

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-505006

(P2016-505006A)

(43) 公表日 平成28年2月18日 (2016. 2. 18)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/57 (2006.01)	A 6 1 K 31/57	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-550784 (P2015-550784)	(71) 出願人	500134562
(86) (22) 出願日	平成25年12月27日 (2013. 12. 27)		ノーヴェン ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成27年8月20日 (2015. 8. 20)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/077932		アメリカ合衆国 フロリダ州 33186
(87) 国際公開番号	W02014/106014		マイアミ サウスウェスト ワンハンド
(87) 国際公開日	平成26年7月3日 (2014. 7. 3)		レッドアンドフォーティフォース ストリート 11960
(31) 優先権主張番号	61/747, 013	(74) 代理人	100092093
(32) 優先日	平成24年12月28日 (2012. 12. 28)		弁理士 辻居 幸一
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100082005
			弁理士 熊倉 禎男
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオール用の経皮薬物送達システム

(57) 【要約】

アクリル系ポリマーマトリックスを含む、レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールを経皮投与するための経皮薬物送達システムが記載される。このようなシステムの製造方法および使用法も記載される。

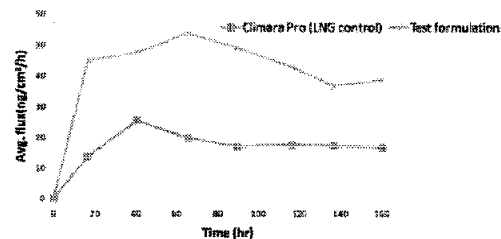


FIGURE 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

局所的適用のための柔軟な有限システムの形態にある、レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールを経皮送達するための経皮薬物送達システムであって、レボノルゲストレル、エチニルエストラジオール、及びアクリル系ポリマーを含有するポリマーマトリックスを含み、該アクリル系ポリマーが、ヒドロキシ官能性アクリル系ポリマーを含むことを特徴とする、前記経皮薬物送達システム。

【請求項 2】

前記ポリマーマトリックスが、ポリビニルピロリドン(PVP)及びポリビニルピロリドン/酢酸ビニル(PVP/VA)を実質的に含まない、請求項1記載の経皮薬物送達システム。

10

【請求項 3】

前記ポリマーマトリックスが、ポリビニルピロリドン(PVP)及びポリビニルピロリドン/酢酸ビニル(PVP/VA)を含まない、請求項1又は2に記載の経皮薬物送達システム。

【請求項 4】

浸透促進剤を更に含む、請求項1～3の何れか1項に記載の経皮薬物送達システム。

【請求項 5】

前記ポリマーマトリックスが、0.1～3%のレボノルゲストレル、0.1～5%のエチニルエストラジオール、5-20%の浸透促進剤、及び適量のアクリル系ポリマーを含む、請求項1～4の何れか1項に記載の経皮薬物送達システム。

20

【請求項 6】

前記浸透促進剤が、グリセリルモノオレエート、ジブロピレングリコール、及びこれらの混合物からなる群から選択される、請求項4又は5に記載の経皮薬物送達システム。

【請求項 7】

少なくとも3日、少なくとも4日、又は少なくとも7日間の期間に渡り、レボノルゲストレルの持続送達を実現するのに十分な量のレボノルゲストレルを含む、請求項1～6の何れか1項に記載の経皮薬物送達システム。

【請求項 8】

少なくとも3日、少なくとも4日、又は少なくとも7日間の期間に渡り、エチニルエストラジオールの持続送達を実現するのに十分な量のエチニルエストラジオールを含む、請求項1～7の何れか1項に記載の経皮薬物送達システム。

30

【請求項 9】

裏地層を更に含む、請求項1～8の何れか1項に記載の経皮薬物送達システム。

【請求項 10】

剥離ライナーを更に含む、請求項1～9の何れか1項に記載の経皮薬物送達システム。

【請求項 11】

レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールを、これらを必要とする対象に、経皮送達する方法において使用するための、請求項1～10の何れか1項に記載の経皮薬物送達システム。

【請求項 12】

避妊を必要とする女性対象における避妊を提供する方法において使用するための、請求項1～11の何れか1項に記載の経皮薬物送達システム。

40

【請求項 13】

レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールを経皮送達する方法であって、請求項1～12の何れか1項に記載の経皮薬物送達システムを、該システムを必要とする対象の皮膚又は粘膜に適用する工程を含む、前記方法。

【請求項 14】

前記対象がヒトの女性対象である、請求項13に記載の方法。

【請求項 15】

前記方法が、避妊のためである、請求項13に記載の方法。

【請求項 16】

50

前記経皮薬物送達システムが、7日までの期間に渡り適用される、請求項13～15の何れか1項に記載の方法。

【請求項17】

局所的適用のための柔軟な有限システムの形態にある、レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールを含む経皮薬物送達システムの製造方法であって、レボノルゲストレル、エチニルエストラジオール、及びアクリル系ポリマーを含むポリマーマトリックスを製造する工程を含むことを特徴とする、前記方法。

【請求項18】

レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールを経皮送達するための薬剤の製造における、レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの使用であって、該薬剤がレボノルゲストレル、エチニルエストラジオール、及びアクリル系ポリマーを含むポリマーマトリックスを含有する、柔軟な有限システムの形態にあることを特徴とする、前記使用。

10

【請求項19】

避妊を提供するための薬剤の製造におけるレボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの使用であって、該薬剤がレボノルゲストレル、エチニルエストラジオール、及びアクリル系ポリマーを含むポリマーマトリックスを含有する、柔軟な有限システムの形態にあることを特徴とする、前記使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

関連出願との相互参照

本件特許出願は、2012年12月28日付で出願された米国仮特許出願第61/747,013号に対して、35 USC § 119(e)に基く利益を請求するものである。該特許出願の内容全体を、言及により全体としてここに組入れる。

【0002】

レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールを経皮送達するための組成物および方法が、ここに記載される。該組成物および方法は、例えば避妊薬として有用である。

【背景技術】

【0003】

30

剤形としての経皮送達システム(接着性貼付剤)は、最近の25年間に渡る莫大な数の特許出願の課題となっており、多くの特許を生出したが、市販製品は比較的少数である。当分野におけるこれらの努力に比して、この比較的少数の市販製品は驚く程のことではない。取締役上の、経済的なおよび市場のハードルは、市場における製品数の限定においてある役割を演じているが、医師および患者の要求を満たすための所定の物理的および薬物動態学的パラメータを実現する経皮送達システムを開発する作業は、一層困難となっている。市販製品を開発するに際して考慮すべきパラメータは薬物の溶解性、薬物の安定性(例えば、他の成分材料および/または環境との相互作用によって生じる可能性のあるような)、意図された使用期間に渡る所望の送達速度での、治療的な量の薬物送達、解剖学的な適用サイトにおける十分な接着性、最低限の不快さを伴う保全性(例えば、最小限のカール、皺の発生、剥離およびずれ)、使用中のおよび除去中およびその後の両者における刺激および鋭敏化および除去後の最小限の残留接着剤(または他の成分)を含む可能性がある。サイズも、製造および患者の観点から重要である可能性があり、また外観は、患者の立場から重要となり得る。これらファクタは、2種以上の薬物を処方する場合には更に一層複雑となる。

40

【0004】

本発明は、一般的に経皮薬物送達システムに係り、またより詳しくはレボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールを送達するための経皮薬物送達システムに関する。

米国特許第7,045,145号は、裏地層(backing layer)および該裏地層に貼付された接着性ポリマーマトリックスを含む経皮送達システムに向けられており、ここで該接着性ポリ

50

マーマトリックスは、質量%基準で、(a) 約0%～約10%の保湿剤/可塑剤；(b) 約20%～約70%の接着性コポリマー；(c) 約10%～約60%の皮膚浸透促進剤の組合せ、該組合せは夫々約2:1:1:0.8～約6:1:1:0.8の範囲の比率で存在するジメチルスルホキシド、乳酸の脂肪(C8-C20)アルコールエステル、乳酸の低級(C1-C4)アルキルエステルおよびカプリン酸を含む混合物である；(d) プロゲステロンホルモン；および(e) エストロゲンホルモンを混合せることにより作られる。

米国特許第7,384,650号は、裏地層および該裏地層に貼付された接着性ポリマーマトリックスを含む経皮ホルモン送達システムに向けられており、ここで該接着性ポリマーマトリックスは、(a) 接着性ポリマー；(b) 保湿剤；(c) 該システムの製造後の該接着性ポリマーマトリックスの最終的な質量%を基準として、約4%～約12%のジメチルスルホキシド、約4.2%～約12.6%の乳酸の脂肪(C8-C20)アルコールエステル、約0.7%～約2.3%の乳酸の低級(C1-C4)アルキルエステル、および約3%～約9%のカプリン酸から本質的になる皮膚浸透促進剤の組合せ；(d) プロゲステロン；および(e) エストロゲンを含んでいる。

10

【0005】

米国特許第8,221,785号は、裏地層および該裏地層に貼付された接着性ポリマーマトリックスを含む避妊薬送達システムに向けられており、ここで該接着性ポリマーマトリックスは、(a) ポリアクリレートコポリマーを含む接着性ポリマー；(b) ポリビニルピロリドンを含む保湿剤；(c) 該システム製造後の該接着性ポリマーマトリックスの最終的な質量%を基準として、約4%～約12%のジメチルスルホキシド、約4.2%～約12.6%の乳酸の脂肪(C8-C20)アルコールエステル、約0.7%～約2.3%の乳酸の低級(C1-C4)アルキルエステル、および約3%～約9%のカプリン酸から本質的になる皮膚浸透促進剤の組合せ；(d) レボノルゲストレル；および(e) エチニルエストラジオールまたは17 β -エストラジオールを含んでいる。

20

米国特許第5,770,219号は、感圧性接着剤の本体中に分散された少なくとも1種のエストロゲンを含有する、皮膚または粘膜の所定領域に該エストロゲンを投与するための経皮薬物送達デバイスにおいて使用するための、薬物-含有マトリックスに向けられており、該感圧性接着剤はアセテートアクリレートコポリマーおよびポリビニルピロリドンを含み、該マトリックスは、本質的に皮膚浸透促進剤を含まない。幾つかの態様において、該マトリックスは、更にレボノルゲストレルを含む。

【0006】

30

それにも拘らず、レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールを含む経皮送達は、課題を提起し続けており、また現在のところ市販の経皮的組合せ製品は、市場に出回っていない。この特定の薬物の組合せによって提示された課題の幾つかは、レボノルゲストレルの高い送達率およびその貼付剤サイズに及ぼす影響、該ポリマーマトリックス内でのレボノルゲストレルの望ましからぬ結晶化、および7日という期間に渡る持続的薬物送達(例えば、治療レベルで)を実現することのできる組成物を処方することの困難さを含んでいる。

従って、特定の複数の薬物および複数の薬剤の組合せ、例えばレボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールの送達を意図する、経皮薬物送達システムに対する要求が残されている。

40

【発明の概要】

【0007】

幾つかの態様によれば、局所的適用のための柔軟な有限システムの形態にある、レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールを経皮送達するための、経皮薬物送達システムが提供され、該システムは、レボノルゲストレル、エチニルエストラジオール、およびアクリル系ポリマーを含有するポリマーマトリックスを含み、ここで該アクリル系ポリマーは、ヒドロキシ官能性アクリル系ポリマーを含むことができる。幾つかの態様において、該ポリマーマトリックスは、ポリビニルピロリドン(PVP)およびポリビニルピロリドン/酢酸ビニル(PVP/VA)を実質的に含まないか、あるいは含まない。

幾つかの態様において、上記経皮薬物送達システムは更に浸透促進剤をも含む。特定の

50

態様において、上記ポリマーマトリックスは0.1~3%のレボノルゲストレル；0.1~5%のエチニルエストラジオール；5~20%の浸透促進剤および残部のアクリル系ポリマーを含む。任意の態様において、該浸透促進剤は、グリセリルモノオレエート、ジプロピレングリコール、またはこれらの混合物であり得る。

任意の態様において、上記経皮薬物送達システムは、少なくとも3日、少なくとも4日、または少なくとも7日間の期間に渡り、レボノルゲストレルの持続送達を実現するのに十分な量のレボノルゲストレルを含むことができる。

任意の態様において、上記経皮薬物送達システムは、少なくとも3日、少なくとも4日、または少なくとも7日間の期間に渡り、エチニルエストラジオールの持続送達を実現するのに十分な量のエチニルエストラジオールを含むことができる。

任意の態様において、上記経皮薬物送達システムは、更に裏地層および/または剥離ライナー (release liner) をも含むことができる。

【0008】

任意の態様において、上記経皮薬物送達システムは、レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールを、これらを必要とする対象に経皮送達するためのもの、あるいは避妊を必要とする女性対象に、避妊を提供するものであり得る。

同様に、レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールを経皮送達する方法も提供され、該方法は、本明細書において記載するような経皮薬物送達システムを、該システムを必要とする対象の皮膚または粘膜に適用する工程を含んでいる。幾つかの態様において、該対象はヒトの女性対象である。幾つかの態様において、該方法は避妊のためのものである。幾つかの態様において、該経皮薬物送達システムは、7日までの期間に渡り適用される。

同様に、レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールを経皮送達するための、または避妊のための医薬の製造における、レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールの使用も提供され、ここで該医薬は、レボノルゲストレル、エチニルエストラジオール、およびアクリル系ポリマーを含有するポリマーマトリックスを含む柔軟な有限システムの形態にある。

同様に、本明細書において記載したようなレボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールを含む経皮薬物送達システムの製造方法も提供され、該方法は、レボノルゲストレル、エチニルエストラジオール、およびアクリル系ポリマーを含む、本明細書において記載した如きポリマーマトリックスを製造する工程を含む。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】図1は、クリマラプロ(Climara (登録商標) Pro ())と比較した、本発明(-)による経皮送達システムからの経時(0-160時間)に伴う、レボノルゲストレルのフラックス($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時}$)を示す。

【図2】図2は、オルトエブラ(OrthoEvra (登録商標) ())と比較した、本発明()による経皮送達システムからの経時(0-160時間)に伴う、エチニルエストラジオールのフラックス($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時}$)を示す。

【図3】図3は、オルトエブラ(OrthoEvra (登録商標) ())と比較した、本発明(, -x-)による経皮送達システムからの経時(0-160時間)に伴う、エチニルエストラジオールのフラックス($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時}$)に及ぼすエチニルエストラジオール濃度の効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0010】

幾つかの態様によれば、本発明は、レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールを経皮送達するための経皮薬物送達システムを提供する。特定の態様において、該システムは、例えば7日間の期間に渡り使用するために処方可能であることにより、所望の薬物動態学的諸特性を示し、および/または所望の安定性特性、例えばレボノルゲストレルの低いまたは最小化され多結晶性を示す。

本発明者等は、意外にも、レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールが、ポ

10

20

30

40

50

リビニルピロリドン(PVP)またはポリビニルピロリドン/酢酸ビニル(PVP/VA)等の保湿剤を必要とすることなしに、ポリマーマトリックス内で一緒に処方し得ることを見出した。本発明者等は、また驚いたことに、ヒドロキシ官能基(例えば、ヒドロキシル官能基を含む酢酸ビニル)を含有するアクリル系ポリマーが、長期間(例えば、7日間)に渡り持続送達するためにレボノルゲストレルを処方する上で、特に適していることを見出した。本発明者等は、また意外なことに、ジプロピレングリコール(DPG)およびグリセリルモノオレエート(GMO)各々の単独または組合せが、レボノルゲストレルに対する効果的な促進剤であることをも発見した。

幾つかの局面によれば、レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールを含む経皮薬物送達システムおよびこれ等を経皮送達するための方法が提供される。特定の態様において、該システムは、延長された期間、例えば少なくとも3日、4日、7日またはそれ以上に渡り、レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールの持続送達性を示す。

【0011】

定義

本明細書において使用する技術的および科学的用語は、特に定義しない限り、本発明が関係している分野における当業者によって普通に理解されている意味を持つ。本明細書では、当業者にとって公知の様々な方法論を参照する。参照するこのような公知の方法論を述べている刊行物および他の資料は、完全に明記されているかの如く、言及によって全体としてここに組入れる。当業者にとって公知の任意の適当な材料および/または方法は、本発明の実施に際して利用することができる。しかし、特定の材料および方法は説明される。以下の説明および実施例において言及する材料、試薬等は、特に述べない限り、商業的供給元から得ることができる。

ここで使用する場合、単数形「ア(a)」、「アン(an)」および「ザ(the)」は、単数形のみを表すものと明確に述べられていない限り、単数および複数両者を示す。

用語「約」および該用語約によって修飾されていようがいまいが、範囲の使用は、含まれる数がここに示された正確な数に限定されず、また実質的に示された範囲内の範囲を言うものとするが、本発明の範囲を逸脱しない。本明細書において使用する場合、「約」とは、当業者には理解されるであろうし、またこれが使用されている文脈に従ってある程度変動するであろう。この用語が使用されている文脈が与られた場合に、当業者にとって明確でない該用語の使用がある場合、「約」は、該特定の用語 $\pm 10\%$ までを意味するであろう。

【0012】

一般的に、本明細書において使用する場合、表現「実質的に含まない」とは、記載された組成物(例えば、経皮薬物送達システム、ポリマーマトリックス等)が、問題としている該組成物の全質量を基準として、約5%未満、約3%未満、または約1質量%未満の排斥される成分を含むことを意味する。本明細書において使用する表現「含まない」とは、記載された組成物(例えば、ポリマーマトリックス等)が、意図された成分として、該排斥成分(1または複数)を添加することなしに処方されることを意味するが、痕跡量が他の成分中に存在し、または副産物または汚染物として存在し、結果的に該組成物が多くても僅かに痕跡量の該排斥成分(1または複数)を含んでいてもよい。

本明細書において使用する場合、「対象(subject)」とは、薬物治療を必要とする、ヒトを含む任意の動物を意味する。例えば、対象は、レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールで治療または予防し得る状態を患い、あるいはこれを発症する危険性を持つ恐れがあり、または健康維持の目的でレボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールを服用することができる。特定の態様において、該対象は、避妊の目的でレボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールを服用する女性対象である。

【0013】

本明細書において使用する場合、表現「治療的に有効な量」および「治療レベル」は、特定の薬理的応答を与える、対象における薬物の用量または血漿濃度を夫々意味し、該薬理的応答のために、このような治療を必要とする対象に、該薬物が投与される。ある薬物

10

20

30

40

50

の治療的に有効な量または治療レベルは、このような用量が、たとえ当業者によって治療的に有効な量であると見做されるとしても、ここにおいて記載される状態/疾患を治療する上で常に有効であるわけではないことを強調しておく。便宜的な目的でのみ、典型的な用量、薬物送達量、治療的に有効な量および治療レベルは、成人のヒトの対象に関連して以下に与えられる。当業者は、特定の対象および/または状態/疾患を治療することが必要となった場合に、標準的な実務に従ってこのような量を調節することができる。ここで使用する如き、「活性表面積」とは、上記経皮薬物送達システムの薬物-含有層の表面積を意味する。

ここで使用する場合、「コート質量(coat weight)」とは、上記経皮薬物送達システムに係る上記活性表面積の単位面積当たりの、上記薬物-含有層の質量を示す。

ここで使用する如き、「フラックス(flux)」「透過率(permeation rate)」とも呼ばれる)は、皮膚または粘膜組織を介する薬物の吸収量として定義され、またフィックの拡散第一法則によって説明される：

$$J = -D \left(\frac{dC}{dx} \right)$$

ここで、 J は $\text{g}/\text{cm}^2/\text{sec}$ 単位で表されたフラックスであり、 D は皮膚または粘膜を介する該薬物の、 cm^2/sec 単位で表された拡散係数であり、また dC/dx は該皮膚または粘膜を横切る該薬物の濃度勾配である。

【0014】

ここで使用する場合、「経皮」とは、皮膚または粘膜との直接的な接触によって薬物を送達、投与または適用することを言う。このような送達、投与または適用は、また表皮、経皮、経粘膜および頬としても知られている。ここで使用する場合、「表皮」とは皮膚および粘膜を含み、粘膜は口内、頬、鼻、直腸及び膣粘膜を包含する。

ここで使用する場合、「経皮薬物送達システム」とは、皮膚(または上述の任意の他の表面)に適用した際に、薬物を放出する組成物を含むシステム(例えば、デバイス)を言う。経皮薬物送達システムは、薬物-含有層、および場合により裏地層および/または剥離ライナー層を含むことができる。幾つかの態様において、該経皮薬物送達システムは、実質的に非水性の、固体形態にあり、該システムが接触することになる表面に対する適合を可能とし、また有害な生理的応答なしにおよび対象に対する局所的な適用中の水性接触(aqueous contact)によりかなりの程度まで分解されることなしに、該局所的適用を容易にするように、このような接触の維持を可能とする。多くのこのようなシステムが当分野において公知であり、また例えば経皮薬物送達貼付剤として市場で入手できる。以下において説明するように、一態様において、該経皮薬物送達システムは、感圧性接着剤または生体接着剤を含む薬物-含有ポリマーマトリックスを含み、またユーザー(例えば、対象)の皮膚に直接適用するために採用されている。他の態様において、該ポリマーマトリックスは非-接着性であり、またユーザーの皮膚に適用および接着するために、別途の接着手段(例えば、別の接着剤層)を備えていてもよい。

【0015】

ここで使用する場合、「ポリマーマトリックス」は、1種またはそれ以上の薬物を含むポリマー組成物を言う。幾つかの態様において、該マトリックスは、感圧性接着性ポリマーまたは生体接着性ポリマーを含む。他の態様において、該マトリックスは、感圧性接着剤または生体接着剤を含まない。ここで使用する場合、ポリマーは、これがそれ自体接着剤の特性を持つ場合、または粘着付与剤、可塑剤、架橋剤または他の添加剤を添加することによって接着剤として機能する場合には、「接着剤」である。従って、幾つかの態様において、該ポリマーマトリックスは、感圧性接着性ポリマーまたは生体接着性ポリマーを、その中に溶解または分散された薬物と共に含む。該ポリマーマトリックスは、また粘着付与剤、可塑剤、架橋剤、促進剤、補助溶剤、フィラー、酸化防止剤、可溶化剤、結晶化阻害剤、またはここに記載される他の添加剤をも含むことができる。米国特許第6,024,976号は、ここに記載の経皮システムに従って有用であるポリマーブレンドを記載している。この米国特許第6,024,976号の全内容を、言及によりここに組入れる。

ここで使用する場合、用語「感圧性接着剤」とは、極僅かな圧力の適用により、殆どの

支持体に対して即座に接着し、また永続的な粘着性を維持する粘弾性物質を言う。ポリマーは、これがそれ自体感圧性接着剤の特性を持ち、または粘着付与剤、可塑剤またはその他の添加剤と混合することにより感圧性接着剤として機能する場合には、ここで使用するような該用語の意味の範囲内で感圧性接着剤である。

【0016】

上記用語、感圧性接着剤は、また異なるポリマーの混合物および異なる分子量を持つポリマーの混合物、例えば複数のポリイソブチレン(PIB)をも含み、ここで得られる各混合物は感圧性接着剤である。最後の場合において、該混合物中のより低分子量のポリマーは「粘着付与剤」とは考えられず、この用語は、添加剤が添加される該ポリマーと、分子量以外において異なっている該添加剤のために確保されている。

10

幾つかの態様において、上記ポリマーマトリックスは室温にて感圧性接着剤であり、また上記経皮薬物送達技術において使用される接着剤に対して、他の望ましい特性を持つ。このような特性は、皮膚に対する良好な付着性、皮膚に対して実質的な外傷の生成なしに剥離され、さもなくば除去され得る能力、老化するものの粘着性の維持、その他を含む。幾つかの態様において、該ポリマーマトリックスは、約-70 ~ 0 の間の示差走査熱量計を用いて測定されたガラス転移温度(T_g)を持つ。

ここで使用する場合、用語「ゴムを主成分とする感圧性接着剤」とは、感圧性接着剤の諸特性を持ち、また少なくとも一つの天然または合成弾性ポリマーを含む、粘弾性材料を言う。

幾つかの態様において、上記経皮薬物送達システムは、1またはそれ以上の追加の層、例えば1またはそれ以上の追加のポリマーマトリックス層、または1またはそれ以上の接着剤層を含み、該接着剤は、該経皮薬物送達システムをそのユーザーの皮膚に接着する。他の態様において、該経皮薬物送達システムは、モノリシックであり、このことは該システムが、感圧性接着剤または生体接着剤を、その中に溶解または分散された薬物と共に含有し、また律速性の膜を含まない、単一のポリマーマトリックス層を含むことを意味する。

20

【0017】

また、上記経皮薬物送達システムは、薬物-不透過性裏地層またはフィルムをも含むことができる。幾つかの態様において、該裏地層は、上記ポリマーマトリックス層の一面に隣接している。存在する場合に、該裏地層は、環境から該ポリマーマトリックス層(および存在する他の任意の層)を保護し、また使用中、環境への該薬物の喪失および/または他の成分の放出を防止する。裏地層として使用するのに適した材料は、当分野において周知であり、またポリエステル、ポリエチレン、酢酸ビニル樹脂、エチレン/酢酸ビニルコポリマー、ポリ塩化ビニル、ポリウレタン等のフィルム、金属ホイル、不織布、布および市場から入手し得る積層品を含むことができる。典型的な裏地材料は、2~1,000 μm の範囲の厚みを持つ。例えば、3Mのスコッチバック(Scotch PakTM) 1012または9732裏地材料(エチレン酢酸ビニルコポリマーのヒートシール層を持つポリエステルフィルム)は、ここにおいて記載される経皮薬物送達システムにおいて有用である。

30

上記経皮薬物送達システムは、また剥離ライナーを含むことができ、これは、上記裏地層に比して、典型的には該システムの対向面に隣接して位置している。存在する場合、該剥離ライナーは、使用に先立って該システムから除去されて、局所的適用前にそのポリマーマトリックス層および/または接着剤層を露出する。剥離ライナーとして使用するのに適した材料は当分野において周知であり、またバイオリリース(Bio-Release (登録商標))ライナーおよびシルオフ(Syl-off (登録商標)) 7610(何れもシリコンを主成分とする)と称されるダウコーニング社(Dow Corning Corporation)製の市場から入手し得る製品、および3M製の1020、1022、9744、9748および9749スコッチバック(ScotchPakTM)(フルオロポリマー被覆ポリエステルフィルム)を含む。

40

【0018】

上記経皮薬物送達システムは、包装しあるいは包装品、例えば一般的に経皮薬物送達システムに対して従来技術において使用されているパウチストック(pouchstock)材料として提供することができる。例えば、デュポン(DuPont)社のサーリン(Surlyn (登録商標))を

50

、パウチストック材料において使用することができる。

ここで使用する場合、「モノリシック」経皮薬物送達システムは、裏地層および/または剥離ライナーを含むことができ、また包装体として提供し得る。

【0019】

ポリマーマトリックス

幾つかの態様によれば、本明細書において記載する組成物はポリマーマトリックスを含み、該マトリックスは、レボノルゲストレル、エチニルエストラジオール、少なくとも1種のアクリル系ポリマー、および場合により少なくとも1種の浸透促進剤を含み、これらから本質的になり、またはこれらからなっている。これに関連して、表現「から本質的になる」とは、該ポリマーマトリックスが、他のポリマー成分を実質的に含まない(例えば、1種またはそれ以上のアクリル系ポリマー以外のポリマーを実質的に含まない)ことを意味するが、該マトリックスは、経皮組成物において有用であることが知られている他の賦形剤(例えば、粘着付与剤、可塑剤、架橋剤または当分野において公知の他の賦形剤)を、これら他の賦形剤が、製薬上許容し得ないレベルにまで、該組成物の物理的および/または薬物動態学的諸特性を低下しない限りにおいて、含むことができる。

【0020】

幾つかの態様において、ここに記載する組成物は、米国特許第7,045,145号において使用されているような、ポリビニルピロリドン(PVP)およびポリビニルピロリドン/酢酸ビニル(PVP/VA)等の保湿剤を含まないか、あるいは実質上含まない。上で言及したように、本発明者等は、以外にも、安定な組成物がPVPまたはPVP/VAなしに製造し得ることを発見した。PVPは、典型的に経皮薬物送達システムにおける結晶形成を抑制するものと信じられているが、本発明者等は、意外なことに、PVPを含まない、あるいは実質上含まないレボノルゲストレル処方物が、PVPを含有するレボノルゲストレル処方物よりも低い晶出を示すことを発見した。

幾つかの態様において、上記ポリマーマトリックスは、約0.1~3%のレボノルゲストレル、約0.1~5%のエチニルエストラジオール、約5~20%の浸透促進剤(1種または複数)、および残部のアクリル系ポリマー(1種または複数)(質量%基準で)を含む。

【0021】

レボノルゲストレル

レボノルゲストレルは、合成プロゲステゲンである。これはキラル化合物13-エチル-17-エチニル-17-ヒドロキシ-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-テトラデカヒドロシクロペンタ[a]フェナンスレン-3-オンのエナンシオマーである。

【0022】

エチニルエストラジオール

エチニルエストラジオールは、化学名19-ノル-17-プレグナ-1,3,5(10)-トリエン-20-イン-3,17-ジオールを持つエストロゲンである。

【0023】

上記ポリマーマトリックス中に組込むべきレボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールの量は、所望の治療効果、および上記システムが治療をもたらすことになる期間に依存して変動する。殆どの薬物に対して、皮膚を介する該薬物の通過が、送達における律速段階となるであろう。該システム内の薬物の最小量は、該システムが治療をもたらすことになる期間中に、皮膚を通して通過する該薬物の量に基いて選択される。幾つかの態様において、レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールを経皮送達するためのシステムは約1日、約3日、約7日またはこれより長い期間に渡って使用される。従って、一態様において、該システムは1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間またはこれより長い期間を含む、1日~3日、7日またはこれより長い期間に渡り薬物の治療的に有効な量を送達するのに十分な量の薬物(例えば、レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオール)を含む。

本発明者等は、以外にも、エチニルエストラジオールの量が、レボノルゲストレルの経皮送達に実質的に影響を与えることなしに、エチニルエストラジオールの経皮送達を選択

10

20

30

40

50

しまた調節するために、選択かつ調節することが可能であることを発見した。即ち、エチニルエストラジオールのフラックスは、レボノルゲストレルの経皮送達に実質的に影響を与えることなしに、エチニルエストラジオールの相対的な量を増大することにより、高めることができる。

【0024】

幾つかの態様において、上記ポリマーマトリックスは、約1%～約20%を含む、約0.1%～約50%の、例えば約1%～約10質量%の活性薬剤を含む。幾つかの態様において、該ポリマーマトリックスは、約1%～約10%を包含する、約0.1%～約25%、例えば約1%～約5質量%のレボノルゲストレルを含む。幾つかの態様において、該ポリマーマトリックスは、約1%～約10%を含む、約0.1%～約25%の、例えば約1%～約5質量%のエチニルエストラジオールを含む。幾つかの態様において、該ポリマーマトリックスは、約0.1～3%または0.1～5質量%のレボノルゲストレルを含む。幾つかの態様において、該ポリマーマトリックスは、約0.1～3%または0.1～5質量%のエチニルエストラジオールを含む。

10

【0025】

アクリル系ポリマー

ここにおいて、用語「アクリル系ポリマー」とは、当分野におけるように、「ポリアクリレート」、「ポリアクリル系ポリマー」、および「アクリル系接着剤」と互換的に使用される。該アクリル酸を主成分とするポリマーは、様々なアクリル系の酸またはエステルの、ホモポリマー、コポリマー、ターポリマー等の何れかであり得る。幾つかの態様において、該アクリル酸を主成分とするポリマーは、接着性ポリマーである。他の態様において、該アクリル酸を主成分とするポリマーは、粘着付与剤、可塑剤、架橋剤またはその他の添加剤の添加によって接着剤として機能する。

20

上記アクリル系ポリマーは、コポリマー、ターポリマーおよびマルチポリマーを含むことができる。例えば、該アクリル系ポリマーは、様々なアクリル酸のホモポリマー、コポリマー、ターポリマー等の何れかであり得る。幾つかの態様において、該アクリル系ポリマーの量および型は、使用するレボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールの量に依存する。

【0026】

本発明を実施するに際して有用なアクリル系ポリマーは、1種またはそれ以上のアクリル酸モノマーおよび他の共重合性モノマーのポリマーを含む。該アクリル系ポリマーは、またアルキルアクリレートおよび/または共重合性の第二のモノマーまたは官能基を持つモノマーのコポリマーをも含む。官能基に基く、アクリル酸を主成分とするポリマーの組合せも意図されている。官能基を持つアクリル酸を主成分とするポリマーは、非官能性モノマー単位に加えて、更に遊離の官能基を持つモノマー単位をも含むコポリマーおよびターポリマーをも包含する。これらモノマーは、一官能性または多官能性であり得る。添加される各型のモノマーの量を変えることにより、得られるアクリル系ポリマーの凝集特性は、当分野において公知の如く変えることができる。幾つかの態様において、該アクリル系ポリマーは、少なくとも50質量%のアクリレートまたはアルキルアクリレートモノマー、0～20%の該アクリレートと共重合性の官能性モノマー、および0～40%の他のモノマーで構成される。

30

40

使用可能なアクリレートモノマーは、アクリル酸およびメタクリル酸およびアルキルアクリル酸またはメタクリル酸エステル、例えばメチルアクリレート、エチルアクリレート、プロピルアクリレート、アミルアクリレート、ブチルアクリレート、ブチルメタクリレート、ヘキシルアクリレート、メチルメタクリレート、ヘキシルメタクリレート、ヘプチルアクリレート、オクチルアクリレート、ノニルアクリレート、2-エチルブチルアクリレート、2-エチルブチルメタクリレート、イソオクチルアクリレート、イソオクチルメタクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレート、デシルアクリレート、デシルメタクリレート、ドデシルアクリレート、ドデシルメタクリレート、トリデシルアクリレート、トリデシルメタクリレート、グリシジルアクリレート、および対応するメタクリル酸エステルを含む。

50

【 0 0 2 7 】

非官能性アクリル酸を主成分とするポリマーは、遊離の官能基を全くまたは実質上含まない、任意のアクリル酸を主成分とするポリマーを含むことができる。

使用することのできる、上記アルキルアクリレートまたはメタクリレートと共重合性の官能性モノマーはアクリル酸、メタクリル酸、マレイン酸、無水マレイン酸、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、アクリロニトリル、ジメチルアミノエチルアクリレート、ジメチルアミノエチルメタクリレート、tert-ブチルアミノエチルアクリレート、tert-ブチルアミノエチルメタクリレート、メトキシエチルアクリレートおよびメトキシエチルメタクリレートを含む。

10

ここで使用する場合、「官能性モノマーまたは基」とは、典型的に、反応性の化学基を持つアクリル酸を主成分とするポリマー中のモノマー単位であり、該反応性化学基は該アクリル酸を主成分とするポリマーを直接変性するか、あるいは更なる反応のためのサイトを与える。官能基の例はカルボキシル、エポキシ、ヒドロキシル、スルホキシルおよびアミノ基を含む。官能基を持つアクリル酸を主成分とするポリマーは、上述の非官能性モノマー単位に加えて、遊離官能基を持つ更なるモノマー単位を含む。これらモノマーは、一官能性または多官能性であり得る。これらの官能基は、カルボキシル基、ヒドロキシ基、アミノ基、アミド基、エポキシ基等を含む。典型的なカルボキシル官能性モノマーは、アクリル酸、メタクリル酸、イタコン酸、マレイン酸、およびクロトン酸を含む。典型的なヒドロキシ官能性モノマーは、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、2-ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシメチルアクリレート、ヒドロキシメチルメタクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、ヒドロキシプロピルメタクリレート、ヒドロキシブチルアクリレート、ヒドロキシブチルメタクリレート、ヒドロキシアミルアクリレート、ヒドロキシアミルメタクリレート、ヒドロキシヘキシルアクリレート、ヒドロキシヘキシルメタクリレートを含む。上述の如く、幾つかの態様において、該アクリル系ポリマーは、このような官能基を含まない。

20

【 0 0 2 8 】

幾つかの態様において、上記アクリル系ポリマーはヒドロキシ官能性モノマーを含む。一般的に、このようなポリマーは、レボノルゲストレルに対する良好な溶解度を示し、このことは、システム製造のためのレボノルゲストレルの十分な配合量を許容し、該システムは、例えば少なくとも3日、少なくとも4日、または少なくとも7日またはそれ以上の延長された期間に渡り、治療的に有効な量の活性薬剤の経皮送達を実現する。

30

本発明の実施において適したアクリル系接着剤の更なる詳細およびその例は、Satas, 「アクリル系接着剤(Acrylic Adhesives)」, 感圧性接着剤技術に関するハンドブック(Hand book of Pressure-Sensitive Adhesive Technology), 第2版, pp. 396-456 (D. Satas編), ファンノストランドラインホルト(Van Nostrand Reinhold), ニューヨーク(New York)(1989); 「アクリル酸およびメタクリル酸エステルポリマー(Acrylic and Methacrylic Ester Polymers)」, ポリマー化学および工学(Polymer Science and Engineering), Vol. 1, 第2版, pp 234-268, ジョンウイリー & サンズ(John Wiley & Sons), (1984); 米国特許第4,390,520号; および同第4,994,267号において記載されている。これら全ての文献を、その全体として、言及により明確に組入れる。

40

【 0 0 2 9 】

適当なアクリル系ポリマーは、また市場から入手し得る感圧性接着剤、例えばニュージャージー州ブリッジウォーター(Bridgewater, N.J.)のナショナルスターチアンドケミカル社(National Starch and Chemical Corporation)により商標ジュロタック(DURO-TAK (登録商標))の下に販売されているアクリル酸を主成分とする接着剤(例えば、ジュロタック(DURO-TAK (登録商標)) 87-2516、87-2287、-4098、-2852、-2196、-2296、-2194、-2516、-2070、-2353、-2154、-2510、-9085、-9088および73-9301)をも含む。他の適当なアクリル系接着剤は、ドイツ国ダルマシュタット(Darmstadt, Germany)のロームファルマ

50

社(Roehm Pharma GmbH)により商標コードラジット(EUDRAGIT(登録商標))の下に販売されているもの、ミズーリ州セントルイス(St. Louis, Mo.)のサイテックサーフェイススペシャルティーズ(Cytec Surface Specialties)社により、商標ゲルバマルチポリマーソリューション(GELVA(登録商標) Multipolymer Solution)の下に販売されているもの(例えば、ゲルバ(GELVA(登録商標)) 2480、788、737、263、1430、1753、1151、2450、2495、3067、3071、3087および3235)を含む。例えば、ポリマー鎖内に反応性官能基OHを持つヒドロキシ官能性接着剤を使用することができる。この型の接着剤の非限定的な市販品の例は、ゲルバ(GELVA(登録商標)) 737、788および1151およびデュロタック(DURO-TAK(登録商標)) 87-2287、-4287、-2510および-2516両者を含む。

幾つかの態様において、上記アクリル系ポリマーは、上記ポリマーマトリックスの、10 10
0%を含む、100質量%までの該ポリマーの含有率を構成する。

【0030】

その他の成分

一態様において、上記ポリマーマトリックスは浸透促進剤を含む。「浸透促進剤」は、皮膚を介する上記薬物の送達を促進することが知られている薬剤である。これら薬剤は、また促進剤、佐剤、および収着促進剤とも呼ばれており、またここでは一括して「促進剤(enhancers)」と呼ぶ。この群の薬剤は、多様な作用メカニズムを持つものを含み、例えば角質層の水分保持能力を変え、皮膚を軟化し、皮膚の浸透性を改善し、浸透補助剤または毛包オープナ(hair-follicle opener)として作用し、または境界層を含む皮膚の状態を変更することによって、経皮吸収性を改善する機能を持つこのような薬剤を含む。実例となる浸透促進剤は、多価アルコール、例えばジプロピレングリコール、プロピレングリコール、およびポリエチレングリコール；オイル、例えばオリーブオイル、スクアレン、およびラノリン；脂肪エーテル、例えばセチルエーテルおよびオレイルエーテル；脂肪酸エステル、例えばイソプロピルミリステート；尿素および尿素誘導体、例えばケラチンの水分保持能力に影響を及ぼすアラントイン；極性溶媒、例えばケラチンの透過性に影響を及ぼすジメチルデシルホスホキシド(dimethyldodecylphosphoxide)、メチルオクチルスルホキシド、ジメチルラウリルアミド、ドデシルピロリドン、イソソルビトール、ジメチルアセトニド(dimethylacetone)、ジメチルスルホキシド、デシルメチルスルホキシド、およびジメチルホルムアミド；ケラチンを軟化するサリチル酸；浸透補助剤であるアミノ酸；毛包オープナであるベンジルニコチネート；およびより高分子量の脂肪族界面活性剤、例えば皮膚および投与される薬物の表面状態を変えるラウリル硫酸塩を含むが、これらに限定されない。その他の薬剤は、オレイン酸およびリノール酸、アスコルビン酸、パンテノール、ブチル化ヒドロキシトルエン、トコフェロール、トコフェリルアセテート、トコフェリルリノレート、プロピルオレエート、およびイソプロピルパルミテートを含む。

【0031】

一態様において、上記浸透促進剤はグリコール、例えばジプロピレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコールまたはポリエチレングリコールである。他の態様において、該浸透促進剤はグリセリルモノオレエートを含む。他の態様において、該浸透促進剤は少なくとも2種の浸透促進剤の混合物を含む。例えば、浸透促進剤は、ジプロピレングリコールおよびグリセリルモノオレエートを含むことができる。上述の如く、本発明者等は、意外なことに、ジプロピレングリコールおよびグリセリルモノオレエート各々の単独またはこれらの組合せが、レボノルゲストレルに対する効果的な促進剤であることを発見した。

幾つかの態様において、浸透促進剤は、上記ポリマーマトリックスの約30乾燥質量%(30% by dry weight)までの量で使用され、この量は、該ポリマーマトリックスの乾燥質量を基準として、30質量%まで、20質量%を含む約20質量%まで、または約10質量%まで、10質量%まで、または5質量%までを含む5質量%までの量で使用される。幾つかの態様において、浸透促進剤は、約10質量%を含む約5%~約20%の量で使用される。

上記ポリマーマトリックスは、更に様々な増粘剤、フィラー、および経皮薬物送達システムにおける使用について公知のその他の添加剤または成分を含むことができる。

【0032】

上述の如く、上記ポリマーマトリックスが感圧性接着剤または生体接着剤を含む態様において、該ポリマーマトリックスは、上記システムの接着剤部分(例えば、貯蔵デバイス)としての機能を果たすことができ、あるいは多層システムの1またはそれ以上の層として貢献し得る。あるいはまた、感圧性接着剤または生体接着剤を含み、内部に溶解または分散された薬物を含むポリマーマトリックスは、モノリシックデバイスを構成する。該ポリマーマトリックスが接着剤を含まないが、その代わりに例えばポリマー系薬物貯蔵器を含む態様においては、該マトリックスは、当業者には周知のように、1種またはそれ以上の接着剤層との組合せで、あるいは周辺の接着剤部分との組合せで使用する事ができる。

幾つかの態様において、上記システムは、上記ポリマーマトリックス層から本質的になる。「ポリマーマトリックス層から本質的になる」との表現により、該システムが、薬物の送達に影響を与えるあらゆる他の層、例えば追加の律速性ポリマー層、律速性の膜、または薬物貯蔵層を含まないことを意味する。しかし、該ポリマーマトリックス層から本質的になる該システムは、裏地層および/または剥離ライナーを含み得ることは理解されるであろう。

上記システムは、経皮的用途にとって適している任意の形状およびサイズを持つものであり得る。

【0033】

本明細書に記載するポリマーマトリックスは、当分野において公知の方法で製造することができる。該ポリマーマトリックスは、当分野において公知の方法でシステムに形成し得る。例えば、該ポリマーマトリックス材料は、当分野において公知の方法で、裏地層および剥離ライナーに適用することができ、また使用に適したサイズおよび形状に形成し得る。例えば、該ポリマーマトリックスを形成した後に、当業者には公知の任意の方法で、該マトリックスを支持層、例えば剥離ライナー層または裏地層と接触させることが可能である。このような技術はカレンダー被覆、ホットメルト塗布、溶液塗布等を含む。

例えば、ポリマーマトリックスは、該ポリマーマトリックスの成分をブレンドし、該マトリックス材料を裏地層または剥離ライナー等の支持層に適用し、またあらゆる残留溶剤を除去することにより製造できる。上記レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールは、任意の段階で添加することができる。一態様において、レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールを含む全てのポリマーマトリックス成分は、一緒にブレンドされる。もう一つの態様において、レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオール以外の該ポリマーマトリックス成分と一緒にブレンドされ、次いで該レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールが、その中に溶解または分散される。これらの段階の順序、成分の量、および攪拌または混合の程度および時間は、熟練した医師によって決定され、また最適化され得る。模範的な一般的方法は以下の通りである：

【0034】

適切な量のポリマー(1または複数)、レボノルゲストレル、エチニルエストラジオール、促進剤(1または複数)、および有機溶媒(1または複数)(例えば、トルエン、または酢酸エチルおよび/またはイソプロピルアルコール)を、容器内で混ぜ合わせ、かつ共に十分に混合する。

上記配合物を、次に被覆操作に移送し、そこで該配合物を制御された既定の厚みにて保護剥離ライナー上に被覆する。次いで、該被覆製品を、全ての揮発性処理溶媒を追出するために、オープンに通す。

次に、上記剥離ライナー上の上記乾燥された製品を、上記裏地材料と接合し、保存のためにロール状に巻き取る。

適切なサイズおよび形状の「システム」を上記ロール材料から打抜き、次に袋に入れる。

ここに記載するシステムの製造に適したその他の製造方法は、当業者には公知である。

【0035】

幾つかの態様においては、ここに記載の如きシステムを、その適用を必要とする対象の

10

20

30

40

50

皮膚または粘膜に適用することによって、レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールの経皮薬物送達を行う方法が提供される。幾つかの態様において、該システムは少なくとも約1日、少なくとも約2日、少なくとも約3日、少なくとも約4日、少なくとも約5日、少なくとも約6日、または少なくとも約7日、例えば1、2、3、4、5、6または7日間の期間に渡って適用される。幾つかの態様において、該方法は、該適用期間を通して、該対象内にレボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールの治療レベルを実現するのに有効である。

幾つかの態様において、ここに記載のシステムは、例えば避妊の目的で、女性の患者が使用するためのものである。

【実施例】

10

【0036】

以下の特定の実施例は、ここに記載された経皮薬物送達システムおよびポリマーマトリックスの実例として含まれている。これら実施例は、本発明の範囲を何等限定するものではない。本発明の他の局面は、本発明が関係する分野の当業者には明らかであろう。

【0037】

実施例1

以下の組成を持つポリマーマトリックスを製造する：

【0038】

【表1】

成分	完成された乾燥製品中、 %(質量基準)
アクリル系ポリマー[デュロタック(Duro-Tak) 87-2516]	88.1
レボノルゲストレル	1.4
エチニルエストラジオール	0.5
グリセリルモノオレエート	10
総量	100.00

20

【0039】

30

上記ポリマーマトリックスが剥離ライナーに適用され、乾燥され、裏地層が適用され、また適切なサイズの経皮薬物送達システムが製造される。

【0040】

実施例2

実施例1のポリマーマトリックスを使用して、経皮薬物送達システムを製造した。フランツ(Franz)セル装置を使用し、ヒト死体皮膚を用いて、インビトロフラックス研究を行って、160時間(約7日)の期間に渡る、該マトリックスからの各薬物のフラックスを測定し、対応する市販の製品と比較した。結果を図1~2に示す。図1は、クリマラプロ(Climara (登録商標) Pro ())と比較した、本発明(-)による経皮送達システムからの経時(0-160時間)に伴う、レボノルゲストレルのフラックス($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時}$)を示す。図2は、オルトエブラ(OrthoEvra (登録商標) ())と比較した、本発明()による経皮送達システムからの経時(0-160時間)に伴う、エチニルエストラジオールのフラックス($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時}$)を示す。

40

これらのデータは、本明細書に記載のシステムが、約7日間という長い期間に渡り、レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールの持続送達を実現し得ることを示している。

【0041】

実施例3

異なる相対的な量のエチニルエストラジオールを含むポリマーマトリックスを、以下のように製造した。

50

【 0 0 4 2 】

【 表 2 】

成分	サンプル1 (◆)	サンプル2 (▲)	サンプル3 (-x-)
	完成した 乾燥製品中、 %(質量基準)	完成した 乾燥製品中、 %(質量基準)	完成した 乾燥製品中、 %(質量基準)
エチニルエストラジオール	0.5	1	1.5
レボノルゲストレル	2	2	2
コリドン(Kollidone)VA 64 (PVP/VA)	20	20	20
アクリル系ポリマー(ジュロタック (Duro-Tak)87-2516)	67.5	67.5	67.5
グリセリルモノオレエート	10	10	10
総量	100.00		

10

【 0 0 4 3 】

20

インビトロフラックス研究を、フランツ(Franz)セル装置を使用し、ヒト死体皮膚を用いて行って、160時間(約7日)の期間に渡る、該マトリックスからのエチニルエストラジオールのフラックスを測定した。結果をオルトエブラ(OrthoEvra(登録商標)())と比較して、図3に示す(、 、 -x-)。これらのデータは、上記ポリマーマトリックス中のエチニルエストラジオール量を選択し、かつ調節することによって、エチニルエストラジオールのフラックスを選択し、かつ調節し得ることを示している。

【 図 1 】

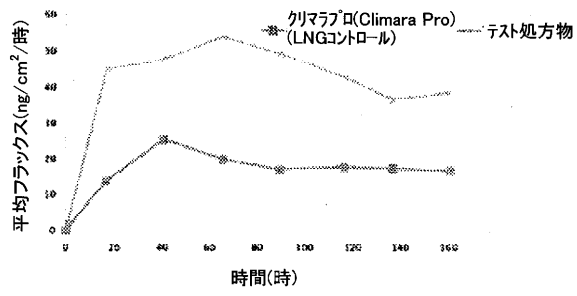


FIGURE 1

【 図 3 】

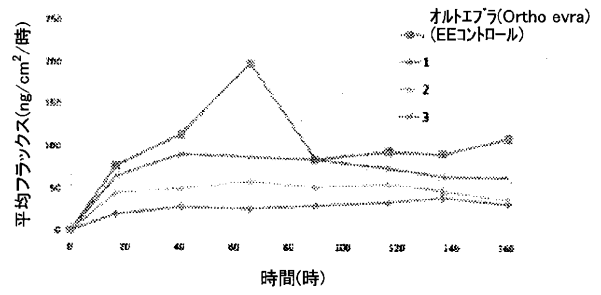


FIGURE 3

【 図 2 】

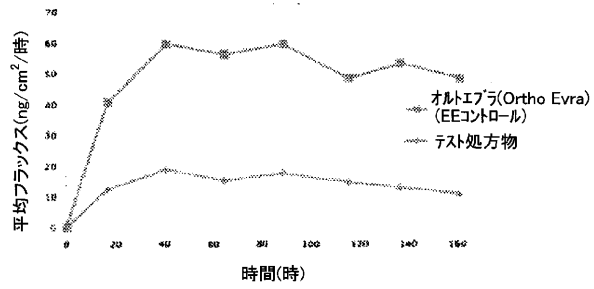


FIGURE 2

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/077932

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/70 A61K31/565 A61K31/57
ADD.

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)

A61K

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)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/053901 A1 (CHIEN TE-YEN [US]) 18 March 2004 (2004-03-18)	1-5,7-19
Y	claim 46 paragraph [0051]	6
X	WO 01/37770 A1 (LEVOTECH INC [US]; CHIEN TE YEN [US]) 31 May 2001 (2001-05-31)	1-5,7-19
Y	claims 1-3,13 figure 1 page 3, last paragraph	6
X	US 7 045 145 B1 (CHIEN TE-YEN [US]) 16 May 2006 (2006-05-16)	1-5,7-19
Y	examples 1-4 figure 1 column 9, paragraph first	6
	----- -/-	

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

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier application or patent but published on or after the international filing date

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)

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

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

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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 April 2014

Date of mailing of the international search report

14/04/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Vázquez Lantes, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/077932

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/009649 A1 (AGILE THERAPEUTICS INC [US]; KYDONIEUS AGIS [US]; CONWAY ROBERT G [US]) 15 January 2009 (2009-01-15)	1-5,7-19
Y	example 2 page 10, last paragraph -----	6
Y	WO 2012/092165 A1 (NOVEN PHARMA [US]; HOUZE DAVID W [US]; CHAN VINCENT LAU [US]) 5 July 2012 (2012-07-05) claim 9 page 17 -----	6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/077932

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004053901 A1	18-03-2004	AU 2004253593 A1	13-01-2005
		CA 2533312 A1	13-01-2005
		CN 1835722 A	20-09-2006
		CN 101897683 A	01-12-2010
		EP 1658029 A1	24-05-2006
		HK 1096014 A1	09-09-2011
		HK 1151464 A1	13-12-2013
		IL 173152 A	27-09-2011
		JP 2007524648 A	30-08-2007
		JP 2012092130 A	17-05-2012
		KR 20060054320 A	22-05-2006
		MX PA06000542 A	30-03-2006
		US 2004053901 A1	18-03-2004
		US 2007065495 A1	22-03-2007
		US 2009311312 A1	17-12-2009
		US 2009324697 A1	31-12-2009
		US 2014072615 A1	13-03-2014
		WO 2005002482 A1	13-01-2005
WO 0137770 A1	31-05-2001	AR 030037 A1	13-08-2003
		AT 453374 T	15-01-2010
		AU 784196 B2	23-02-2006
		AU 2006201918 A1	01-06-2006
		BR 0015802 A	24-06-2003
		CA 2391430 A1	31-05-2001
		CN 1399533 A	26-02-2003
		DK 1242012 T3	26-04-2010
		EP 1242012 A1	25-09-2002
		ES 2338860 T3	13-05-2010
		JP 4841781 B2	21-12-2011
		JP 2003533434 A	11-11-2003
		JP 2011231125 A	17-11-2011
		MX PA02005224 A	25-09-2003
		NO 20022420 A	18-07-2002
		NZ 518723 A	30-04-2004
		PT 1242012 E	31-03-2010
		TW I253350 B	21-04-2006
		WO 0137770 A1	31-05-2001
		ZA 200203525 A	18-07-2003
US 7045145 B1	16-05-2006	NONE	
WO 2009009649 A1	15-01-2009	AU 2008275101 A1	15-01-2009
		CA 2692884 A1	15-01-2009
		CN 101801321 A	11-08-2010
		EA 201070123 A1	30-06-2010
		EP 2167002 A1	31-03-2010
		JP 2010533199 A	21-10-2010
		NZ 582565 A	27-07-2012
		US 2010255072 A1	07-10-2010
		US 2013018337 A1	17-01-2013
		WO 2009009649 A1	15-01-2009
WO 2012092165 A1	05-07-2012	US 2012189686 A1	26-07-2012
		WO 2012092165 A1	05-07-2012

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 15/18 (2006.01)		A 6 1 P 15/18		
A 6 1 K 31/565 (2006.01)		A 6 1 K 31/565		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1	
A 6 1 K 9/06 (2006.01)		A 6 1 K 9/06		

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100183379
弁理士 藤代 昌彦

(72)発明者 パテル プラシャント
アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 1 8 6 マイアミ サウスウェスト ワンハンドレッドアンド
フォーティフォース ストリート 1 1 9 6 0

(72)発明者 ゲエン ヴィエト
アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 1 8 6 マイアミ サウスウェスト ワンハンドレッドアンド
フォーティフォース ストリート 1 1 9 6 0

(72)発明者 リャオ ジュン
アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 1 8 6 マイアミ サウスウェスト ワンハンドレッドアンド
フォーティフォース ストリート 1 1 9 6 0

F ターム(参考) 4C076 AA06 AA72 BB31 CC30 DD38N DD46N EE09P FF31 FF34 FF35
4C086 AA01 AA02 DA09 DA10 MA03 MA05 MA28 MA32 MA63 NA05
NA12 NA14 ZA81 ZC75