



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201217165 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100132149

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 06 日

(51)Int. Cl. : **B32B33/00 (2006.01)**

A61K9/70 (2006.01)

A61K31/565 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/06 德國

102010040299.0

(71)申請人：拜耳製藥公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

(72)發明人：布拉其 史蒂芬 BRACHT, STEFAN (DE)；泰瑞貝西 艾迪可 TEREBESI, ILDIKO (DE)；蘭革斯 湯馬士 LANGGUTH, THOMAS (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：1 共 25 頁

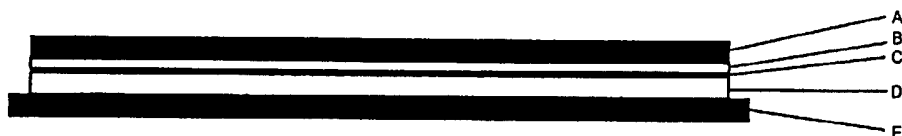
(54)名稱

具抑制結晶保護膜（離型襯墊）之經皮治療系統

TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM WITH CRYSTALLIZATION-INHIBITING PROTECTIVE FILM (RELEASE LINER)

(57)摘要

本發明係關於醫藥調配物，特別是經皮治療系統，其特徵在於在可移除保護膜(離型襯墊)與含活性成分基質間之介面無活性成分結晶析出。



A：覆蓋膜(=背襯層)

B：具 UV 吸收劑之黏合層

C：離型層

D：含活性成分之黏合層

E：經矽化或經氟塗佈之可移除膜(離型襯墊)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201217165 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100132149

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 06 日

(51)Int. Cl. : **B32B33/00 (2006.01)**

A61K9/70 (2006.01)

A61K31/565 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/06 德國

102010040299.0

(71)申請人：拜耳製藥公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

(72)發明人：布拉其 史蒂芬 BRACHT, STEFAN (DE)；泰瑞貝西 艾迪可 TEREBESI, ILDIKO (DE)；蘭革斯 湯馬士 LANGGUTH, THOMAS (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：1 共 25 頁

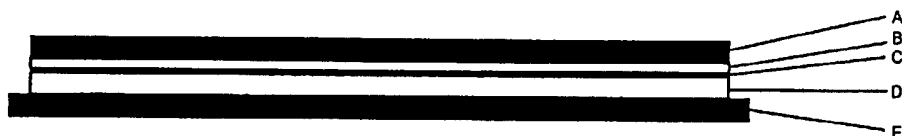
(54)名稱

具抑制結晶保護膜（離型襯墊）之經皮治療系統

TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM WITH CRYSTALLIZATION-INHIBITING PROTECTIVE FILM (RELEASE LINER)

(57)摘要

本發明係關於醫藥調配物，特別是經皮治療系統，其特徵在於在可移除保護膜(離型襯墊)與含活性成分基質間之介面無活性成分結晶析出。



A：覆蓋膜(=背襯層)

B：具 UV 吸收劑之黏合層

C：離型層

D：含活性成分之黏合層

E：經矽化或經氟塗佈之可移除膜(離型襯墊)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於醫藥調配物，特定而言係關於經皮治療系統，其中在可移除保護膜(離型襯墊)與含活性成分之基質間之介面處無活性成分結晶析出。

【先前技術】

經皮治療系統(TTS)在欲施加至皮膚之藥劑中佔據特殊地位，此乃因其並非在皮膚上而是經由皮膚發揮其效應。經皮治療系統經由皮膚將活性成分自儲積物釋放至血流中，由此達成的並非局部效應，而是全身效應。TTS之優勢係長期效應及與輸注相當之恆定活性成分含量。

經皮治療系統(TTS)係多層貼片，其基本組分係

- 覆蓋層，其不可滲透水、滲入促進劑及活性成分，
- 基質，其包括皮膚壓敏黏合劑、視情況一或多種滲入促進劑及至少一種活性成分，及
- 可分離保護膜(離型襯墊)。

為達成血漿中之期望活性成分含量，需要穿過皮膚之高的活性成分流量，此係藉助在經皮系統中使用滲透促進劑或藉助經皮治療系統之基質中之高濃度經溶解活性成分成為可能。

在科學文獻中，有時滲透(穿過皮膚)及滲入(滲入皮膚中)之間存在差異。然而，在其他出版物中，該等術語亦同義使用。在本文中，兩個術語在活性成分自經皮系統穿過皮膚並進入血液中之意義上應理解為同義地。類似地，

此對於術語滲透促進劑及滲入促進劑同樣適用。

已知降低上部皮膚層障壁功能之滲透促進劑以及滲入促進劑尤其用於含激素之經皮系統(例如避孕用貼片)之情形中。由於該等避孕貼片中所存在之類固醇激素(例如雌激素及孕激素)之有限被動皮膚滲入，因此在許多情形中必須添加滲入促進劑(Sitruk-Ware, Transdermal application of steroid hormones for contraception, J Steroid Biochem Molecul Biol, 第53卷, 第247至251頁)。所用滲入促進劑係例如脂肪酸、醇、PEG 400、表面活性劑或氮酮(azone)。其他用作滲入促進劑之物質群組已為熟習此項技術者所知，且僅以摘錄形式列示於此處作為實例(亦參見 Dittgen M., Transdermale Therapeutische Systeme [Transdermal therapeutic systems]。在：Müller RH, Hildebrand GE編輯。Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen [Pharmaceutical Technology: Modern drug forms]. Stuttgart: Wiss Verl Ges. 81-104)。亞砒(DMSO)、一元及多元醇(乙醇)、烷烴、脂肪酸(油酸)、醚(聚乙二醇)、酯、胺及醯胺(脲、吡咯啉酮及衍生物)、萜烯(檸檬烯)、環糊精及表面活性劑。

已知許多經皮系統，其在黏合層中包括孕激素及雌激素且亦另外包括滲入促進劑(WO 92/07590、WO 97/397443、WO 01/37770、US 5,512,292、US 5,376,377、WO 90/04397、US 6,521,250、US 5,904,931、DE 199 06 152、WO 02/45701)。

然而，亦已知滲透促進劑之添加可以不期望之方式使有機體處於應激狀態。例如，其可導致皮膚刺激或過敏反應。

WO 2005/058287闡述具有含活性成分層及載體之經皮系統，該含活性成分層包括低含量之激素、具體而言孕二烯酮(gestodene)及/或孕二烯酮酯，該載體由諸如以下等聚合物組成：聚異丁烯、聚丁烯、聚異戊二烯、聚苯乙烯、苯乙烯-異戊二烯-苯乙烯嵌段聚合物、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段聚合物及其混合物。基於含活性成分層，該含活性成分層具有不超過3重量%之孕二烯酮溶解度。孕二烯酮或孕二烯酮酯在此層中之含量介於0.5重量%與3重量%之間。

特定而言，存於經皮治療系統之基質中之經溶解活性成分的高熱力學活性係藉由所謂的過飽和系統達成，該過飽和系統促進期望之高藥劑經皮流量(K. H. Ziller及H. H. Rupperecht, Pharm. Ind. 52, 第8期(1990), 1017-1022)。

過飽和係用於指基質中所溶解藥劑之量超過飽和溶解度之情形的術語。聚合物貼片基質之過飽和係增加皮膚滲透而不改變角質層之障壁性質之簡單方法，因為根據Fick擴散定律(方程式1)，貼片與血液之間之熱力學活性梯度係滲透之驅動力。低於飽和濃度，滲透線性相關於飽和度(此對應於活性成分濃度)(Davis及Hadgraft 1991, Pellett等人1994及1997, Megrab等人1995, Hadgraft 1999, Schwarb等人1999, Raghavan等人2000, Iervolino等人2000及

2001)。高於飽和濃度，熱力學活性通常增加，甚至高於標稱濃度。藥劑滲透之另一驅動力係藥劑對聚合物基質之親和力且因此離開貼片之傾向。

所得過飽和系統係亞穩定或不穩定，且在儲存期間具有結晶傾向(Stefano等人1997，Variankaval等人1999，Lipp等人1999，Kim及Choi 2002)，由此可不利地改變經皮藥劑吸收。該結晶傾向及/或晶體生長傾向在例如類固醇激素之懸浮液及過飽和溶液的情形中已知(M. Kuhnert-Brandstätter等人，Sci. Pharm., 35 (1967) 4, 287-297)。

此現象亦影響微溶物質(例如孕二烯酮)於包括聚異丁烯之黏合劑混合物中之過飽和溶液。

在孕二烯酮之情形中，已觀察到活性成分結晶析出於保護膜上直接於保護膜與含活性成分基質間之介面。

由於結晶過程，所溶解活性成分與經結晶活性成分之比例發生移變。已知在一些情形中，活性成分於系統中之飽和濃度甚至可下降(Jian-wei Yu等人，Drug Development and Industrial Pharmacy 17, 1991, 1883及以後各頁)。另外，晶體生長導致晶體表面相對於晶體體積降低，由此在施用期間溶解速率降低。

由於長時間儲存後此導致經皮治療系統中活性成分含量不期望地大波動，故已嘗試阻止該等結晶過程以便能夠連續投與治療期望劑量之活性成分。

已在相對較長時間內得知，由於添加結晶抑制劑，即使在長時間儲存之後仍有高比例之活性成分溶於基質中(WO

02/49622、WO 93/08795、WO2006/066788)。

然而，亦已知添加結晶抑制劑可以不期望之方式使有機體處於應激狀態。例如，其可導致皮膚刺激或過敏反應。

EP1490052闡述用於避免來自基質之活性成分(此處羅替戈汀(rotigotine))結晶而不添加此類型抑制劑之另一途徑。此處，將呈結晶形式之羅替戈汀鹼攪拌至聚矽氧聚合物存於庚烷、甲苯或乙酸乙酯中之溶液中，將混合物塗佈於膜上且藉由在50°C下乾燥移除溶劑。在高於羅替戈汀熔點之溫度下使基質上之羅替戈汀晶體熔融後，活性成分以微細形式之非晶形粒子或微滴形式存於基於聚矽氧之基質中。

該方法僅適於熱穩定活性成分。在溫度不穩定活性成分(例如，類固醇激素)之情形中，高於熔融溫度時經常出現諸如分解或重排等反應。

自先前技術得知之所有該等經皮治療系統具有以下缺點：

- 含有結晶抑制劑(因此即使在長時間儲存之後仍有較高分數之活性成分溶於基質中)或
- 含有滲入促進劑(因此，藉由穿過皮膚之高活性成分流量達成血漿中之期望活性成分含量)。

眾所周知，該等添加劑另外使有機體處於應激狀態並導致諸如皮膚刺激或其他過敏反應等不期望之副反應。

【發明內容】

因此本發明之目標係克服自先前技術得知的習用經皮治療系統之缺點，即來自系統之活性成分的結晶。

該目標係藉由固體經皮治療系統達成，該固體經皮治療系統含有背襯層、至少一種含活性成分之基質及可移除保護膜。本發明經皮治療系統之特徵在於沒有貼片區域、或在小於2%、較佳在小於1%之貼片區域上存在以下情形：未溶於聚合物基質中之孕二烯酮或孕二烯酮酯之部分以非晶形或結晶粒子之形式在可移除保護膜與含活性成分之基質間之介面處或在含活性成分基質中結晶析出，該等粒子之平均直徑至多200 μm 、較佳至多100 μm 、尤佳至多50 μm ，且其特徵在於基質不含溶解度促進劑、結晶抑制劑及分散劑。

以目測方式或在偏光顯微鏡之幫助下檢測該等活性成分晶體。

【實施方式】

本發明之經皮治療系統自背對皮膚之側開始具有以下層順序：背襯層(=覆蓋膜A)、黏合層(B)、離型層(C)及最後單層或雙層含活性成分之基質(D)，其壓敏黏合劑表面覆蓋有可移除保護膜(離型襯墊E)(參見圖1)。

根據本發明，TTS不包括或包括最多5%之結晶抑制劑(基於含活性成分之聚合物基質之總質量)。若使用結晶抑制劑，則使用以下：肉豆蔻酸異丙酯、二甲基異山梨糖醇、丙二醇、Kollidon VA 64(可自BASF獲得)。

根據本發明，較佳者係具有單層含活性成分之基質之經皮治療系統。

在本發明之經皮治療系統中，基質具有自黏合設計。較

佳地，自黏合基質不具有控制活性成分釋放之隔膜。此外，本發明經皮治療系統之基質包括選自以下群之聚合物：聚異丁烯、聚丁烯、聚丙烯酸酯、聚二甲基矽氧烷、苯乙烯-異戊二烯嵌段聚合物或聚異戊二烯。較佳地，基質包括聚異丁烯。

基質包括至少一種活性成分，其較佳選自類固醇激素之群。

類固醇激素應理解為意指雌激素、孕激素、抗雌激素、抗孕激素、雄激素、抗雄激素、糖皮質激素及鹽皮質激素。

出於本發明之目的，較佳活性成分係孕激素及/或雌激素。

較佳孕激素係孕二烯酮及其衍生物，例如，孕二烯酮酯。出於本發明之目的，較佳雌激素係乙炔雌二醇、雌二醇、雌二醇酯。

本發明經皮治療系統之基質包括一或多種活性成分。例如，其包括諸如孕二烯酮或孕二烯酮酯等孕激素。

在本發明之再一實施例中，基質包括雌激素與孕激素之組合。例如，本發明經皮治療系統之基質包括乙炔雌二醇及孕二烯酮或孕二烯酮酯。

基於含活性成分之基質之重量，在本發明之經皮治療系統中活性成分以0重量%至1.9重量%之濃度存於含活性成分之基質中。基於含活性成分之基質之重量，對於孕二烯酮而言，較佳範圍係1%至2%、尤佳1.9%；對於乙炔雌二

醇而言係0%至0.9%、尤佳0.5%。在11 cm²之貼片大小之情形中，貼片通常包括2.1 mg之孕二烯酮及0.55 mg之EE。

GSD及GSD酯於含活性成分之基質中之溶解度係大約2%。

基質包括較佳呈溶解形式之一或多種活性成分，且在本文中通常以50 mg至100 mg/10 cm²(乾重)之塗層重量、較佳以70 mg至100 mg/10 cm²(乾重)之塗層重量使用。

在本發明經皮治療系統之再一實施例中，貼片包括離型層(C)及在此上方之再一黏合層(B)，在該黏合層(B)中具有至少一種UV吸收劑，其以溶解形式以自0.5%至10% (m/m)、較佳1.0%至5.0% (m/m)、尤佳2.0%至4.0% (m/m)之濃度存在。在本文含UV吸收劑之黏合層通常以10 mg至50 mg/10 cm²之層厚度、較佳以20 mg至40 mg/10 cm²之塗層重量、尤佳以30 mg/10 cm²之塗層重量使用。

較佳UV吸收劑係(例如)Tinosorb S及Tinuvin。

較佳地，在本發明經皮治療系統中所用之UV吸收劑係Tinosorb S及Tinuvin。

尤佳者係Tinosorb。

此外，在黏合層與背對皮膚表面且離其最遠之含活性成分基質之間，存在至少一個不可滲透活性成分之離型層。此意味著在此一情形中貼片結構自背對皮膚且離其最遠之側開始如下述出現：覆蓋膜、視情況具有UV吸收劑之黏合層、離型層、含活性成分之基質及可移除膜(離型襯墊)。本發明經皮治療系統之離型層由障壁聚合物組成且

較佳具有自 4 μm 至 23 μm 、較佳自 4 μm 至 10 μm 之層厚度。

此外，經皮治療系統之離型層不可滲透UV吸收劑。適宜障壁聚合物係聚對苯二甲酸乙二酯、聚丙烯腈、聚氯乙烯、聚二氯亞乙烯或其共聚物或共壓層。

在本發明之特定實施例中，離型層不可滲透UV吸收劑。

UV吸收劑之使用使得產生無色貼片成為可能，此導致使用者對產品尤其高之接受性及與其相關之經改良依從性。

對於背襯層而言，使用不可滲透或可滲透所含活性成分之材料。

較佳地，根據本發明，使用由活性成分可滲透材料(例如，聚丙烯、聚乙烯或聚胺基甲酸酯)製成之背襯層。

適宜之可移除保護層係所有常用於經皮治療系統中之膜。該等膜(例如)經矽化或經含氟聚合物塗佈。

為降低或完全避免上述結晶效應，根據本發明使用膜，包括膜等級FL 2000 75 μm PET 1s (78CC)、FL 2000 75 μm PET 1s (RT149)、FL 2000 75 μm PET 1s (RT404)、Primeliner FL PET 2000 78JR型、Primeliner FL PET 78 GY型(在各情形中可自Loparex購得)、Perlasic LF75(可自Perlen Converting購得)、Scotchpak 9744、Scotchpak 9742、Scotchpak 9741(在各情形中可自3M Drug Delivery購得)、Silphan S50 M030(可自Siliconature購得)、Akrosil

離型襯墊(可自 Akrosil 購得)或 490si(可自 Adhesives Research 購得)、Silex PET-Folie my siliconized(可自 Kalico Products 購得)。該等膜係由原始未經塗佈之基底膜組成。基底膜係由例如聚對苯二甲酸乙二酯(PET)或聚丙烯(PP)組成。產生之後,由膜製造商提供該基底膜聚矽氧或含氟聚合物塗層。

較佳離型襯墊係 Perlasic LF75、Loparex 78CC、Scotchpack 9741、Primeliner FL PET 2000 78JR 型、Primeliner FL PET 78 GY 型及 Silex PET-Folie my silikonisiert。最佳離型襯墊係 Primeliner FL PET 2000 78JR 型、Primeliner FL PET 78 GY 型及 Silex PET-Folie my siliconized。

與保護膜鄰接之藥劑層較佳具有 100 μm 至 150 μm 之厚度。較佳在 5 cm^2 至 20 cm^2 、較佳 7 cm^2 至 15 cm^2 、尤佳 10 cm^2 至 12 cm^2 之區域上釋放活性成分。

本發明之經皮治療系統較佳係貼片。該類型之貼片用於例如女性避孕,且包括 0.5 mg 至 3 mg、較佳 1 mg 至 2.5 mg、尤佳 2.1 mg 之量之孕激素(例如孕二烯酮),在大部分情形中與 0.3 mg 至 0.9 mg、較佳 0.4 mg 至 0.6 mg、尤佳 0.55 mg 之量之雌激素(例如乙炔雌二醇)組合。此外,包括諸如雌激素及/或孕激素等激素之貼片用於激素替代療法,且包括 1 mg 至 8 mg、較佳 2 mg 至 7.6 mg 之量之雌激素(例如雌二醇)(例如在市場產品 Climara® 中)或 2 mg 至 5 mg 雌二醇與孕激素(例如 1 mg 至 3 mg 之左炔諾孕酮(levonorgestrel))組合,例如市場產品 Climara Pro® 中所用。同樣習慣使用

含激素之貼片於腫瘤適應症，例如雌二醇替代用於乳癌治療中(量為0.025 mg至8 mg、0.05 mg至4 mg、0.1 mg至2 mg)。

本發明之經皮治療系統較佳用於避孕。

對於避孕，根據本發明，使用經皮治療系統，其包括類固醇激素、較佳孕二烯酮或孕二烯酮酯，或孕二烯酮與雌激素、較佳與乙炔雌二醇之組合。

避孕貼片之習用大小係自5 cm²至20 cm²。

出於本發明之目的，較佳者係經量測為7 cm²至15 cm²、尤佳10 cm²至12 cm²之貼片。

對於避孕而言，使用本發明之經皮治療系統持續7天(1週)之持續時間。

在21天(3週)之週期中，在7天之時期內重複使用本發明之貼片，接著係無貼片之7天(1週)之時期。此意謂在28天之週期內在第一天、8及15天將本發明之貼片施加至皮膚上。較佳地，在月經之第一天投與本發明之第一貼片。在自月經之第一天開始計算之第8天將第二貼片施加至皮膚上，且在自月經之第一天開始計算之第15天將第三貼片施加至皮膚上。

本發明之另一實施例包含在月經開始後之第1、2、3、4、5或6天投與貼片。

根據本發明之再一實施例，在52週之時期內藉由在一片貼片持續7天之每一情形中連續投與而無不投與貼片之時期來投與本發明之貼片。在(例如)月經之第一天施加貼

片。然後在每一情形中在第8、15、22、29、36、43天等施加其他貼片。根據上文所做陳述，亦可在月經開始後之第1、2、3、4、5或6天投與貼片。然後相應地在月經開始後之第8、9、10、11、12或13天施加第二貼片。然後總是以自施加先前貼片開始計算之7天間隔投與第三及其他貼片。

52週之後，進而在7天之時期內不投與本發明貼片。

同樣可在較短時期內(例如11、13或26週加上然後在每一情形中無貼片之7天)連續投與本發明之貼片。此意謂在以下時期內投與若干類型之本發明貼片：

- 11週，接著係7天之無貼片時期或
- 13週，接著係7天之無貼片時期或
- 26週，接著係7天之無貼片時期或
- 52週，接著係7天之無貼片時期。

上述投與變化與本發明之經皮治療系統一起發生，該經皮治療系統包括單獨之孕二烯酮或孕二烯酮酯或與乙炔雌二醇之組合。

此外，本發明係關於套組，其包括1至52、1至26、1至13個如技術方案11之貼片，分別使用52、26或13週之時期加上7天無貼片之期間。

本發明之尤佳實施例係關於具有0.55 mg之乙炔雌二醇及2.1 mg之孕二烯酮之經皮治療系統，乙炔雌二醇及孕二烯酮溶解於包括聚異丁烯之單層基質中。

該實施例另外包括4 μ m至6 μ m厚之聚酯膜作為離型層、

具有UV吸收劑Tinosorb之再一黏合層、及由聚乙烯(PE)製成之50 μm 至80 μm 厚覆蓋層(參見圖1)。含活性成分之黏合層受限於經矽化或經氟塗佈之聚酯可移除膜(離型襯墊)。該實施例之較佳大小係11 cm^2 。

下文以實例方式闡述本發明經皮治療系統之產生，而非將本發明侷限於此。

實例1：製備用於結晶研究之樣品

根據3個製程製備用於研究結晶之樣品：

- 標準製程：將含活性成分之塗佈溶液塗至可移除膜上並乾燥。乾燥之後，將障壁層、視情況與再一含UV吸收劑之黏合層及覆蓋層一起層壓至乾燥之黏合層上。
- 逆塗佈：將含活性成分之黏合層塗至離型層上並乾燥。然後在其上層壓可移除膜。
- 再層壓製程：根據標準製程將含活性成分之黏合層塗至離型襯墊FL 2000 100 μm PET 1s (RT127)上並乾燥。在離型層上層壓之後，將離型襯墊FL 2000 100 μm PET 1s (RT127)移除並替換為欲研究之離型襯墊。

實例2：用於研究結晶樣品之方法

光學評價：

在入射光中以目測方式評估個別貼片。

藉由光學評估進行之結晶評估系統：

- 0 無可辨識之結晶
- 0.5 有結晶跡象(即將結晶)
- 2 光學上可辨識之結晶

通常，在光學檢查之情形中，可檢測到超過覆蓋0.5%之貼片表面之結晶之結晶跡象。超過覆蓋2%之貼片表面之結晶，毫無疑問在光學上此通常亦可檢測到。

顯微鏡：

針對個別樣品研究貼片中之晶體大小。使用顯微鏡 (Zeiss Axio Imager M1m，透鏡：W-Pi 1x/23，相機：AxioCam MRc 60 N-C 1" 1.0x) 評估晶體大小。

實例3：研究各種離型襯墊作為可移除膜之適宜性

在表1中總結在不同離型襯墊上所產生樣品之結晶之研究結果。

藉由根據以下準則對個別評估求和來實施由光學評估進行之離型襯墊的適宜性評估：

- 0 可移除膜極為適宜，此乃因所有所研究樣品均無晶體
- 0-2 可移除膜適宜，此乃因僅在個別情形中觀測到晶體 (在3個所研究產生方法中最多1者)
- 2.5-4 可移除膜稍不適宜，此乃因大多數觀測到結晶 (3個所研究產生方法中之2者)
- 4.5-6 可移除膜完全不適宜，此乃因在所有所研究樣品中觀測到結晶 (在所有3個產生方法中)。

為評價在此處未就其適宜性研究之離型襯墊，使用上述施加方法中之至少兩者以與本文所闡述程序類似之方式產生貼片，並就結晶對該等進行研究。

表1：孕二烯酮及EE在不同離型襯墊上結晶之研究結果

	儲存時間+條件			12m 40°C/75% r.h.	6m 40°C/75% r.h.	6m 40°C/75% r.h.
	膜類型	製造商	評價	標準製程	再層壓	逆塗佈
A	FL 2000 100 µm PET 1s (RT127)	Loparex	4	2	2	n.a.
D	FL 2000 75 µm PET 1s (78CC)	Loparex	2	0	0	2
E	FL 2000 75 µm PET 1s (RT149)	Loparex	0.5	0	0.5	0
F	FL 2000 75 µm PET 1s (RT404)	Loparex	2	0	0	2
G	Perlasic L75	Perlen	4	2	2	0
H	Perlasic LF75	Perlen	2	0	0	2
I	Scotchpak 9744	3M	0	0	0	n.t.
J	Scotchpak 9741	3M	0	0	0	0
K	P70b/PETP/b-75µ	Laufenberg	2.5	0	0.5	2
L	54b/PETP 75 µ	Laufenberg	4.5	2	2	1/2
M	52bv/52bv-2/PETP 50 µ	Laufenberg	6	2	2	2
N	Silphan S50 M030	Siliconature	2	n.t.	2	n.t.
O	Silflu 50 MD07	Siliconature	4	n.t.	2	2
P	Akrosil離型襯墊	Akrosil	0	n.t.	0	n.t.
Q	490si	Adhesives Research	0	n.t.	0	0

對於含有孕二烯酮及乙炔雌二醇之所述貼片調配物而言，原則上所有評價值至多為2之離型襯墊均適於用作可移除膜。特定而言，該等係：FL 2000 75 µm PET 1s

(78CC)、FL 2000 75 μm PET 1s (RT149)、FL 2000 75 μm PET 1s (RT404)、Perlastic LF75、Scotchpak 9744及Scotchpak 9741、Silphan S50 M030、Akrosil離型襯墊及490si。

Perlastic LF75、Loparex 78CC及Scotchpack 9741尤其值得注意，此乃因在上文所指定實驗條件下指定離型襯墊之區域無晶體。

【圖式簡單說明】

圖1以剖面顯示貼片結構：

- A 覆蓋膜(=背襯層)，
- B 具UV吸收劑之黏合層，
- C 離型層，
- D 含活性成分之黏合層，
- E 經矽化或經氟塗佈之可移除膜(離型襯墊)

【主要元件符號說明】

- A 覆蓋膜(=背襯層)
- B 具UV吸收劑之黏合層
- C 離型層
- D 含活性成分之黏合層
- E 經矽化或經氟塗佈之可移除膜(離型襯墊)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100132149

B32B33/00 (2006.01)

※申請日：100.9.6

※IPC 分類：A61K 9/70 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K31/365 (2006.01)

具抑制結晶保護膜(離型襯墊)之經皮治療系統

TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM WITH
CRYSTALLIZATION-INHIBITING PROTECTIVE FILM (RELEASE
LINER)

二、中文發明摘要：

本發明係關於醫藥調配物，特別是經皮治療系統，其特徵在於在可移除保護膜(離型襯墊)與含活性成分基質間之介面無活性成分結晶析出。

三、英文發明摘要：

The invention relates to pharmaceutical formulations, in particular to transdermal therapeutic systems, which are characterized in that no active ingredient crystallizes out at the interface between removable protective film (release liner) and active-ingredient-containing matrix.

七、申請專利範圍：

1. 一種具有至少一單層基質之固體經皮治療系統，其包括孕二烯酮(gestodene)或孕二烯酮酯及/或乙炔雌二醇過飽和之基質聚合物，及直接毗鄰該含活性成分基質之可移除保護膜，其特徵在於

沒有或小於2%之貼片區域上，未溶於該基質聚合物中之孕二烯酮或孕二烯酮酯之部分以平均直徑至多200 μm 之非晶形或結晶粒子之形式在可移除保護膜與含活性成分基質之間之介面或在該含活性成分之黏合劑基質中結晶析出，且該基質不含溶解度促進劑、結晶抑制劑及分散劑。

2. 一種具有至少一單層基質之固體經皮治療系統，其包括孕二烯酮或孕二烯酮酯及/或乙炔雌二醇過飽和之基質聚合物，及直接毗鄰該含活性成分基質之可移除保護膜，其特徵在於

該含活性成分基質受經矽化或經氟塗佈之聚酯可移除膜(離型襯墊)限制。

3. 一種具有至少一單層基質之固體經皮治療系統，其包括孕二烯酮或孕二烯酮酯及/或乙炔雌二醇過飽和之基質聚合物，及直接毗鄰該含活性成分基質之可移除保護膜，其特徵在於

使用FL 2000 75 μm PET 1s (78CC)、FL 2000 75 μm PET 1s (RT149)、FL 2000 75 μm PET 1s (RT404)、Perlastic LF75、Scotchpak 9744、Scotchpak 9741、

Silphan S50 M030、Akrosil離型襯墊、490si離型襯墊、Primeliner FL PET 2000 78JR型、Primeliner FL PET 78 GY型或Silex PET-Folie my siliconized作為保護膜。

4. 如請求項3之固體經皮治療系統，其中

該離型襯墊選自群組Perlasic LF75、Loparex 78CC、Scotchpack 9741、Primeliner FL PET 2000 78JR型、Primeliner FL PET 78 GY型及Silex PET-Folie my siliconized。

5. 如請求項1之固體經皮治療系統，其中

沒有或小於1%之貼片區域上，未溶於該基質聚合物中之孕二烯酮或孕二烯酮酯之部分以平均直徑至多100 μm 之非晶形或結晶粒子之形式在可移除保護膜與含活性成分基質之間之介面或在該含活性成分基質中結晶析出，且該基質不含溶解度促進劑、結晶抑制劑及分散劑。

6. 如請求項1至5中任一項之固體經皮治療系統，其中該層順序自距皮膚最遠處開始為背襯層、黏合層、離型層、該含活性成分之基質及該可移除保護層。

7. 如請求項1至5中任一項之固體經皮治療系統，其中該黏合層包括UV吸收劑。

8. 如請求項6之固體經皮治療系統，其中該黏合層包括UV吸收劑。

9. 如請求項6之固體經皮治療系統，其中該UV吸收劑係Tinosorb。

10. 如請求項1至5中任一項之固體經皮治療系統，其中孕二

烯酮係以2.1 mg之量存在且乙炔雌二醇係以0.55 mg之量存在。

11. 如請求項6之固體經皮治療系統，其中孕二烯酮係以2.1 mg之量存在且乙炔雌二醇係以0.55 mg之量存在。
12. 如請求項7之固體經皮治療系統，其中孕二烯酮係以2.1 mg之量存在且乙炔雌二醇係以0.55 mg之量存在。
13. 如請求項9之固體經皮治療系統，其中孕二烯酮係以2.1 mg之量存在且乙炔雌二醇係以0.55 mg之量存在。
14. 如請求項10之固體經皮治療系統，其大小為11 cm²。
15. 如請求項1至5中任一項之固體經皮治療系統(TTS)，其中該TTS係貼片。
16. 如請求項6之固體經皮治療系統(TTS)，其中該TTS係貼片。
17. 如請求項7之固體經皮治療系統(TTS)，其中該TTS係貼片。
18. 如請求項9之固體經皮治療系統(TTS)，其中該TTS係貼片。
19. 如請求項10之固體經皮治療系統(TTS)，其中該TTS係貼片。
20. 如請求項14之固體經皮治療系統(TTS)，其中該TTS係貼片。
21. 如請求項15之固體經皮治療系統，其供連續施用7天之期間。
22. 一種套組，其包括1至52、1至26、1至13個如請求項15

中所定義之貼片，分別供連續施用52、26或13週，在各情形中加上7天無貼片。

八、圖式：

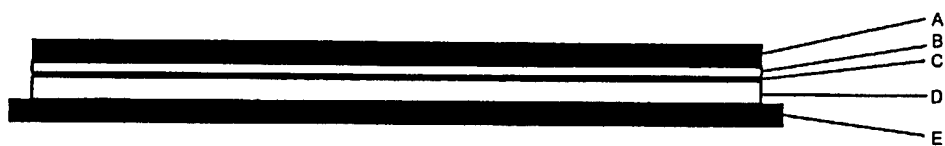


圖 1

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

- A 覆蓋膜(=背襯層)
- B 具UV吸收劑之黏合層
- C 離型層
- D 含活性成分之黏合層
- E 經矽化或經氟塗佈之可移除膜(離型襯墊)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

七、申請專利範圍：

1. 一種具有至少一單層基質之固體經皮治療系統，其包括孕二烯酮(gestodene)或孕二烯酮酯及/或乙炔雌二醇過飽和之基質聚合物，及直接毗鄰該含活性成分基質之可移除保護膜，其特徵在於

沒有或小於2%之貼片區域上，未溶於該基質聚合物中之孕二烯酮或孕二烯酮酯之部分以平均直徑至多200 μm 之非晶形或結晶粒子之形式在可移除保護膜與含活性成分基質之間之介面或在該含活性成分之黏合劑基質中結晶析出，且該基質不含溶解度促進劑、結晶抑制劑及分散劑。

2. 一種具有至少一單層基質之固體經皮治療系統，其包括孕二烯酮或孕二烯酮酯及/或乙炔雌二醇過飽和之基質聚合物，及直接毗鄰該含活性成分基質之可移除保護膜，其特徵在於

該含活性成分基質受經矽化或經氟塗佈之聚酯可移除膜(離型襯墊)限制。

3. 一種具有至少一單層基質之固體經皮治療系統，其包括孕二烯酮或孕二烯酮酯及/或乙炔雌二醇過飽和之基質聚合物，及直接毗鄰該含活性成分基質之可移除保護膜，其特徵在於

使用FL 2000 75 μm PET 1s (78CC)、FL 2000 75 μm PET 1s (RT149)、FL 2000 75 μm PET 1s (RT404)、Perlasic LF75、Scotchpak 9744、Scotchpak 9741、

Silphan S50 M030、Akrosil離型襯墊、490si離型襯墊、Primeliner FL PET 2000 78JR型、Primeliner FL PET 78 GY型或Silex PET-Folie my siliconized作為保護膜。

4. 如請求項3之固體經皮治療系統，其中

該離型襯墊選自群組Perlasic LF75、Loparex 78CC、Scotchpack 9741、Primeliner FL PET 2000 78JR型、Primeliner FL PET 78 GY型及Silex PET-Folie my siliconized。

5. 如請求項1之固體經皮治療系統，其中

沒有或小於1%之貼片區域上，未溶於該基質聚合物中之孕二烯酮或孕二烯酮酯之部分以平均直徑至多100 μm 之非晶形或結晶粒子之形式在可移除保護膜與含活性成分基質之間之介面或在該含活性成分基質中結晶析出，且該基質不含溶解度促進劑、結晶抑制劑及分散劑。

6. 如請求項1至5中任一項之固體經皮治療系統，其中該層順序自距皮膚最遠處開始為背襯層、黏合層、分離層、該含活性成分之基質及該可移除保護層。

7. 如請求項1至5中任一項之固體經皮治療系統，其中該黏合層包括UV吸收劑。

8. 如請求項6之固體經皮治療系統，其中該黏合層包括UV吸收劑。

9. 如請求項6之固體經皮治療系統，其中該UV吸收劑係Tinosorb。

10. 如請求項1至5中任一項之固體經皮治療系統，其中孕二

烯酮係以2.1 mg之量存在且乙炔雌二醇係以0.55 mg之量存在。

11. 如請求項6之固體經皮治療系統，其中孕二烯酮係以2.1 mg之量存在且乙炔雌二醇係以0.55 mg之量存在。

12. 如請求項7之固體經皮治療系統，其中孕二烯酮係以2.1 mg之量存在且乙炔雌二醇係以0.55 mg之量存在。

13. 如請求項9之固體經皮治療系統，其中孕二烯酮係以2.1 mg之量存在且乙炔雌二醇係以0.55 mg之量存在。

14. 如請求項10之固體經皮治療系統，其大小為11 cm²。

15. 如請求項1至5中任一項之固體經皮治療系統(TTS)，其中該TTS係貼片。

16. 如請求項6之固體經皮治療系統(TTS)，其中該TTS係貼片。

17. 如請求項7之固體經皮治療系統(TTS)，其中該TTS係貼片。

18. 如請求項9之固體經皮治療系統(TTS)，其中該TTS係貼片。

19. 如請求項10之固體經皮治療系統(TTS)，其中該TTS係貼片。

20. 如請求項14之固體經皮治療系統(TTS)，其中該TTS係貼片。

21. 如請求項15之固體經皮治療系統，其供連續施用7天之期間。

22. 一種套組，其包括1至52、1至26、1至13個如請求項15

中所定義之貼片，分別供連續施用52、26或13週，在各情形中加上7天無貼片。

02/49622、WO 93/08795、WO2006/066788)。

然而，亦已知添加結晶抑制劑可以不期望之方式使有機體處於應激狀態。例如，其可導致皮膚刺激或過敏反應。

EP1490052闡述用於避免來自基質之活性成分(此處羅替戈汀(rotigotine))結晶而不添加此類型抑制劑之另一途徑。此處，將呈結晶形式之羅替戈汀鹼攪拌至聚矽氧聚合物存於庚烷、甲苯或乙酸乙酯中之溶液中，將混合物塗佈於膜上且藉由在50°C下乾燥移除溶劑。在高於羅替戈汀熔點之溫度下使基質上之羅替戈汀晶體熔融後，活性成分以微細形式之非晶形粒子或微滴形式存於基於聚矽氧之基質中。

該方法僅適於熱穩定活性成分。在溫度不穩定活性成分(例如，類固醇激素)之情形中，高於熔融溫度時經常出現諸如分解或重排等反應。

自先前技術得知之所有該等經皮治療系統具有以下缺點：

- 含有結晶抑制劑(因此即使在長時間儲存之後仍有較高分數之活性成分溶於基質中)或
- 含有滲入促進劑(因此，藉由穿過皮膚之高活性成分流量達成血漿中之期望活性成分含量)。

眾所周知，該等添加劑另外使有機體處於應激狀態並導致諸如皮膚刺激或其他過敏反應等不期望之副反應。

【發明內容】

因此本發明之目標係克服自先前技術得知的習用經皮治療系統之缺點，即來自系統之活性成分的結晶。

該目標係藉由固體經皮治療系統達成，該固體經皮治療系統含有背襯層、至少一種含活性成分之基質及可移除保護膜。本發明經皮治療系統之特徵在於沒有貼片區域、或在小於2%、較佳在小於1%之貼片區域上存在以下情形：未溶於聚合物基質中之孕二烯酮或孕二烯酮酯之部分以非晶形或結晶粒子之形式在可移除保護膜與含活性成分之基質間之介面處或在含活性成分基質中結晶析出，該等粒子之平均直徑至多200 μm 、較佳至多100 μm 、尤佳至多50 μm ，且其特徵在於基質不含溶解度促進劑、結晶抑制劑及分散劑。

以目測方式或在偏光顯微鏡之幫助下檢測該等活性成分晶體。

【實施方式】

本發明之經皮治療系統自背對皮膚之側開始具有以下層順序：背襯層(=覆蓋膜A)、黏合層(B)、分離層(C)及最後單層或雙層含活性成分之基質(D)，其壓敏黏合劑表面覆蓋有可移除保護膜(離型襯墊E)(參見圖1)。

根據本發明，TTS不包括或包括最多5%之結晶抑制劑(基於含活性成分之聚合物基質之總質量)。若使用結晶抑制劑，則使用以下：肉豆蔻酸異丙酯、二甲基異山梨糖醇、丙二醇、Kollidon VA 64(可自BASF獲得)。

根據本發明，較佳者係具有單層含活性成分之基質之經皮治療系統。

在本發明之經皮治療系統中，基質具有自黏合設計。較

佳地，自黏合基質不具有控制活性成分釋放之隔膜。此外，本發明經皮治療系統之基質包括選自以下群之聚合物：聚異丁烯、聚丁烯、聚丙烯酸酯、聚二甲基矽氧烷、苯乙烯-異戊二烯嵌段聚合物或聚異戊二烯。較佳地，基質包括聚異丁烯。

基質包括至少一種活性成分，其較佳選自類固醇激素之群。

類固醇激素應理解為意指雌激素、孕激素、抗雌激素、抗孕激素、雄激素、抗雄激素、糖皮質激素及鹽皮質激素。

出於本發明之目的，較佳活性成分係孕激素及/或雌激素。

較佳孕激素係孕二烯酮及其衍生物，例如，孕二烯酮酯。出於本發明之目的，較佳雌激素係乙炔雌二醇、雌二醇、雌二醇酯。

本發明經皮治療系統之基質包括一或多種活性成分。例如，其包括諸如孕二烯酮或孕二烯酮酯等孕激素。

在本發明之再一實施例中，基質包括雌激素與孕激素之組合。例如，本發明經皮治療系統之基質包括乙炔雌二醇及孕二烯酮或孕二烯酮酯。

基於含活性成分之基質之重量，在本發明之經皮治療系統中活性成分以0重量%至1.9重量%之濃度存於含活性成分之基質中。基於含活性成分之基質之重量，對於孕二烯酮而言，較佳範圍係1%至2%、尤佳1.9%；對於乙炔雌二

醇而言係0%至0.9%、尤佳0.5%。在11 cm²之貼片大小之情形中，貼片通常包括2.1 mg之孕二烯酮及0.55 mg之EE。

GSD及GSD酯於含活性成分之基質中之溶解度係大約2%。

基質包括較佳呈溶解形式之一或多種活性成分，且在本文中通常以50 mg至100 mg/10 cm²(乾重)之塗層重量、較佳以70 mg至100 mg/10 cm²(乾重)之塗層重量使用。

在本發明經皮治療系統之再一實施例中，貼片包括分離層(C)及在此上方之再一黏合層(B)，在該黏合層(B)中具有至少一種UV吸收劑，其以溶解形式以自0.5%至10% (m/m)、較佳1.0%至5.0% (m/m)、尤佳2.0%至4.0% (m/m)之濃度存在。在本文含UV吸收劑之黏合層通常以10 mg至50 mg/10 cm²之層厚度、較佳以20 mg至40 mg/10 cm²之塗層重量、尤佳以30 mg/10 cm²之塗層重量使用。

較佳UV吸收劑係(例如)Tinosorb S及Tinuvin。

較佳地，在本發明經皮治療系統中所用之UV吸收劑係Tinosorb S及Tinuvin。

尤佳者係Tinosorb。

此外，在黏合層與背對皮膚表面且離其最遠之含活性成分基質之間，存在至少一個不可滲透活性成分之分離層。此意味著在此一情形中貼片結構自背對皮膚且離其最遠之側開始如下述出現：覆蓋膜、視情況具有UV吸收劑之黏合層、分離層、含活性成分之基質及可移除膜(離型襯墊)。本發明經皮治療系統之分離層由障壁聚合物組成且

較佳具有自 4 μm 至 23 μm 、較佳自 4 μm 至 10 μm 之層厚度。

此外，經皮治療系統之分離層不可滲透UV吸收劑。適宜障壁聚合物係聚對苯二甲酸乙二酯、聚丙烯腈、聚氯乙烯、聚二氯亞乙烯或其共聚物或共壓層。

在本發明之特定實施例中，分離層不可滲透UV吸收劑。

UV吸收劑之使用使得產生無色貼片成為可能，此導致使用者對產品尤其高之接受性及與其相關之經改良依從性。

對於背襯層而言，使用不可滲透或可滲透所含活性成分之材料。

較佳地，根據本發明，使用由活性成分可滲透材料(例如，聚丙烯、聚乙烯或聚胺基甲酸酯)製成之背襯層。

適宜之可移除保護層係所有常用於經皮治療系統中之膜。該等膜(例如)經矽化或經含氟聚合物塗佈。

為降低或完全避免上述結晶效應，根據本發明使用膜，包括膜等級FL 2000 75 μm PET 1s (78CC)、FL 2000 75 μm PET 1s (RT149)、FL 2000 75 μm PET 1s (RT404)、Primeliner FL PET 2000 78JR型、Primeliner FL PET 78 GY型(在各情形中可自Loparex購得)、Perlasic LF75(可自Perlen Converting購得)、Scotchpak 9744、Scotchpak 9742、Scotchpak 9741(在各情形中可自3M Drug Delivery購得)、Silphan S50 M030(可自Siliconature購得)、Akrosil

離型襯墊(可自 Akrosil 購得)或 490si(可自 Adhesives Research 購得)、Silex PET-Folie my siliconized(可自 Kalico Products 購得)。該等膜係由原始未經塗佈之基底膜組成。基底膜係由例如聚對苯二甲酸乙二酯(PET)或聚丙烯(PP)組成。產生之後,由膜製造商提供該基底膜聚矽氧或含氟聚合物塗層。

較佳離型襯墊係 Perlasic LF75、Loparex 78CC、Scotchpack 9741、Primeliner FL PET 2000 78JR 型、Primeliner FL PET 78 GY 型及 Silex PET-Folie my silikonisiert。最佳離型襯墊係 Primeliner FL PET 2000 78JR 型、Primeliner FL PET 78 GY 型及 Silex PET-Folie my siliconized。

與保護膜鄰接之藥劑層較佳具有 100 μm 至 150 μm 之厚度。較佳在 5 cm^2 至 20 cm^2 、較佳 7 cm^2 至 15 cm^2 、尤佳 10 cm^2 至 12 cm^2 之區域上釋放活性成分。

本發明之經皮治療系統較佳係貼片。該類型之貼片用於例如女性避孕,且包括 0.5 mg 至 3 mg、較佳 1 mg 至 2.5 mg、尤佳 2.1 mg 之量之孕激素(例如孕二烯酮),在大部分情形中與 0.3 mg 至 0.9 mg、較佳 0.4 mg 至 0.6 mg、尤佳 0.55 mg 之量之雌激素(例如乙炔雌二醇)組合。此外,包括諸如雌激素及/或孕激素等激素之貼片用於激素替代療法,且包括 1 mg 至 8 mg、較佳 2 mg 至 7.6 mg 之量之雌激素(例如雌二醇)(例如在市場產品 Climara® 中)或 2 mg 至 5 mg 雌二醇與孕激素(例如 1 mg 至 3 mg 之左炔諾孕酮(levonorgestrel))組合,例如市場產品 Climara Pro® 中所用。同樣習慣使用

含激素之貼片於腫瘤適應症，例如雌二醇替代用於乳癌治療中(量為0.025 mg至8 mg、0.05 mg至4 mg、0.1 mg至2 mg)。

本發明之經皮治療系統較佳用於避孕。

對於避孕，根據本發明，使用經皮治療系統，其包括類固醇激素、較佳孕二烯酮或孕二烯酮酯，或孕二烯酮與雌激素、較佳與乙炔雌二醇之組合。

避孕貼片之習用大小係自5 cm²至20 cm²。

出於本發明之目的，較佳者係經量測為7 cm²至15 cm²、尤佳10 cm²至12 cm²之貼片。

對於避孕而言，使用本發明之經皮治療系統持續7天(1週)之持續時間。

在21天(3週)之週期中，在7天之時期內重複使用本發明之貼片，接著係無貼片之7天(1週)之時期。此意謂在28天之週期內在第一天、8及15天將本發明之貼片施加至皮膚上。較佳地，在月經之第一天投與本發明之第一貼片。在自月經之第一天開始計算之第8天將第二貼片施加至皮膚上，且在自月經之第一天開始計算之第15天將第三貼片施加至皮膚上。

本發明之另一實施例包含在月經開始後之第1、2、3、4、5或6天投與貼片。

根據本發明之再一實施例，在52週之時期內藉由在一片貼片持續7天之每一情形中連續投與而無不投與貼片之時期來投與本發明之貼片。在(例如)月經之第一天施加貼

片。然後在每一情形中在第8、15、22、29、36、43天等施加其他貼片。根據上文所做陳述，亦可在月經開始後之第1、2、3、4、5或6天投與貼片。然後相應地在月經開始後之第8、9、10、11、12或13天施加第二貼片。然後總是以自施加先前貼片開始計算之7天間隔投與第三及其他貼片。

52週之後，進而在7天之時期內不投與本發明貼片。

同樣可在較短時期內(例如11、13或26週加上然後在每一情形中無貼片之7天)連續投與本發明之貼片。此意謂在以下時期內投與若干類型之本發明貼片：

- 11週，接著係7天之無貼片時期或
- 13週，接著係7天之無貼片時期或
- 26週，接著係7天之無貼片時期或
- 52週，接著係7天之無貼片時期。

上述投與變化與本發明之經皮治療系統一起發生，該經皮治療系統包括單獨之孕二烯酮或孕二烯酮酯或與乙炔雌二醇之組合。

此外，本發明係關於套組，其包括1至52、1至26、1至13個如技術方案11之貼片，分別使用52、26或13週之時期加上7天無貼片之期間。

本發明之尤佳實施例係關於具有0.55 mg之乙炔雌二醇及2.1 mg之孕二烯酮之經皮治療系統，乙炔雌二醇及孕二烯酮溶解於包括聚異丁烯之單層基質中。

該實施例另外包括4 μm 至6 μm 厚之聚酯膜作為分離層、

具有UV吸收劑Tinosorb之再一黏合層、及由聚乙烯(PE)製成之50 μm 至80 μm 厚覆蓋層(參見圖1)。含活性成分之黏合層受限於經矽化或經氟塗佈之聚酯可移除膜(離型襯墊)。該實施例之較佳大小係11 cm^2 。

下文以實例方式闡述本發明經皮治療系統之產生，而非將本發明侷限於此。

實例1：製備用於結晶研究之樣品

根據3個製程製備用於研究結晶之樣品：

- 標準製程：將含活性成分之塗佈溶液塗至可移除膜上並乾燥。乾燥之後，將障壁層、視情況與再一含UV吸收劑之黏合層及覆蓋層一起層壓至乾燥之黏合層上。
- 逆塗佈：將含活性成分之黏合層塗至分離層上並乾燥。然後在其上層壓可移除膜。
- 再層壓製程：根據標準製程將含活性成分之黏合層塗至離型襯墊FL 2000 100 μm PET 1s (RT127)上並乾燥。在分離層上層壓之後，將離型襯墊FL 2000 100 μm PET 1s (RT127)移除並替換為欲研究之離型襯墊。

實例2：用於研究結晶樣品之方法

光學評價：

在入射光中以目測方式評估個別貼片。

藉由光學評估進行之結晶評估系統：

- 0 無可辨識之結晶
- 0.5 有結晶跡象(即將結晶)
- 2 光學上可辨識之結晶

通常，在光學檢查之情形中，可檢測到超過覆蓋0.5%之貼片表面之結晶之結晶跡象。超過覆蓋2%之貼片表面之結晶，毫無疑問在光學上此通常亦可檢測到。

顯微鏡：

針對個別樣品研究貼片中之晶體大小。使用顯微鏡 (Zeiss Axio Imager M1m，透鏡：W-Pi 1x/23，相機：AxioCam MRc 60 N-C 1" 1.0x) 評估晶體大小。

實例3：研究各種離型襯墊作為可移除膜之適宜性

在表1中總結在不同離型襯墊上所產生樣品之結晶之研究結果。

藉由根據以下準則對個別評估求和來實施由光學評估進行之離型襯墊的適宜性評估：

- 0 可移除膜極為適宜，此乃因所有所研究樣品均無晶體
- 0-2 可移除膜適宜，此乃因僅在個別情形中觀測到晶體 (在3個所研究產生方法中最多1者)
- 2.5-4 可移除膜稍不適宜，此乃因大多數觀測到結晶 (3個所研究產生方法中之2者)
- 4.5-6 可移除膜完全不適宜，此乃因在所有所研究樣品中觀測到結晶 (在所有3個產生方法中)。

為評價在此處未就其適宜性研究之離型襯墊，使用上述施加方法中之至少兩者以與本文所闡述程序類似之方式產生貼片，並就結晶對該等進行研究。

表1：孕二烯酮及EE在不同離型襯墊上結晶之研究結果

	儲存時間+條件			12m 40°C/75% r.h.	6m 40°C/75% r.h.	6m 40°C/75% r.h.
	膜類型	製造商	評價	標準製程	再層壓	逆塗佈
A	FL 2000 100 µm PET 1s (RT127)	Loparex	4	2	2	n.a.
D	FL 2000 75 µm PET 1s (78CC)	Loparex	2	0	0	2
E	FL 2000 75 µm PET 1s (RT149)	Loparex	0.5	0	0.5	0
F	FL 2000 75 µm PET 1s (RT404)	Loparex	2	0	0	2
G	Perlasic L75	Perlen	4	2	2	0
H	Perlasic LF75	Perlen	2	0	0	2
I	Scotchpak 9744	3M	0	0	0	n.t.
J	Scotchpak 9741	3M	0	0	0	0
K	P70b/PETP/b-75µ	Laufenberg	2.5	0	0.5	2
L	54b/PETP 75 µ	Laufenberg	4.5	2	2	1/2
M	52bv/52bv-2/PETP 50 µ	Laufenberg	6	2	2	2
N	Silphan S50 M030	Siliconature	2	n.t.	2	n.t.
O	Silflu 50 MD07	Siliconature	4	n.t.	2	2
P	Akrosil離型襯墊	Akrosil	0	n.t.	0	n.t.
Q	490si	Adhesives Research	0	n.t.	0	0

對於含有孕二烯酮及乙炔雌二醇之所述貼片調配物而言，原則上所有評價值至多為2之離型襯墊均適於用作可移除膜。特定而言，該等係：FL 2000 75 µm PET 1s

(78CC)、FL 2000 75 μm PET 1s (RT149)、FL 2000 75 μm PET 1s (RT404)、Perlastic LF75、Scotchpak 9744及Scotchpak 9741、Silphan S50 M030、Akrosil離型襯墊及490si。

Perlastic LF75、Loparex 78CC及Scotchpack 9741尤其值得注意，此乃因在上文所指定實驗條件下指定離型襯墊之區域無晶體。

【圖式簡單說明】

圖1以剖面顯示貼片結構：

- A 覆蓋膜(=背襯層)，
- B 具UV吸收劑之黏合層，
- C 分離層，
- D 含活性成分之黏合層，
- E 經矽化或經氟塗佈之可移除膜(離型襯墊)

【主要元件符號說明】

- A 覆蓋膜(=背襯層)
- B 具UV吸收劑之黏合層
- C 離型層
- D 含活性成分之黏合層
- E 經矽化或經氟塗佈之可移除膜(離型襯墊)