低激素对使用者和环境的暴露以及节省制备这样的具有较少量的活性剂的透皮组合物的成本方面明显优于先前已知的透皮治疗系统。

[0039] 因此，本发明的第一方面涉及用于透皮递送孕二烯酮及炔雌醇的组合物。所述组合物包含含药物层，所述含药物层包含在含聚异丁烯的粘合基质中的所述孕二烯酮及炔雌醇，并且所述含药物层具有不超过所述含药物层重量的 3% 的孕二烯酮溶解度。

[0040] 在本发明的一个具体方面，本发明涉及在聚异丁烯中包含孕二烯酮及炔雌醇的组合物，其中聚异丁烯以含药物粘合层重量的约 15-99% 的量存在。

[0041] 在本发明的另一具体方面，本发明涉及组合物，其包含 :包含孕二烯酮及炔雌醇的含药物粘合层 ;占所述含药物层重量的约 15-99% 的量的聚异丁烯 ;占所述含药物层重量的至多 85%(例如 1-85%) 的量的增粘剂 (如松香)。

[0042] 在又一具体方面，本发明涉及用于透皮递送的组合物，其包含含聚异丁烯的粘合基质，所述粘合基质包含 0.3-2.5mg 的孕二烯酮，优选 0.5-2.3mg 的孕二烯酮，更优选 1-2.1mg 的孕二烯酮。特别的组合物包含例如。

[0043] 在另一具体方面，本发明涉及用于透皮递送的组合物，其包含含聚异丁烯的粘合基质，所述粘合基质包含 0.1-0.9mg 的炔雌醇，优选 0.3-0.6mg 的炔雌醇，最优选 0.55mg 的炔雌醇。

[0044] 出乎预料地发现，可通过利用本发明的制剂给药不同量的孕二烯酮，从而在延长的时间内维持相对高的孕二烯酮血浆水平。通过给药孕二烯酮及炔雌醇所获得的孕二烯酮血浆曲线及血浆水平有效抑制女性排卵。

[0045] 因此，本发明的组合物可用于抑制排卵或用于治疗子宫内膜异位症、经前综合症、更年期紊乱，防止骨质疏松，调节月经周期或使月经周期稳定化。

[0046] 当将该组合物给药时，获得特征在于以下的孕二烯酮血浆浓度 - 时间曲线 :孕二烯酮及炔雌醇的血浆水平为超过基于在聚合物基质中包含 1.9% 的孕二烯酮及 0.9% 的炔雌醇的贴剂尺寸为 $10cm^2$ 的制剂 (由此具有 1.9mg 孕二烯酮及 0.9mg 炔雌醇的含量) 所实现的血浆水平的线性外推法所预测的值的浓度。与之相关地，本发明涉及抑制雌性如女性排卵的方法。

[0047] 当在体外溶出测试中研究制剂时观察到类似的发现。当聚合物基质中的孕二烯酮浓度降低时，本发明的制剂出乎预料地提供了药物含量与所得体外释放速率之间的非线性

关系。更具体地，孕二烯酮含量降低也导致炔雌醇体外释放增加，即使所有制剂中的炔雌醇浓度维持恒定。对于孕二烯酮，与预期线性关系相反的是仅观察到体外释放轻微降低。

[0048] 当研究具有不同的孕二烯酮药物含量的贴剂时，预期贴剂基质中的孕二烯酮含量下降会使所释放的孕二烯酮量成比例地降低，但释放的炔雌醇含量会维持不变，因为贴剂基质中的炔雌醇含量维持恒定。理论预期及实际发现的炔雌醇及孕二烯酮自不同贴剂制剂中的释放速率概括在表 3 和图 2 中。

[0049] 因此，本领域技术人员能够自表 3 中推断实现具体期望的体外释放速率及由此实现期望的血浆曲线所需的尺寸及活性成分含量。

[0050] 剂量单位包含由聚异丁烯制成且包含具有如上限定范围的量的孕二烯酮和炔雌醇的组合以及一种或多种药学可接受的赋形剂或载体的含药物粘合层，其中所述含药物粘合层具有不超过所述含药物层重量的 3% 的孕二烯酮溶解度。

[0051] 发明详述

[0052] 本发明提供用于透皮递送激素的组合物（透皮治疗系统），其在向皮肤或粘膜局部施用时产生治疗有效量如避孕有效量的激素孕二烯酮及炔雌醇。无需将皮肤渗透促进剂掺入该含药物层中。

[0053] 如本文所使用的，术语“局部”或“局部地”表示组合物与哺乳动物的表面积（包括皮肤）直接接触。本发明的组合物可被设计为数种不同的施用形式，条件是该组合物包含适于在局部给药该组合物时位于皮肤或粘膜附近或与其直接接触的含药物粘合层。

[0054] 因此，在一个优选的施用形式中，所述组合物（例如透皮治疗系统）基本上由以下组成：

[0055] a）背衬层；

[0056] b）至少一个含药物层，其包含在含聚异丁烯粘合基质中的孕二烯酮和炔雌醇以及药学可接受的成分；和

[0057] c）任选存在的可移除的离型衬垫或保护层。

[0058] 在又一实施方案中，优选的实施方式基本上由以下组成：

[0059] a）背衬层；

[0060] b）额外的粘合层，其任选地还包含 UV 吸收剂；

[0061] c）中间层，其是所述 UV 吸收剂或诸如类固醇激素的药物不能渗透的；

[0062] d）包含孕二烯酮及炔雌醇作为活性成分的含聚异丁烯粘性基质；

[0063] e）任选存在的可移除的离型衬垫或保护层。

[0064] 优选地，所述背衬层、包含孕二烯酮和炔雌醇的含聚异丁烯粘合基质以及可移除的离型衬垫（或保护层）是透明的，这意味着皮肤是可见的。这同样适用于所述额外粘合层及中间层，其也是透明的。

[0065] 在所述含药物的聚异丁烯层未表现出对皮肤的充分自粘合性 (self-tackiness) 的情况下，可提供额外的压敏粘合层或提供压敏粘合边缘或压敏粘合环以保证该组合物在整个施用期间粘附于皮肤上。该压敏粘合层可位于含药物层与皮肤之间，并且该粘合环可位于含药物层周围或边缘。

[0066] 所述含药物的聚异丁烯层的尺寸选自不同的合理尺寸。如本文所述，合理尺寸意指约 3-20cm^2，优选约 5-15cm^2，最优选约 7-12cm^2，如 10cm^2或 11cm^2的表面积。应注意，所述

表面积是接触或紧靠皮肤或粘膜的面积。

[0067] 所述组合物包含含药物层，所述含药物层包含聚异丁烯和一种或多种药学可接受赋形剂或载体，且所述含药物层具有如EP1 541 137（其援引加入本文）中所定义的不超过含药物层重量的3%的孕二烯酮溶解度，并且其中所述孕二烯酮以含药物层重量的0.5-2%的量存在。

[0068] 短语“不超过含药物层重量的3%的孕二烯酮溶解度”意在表征产生视觉透明的聚合物基质的可溶解于特定含药物层中的孕二烯酮的量。

[0069] 如本文所述，术语“孕二烯酮”表示孕二烯酮（13β-乙基-17α-乙炔基-17β-羟基-4,15-雌烯（gonadien）-3-酮）。

[0070] 术语“溶解度”不应理解为意指孕二烯酮在含药物层中的实际浓度。如下文所述，激素在含药物层中的总浓度可高于或低于该含药物层重量的3%。此外，激素在含药物层中的总浓度可产生包含饱和或亚饱和水平的激素的含药物层。

[0071] 术语“含药物层”意指其中存在类固醇激素孕二烯酮及炔雌醇的透皮组合物或系统的部分。含药物层可呈半固体或固体形式，且包含在该层中直接配制的激素。本发明的激素可分散、部分分散、部分溶解或完全溶解于所述含药物层中，这取决于激素的浓度及其物理-化学性质。含药物层并非意指呈凝胶或液体形式。意图使该含药物层与皮肤或粘膜直接接触。然而，在一些实施方案中，在含药物层与皮肤或粘膜之间存在被称为非含药物层（nodrug-containing layer）的额外层。

[0072] 如上所述，本发明的组合物无需包含皮肤渗透促进剂。因此，在本发明的一些实施方案中，含药物层中不存在皮肤渗透速率促进剂，这意味着该含药物层基本上由不包括皮肤渗透速率促进剂在内的成分组成。这意味着例如少于含药物层重量的2%，如少于1%，优选少于0.5%，如少于0.2%，如少于0.1%是由皮肤渗透促进剂组成的。

[0073] 适宜的含药物层优选由聚异丁烯或聚异丁烯与其它聚合物的混合物制成。这些聚合物可具有粘着性质或可不具有明显的粘着性质。在一些实施方案中，该含药物层是所谓的压敏粘合层。

[0074] 原则上，可施用导致所述孕二烯酮的溶解度的任意聚合物混合物。因此，在本发明的一个实施方案中，该含药物层额外包含可具有或不具有粘着性质的至少一种聚合物。一般而言，这样的聚合物是烃聚合物、聚硅氧烷、聚丙烯酸酯或它们的混合物类型的生物可接受的亲脂性聚合物。优选地，所述聚合物可选自形成具有不超过含药物层重量的3%的孕二烯酮溶解度的含药物层的那些烃聚合物、聚硅氧烷和/或聚丙烯酸酯。

[0075] 聚异丁烯的量在某些程度上是关键的参数。适宜量可取决于所使用的额外聚合物及类固醇激素的实际类型。一般而言，聚异丁烯的量为含药物层重量的至少1%，如至少5%、10%、15%或20%。然而，优选地，聚异丁烯以含药物层重量的至少25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或至少80%的量存在于该含药物层中。换言之，聚异丁烯可以含药物层重量的约1-99%，如约5-99%、10-99%、15-99%或20-99%的量使用。优选地，聚异丁烯以含药物层重量的约15-99%，如约15-90%、15-85%或15-80%，如约20-85%、20-75%，如约25-85%、25-75%的量存在于该含药物层中。

[0076] 也就是说，本发明涉及用于透皮递送孕二烯酮及炔雌醇的组合物，所述组合物包含含药物层，所述含药物层包含：

[0077] - 孕二烯酮以及一种或多种药学可接受的成分或载体；

[0078] - 聚异丁烯或聚异丁烯与其它聚合物的混合物，其量优选为所述含药物层重量的约 15-99%，其中所述聚合物选自形成具有不超过上述含药物层重量的 3% 的孕二烯酮溶解度的含药物层的烃聚合物及其混合物。

[0079] 所述含药物层可包含烃聚合物作为额外的聚合物，所述烃聚合物选自聚丁烯、聚异戊二烯、聚苯乙烯、苯乙烯 - 异戊二烯 - 苯乙烯嵌段聚合物、苯乙烯 - 丁二烯 - 苯乙烯嵌段聚合物和 / 或它们的混合物。

[0080] 如上所述，在本发明的一些实施方案中，所述含药物层具有粘性。优选地，所述含药物层的聚合物具有适宜的粘着性质以使得无需其它粘合剂 (sticky agent) 如增粘剂 (tackifier)。无论何时认为需要改善含药物层的粘合强度，则该层均进一步包含增粘剂。

[0081] 术语“增粘剂”表示改善粘合层与皮肤或粘膜的粘合强度的试剂。

[0082] 增粘剂的实例选自烃树脂、松香树脂及萜烯树脂。烃树脂的实例可以商标名 Escorez® 购自 ExxonMobil；以 Regalite®、Piccotac® 和 Picco® 购自 Eastman 或以 Indopol® 购自 BP。适于本发明透皮系统的松香酯的实例包括氢化木松香的酯例如氢化木松香的季戊四醇酯、部分氢化木松香的酯例如部分氢化木松香的季戊四醇酯、木松香的酯、改性木松香 (modified wood rosin) 的酯、部分二聚松香的酯、浮油松香的酯、二聚松香的酯及类似的松香，以及它们的组合和混合物。这样的松香可以商标名 Foral®、Foralyn®、Pentalyn®、Permalyn® 和 Staybelite® 购得。

[0083] 在本发明的一个优选实施方案中，所述含药物层包含松香酯（如季戊四醇酯）形式的增粘剂。

[0084] 一般认为该增粘剂可以任意适宜量存在，只要含药物层中的所述孕二烯酮的临界溶解度不受明显影响。因此，增粘剂可以含药物层重量的约 0.1-95%，如 0.5-95%，如 1-95% 的量存在于该含药物层中。换言之，粘合剂可以约 1-85%、1-75%、1-65%、1-55%、1-50%、1-45%、1-40% 或更优选约 1-35%，如优选 1-30%，更优选 1-25% 的量存在。显然，含药物层中的增粘剂的量对该含药物层中的孕二烯酮溶解度来说是重要的。因此，在本发明的其它实施方案中，增粘剂以至多 35%，如至多 30% 的量存在于该含药物层中。优选地，增粘剂的量为含药物层重量的至多 25%，如至多 20% 或 15%。

[0085] 本发明另一具体方面涉及透皮递送孕二烯酮及炔雌醇的组合物，所述组合物包含基本上由以下物质组成的含药物层：

[0086] - 孕二烯酮及一种或多种药学可接受的成分和 / 或载体；

[0087] - 聚异丁烯或聚异丁烯与其它聚合物的混合物，其量优选为所述含药物层重量的约 15-99%。如上所述，上述含药物层具有如上所述的孕二烯酮溶解度；和

[0088] - 增粘剂，其量为所述含药物层重量的至多 85%。

[0089] 如上所述，含药物层由形成符合孕二烯酮溶解度标准的层的成分组成。优选地，当含药物层主要由孕二烯酮和炔雌醇以及聚异丁烯和任选存在的增粘剂组成时，符合此标准。

[0090] 此外，在一些实施方案中，含药物层不包含或至少仅包含有限量的结晶抑制剂，如聚乙烯吡咯烷酮、纤维素聚合物、如甲基纤维素或乙基纤维素衍生物或羟丙基甲基纤维素，

或它们的混合物。

[0091] 且在一些实施方案中，诸如异山梨醇二甲基醚的增溶剂不存在于含药物层中或至少仅以有限量存在。

[0092] 术语“有限量”是指讨论的聚合物或增溶剂以少于含药物层重量的 10%，如少于 8%、5%、3%、2%、1%、0.5% 或 0.2% 的浓度存在于该层中。

[0093] 如上所述，在未掺入皮肤渗透促进剂和 / 或渗入促进剂的情况下，可使类固醇激素孕二烯酮及炔雌醇充分渗入皮肤。也就是说，在本发明有意义的实施方案中，在含药物层中不存在或以有限量存在皮肤渗透促进剂和 / 或渗入促进剂，所述有限量少于该含药物层重量的 5%，如少于 4%、3%、2%、1%、0.5% 或 0.2%。

[0094] 术语“皮肤渗透促进剂”和“渗入促进剂”在本发明中是可互换使用的术语，且其表示当与药物一起给药至使用者皮肤时增强活性药物的皮肤渗透 / 渗入的化合物。透皮制剂中的渗入 / 渗透促进剂会改变含药物层中的药物的热动力活性，并由此导致正或负的“推动”作用。另外，一些渗入 / 渗透促进剂可被认为渗入角质层的高度有序细胞间脂质结构中并通过增加脂质酰基链移动性来降低其阻力，由此提供“牵引”作用。

[0095] 可在测试含有及不含渗透促进剂的相同制剂时了解物质的任何皮肤渗透 / 渗入增强作用，例如通过使用裸鼠皮肤等。本领域技术人员知晓这样的测试方法。

[0096] 常见的渗透 / 渗入促进剂包括下列化合物 :

[0097] - 醇，如具有约 2-10 个碳原子的一元醇，如乙醇、异丙醇、丁醇、戊醇、辛醇、癸醇和 / 或苄醇 ；二元醇，如 1,2- 丙二醇 ；多元醇，如甘油、山梨醇和 / 或聚乙二醇 ；具有 8-18 个碳原子的饱和及不饱和脂肪醇，如辛醇、癸醇、月桂醇、2- 月桂醇、肉豆蔻醇、鲸蜡醇、硬脂醇、油醇、亚油醇 (linoeyl alcohol) 及亚麻醇 (linolenyl alcohol)。

[0098] - 脂肪酸，如可包含 8-18 个碳原子的饱和或不饱和脂肪酸，例如十二烷酸、十四烷酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、亚麻酸及十六烷酸、三乙酸甘油酯、抗坏血酸、泛醇、丁羟甲苯、生育酚、生育酚醋酸酯、生育酚亚油酸酯。其它脂肪酸包括但是不局限于缬草酸、己酸、辛酸、壬酸 (pelargon acid)、癸酸 (caprin acid)、异缬草酸 (isovalerian acid)、新戊酸 (neopentan acid)、新庚酸 (neoheptan acid) 和 / 或异硬脂酸。

[0099] - 酯，如脂族酯，如乙酸乙酯、乳酸的低级 (C_1-C_4) 烷基酯、通式 $CH_3(CH_2)_nCOOR$（其中 n 是 1-18 的数值且 R 是最多具有 6 个碳原子的烷基残基）的脂肪酸酯（例如月桂酸、肉豆蔻酸、硬脂酸和棕榈酸的脂肪酸酯，例如这些酸的甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、丁酯、仲丁酯、异丁酯），或通式 R’ $OCO(CH_2)_mCOOR$’（其中 m 是 4-8 的数值且在各个情况中 R’ 是指最多具有 6 个碳原子的烷基残基）的二羧酸二酯（如油酸丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、棕榈酸乙二醇酯、月桂酸乙二醇酯、十二烷基肉豆蔻酸酯、肉豆蔻酸异丙酯和硬脂酸乙二醇酯，适宜的二羧酸二酯是例如己二酸二异丙酯、己二酸二异丁酯和癸二酸二异丙酯）。

[0100] - 醚，如脂族醇（如鲸蜡醇、月桂醇、油醇及硬脂醇）的聚乙二醇醚，包括聚氧乙烯 (4) 月桂基醚、聚氧乙烯 (2) 油基醚及聚氧乙烯 (10) 油基醚。

[0101] - 烷烃，如具有 6-17 个碳原子链长的烷烃。

[0102] - 酰胺，如二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基月桂酰胺 (dimethyl lauramide)、二甲基月桂酰胺 (dimethyl laurylamide) 和 / 或脂肪酸酰胺及它们的衍生物。

[0103] - 酰胺，如具有长脂族链的酰胺或芳族酰胺、脲及脲衍生物如环脲 (cyclic urea)、

十二烷基脲、二苯基脲和 / 或尿囊素。

[0104] - 氨基酸。

[0105] - 氨基乙酸酯，如氨基乙酸酯的衍生物，如十二烷基 -N,N- 二甲基氨基乙酸酯及十二烷基 -2- 甲基 -2-(N,N- 甲基氨基乙酸酯)、癸基 -2-(N,N- 二甲基氨基)- 丙酸酯、癸基 -2-(N,N- 二甲基氨基)- 丁酸酯、辛基 -2-(N,N- 二甲基氨基)- 丙酸酯和 / 或十二烷基 -(N,N- 二甲基氨基) 苯基乙酸酯。

[0106] - 氮酮衍生物，如 1- 十二烷基氮杂环庚烷 -2- 酮衍生物、氮杂环烷酮衍生物和 / 六亚甲基月桂酰胺衍生物。

[0107] - 环糊精，如 α -、β - 及 γ - 环糊精。

[0108] - 甘油酯，如甘油单酯，包括单油酸甘油酯、单月桂酸甘油酯和单亚油酸甘油酯、聚乙二醇 -3- 月桂酰胺 (PEG LR)、聚乙二醇单月桂酸酯 (PGML)、单油酸甘油酯 (GMO)、单亚油酸甘油酯和 / 或单月桂酸甘油酯 (GML)。

[0109] - 二醇，如乙二醇、二甘醇、丙二醇、一缩二丙二醇和 / 或 1,3- 丙二醇。

[0110] - 油类、如矿物、植物、动物和鱼脂肪及油，如棉籽油、玉米油、红花油、橄榄油和蓖麻油、角鲨烯和 / 或羊毛脂。

[0111] - 多元醇，如丙二醇。

[0112] - 吡咯烷酮，如 2- 吡咯烷酮、N- 甲基 -2- 吡咯烷酮、十二烷基 - 吡咯烷酮、2- 吡咯烷酮 -5- 羧酸、N- 己基 - 吡咯烷酮、N- 月桂基 - 吡咯烷酮、4- 羧基 - 吡咯烷酮、4- 羧基碳衍生物、3- 羟基 -N- 甲基 -2- 吡咯烷酮、N- 法呢基 -2- 吡咯烷酮、N-(2(癸基硫代) 乙基)-2- 吡咯烷酮和 / 或 N-(2- 羟乙基)-2- 吡咯烷酮。

[0113] - 亚砜，如亚砜衍生物，如甲基辛基 - 亚砜、二甲亚砜 (DMSO)、己基甲基亚砜 (己基 -MSO) 和 / 或癸基甲基 - 亚砜 (癸基 -MSO)。

[0114] - 表面活性剂，如阳离子表面活性剂如十六烷基三甲基溴化铵、十八烷基三甲基氯化铵、西吡氯铵和 / 或等效阳离子化合物；阴离子表面活性剂如硫酸盐，包括但不限于诸如月桂基硫酸钠和 / 或十二烷基硫酸钠的化合物；和非离子表面活性剂，如山梨醇和山梨醇酐的酯，包括但不限于聚山梨酯、脱水山梨醇单棕榈酸酯和 / 或脱水山梨醇聚油酸酯。

[0115] - 萜类、酮和氧化物。

[0116] 除类固醇激素孕二烯酮及炔雌醇、聚合物聚异丁烯或聚异丁烯与其它聚合物的混合物、一种或多种增粘剂之外，所述组合物的含药物层或其它部分还包含本领域已知的稳定剂、染料、颜料、惰性填料、抗老化剂、抗氧化剂、弹性体、热塑性塑料及本领域已知的透皮组合物的其它常规组分。优选地，所述组合物或至少所述含药物层不包含或仅包含有限量 (少于该含药物层重量的 1%、0.8%、0.5%、0.2% 或 0.1%) 的聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和 / 或异山梨醇二甲基醚。

[0117] 应理解，本发明的组合物是透明的或至少在极有意义的实施方案中是透明的，这意味着可透过该药物递送系统视觉检视皮肤。即，所述含药物层是单相系统，其中药物 (此处指孕二烯酮) 完全溶解于该含药物层中。

[0118] 所述含药物层的另一特征在于是均匀的。术语“均匀的”是用于描述其中基质由一个聚合物相组成的单相系统。可将这些系统与由至少两个聚合物相组成的多相系统区分开来。在大多数情况中，多相系统可通过其不透明外观进行视觉检测。不透明外观是由

聚合物相的衍射指数差异导致的光衍射所引起的。检测单相系统的其它方法是显微镜法(microscopic method)或流变法或通过机械拉伸聚合物薄膜。如视觉所测定的那样，在机械拉伸期间，由多相系统组成的聚合物薄膜变为不透明。

[0119] 因此，总而言之，应理解，本发明有意义的实施方案包括：

[0120] 含药物层，所述含药物层包含：

[0121] i)孕二烯酮及炔雌醇，

[0122] ii)聚异丁烯，和

[0123] iii)所述含药物层包含占所述含药物层重量的0.4-1.95%，优选约0.9-1.5%的量的孕二烯酮，和占所述含药物层重量的约0.5%的量的炔雌醇。

[0124] 在其进一步有意义的实施方案中，所述含药物层的特征在于下列参数，这些参数可以单一参数或参数组合的形式存在：

[0125] • 所述含药物层不包含异山梨醇二甲基醚或包含少于该层重量的0.5%的量的异山梨醇二甲基醚；

[0126] • 所述含药物层不包含聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、乙基纤维素和/或羟丙基甲基纤维素，或包含少于该层重量的2%的量的聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、乙基纤维素和/或羟丙基甲基纤维素；

[0127] • 所述含药物层包含完全溶解于该层中的孕二烯酮及炔雌醇；

[0128] • 所述含药物层是透明的；

[0129] • 所述含药物层是均匀的；

[0130] • 所述含药物层是单相的；

[0131] • 所述含药物层不包含皮肤渗透促进剂或包含少于该层重量的2%的量的皮肤渗透促进剂；

[0132] • 所述含药物层包含占该层重量的约15-99%的量的聚异丁烯；

[0133] • 所述含药物层包含至多为所述含药物层重量的85%的量的增粘剂如松香。

[0134] 在本发明的另一实施方案中，在背衬层与包含聚异丁烯并包含活性成分孕二烯酮和炔雌醇的含药物粘合基质之间设置包含UV辐射吸收剂的额外粘合层。

[0135] 所述UV吸收剂是Tinosorb或Tinuvin UV吸收剂，优选Tinosorb S。

[0136] 在包含所述UV吸收剂的额外粘合层与含药物层之间设置中间层或分离层。所述分离层或中间层是所述活性成分及所述UV吸收剂不能渗透的。优选地，所述中间层或分离层是孕二烯酮及炔雌醇不能渗透的。

[0137] 由于该结构，所述活性成分与UV吸收剂之间不发生接触。该设置的优点是UV吸收剂仅包含在背衬层与中间层之间的薄粘合层中，由此可使制剂中所需的UV吸收剂的量低于将UV吸收剂分布于整个含药物粘合基质中的系统。此外，可防止UV吸收剂直接接触皮肤，由此防止潜在的副作用，例如皮肤的变态反应。

[0138] 因此，根据图1设置本发明的一个实施方案。

[0139] 图1显示贴剂的截面，所述贴剂具有背衬层A、包含UV吸收剂的粘合层B、中间层或分离层C、含药物粘合基质D及离型衬垫E。

[0140] 如上所述，本发明组合物的特征在于递送治疗有效避孕量的孕二烯酮与炔雌醇的组合。换言之，所述组合物的特征可在于具有含药物层，所述含药物层在24小时内递送

0-700 μg的量，优选在24小时内递送130-665 μg、优选200-520 μg、最优选360-520 μg的量的孕二烯酮，且在24小时内递送40-220 μg的量，优选在24小时内递送70-190 μg、优选100-165 μg、最优选135-140 μg的量的炔雌醇。

[0141] 此外由表3可看出，本发明组合物的特征在于具有含药物层，所述含药物层递送：

[0142] •600-650 μg，例如600 μg或630 μg或660 μg的量的孕二烯酮，和120-135 μg，例如120 μg或130 μg或135 μg的量的炔雌醇，或

[0143] • 520 μg的孕二烯酮和140 μg的炔雌醇，或

[0144] • 350-380 μg的孕二烯酮和160-165 μg的炔雌醇，或

[0145] • 200-210 μg例如205 μg的孕二烯酮和175-190 μg例如180 μg的炔雌醇，或

[0146] • 210-230 μg例如215 μg或230 μg的孕二烯酮和90-100 μg例如95 μg或100 μg的炔雌醇，或

[0147] • 290-350 μg例如295 μg或350 μg的孕二烯酮和60-70 μg例如65 μg的炔雌醇。

[0148] 上述量是在如药代动力学结果下描述的体外溶出测试中测量的。

[0149] 如上所述，所述组合物有效抑制健康女性排卵。

[0150] 将第二类固醇激素炔雌醇与孕二烯酮一起掺入同一含药物层中或掺入无孕二烯酮的单独的含药物层中。

[0151] 为了在血液中获得治疗有效量的激素，可调节含药物层中的实际药物浓度。一般而言，含药物层应包含的激素量超出为了获得治疗有效量的激素而吸收的激素量。根据本发明，该过量程度很小，如激素量少于所期望/所需激素量的10倍，优选少于5倍。例如，同样重要的是限制激素量以降低激素对使用者的总暴露（例如，当接触皮肤或粘膜时）。因此，含药物层中的孕二烯酮的适宜浓度为该含药物层重量的0.4-1.95%，而炔雌醇的浓度为该含药物层重量的约0.5%。如上所述，激素（如孕二烯酮）的总浓度可获得包含呈饱和或亚饱和水平的激素的含药物层。在一个极有意义的实施方案中，含药物层中的孕二烯酮的浓度为该含药物层重量的约0.4-1.95%，优选约0.9-1.5%。

[0152] 炔雌醇以粘合层重量的0.5%的量存在于含药物层中。

[0153] 此外，孕二烯酮与炔雌醇的质量比是约4:1至1:1，例如约4:1、约3:1、约2:1或约1:1的比率。

[0154] 以下组合举例说明本发明的组合物，但本发明不限于此：

[0155] 表1

[0156]

编号	透皮递送系统的尺寸 (cm^2)	含聚异丁烯层中孕二烯酮的量 (mg)	含聚异丁烯层中炔雌醇的量 (mg)
1	3	0.57	0.15
2	4	0.38	0.2
3	4	0.76	0.2
4	5	0.95	0.25
5	5	0.48	0.25
6	5.5	1.05	0.275
7	6	0.57	0.3
8	7	0.67	0.35
9	7	1.34	0.35
10	7.5	0.72	0.375
11	9	0.86	0.45
12	11	0.525	0.55
13	11	1.05	0.55
14	11	1.575	0.55
15	11	2.1	0.55
16	12	2.3	0.6

[0157] 出乎预料地发现，通过将以本发明组合物形式配制的少量孕二烯酮给药，能够在延长的时间内维持相对高的孕二烯酮血浆水平。此外，出乎预料地发现，由给药上述制剂的孕二烯酮和炔雌醇而获得的孕二烯酮血浆曲线及血浆水平有效抑制女性排卵。

[0158] 因此，进一步描述本发明组合物用于抑制雌性（如女性）排卵的用途。当将该药物给药时，获得特征在于以下的孕二烯酮的血浆浓度－时间曲线：如在稳态条件下测量的，其在 7 天的时期内具有至少 0.5ng/ml 浓度的平均孕二烯酮血浆水平 (C_{av})。以下描述抑制雌性（如女性）排卵的方法，其包括将有效量的孕二烯酮与炔雌醇的组合向皮肤或粘膜局部给药，以便在单独给药所述孕二烯酮时，则能够获得特征在于以下的孕二烯酮的血浆浓度－时间曲线：如在稳态条件下测量的，其具有至少 1.0ng/ml 浓度的孕二烯酮血浆水平。

[0159] 应当说明，术语“血浆水平”和“血清水平”可互换使用。就类固醇激素的药物浓度而言，在血清或血浆中测量并无差异。当使用术语“血浆”时，其情形同样适用于“血清”。

[0160] 或者，该用途及方法用于治疗其它症状、病症或通常通过给药孕二烯酮及炔雌醇来治疗的症状。

[0161] 因此，通常应理解，该用途及方法用于治疗子宫内膜异位症疼痛、经前综合症、更年期紊乱，调节月经周期和／或使月经周期稳定化。

[0162] 将孕二烯酮与炔雌醇的组合给药，用于治疗更年期紊乱，如与绝经相关的症状及疾病，例如热潮红、出汗、心悸、睡眠障碍、情绪变化、紧张、焦虑、记忆力差、自信心丧失、性欲丧失、注意力差、乏力 (diminished energy)、动力下降 (diminished drive)、易怒、泌尿生殖道萎缩、乳房萎缩、心血管疾病、毛发分布及毛发厚度变化、皮肤状况变化和／或骨质疏松症。最值得注意的是，该治疗针对热潮红、出汗、心悸、睡眠障碍、情绪变化、紧张、焦虑、泌尿生殖道萎缩及乳房萎缩或针对骨质疏松症的预防或治疗。

[0163] 根据本发明，在稳态条件下孕二烯酮的血浆浓度－时间曲线的特征在于具有 0.5-7.0ng/mL，优选 2.0-6.0ng/mL，最优选 3.5-6.0ng/mL 的平均孕二烯酮血浆水平 (C_{av})，

而优选范围的个别浓度是 1-12ng/mL。相应地，在多次给药期间，平均最大孕二烯酮血浆水平 (C_{max}) 为约 0-10nl/mL，优选 3-9nl/mL，且最小孕二烯酮血浆水平 (C_{min}) 为约 0.5-4.5ng/mL，优选 2-4.0ng/mL。

[0164] 在一个优选实施方案中，在稳态条件下孕二烯酮的血浆浓度 - 时间曲线的特征在于具有约 4.2ng/mL(C_{av})，如约 4.9ng/mL(C_{max}) 或约 3.2ng/mL(C_{min}) 浓度的孕二烯酮血浆水平。在其它有意义的实施方案中，在稳态条件下孕二烯酮的血浆浓度 - 时间曲线的特征在于在将孕二烯酮或其衍生物的组合物（优选以本发明组合物的形式）单次给药后的第一个 6 天后，该曲线具有 5.0ng/mL，优选 4.0-6.0ng/mL 的平均孕二烯酮浓度。

[0165] 在稳态条件下孕二烯酮的血浆浓度 - 时间曲线的特征在于在将药物重复给药后的 18-60 小时期间内具有最大孕二烯酮血浆水平，和 / 或在将药物单次给药后的 5-7 天期间内具有的在稳态条件下的血浆水平是在给药后第一个 18-60 小时期间所获得的最大孕二烯酮血浆水平的至少 50%。

[0166] 优选将该孕二烯酮 / 炔雌醇组合物以 28 天为周期重复给药，使得在每个 28 天的周期内，将该孕二烯酮 / 炔雌醇组合物在 21 天 (3 周) 内以 7 天为间隔给药，接着在随后 7 天 (1 周) 不给药该孕二烯酮 / 炔雌醇组合物。即，在每个 28 天周期内的第 1、第 8 及第 15 天给药该孕二烯酮 / 炔雌醇组合物。优选地，所述第 1 天可以是月经起始日，或任意其它适宜日，如月经起始日后的第 1、第 2、第 3、第 4、第 5 或第 6 日。在另一实施方案中，将该孕二烯酮 / 炔雌醇组合物以 12 周为周期重复给药，使得在每个 12 周的周期内，在连续 11 周期间内以 7 日为间隔给药该孕二烯酮 / 炔雌醇组合物，接着在随后 7 日（一周）内不给药孕二烯酮或其衍生物。

[0167] 如所理解的，本发明的用途及方法包括以本文限定的组合物形式施用孕二烯酮 / 炔雌醇组合物。因此，术语“药物”包括如本文限定的组合物。此外，术语“药物”意图包括本发明的药盒。

[0168] 在又一方面，本发明涉及药盒，其包含用于在 52 周、26 周或 13 周的时间加上 7 天停药期（无贴剂）内施用至皮肤的 1-52 个、1-26 个、1-13 个剂量单位。剂量单位是供 7 天或一周用的一个贴剂。总是在月经第 1 天或第 2、3、4、5 或 6 天时施用所述贴剂。下一贴剂的施用在施用第一贴剂后 7 天，即在月经第 1 天后第 8、9、10、11、12 或 13 天时给药。本发明贴剂的给药可持续三个 7 天的时间（即 21 天），然后中断 7 天。这意味着三周内施用三次贴剂及停用贴剂一周。

[0169] 例如，亦可在 1-52、1-26 和 1-13 周的期间内不间断地进行给药。所述范围内的其它期间也是可能的。在长时间内给药大量贴剂后，需中断 7 天。

[0170] 各剂量单位包含约 0.38-2.3mg，优选 0.525-2.1mg，更优选 1.05-1.575mg 剂量的孕二烯酮。

[0171] 应进一步理解，所述药盒还包含约 0.15-0.6mg，优选 0.35-0.55mg 的剂量的炔雌醇。炔雌醇与孕二烯酮组合在同一剂量单位中或提供在单独的剂量单位中。

[0172] 这两个激素的可行组合在表 1 中说明。

[0173] 可利用本领域已知的操作制备本发明的组合物。本文包括一个实施例。

[0174] 实施例 1

[0175] 贴剂的制备

[0176] 除了使用四氢呋喃来溶解孕二烯酮及炔雌醇外，如 EP1 541 137 实施例 1 中所述制备本发明的组合物。

[0177] 由此获得的贴剂具有 11cm^{2}的尺寸及以下组成：

[0178] 孕二烯酮：1.05mg

[0179] 炔雌醇：0.55mg

[0180] 聚合物：108.4mg（以聚异丁烯与增粘剂（例如MA-73B®）组合的形式）

[0181] 中间层：11cm^2

[0182] UV 吸收剂：0.825mg

[0183] 聚合物：32.175mg

[0184] 离型衬垫：11cm^2

[0185] 背衬层：11cm^2

[0186] 可基于表 1 和 3 中给出的孕二烯酮及炔雌醇的组成和贴剂尺寸来相应地获得其它实施例。

[0187] 实施例 2

[0188] 药代动力学性质

[0189] 在所选择的女性群体中研究本发明贴剂对排卵抑制的作用、血清药物浓度及安全性。研究设计基于针对避孕类固醇的临床研究的 EMEA 准则的要求 (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP/EWP519/98)。

[0190] 研究设计

[0191] 研究分三个阶段：预治疗阶段，包括一个清洗周期及一个确保所选择的女性是排卵的的额外周期。最后，第二阶段是三个周期的治疗阶段，接着是由一个周期的治疗后阶段组成的第三阶段。

[0192] 入选该研究的女性需为具有 18-30kg/m^{2}正常身体质量指数的健康、非妊娠、不吸烟、非泌乳的 18-35 岁女性志愿者。仅选择具有浅色皮肤的女性以便可轻易并一致地评价施用部位。

[0193] 测试贴剂 C 是包含含药物层的贴剂，所述含药物层包含 0.55mg 炔雌醇和 2.1mg 孕二烯酮及MA-73B®，具有 11cm^{2}的尺寸。 MA-73B®是来自 Adhesive Research 的聚异丁烯基粘合剂。测试贴剂 D 与贴剂 C 一致，但包含 0.55mg 的炔雌醇和 1.05mg 的孕二烯酮。

[0194] 在研究期间，抽取血液以测定内源激素，如雌二醇、孕酮、促卵泡激素、性激素结合蛋白、炔雌醇、孕二烯酮。进行经阴道超声检查以评价卵泡状结构的产生。评价施用部位的贴剂粘合性、皮肤反应及女性一般健康状态。亦评价阴道出血。

[0195] 在预治疗周期期间，通过评价血清孕酮值来确定正常及自发性排卵，然后仅将具有排卵前周期和孕酮血清水平高于 5nmol/l 的女性纳入治疗阶段。该治疗阶段包括三个月经周期。在第一周期中的第一次治疗是志愿者在此周期内开始月经后的第一日开始，将贴剂施用至下腹。将贴剂施用至下腹位于肚脐下方的洁净、干燥完好且优选无毛发的皮肤，在第一治疗周期中以右侧开始，随后改变至另一侧。以 7 天的间隔施用共三个测试贴剂，例如在第一周期的第 1、8 和 15 天时施用。各贴剂贴敷 7 天，随后用新贴剂替换，至完成总共连续使用 21 天。接着是 7 天停药间隔，随后是以施用共三个贴剂（每个贴剂以 7 天的间隔施用）开始的下一治疗期。若贴剂脱落或脱落超过 50%，则施用新贴剂。

[0196] 药代动力学变量的测定

[0197] 在整个研究期间测定雌激素及孕激素（包括炔雌醇和孕二烯酮）的血清浓度，以评价贴剂的药代动力学特性。取样时间点是预治疗周期的第 24 天及大概在治疗周期 2 和周期 3 期间的每个第 3 天。此外，在 3 周的治疗周期 3 期间每日取样。

[0198] 通过本领域已知的常规方法测定炔雌醇和孕二烯酮的浓度。具体而言，通过液相色谱法，使用质谱作为检测方法来测定炔雌醇和孕二烯酮的浓度。炔雌醇和孕二烯酮的定量下限分别是 2.5pg/ml 和 50pg/ml。

[0199] 利用非线性混合效应模型分析在研究期间收集的药代动力学资料。混合效应模型或群体型 (population-type) 药代动力学模型描述剂量与实践及诸如药物血浆浓度的变量间的关系。该关系涉及结构效应和随机效应。使用药物浓度作为因变量，以建立群体药代动力学区房室模型。基于该群体药代动力学区房室模型计算稳态期间的各参数，如 AUC。此外，通过无房室法计算周期 3 的第 3 周期期间的参数，如 C_{max}、AUC(0-168 小时）和 C_{min}。

结果

[0200] 主要药代动力学变量是具有排卵抑制的女性的比例。

[0201] 在整个研究期间，两个治疗组均未发现排卵情况。在整个研究期间，对于每个方案中的所有志愿者而言，排卵抑制（其被定义为低于 6（排卵）的 Hoogland 分数）是充分的。

[0202] 在各治疗周期中，孕酮浓度被充分抑制为低于 2.5nmol/l。在施用贴剂的所有天数中，血液中的平均雌二醇水平低于 20pg/ml。

[0203] Hoogland 分数是本领域技术人员已知的评价排卵抑制的方法。例如，该方法的详细描述可参见数据库 BioMed Central(www.biomedcentral.com) 中的出版物 Doris Heger-Mahn, “Use of transvaginal sonography and hormone measurements in gynecological trials”。

[0204] 利用经阴道超声检查，可以无害和简易方式显示内部雌性生殖器（子宫、卵巢和血管）。在整个周期期间实施闭孔检查 (close meshed examination)（例如，每 3 天）可评价卵泡尺寸、排卵、黄体期及子宫内膜转化。利用多普勒超声成像法，可评价在激素影响下的血流变化。雌二醇和孕酮是主要检测的激素。雌二醇由不断生长的卵泡产生，且孕酮与第二周期一半时的黄体发育和退化有关。此外，可评价 FSH 和 LH。尤其需评价抑制素 A 和 B、催乳素、睾酮或 DHEAS。原则上，可通过 RIA 技术和免疫测定（例如，ECLIA= 电化学 - 发光免疫测定）来测定主要激素。激素值的可变性主要取决于血液取样间隔、这些激素的释放条件和测试系统的特异性及可靠性。

[0205] 可采用所谓的 Hoogland 分数概括来自这两种方法的数据，对通过 TVS 观察到的卵泡状结构的活性进行分级。

[0206] 药代动力学结果

[0207] 在将研究的药物给药后，在所有个体中均可量化炔雌醇和孕二烯酮的血清浓度。参见表 2 中的结果。

[0208] 表 2 :贴剂制剂及所得的血浆数据的概述

[0209]

制剂	含量 孕二烯酮 mg	炔雌醇 mg	贴剂尺寸 cm^2	给药	孕二烯酮 C_{max} pg/ml	C_{av} pg/ml	C_{min} pg/ml	炔雌醇 C_{max} pg/ml	C_{av} pg/ml	C_{min} pg/ml
AA (实施例 3 EP 1 541 137)	1.9	0.9	10	SD-MD	1564-4416	1150-3560	1540-2920	40-50 (45-50)	32-36	26-28
A (实施例 4A EP 1 541 137)	1.9	0.9	10	SD	2082*	-	-	53	-	-
B (实施例 4B EP 1 541 137)	1.33	0.67	10	SD	1995*	-	-	45	-	-
C	2.1	0.55	11	MD	5180	4100	2790	31	22	14
D	1.05	0.55	11	MD	4980	4090	2770	51	33	21

[0210] C_{max}:观察期间的最大浓度

[0211] C_{av}:观察期间的平均浓度

[0212] C_{min}:观察期间的最小浓度

[0213] SD:单次给药,MD= 多次给药(稳态)

[0214] *在施用制剂A和B之后获得的孕二烯酮血浆浓度可能略微估计过高,这是因为在施用这些制剂前的短暂清洗期可能导致来自先前治疗期的孕二烯酮的残留(carry-over)作用。

[0215] 残留与SHBG(性激素结合球蛋白)有关,该球蛋白在7天内降至起始点。

[0216] 孕二烯酮浓度维持在高水平。

[0217] 当制剂AA和A以单次剂量给药时,可获得相当的血浆水平。就具有相对于制剂AA和A降低的炔雌醇和孕二烯酮含量(约70%)的制剂B而言,当以单次剂量给药时获得比制剂AA和A略低的孕二烯酮和炔雌醇血浆水平(表2)。这未超出技术人员期望的范围,他们普遍认为利用具有类似组成的制剂透皮施用的各个化合物的血浆水平与此类化合物的量相关。此外,期望同时施用的两个化合物的血浆水平不会彼此干扰。

[0218] 假定EP1 541 137实施例3的制剂AA是包含1.9mg(而非如实施例3中所述的1.0g)孕二烯酮的贴剂。在EP1 541 137中未发现关于制备具有1.0mg孕二烯酮的贴剂的描述。此外,在网址www.clinicaltrials.gov上搜索并未获得对利用包含1.0mg孕二烯酮和0.9mg炔雌醇的贴剂进行临床试验的提示,但给出了关于利用1.9mg孕二烯酮和0.9mg炔雌醇的试验的信息。因此,假定EP1 541 137实施例3中的孕二烯酮的量有误。

[0219] 通过相对于制剂AA具有约110%孕二烯酮含量和仅约60%炔雌醇含量的制剂C获得的结果,明确证实了涉及如EP1 541 137中以实施例3和4所述制剂AA和A的这些先前公开数据的结果。这也反映在血浆水平上:多次给药后,制剂C的血浆水平与制剂AA所获得血浆水平相比,孕二烯酮增加约10%,而炔雌醇仅为65-70%(表2)。此外,这些结果完全符合本领域技术人员的预期,即血浆水平与药物含量相关,并且同时施用两种化合物的血

浆水平不会干扰。

[0220] 与制剂 C 相比，制剂 D 仅具有 50% 的孕二烯酮含量，但具有相同的炔雌醇含量。

[0221] 出乎预料地，虽然贴剂制剂 D 中孕二烯酮含量比制剂 C 低 50%，但这两个制剂几乎获得相同的孕二烯酮血浆水平。此外，虽然在两个制剂 C 和 D 中，炔雌醇含量相同，然而制剂 D 获得几乎是制剂 C 两倍高的炔雌醇血浆水平 (C_{max}(C) :32pg/ml 对 C_{max}(D) :55pg/ml)。

[0222] 不希望受到具体理论的限制，本发明的发明人已出乎预料地发现，以利用贴剂中相当低含量的孕二烯酮和炔雌醇可实现这两种化合物的高血浆水平的方式来组合孕二烯酮与炔雌醇的含量的方法。

[0223] 可经体外法评估在临床研究中预期的血浆水平。甚至在药典中已确立关于药物从制剂中释放的体外溶出方法。以桨碟法设置 (paddle over disk setup) 对透皮贴剂进行如 USP<724> 或 Ph.Eur.2.9.4 方法 1 中所述的溶出测试。将以 30+70 的比率纯化的二氧杂环己烷 (HPLC- 品质)/ 水用作溶出介质 (1000ml)，转速为 50rpm，在 32+/-0.5℃下。在预定时间点 (1、4、8 和 24 小时) 各取出 1ml 样品并在反相柱上经标准 HPLC 方法分析孕二烯酮和炔雌醇的药物含量。

[0224] 由此，研究在不同贴剂制剂的体外溶出测试中的药物释放速率并与制剂 AA、A 和 C 及 D 的药物释放速率相对比 (表 3)。

[0225] 结果显示，可通过调节贴剂基质中的炔雌醇和孕二烯酮浓度来获得宽范围的药物释放速率。可以获得从贴剂制剂中所需药物释放速率并由此获得这两种药物的所需血浆水平的方式选择贴剂制剂中的炔雌醇与孕二烯酮的比率。

[0226] 表 3 :体外溶出中不同贴剂制剂的释放速率

[0227]

贴剂尺寸 孕二烯酮含量, mg 炔雌醇含量, mg		孕二烯酮释放 (24h) μg												
		0	135	175	200-210	210-230	250	290-350	350-380	450	500-520	530-550	600-665	700
炔雌醇释放 (24h) μg	40			3 cm² 0.57 0.15										
	50					4 cm² 0.76 0.2								
	60		4 cm² 0.38 0.2					5 cm² 0.95 0.25						
	60-70							5.5 cm² 1.05 0.275						
	75			5 cm² 0.48 0.25										
	85				6 cm² 0.57 0.3					7 cm² 1.34 0.35				
	90-100					7cm² 0.67 0.35	7.5 cm² 0.72 0.375							
	120-135							9 cm² 0.86 0.45				10cm² * 1.9 0.6	11 cm² *** 2.1 0.55	12cm² 2.3 0.6
	140-145										11cm² 1.575 0.55			
	160-165								11 cm² ** 1.05 0.55					
	175-190				11cm² 0.525 0.55							10 cm² 1.9 0.9		
	200-220	11cm² 0 0.55												

[0228] * 制剂 A/AA

[0229] ** 制剂 D

[0230] *** 制剂 C

[0231] 在灰影格中的数据仅用于对比。

[0232] 在体外溶出测试中，透皮贴剂中与不同量的孕二烯酮组合的炔雌醇的药物释放速率导致炔雌醇的释放速率随着孕二烯酮量的递减而直接成比例地递增，即使制剂中的炔雌醇的用量恒定（图 1）。此外，孕二烯酮的释放速率也会相对于其在制剂中的浓度而增加。

[0233] 图 2 显示了药物从贴剂中释放与在贴剂基质中不同浓度的孕二烯酮及恒定浓度的炔雌醇之间的关系（孕二烯酮的浓度为 0-1.9%，炔雌醇的浓度为 0.5%。数据是在具有 11cm^{2}尺寸的适宜贴剂进行 24 小时体外药物释放后取得的）。

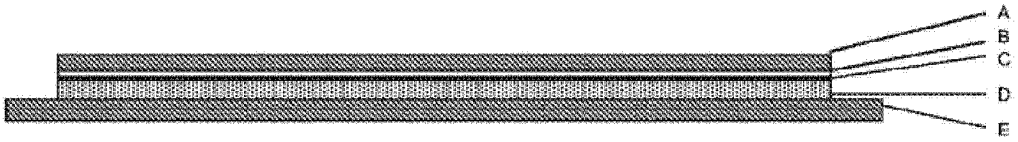


图 1

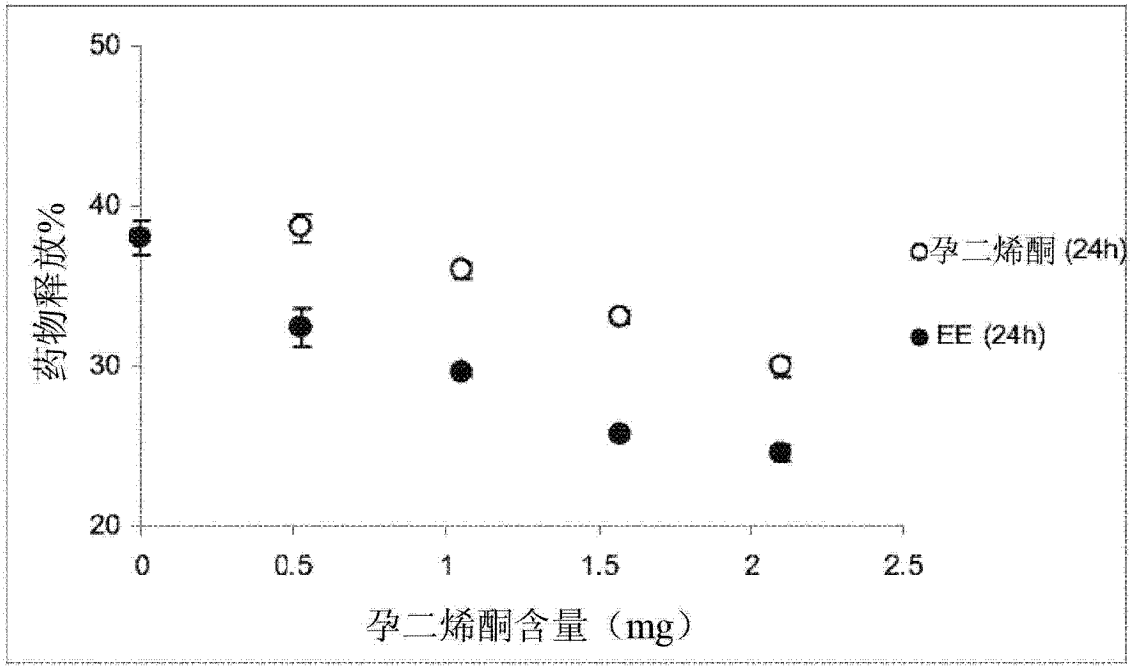


图 2