

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

美 國 (地 區) 申請專利，申請日期： 1999.11.24 案號： 60/167.535 ， ☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明之背景說明

本發明係有關一種供婦女用之經皮的新型生育控制系統，以及一種控制生育之方法。該系統包括適於黏著於女性個體之經皮吸收的劑量單位，其設計係用以控制生育或避免非計畫中之懷孕。更進一步，本發明係有關一種藉由使用一經皮系統而控制生育之方法，該經皮系統施用一系列之經皮聚合物基體劑量單位，其中有效劑量之一動情激素(較佳為乙炔基雌二醇)與一黃體激素(較佳為乙基羥基二降孕甾烯炔酮)係溶於或微粒分散於該基體層中。該系統係為習知技藝之一改良，因其具有改良的乙基羥基二降孕甾烯炔酮輸送速率，乙基羥基二降孕甾烯炔酮一般係無法滲透皮膚。該改良的輸送速率可降低活性劑之皮膚滲透時間，藉此該荷爾蒙於血中的高濃度得以提供充分與足量的避孕作用。因為乙基羥基二降孕甾烯炔酮之改良的輸送速率，故可使用較小尺寸的皮膚貼片。

典型地，過去曾於用以控制生育之口服劑量形式中，使用合成的動情激素與黃體激素之組合物。若在口服避孕藥丸中使用天然的動情激素(17 β 雌二醇)與黃體激素(孕烯二酮)的組合物，鑑於該二種荷爾蒙於肝臟中之廣泛的初次通過代謝作用，則需要非常高劑量之該二種荷爾蒙。所產生的代謝產物經常造成不利的副作用。因此使用合成的動情激素與黃體激素之一組合物，以克服該項缺點。

雖然合成的動情激素與黃體激素之組合物在抑制排卵作用方面非常有效，該類型的口服避孕藥仍普遍存在一些

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

不利的副作用。服用避孕藥的婦女之血栓栓塞與相關的血管病症包括中風與心肌梗塞之發病率較高；使用者的相對風險可能為一總體人口對照組之11倍。更進一步，在年齡超過35歲之婦女中，該項風險顯著地增加。避孕藥之服用亦與良性肝腫瘤之增加及膽囊疾病風險之增加有關。此外，若母親在懷孕後仍繼續服用避孕藥，則可能造成胎兒畸形。最後，服用避孕藥之未經證實的可能併發症包括乳癌、子宮癌、子宮頸癌及陰道癌。

一種理想的及病人可接受之生育控制系統，應提供下列的優點：將副作用降至最低、增加投藥的方便性、可迅速地終止治療及增加病人的服從性。近年來，注意力係大量地投向於開發可植入式子宮內、子宮頸或陰道生育控制輸送系統，以將甾族荷爾蒙長期及經控制地投藥至身體，以達成生育控制。然而，目前所開發的輸送系統中，尚無可被視作理想及不具有副作用者。

另一方面，藥物經皮膚之吸收作用，亦即經皮藥物輸送作用，避免了許多不利的副作用。詳細地，經皮的速率控制式藥物投藥作用得以：(i)避免靜脈治療之風險與不便性，及避免口服治療之吸收與代謝作用方面的變異性；(ii)提供藥物投藥作用之連續性，而容許使用具有短的生物半衰期之藥學活性劑；(iii)因為降低消化系統中之降解作用，故能以較低的每日藥物總劑量達到效力；(iv)劑量過高或過低之機會較少；(v)提供一種簡化的藥物療法；及(vi)在需要時，可藉由自皮膚表面移除該藥物輸送系統，而迅

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (3)

速地終止藥物注入作用。

因此，提供如下的一種經皮系統係非常有利地，其促成：1)使用合成或天然的動情激素；2)使用高濃度的黃體激素；3)各月經週期使用最低數目的劑量單位；及4)使用高濃度之動情激素與黃體激素荷爾蒙，以得以高度確保生育控制作用，及不產生大量之不利的代謝或化學降解產物。

近年來，已開發出用於婦女生育控制之各種經皮避孕藥輸送系統。

美國專利第5,567,922號揭露一種天然的動情激素(17- β 雌二醇或乙炔基雌二醇或其組合物)與一量之天然的孕激素類或黃體激素於一劑量單位中之輸送作用，該劑量單位包括一背底層及釋出該荷爾蒙之一結合的聚丙烯酸黏著性聚合物層。

美國專利第5,296,230號揭露一種經皮的生育控制聚合物基體劑量單位，其包括一背底層及一個黏著於該背底層之聚合物基體圓片層，該聚合物基體圓片層包含微粒分散劑量之動情激素與黃體激素荷爾蒙，及其表面約為20平方公分。

美國專利第5,788,983號揭露一種經皮的聚合物劑量單位、一背底層及一儲存層，該儲存層具有在使用期間與皮膚接觸之多重區域，及選擇性地含有不同的藥學治療劑以提供可變的吸收速率。

美國專利第5,762,956號係說明一種經皮避孕藥輸送裝置，及使用該裝置之一種控制生育的方法。該系統包括

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（4）

一背底層及一種黏著性聚合物基體，其中分散有足以控制生育之荷爾蒙以及皮膚滲透增強劑之一組合物。該黏著性聚合物基體不僅提供一個供荷爾蒙與皮膚滲透增強劑分散其中之位址，其作用亦使得該輸送系統與接受治療的個體之皮膚緊密黏著，以促成經皮吸收該荷爾蒙。典型地，在一適宜的時期內釋出約300至400微微克/毫升之乙基羥基二降孕甾烯炔酮至血液中。發現在所示之期間內，藉由經皮路徑釋出至血流中之乙基羥基二降孕甾烯炔酮濃度，可能不足以有效與安全地控制生育。

本發明係針對習知技藝的缺陷之一改良，其提供乙基羥基二降孕甾烯炔酮之高血清濃度及用於避孕作用之所欲的乙基羥基二降孕甾烯炔酮濃度分布狀況，及提供所欲的乙炔基雌二醇濃度與分布狀況，同時維持最少的副作用。

發明之概要說明

本發明係有關一種改良式經皮避孕藥輸送系統(TCDS)，及使用本發明之TCSD之一種控制生育的方法。該系統包括一背底層及一種黏著性聚合物基體，其中分散有足以控制生育的荷爾蒙以及皮膚滲透增強劑與黏著性聚合物基體之一組合物，以有效地增加藥物滲透通過皮膚之速率。該黏著性聚合物基體不僅提供其中分散有荷爾蒙與皮膚滲透增強劑之基體，其作用亦使得該輸送系統與接受治療的個體之皮膚緊密黏著，以促成經皮吸收該荷爾蒙。皮膚滲透增強劑、黏著性聚合物及塑化劑之特定的種類與量，可增加荷爾蒙之釋出速率，藉此降低皮膚釋出時間及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

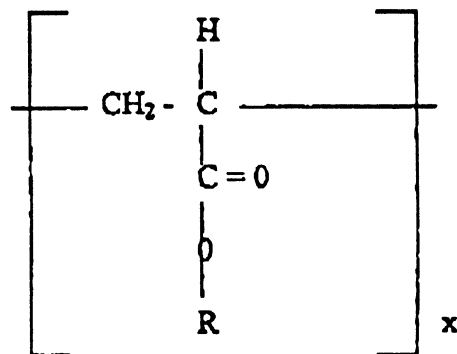
裝
訂
線

五、發明說明(5)

提供高的荷爾蒙輸送率。

作為該背底層之物質，較佳為該等具有或不具有一金屬箔諸如鋁箔之聚合物膜的層壓製件。該背底層更佳具有約10至300微米之厚度。該厚度較佳約為20至150微米，更佳約為30至100微米。

該黏著性聚合物基體較佳係以生物可接受之黏著性聚合物製成，諸如聚丙烯酸黏著性聚合物、矽酮黏著性聚合物或聚異丁烯黏著性聚合物。該黏著性聚合物層較佳係以一種聚丙烯酸酯黏著性物質製成。該聚丙烯酸酯黏著性物質更佳具有下列之化學式：



其中x代表在聚合物中足以提供所欲的性質之重複單元的數目，而R為氫或為選自下列群中之一低級(C₁-C₁₀)烷基：乙基、丁基及乙基己基。本發明的黏著性聚合物基體最佳包含一種聚丙烯酸黏著性共聚物，其中R為2-乙基己基，及共單體為乙酸乙烯酯(約3-60%重量/重量)。黏著性聚合物基體係為固態及具有尺寸安定性，但較佳為薄的，如厚度約為10至200微米，較佳約為20至180微米，及最佳約為30至150微米。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(6)

用於本發明的系統中之荷爾蒙，較佳包括一種選自下列群中之動情激素：17- β 雌二醇、乙炔基雌二醇及其生物可相容之衍生物。

本發明的黏著性聚合物基體進一步包含分散於其中之一種調節水分的濕潤劑/塑化劑或滲透性改良劑。可使用製藥界所知之習知的濕潤劑/塑化劑。該濕潤劑/塑化劑較佳為一種塑化劑。其最佳為分子量約50,000之聚乙烷基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯。納入濕潤劑/塑化劑所達成之功用，係在於控制聚合物基體之剛性，以及作用為一種調節水分的濕潤劑。在黏著性聚合物基體中納入一種濕潤劑，可容許TCDS吸收皮膚表面的水分，其進而降低皮膚刺激作用及避免TCDS在長期使用期間(諸如7日)掉落。濕潤劑/塑化劑之用量較佳約為0至10.0%。濕潤劑/塑化劑之用量更佳係低於總黏著性聚合物基體之5%，如約為1.0%。

用於本發明之皮膚滲透增強劑包含二甲基亞砜(DMSO)、乳酸之脂族醇酯及乳酸之低級(C_1 - C_4)烷基酯之一組合物。該增強劑較佳為二甲基亞砜與乳酸月桂酯(可自美國紐澤西州貝拉維爾(Belleville)之Van Dyk化學公司以塞拉菲爾(Ceraphil) 31品名取得)、乳酸乙酯及癸酸(一種直鏈脂肪酸)之一混合物。癸酸具有 $C_{10}H_{20}O_2$ 之實驗式，及分子量為172。其係說明於美國專利第2,918,494號與第2,964,546號中。本案申請者意外地發現本發明所用之皮膚滲透增強劑(特別包括癸酸)、黏著性聚合物及塑化劑之獨特組合，當以約2.0:1:1:0.8至6:1:1:0.8及較佳為4:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明（ 7 ）

1:1:0.8之一特定比例均質地分散於該黏著性聚合物基體中時，可發揮作用而將分散的動情激素與黃體激素予以溶解，因而顯著地增進TCDS中之溶解的荷爾蒙量，其進而增加皮膚滲透作用。本案申請者亦發現該較佳的皮膚滲透增強劑組合物亦強化TCDS之黏附性與黏著作用。皮膚滲透混合物將以至多約為總基體之30%至60%重量/重量及較佳約為基體之43%重量/重量之一有效量，存在於黏著性聚合物基體中。

選擇性地，可使用相同或不同的黏著性聚合物以形成一附加的黏著層，其亦具有生物可相容性及係與含有荷爾蒙的黏著性聚合物層之表面緊密接觸。該黏著層可含有一或多種有效的經皮吸收增強劑，或不含該等劑。

可藉由技藝中可接受之方法，諸如噴塗、溶劑澆鑄或層壓作用，而形成該黏著性聚合物層。如未能達成所欲的黏著作用之情況所需者，可藉由分開地施用該黏性層之表面部份，其中該黏著性組成物之皮膚滲透增強劑的濃度較低，而在該黏著性聚合物層之部份降低皮膚滲透增強劑的濃度。

本發明進一步藉由在受處理個體的皮膚施用一系列的經皮避孕藥輸送系統，藉此經皮投予其中所含之一有效避孕量的荷爾蒙，進而提供一種控制生育之方法。

發明之簡要說明

第1圖係說明如第1例配方製造之TCDS貼片的物理結構(側面圖)。

五、發明說明(8)

第2圖係圖示說明自TCDS貼片配方物輸送及於人類屍體皮膚上測試之乙炔基雌二醇與乙基羥基二降孕甾烯炔酮於試管中之皮膚滲透狀況。

第3圖係圖示說明每週在A、B或C組之個體分別施用一片7.5平方公分的TCDS貼片所產生之乙炔基雌二醇血清濃度分布狀況。

第4圖係圖示說明每週在A、B或C組之個體分別施用一片10平方公分的TCDS貼片所產生之乙炔基雌二醇血清濃度分布狀況。

第5圖係圖示說明每週在A、B或C組之個體分別施用一片12.5平方公分的TCDS貼片所產生之乙炔基雌二醇血清濃度分布狀況。

第6圖係圖示說明每週在A、B或C組之個體分別施用一片7.5平方公分的TCDS貼片所產生之乙基羥基二降孕甾烯炔酮血清濃度分布狀況。

第7圖係圖示說明每週在A、B或C組之個體分別施用一片10平方公分的TCDS貼片所產生之乙基羥基二降孕甾烯炔酮血清濃度分布狀況。

第8圖係圖示說明每週在A、B或C組之個體分別施用一片12.5平方公分的TCDS貼片所產生之乙基羥基二降孕甾烯炔酮血清濃度分布狀況。

發明之詳細說明

本發明係有關一種經皮避孕藥輸送系統(TCDS)，其包括一背底層及一種黏著性聚合物基體，其中分散有足以控

五、發明說明(9)

制生育的荷爾蒙以及皮膚滲透增強劑與黏著性聚合物之一組合物。其係優於美國專利第5,762,956號所述之經皮避孕藥輸送系統之一改良物。美國專利第5,762,956號說明在包括多元醇(諸如乙二醇)以及皮膚滲透增強劑(諸如二甲基亞砒)、乳酸之脂族(C_8 - C_{20})醇酯(諸如乳酸月桂酯(塞拉菲爾(Ceraphil) 31))、乳酸之低級(C_1 - C_4)烷酯(諸如乳酸乙酯)之一組合物之一溶液中，使用較佳為17- β -雌二醇與乙基羥基二降孕甾烯炔酮之荷爾蒙。皮膚滲透增強劑典型地係以2.5至5:1:1至約4:1:1之一重量比例存在。增強劑混合物之總量至多可約為聚合物基體重量之10-60%。濕潤劑及/或塑化劑乙二醇之存在量，可約為黏著性聚合物基體重量之0至24%。

在製造美國專利第5,762,956號之經皮避孕藥輸送系統時，約在75部份之用以製造該聚合物基體的聚丙烯酸酯黏著性聚合物中，添加約1部份之荷爾蒙。該黏著性聚合物係為督羅泰克(Duro Tak) 87-2097。如使用一個20平方公分貼片21日後於血流中所測得者顯示，美國專利第5,762,956號之經皮輸送貼片輸送約300-400微微克/毫升之乙基羥基二降孕甾烯炔酮。

本發明提供一種具有增加的荷爾蒙釋出速率之處理，其提供高的荷爾蒙輸送速率。乙基羥基二降孕甾烯炔酮的濃度係超過避孕所需的200-600微微克/毫升之濃度，亦超過美國專利第5,762,956號所述之系統所達到的400微微克/毫升之濃度。事實上，當使用一個10平方公分的貼片時，

五、發明說明(10)

本發明之系統達到超過2000(C最大)微微克/毫升之濃度，其係為美國專利第5,762,956號所示濃度之數倍之多。更進一步，乙炔基雌二醇之濃度約為35至75微微克/毫升，藉此提供婦女有效的避孕作用。本發明所產生之荷爾蒙血清濃度，係以面積為7.5至12.5平方公分及較佳為10平方公分之較小型貼片所獲致者，其可增加使用者之方便性。

背底層

背底層可由任一種適宜的材質製備，其係為黏著性聚合物基體之荷爾蒙所能滲透者。背底層係作為基體層之一保護性覆蓋物，亦提供支撐功能。所形成之背底層之尺寸，實質上可與含有荷爾蒙的黏著性聚合物基體相同，或者可具有較大的尺寸，藉此其可延伸超過該黏著性聚合物基體之側邊或者覆蓋該含有荷爾蒙的黏著性聚合物基體之側邊，然後該背底層的延伸部份可作為一黏著構件之基底而向外延伸。就例如為期7日之長期施用而言，使用微孔性及/或可呼吸之背底層壓製件可為有利的，藉此可減少皮膚之水化與浸漬作用。

適用於製造該背底層之材質實例，包括高密度與低密度聚乙烯、聚丙烯、聚胺基甲酸乙酯、聚氯乙烯、聚酯諸如聚(乙烯苯二甲酸酯)之薄膜，及金屬箔片、該等適宜的聚合物薄膜之金屬箔片層壓製件等。用於該背底層之材質較佳為該等聚合物薄膜與一金屬箔片諸如鋁箔之層壓製件。在該等層壓製件中，層壓製件之聚合物薄膜通常與該黏著性聚合物基體接觸。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (11)

背底層之厚度，可為提供所欲的保護與支撐功能之任一適宜的厚度。適宜之厚度約為10至300微米。該厚度較佳約為20至150微米，及更佳約為30至100微米。

黏著性聚合物

一般而言，用以形成生物可接受的黏著性聚合物層之聚合物，係該等能夠形成薄膜或塗層者，而荷爾蒙能以一控制速率通過該薄膜或塗層。適用的聚合物係生物與藥學上相容、非過敏原性、不溶於該裝置所接觸之體液或組織及與其相容者。應避免使用可溶性聚合物，因為基體之溶解與沖蝕作用將影響荷爾蒙的釋出速率，以及影響劑量單位維持於原地以方便移除之性能。

適用於製造該黏著性聚合物層之材質實例，包括聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、矽酮彈性體(特別是藥品等級之聚二甲基矽氧烷)、氯丁二烯橡膠、聚異丁烯、聚丙烯酸酯、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、交聯聚甲基丙烯酸酯聚合物(水凝膠)、聚偏氯乙烯、聚(乙烯對苯二甲酸酯)、丁基橡膠、表氯醇橡膠、乙烯乙基醇共聚物、乙烯乙基氧乙醇共聚物；矽酮共聚物如聚矽氧烷-聚碳酸酯共聚物、聚矽氧烷-聚氧化乙烯共聚物、聚矽氧烷-聚甲基丙烯酸酯共聚物、聚矽氧烷-烷撐共聚物(如聚矽氧烷-聚乙烯矽烷共聚物)等；纖維素聚合物如甲基或乙基纖維素、羥丙基甲基纖維及纖維素酯類；聚碳酸酯；聚四氯乙烯等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

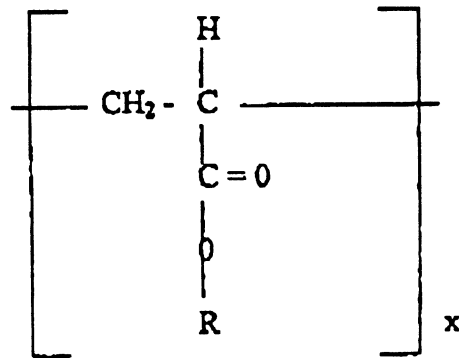
訂

線

五、發明說明 (12)

生物可接受之黏著性聚合物基體，較佳應選自具有低於室溫的玻璃態化溫度之聚合物。該聚合物在室溫中可具有某種程度之結晶性，但其並非必要者。在該聚合物中，可納入交聯單體單元或位址。例如，在聚丙烯酸酯聚合物中可納入交聯單體，以提供聚丙烯酸酯聚合物用以交聯單體之位址，聚丙烯酸酯聚合物包括多元醇的聚甲基丙烯酸酯諸如丁烯二丙烯酸酯及丁烯二甲基丙烯酸酯、三甲基醇丙烷三甲基丙烯酸酯等。可提供該等位址之其他單體包括烯丙基丙烯酸酯、烯丙基甲基丙烯酸酯、二烯丙基順式丁烯二酸酯等。

黏著性聚合物基體較佳包括一種具有化學式(1)之聚丙烯酸酯黏著性聚合物：



其中x代表在黏著性聚合物中足以提供所欲的性質之重複單元的數目，而R為氫或為一低級(C₁-C₁₀)烷基諸如乙基、丁基、2-乙基己基、辛基、癸基等。該黏著性聚合物基體更佳包括一種聚丙烯酸酯黏著性共聚物，其包含2-乙基己基丙烯酸酯單體及約50-60%重量/重量之乙酸乙烯酯作為一共聚單體。適用於本發明之聚丙烯酸酯黏著性共聚物之實

五、發明說明 (13)

例，包括但不限於美國紐澤西州布利基華特(Bridgewater)之國家澱粉與化學公司(National Starch and Chemical Co.)以督羅泰克(Duro Tak) 87-4098之商品名所銷售者，其包括一特定百分比之乙酸乙烯酯共單體。

A. 荷爾蒙

可分散於黏著性聚合物基體中之特定的荷爾蒙，係包括可控制生育及經皮投藥之任一種荷爾蒙。藉由在一延長的期間，典型地為數日及較佳為1星期，以相當穩定的速率而經控制地釋出該荷爾蒙，可提供在一延長期間內穩定地將生育控制量的荷爾蒙注入該個體之一優點。所用的荷爾蒙實際上較佳為一黃體激素組份與一動情激素組份之組合。

目前係以乙炔基雌二醇為較佳者。乙炔基雌二醇係一種合成的荷爾蒙，及一般藉由本發明之一順應式系統，以一符合需求的每日速率而經皮輸送，同時目前較佳的黃體激素，即高活性之乙基羥基二降孕甾烯炔酮，係以一符合需求的每日速率而經皮吸收。乙炔基雌二醇與乙基羥基二降孕甾烯炔酮係相容的，及可分散於該形成基體層之聚合物中。習知地，經設計供1星期的處理之用之一經皮劑量單位，需要輸送至少約20微克/日之乙基羥基二降孕甾烯炔酮(或相等有效量之另一種黃體激素)及10-50微克/日之乙炔基雌二醇(或相等有效量之另一種動情激素)。該黃體激素之量據信係抑制排卵作用所需者，而該動情激素之量據信係維持正常的女性生理與特徵所需者。在本發明中，係於1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

天以上至約1星期之期間，以一個10平方公分的輸送裝置，每日經皮輸送30微克而非20微克之乙基羥基二降孕甾烯炔酮。乙炔基雌二醇或同等物係以每日約10微克至約每日約50微克之速率而經皮輸送。

若吸收量符合動情激素組份所需的每日劑量及該荷爾蒙組份係為相容者，則亦可使用生物可相容性、可經皮吸收及可生物轉換為17- β -雌二醇之17- β -雌二醇衍生物。雌二醇之該等衍生物包括酯類，可為單酯或二酯類。單酯類可為3-酯或17-酯。就舉例說明而言，雌二醇之酯類可為雌二醇-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-單特戊酸酯、17-單特戊酸酯及3,17-二特戊酸酯；3-單丙酸酯、17-單丙酸酯及3,17-二丙酸酯；3-單環戊基丙酸酯、17-單環戊基丙酸酯及3,17-二環戊基丙酸酯；對應的環戊丙酸、庚酸酯、苯甲酸酯等酯類；乙炔基雌二醇；雌酮；及其他可經皮吸收之動情激素類固醇及其衍生物。

可使用上述或其他者與雌二醇之一組合物，例如雌二醇與雌二醇-17-戊酸酯之一組合物，或另外之雌二醇-17-戊酸酯與雌二醇-3,17-二戊酸酯之一組合物，而獲得符合需求的成果。例如，可使用以動情激素類固醇組份總重為基礎之15-80%之各化合物，以獲致所欲的結果。亦可使用其他的組合物，以在接受處理的個體中獲致所欲的17- β -雌二醇之吸收作用與濃度。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (15)

如上述，黃體激素荷爾蒙較佳為乙基羥基二降孕甾烯炔酮。就重量-劑量基礎而言，乙基羥基二降孕甾烯炔酮係一種強力的黃體激素，此係為一重要因子，因為乙基羥基二降孕甾烯炔酮之經皮吸收程度通常遠低於乙炔基雌二醇及其一些衍生物。其他可混合或單獨使用之黃體激素包括甲基炔諾酮、炔諾酯、德索炔諾酮、乙基羥基二降孕二烯炔酮、炔諾酯、異炔諾酯、氫化孕酮、雙醋炔諾酮、羥基黃體酮己酸酯、甲孕酮、醋炔諾酮、黃體酮、甲地羥孕酮乙酸酯、助孕素及其他具生物可相容性及可經皮吸收者，包括可經皮吸收之黃體激素的生物可相容性衍生物，該衍生物有利地在經皮吸收之後經生物轉變為原始的黃體激素。黃體激素與動情激素荷爾蒙彼此之間應具有高度的相容性。

將了解荷爾蒙不僅能以純的化學化合物之形式使用，亦能以與其他可經皮施用的藥物或與不抵觸所欲的生育控制目的之其他組成成份的摻合物之形式使用。因此，在適宜的情況下，可使用荷爾蒙之藥學上可接受之簡單衍生物，諸如醚類、酯類、醯胺類、乙縮醛類、鹽類等。在一些情況下，該等衍生物實際上係為較佳者。

在製造含有荷爾蒙之黏著性聚合物基體時，一般係同時分散或溶解黃體激素化合物與動情激素類固醇，或其等可分別地予以分散或溶解。

B. 濕潤劑/塑化劑

濕潤劑/塑化劑或滲透增強劑較佳係分散於黏著性聚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (16)

合物基體中。該濕潤劑/塑化劑可為製藥業界所用之一種習知的塑化劑，例如為聚乙烷基吡咯烷酮。適用於本發明者，較佳為聚乙烷基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯，諸如該等具有約50,000之分子量者。聚乙烷基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯之作用，係為控制該聚合物基體的剛性之一種塑化劑，亦為調節該配方物之水分含量之一種濕潤劑。在配方物中納入一濕潤劑，可容許該劑量單位吸收皮膚表面的水分，其進而降低皮膚刺激作用及避免該輸送系統之黏著性聚合物層掉落。濕潤劑/塑化劑較佳為美國紐澤西州魏恩(Wayne)之International Speciality Products公司所供應之PVP/AVS-630，其中PVP係以混合物總重之約60重量%之一量存在，而乙酸乙烯酯係以約50重量%之一量存在。

依所用的荷爾蒙及所欲的藥物輸送作用而定，塑化劑之適宜量可自0至約10重量%不等，以黏著性聚合物基體之重量為基礎。濕潤劑/塑化劑之用量較佳低於5%。

塑化劑能以具有自1至約10%不等的聚乙烷基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯含量之一水溶液的形式添加，該百分比係以貼片之最終乾燥基體之重量為基礎。

C. 皮膚滲透增強劑

自一經皮輸送系統釋出之藥物分子，必須能夠滲透各層的皮膚。為增加藥物分子之滲透速率，一經皮藥物輸送系統必須能夠增加最外層皮膚(即角質層)的滲透性，角質層提供對於分子滲透作用之主要抗力。在此方面，本發明提供一種經皮避孕藥輸送系統，其使用一種新的皮膚滲透

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (17)

增強劑組合物。該新的皮膚滲透增強劑組合物提供動情激素與黃體激素充分的滲透通量。該皮膚滲透增強劑亦提供該等荷爾蒙之所欲的滲透率比例，以自該經皮避孕藥輸送系統中釋出所欲量之動情激素與黃體激素，然後輸送至體內以產生所欲的避孕效果。

在本發明中使用一種皮膚滲透增強劑組合物，其係為二甲基亞砷(DMSO)、乳酸之脂族(C_8-C_{20})醇酯諸如乳酸月桂酯(塞拉菲爾(Ceraphil) 31)、乳酸之低級(C_1-C_4)烷醇酯諸如乳酸乙酯以及癸酸之一組合物。更進一步，該等皮膚滲透增強劑較佳以2.0:1:1:0.8至6:1:1:0.8及更佳為4:1:1:0.8之一重量比例存在。增強劑混合物之總量至多約為聚合物基體之10-60%重量/重量，當使用一種丙烯酸酯共聚物時，較佳約為43%重量/重量。

經皮避孕藥輸送系統(TCDS)之製造

在製造含有荷爾蒙之黏著性聚合物基體時，較佳係使用具有上述化學式之聚丙烯酸酯黏著性聚合物。荷爾蒙之添加量，係依荷爾蒙的劑量與各劑量單位中所欲的治療期間而定。例如，發現在約75部份之用以製造該聚合物基體的聚丙烯酸酯黏著性聚合物中，添加約1部份之荷爾蒙，係為可合乎需求者。

在與聚丙烯酸酯黏著性聚合物混合之前，所用之荷爾蒙較佳溶於及分散於一溶液中，該溶液包含聚乙基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯與一種皮膚滲透增強劑組合物。更佳者係將增強劑組合物與塑化劑溶液結合，然後添加荷爾蒙及予

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

以混合。增強劑之用量，部份係依輸送荷爾蒙之迅速程度而定。一般而言，適宜的皮膚滲透增強劑組合物的用量較佳約為10至60%，以黏著性聚合物基體溶液之重量為基礎。更佳係使用約40至45%之皮膚滲透增強劑組合物。該含有荷爾蒙之黏著性聚合物基體所含之分散的荷爾蒙，較佳係高於所欲輸送之劑量。較佳係比所欲的劑量高約5.0至50倍。更佳係比待經皮吸收的所欲劑量高約10至25倍。

然後，較佳在分散於增強劑組合物/塑化劑(PVP/VA)溶液之荷爾蒙溶液中，添加黏著性聚合物溶液。然後使用高轉矩混合器，完全地混合聚丙烯酸酯黏著性共聚物與PVP/VA/塑化劑/荷爾蒙溶液之混合物，以形成荷爾蒙於聚丙烯酸酯黏著性共聚物中之一均質的分散液或溶液。然後讓該組成物靜置直至脫氣為止，亦即靜置至少1小時及至多24小時之一期間。

一旦脫氣之後，較佳將該黏著性聚合物基體施用至一背底層材質，諸如美國明尼蘇達州聖保羅之3M公司之Scotch Pak 1109，接著於60°C乾燥15分鐘。然後將乾燥的黏著性聚合物基體與一相同尺寸的釋出襯墊(諸如美國明尼蘇達州聖保羅之3M公司之Scotch Pak 1012)層壓，以形成一片狀之經皮避孕藥輸送系統。然後使用一鋼尺模與一水壓機，將所產生的黏著性聚合物基體薄片切割成具有所欲的形狀與尺寸之圓片。該圓片之面積一般不超過約100平方公分。該圓片較佳約為5至100平方公分，更約為8至80平方公分。該圓片最佳約為10至60平方公分。10平方公分

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (19)

之圓片因其較小的尺寸而為較佳者，然而其仍能分散高濃度的荷爾蒙。圓片的外形可予以變化；其可為圓形、正方形、長方形或其他所欲的形狀。然後，在用於經皮處理之前，將所產生的經皮避孕藥輸送系統單位劑量形式置於適宜的儲存包裝中，諸如紙及/或鋁箔袋。

將參照下列的詳細實例，進一步說明本發明。

第1例

經皮避孕藥輸送系統(TCDS)貼片之配方製造

本實例中所配方製造之TCDS貼片的物理結構(側面圖)，係示於第1圖。

A. 配方作用

起始溶液，其包括施用或塗覆之前之一組成成份混合物，係示於第A表。使用足量之第A表的組成成份，以獲得第B表之最終組成物的量。第B表顯示用於本發明與本試驗中之TCDS貼片配方物之經塗覆與乾燥的最終黏著性聚合物基體：

第A表

組成成份	濃度(%)
塗覆溶液	
乙炔基雌二醇	0.65
乙基羥基二降孕甾烯炔酮	1.16
PVP/VA-S630	0.50
增強劑組合物	43.00
督羅泰克(Duro Tak) 87-4098	52.70

五、發明說明 (20)

第B表

組成成份	濃度(%)
乾燥的基體組成物	
乙炔基雌二醇	0.31
乙基羥基二降孕甾烯炔酮	0.53
PVP/VA-S630	1.21
增強劑組合物	20.71
督羅泰克(Duro Tak) 87-4098	77.18

增強劑組合物以4：1：1：0.8之重量比例包含二甲基亞砜(DMSO)、塞拉菲爾(Ceraphil) 31、乳酸乙酯及癸酸。塞拉菲爾(Ceraphil) 31係為乳酸月桂酯(2-羥基-丙酸，月桂酯)之商品名，係由美國紐澤西州貝拉維爾(Belleville)之Mallinckrodt化學公司的Van Dyk部門所生產。癸酸可自眾多來源以商品取得。督羅泰克(Duro Tak) 87-4098係由美國紐澤西州布利基華特(Bridgewater)之國家澱粉與化學公司(National Starch and Chemical Co.)所生產的聚丙烯酸酯黏著性聚合物溶液之商品名。在上述的塗覆溶液中，各組成成份係以用以獲得一乾燥的最終基體之較佳量顯示之，然而，該等量並非意欲作為限制之用，其等可經嫺熟技藝者之修正而產生一種適用的最終乾燥基體組成物。使用足量的塗覆溶液組成成份，以達到所欲的結果，及因此可經由嫺熟技藝者予以變更。在乾燥的基體組成物中，嫺熟技藝者亦可調整最終的重量相對於重量之百分比，而產物仍具

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (21)

有效力。例如，可藉由加減0.5%重量/重量而變化乙炔基雌二醇與乙基羥基二降孕甾烯炔酮的量，PVP/VA-S630的量係自0至約10%重量/重量不等，皮膚增強劑組合物的量係自約10%至約60%重量/重量不等，而督羅泰克(Duro Tak) 87-4098的量係將所有的組成成份加總至100%所需的量，其係約為30%至60%重量/重量。

B.製造方法

如下製造具有上述配方物之經皮避孕藥輸送系統(TCDS)貼片。將荷爾蒙稱重及置入一玻璃瓶中。添加其他的輔藥，及用手搖晃該玻璃瓶直至荷爾蒙與PVP/VA-S630皆溶解為止。添加督羅泰克(Duro Tak) 87-4098黏著性聚合物溶液(33%固體含量)，及密封該玻璃瓶。於室溫中，以一磁性攪拌棒以200 rpm攪拌該玻璃瓶之內容物3小時，以形成一均質的溶液。讓該玻璃瓶靜置至少1小時或直至所有的氣泡皆消失為止。

將所產生的配方物以650微米之厚度塗覆於一背底層壓製件(美國明尼蘇達州聖保羅之3M公司之Scotch Pak 1109)上，接著使用實驗室用之塗覆/乾燥機(瑞士Werner Mathis公司所製造之型號LTSV/LTH)，於60 °C乾燥15分鐘。在乾燥之後，黏著性聚合物基體變成約100微米厚。

將乾燥的黏著性聚合物基體與一個相同尺寸的釋出襯墊(諸如美國明尼蘇達州聖保羅之3M公司之Scotch Pak 1012)層壓，以形成一片狀之經皮避孕藥輸送系統(TCDS)。使用一鋼尺模與4000 psi之水壓機，將該薄片切

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

割成10平方公分之TCDS貼片。將10平方公分之TCDS貼片個別地包裝於一紙/鋁箔袋中，及儲存於4°C之冰箱中。

第2例

試管中之滲透試驗

為確認第1例所述之TCDS貼片配方物達成所欲的乙炔基雌二醇與乙基羥基二降孕甾烯炔酮之皮膚滲透率，所製造的貼片於Valia-Chien橫列式皮膚滲透槽系統(美國紐澤西州布藍曲柏格(Branchburg)之Crown Glass公司)上以人類屍體皮膚進行試管中藥物滲透試驗。以高性能液態色層分析儀分析取自擴散槽的接受分室中之試樣。

建立乙炔基雌二醇與乙基羥基二降孕甾烯炔酮之試管中皮膚滲透分布狀況，及示於第2表。接著自滲透作用分布之穩定狀態，計算各藥物之皮膚滲透通量。以試管中試驗之結果為基礎，測得自第1例所製造之10平方公分的TCDS貼片輸送約60微克/日之乙基羥基二降孕甾烯炔酮及約30微克/日之乙炔基雌二醇。估算乙基羥基二降孕甾烯炔酮與乙炔基雌二醇之試管中皮膚滲透率，係分別為0.25微克/平方公分·小時與0.13微克/平方公分·小時。

第3例

皮膚毒性試驗

為調查所開發出之TCDS貼片造成皮膚敏感之潛能，進行為期3星期之皮膚毒性試驗。在該試驗中，總共使用49隻哈特利(Hartley)天竺鼠。在試驗之後，檢視各貼片之施用。於完整的皮膚上測試該TCDS配方物之貼片。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

在新的TCDS配方物上，進行初步的刺激試驗及接著進行比勒氏(Buehler)敏感試驗。在施用至白化天竺鼠後，評估測試物件(即TCDS貼片)造成過敏性皮膚反應之潛能，及與一對照貼片(具有與不具有增強劑)及一首次用作實驗之未處理組相比較。所測試之TCDS貼片為1平方公分與2平方公分，據估算係為以重量為基礎(天竺鼠0.4公斤及人類50公斤)之人體劑量之12.5至25.0倍。皮膚刺激試驗與敏感試驗的結果皆顯示TCDS貼片配方物並非一皮膚敏化物，因為相較於對照組與首次用作實驗之未處理組，測試動物於激發暴露及後續的誘導階段皆未顯現紅斑與水腫痕。在正對照組中觀察到顯著的反應性(100%)。試樣包括該測試物件，其係為一個1平方公分的透明經皮貼片，其具有位於丙烯酸黏著性基體與增強劑中之乙基羥基二降孕甾烯炔酮與乙炔基雌二醇。對照組物件係為一個尺寸為1平方公分的透明經皮貼片，其具有乙酸丙烯酸酯基體及具有或不具有增強劑。正對照組物件係為一個具有二硝基氯苯(DNCB)之貼片。

初步的刺激試驗

以總共9隻先前未暴露過之動物進行初步的刺激試驗，將動物分成3組，每組各3隻。該階段係於誘導階段開始之前進行。

組別之配置係分別於該3隻動物的皮膚上施用(藉由後述的貼片技術)一個1平方公分的貼片、2平方公分的貼片或不具活性的貼片達6小時，而處理之。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

在施用該測試物件24與48小時後，將反應予以評等，及測定刺激潛能。

在移除該測試物件24小時後，將反應予以評等，及將組別由最低至最高的刺激作用加以排序。自該刺激試驗決定貼片之施用時間(64小時)以及敏化作用之處理。因為並無任一動物顯現刺激徵候，誘發與激發階段係以該二試驗條件及以6小時之暴露期間進行之。

誘發階段

藉由將試驗物件直接施用於皮膚上及以一網墊覆蓋之，而製備實驗組之貼片。該貼片以閉合式繃紮加以固定。

在暴露之後移除該貼片，殘餘的試驗物件以鑷子或透明膠帶輕緩地除去。並不用水沖洗除去殘餘物。

下列的表顯示在該敏化試驗中所用之處理組。在各組中使用10隻雌性天竺鼠，以進行試驗物件之誘導與誘發作用。於正對照組中使5隻雌性動物，於未處理與負對照組中亦然。連續3週，每週於動物之一側施用試驗物件1次(第0、7、14日)。

以相同的方式，以0.4毫升或0.1%之濃度施用位於丙酮中之正對照組物件二硝基氯苯(DNCB)。在該試驗中使用3個對照組。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (25)

第 C 表

組別	貼片類型
第1對照組	貼片與黏著劑(2x1平方公分)
第2對照組	貼片與黏著劑與增強劑(2x1平方公分)
第1試驗組	第1劑量(1平方公分)
第2試驗組	第2劑量(2x1平方公分)
未處理組	----
正對照組	二硝基氯苯 (DN CB)

激發作用(第28日)

在激發日，於實驗組與對照組動物之背部刮理出一個4 x 3公分之未使用過的皮膚位址。

在第28日，以相同於誘發階段的閉合式貼片之方式，於剛剪毛之皮膚位址進行激發試驗。該皮膚係暴露於試驗物件達6小時。於每隻動物上準備一個未使用過的位址。

在移除激發劑量 24 ± 2 小時後，標記該激發區域及刮除整個背部的毛。在刮毛後之至少2小時之後，檢視試驗位址是否出現紅斑與水腫。依據第1表所述之四分制分級標準，將皮膚反應予以評分。

在激發作用 48 ± 2 小時之後，再度檢視該皮膚區域，及將皮膚反應予以評分。

結果係以下列辭彙歸納與表示之：

發生率：在24或48小時顯示第1級以上的反應之動物數目，除以試驗動物之數目。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (26)

嚴重性：試驗評分之總和除以所試驗動物之數目。

試驗期間並無動物死亡。在試驗之任一階段並未使用治療劑。在試驗結束時，藉由吸入二氧化碳而犧牲所有的動物。

劑量

初步刺激作用

給藥於試驗對照組物件上，及加以投予。3隻動物各暴露於1 x 1平方公分的貼片、2 x 1平方公分的貼片或無活性貼片長達6小時之期間。

誘發與激發階段

在誘發與激發階段，皆將試驗與對照組物件直接施用於皮膚上。於20隻雌性動物上施用試驗物件。首次用作實驗之未經處理的動物，係不予以誘發。

在誘發期間，以相同的方式施用正對照組物件(於丙酮中之0.4毫升或0.1%二硝基氯苯)。就激發作用而言，實驗動物係於第28日暴露於該試驗物件之一劑量；對照組動物係暴露於該對照組貼片，及使用位於丙酮中之0.05%二硝基氯苯以激發該正對照組動物。未處理與對照組使用5隻動物。正對照組使用5隻動物。

數據之評估

如第1表所說明者，依據所觀察的反應之發生率與嚴重性，而進行試驗物件之評分。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (27)

第 1 表

<u>紅斑與焦痂之形成</u>	數 值
無紅斑	0
非常輕微的紅斑(幾乎看不出來)	1
清晰的紅斑	2
中度紅斑	3
嚴重紅斑(甜菜根紅色)至輕微 焦痂之形成(深度損傷)	4
最高的紅斑評分=	4
 <u>水腫之形成</u>	 數 值
無水腫	0
非常輕微的水腫	1
輕微的水腫(因明確的隆起而 具有清晰的邊緣)	2
中度水腫	3
嚴重水腫(隆起超過1毫米及 延伸超過暴露區域)	4
最高的水腫評分=	4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (28)

結果

初步刺激試驗

在所有經試驗物件處理之位址及於對照組中，皆未出現刺激現象(紅斑與水腫)。

臨床之觀察

在試驗期間，並無任一動物顯現明顯的毒性徵候。

誘發階段

在整個誘發作用評分期間，試驗組或對照組動物並無紅斑或水腫之徵候。正對照組中之2隻動物，在第二誘發施用之後顯現紅斑與水腫之徵候。未處理組並未予以誘發。

結果示於第2表。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (29)

第 2 表

動物物種：白化天竺鼠

動物 編號	性別	組別	誘發階段			第5週 激發階段	
			第1週* 10/29/98	第2週* 11/05/98	第3週* 11/12/98	24小時** 11/27/98	48小時** 11/28/98
1	雌性	第1試驗組 第1劑量 (1平方公分)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
2	雌性		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
3	雌性		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
4	雌性		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
5	雌性		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
6	雌性		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
7	雌性		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
8	雌性		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
9	雌性		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
10	雌性		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
11	雌性	第2試驗組 第2劑量 (2 x 1平方公分)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
12	雌性		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
13	雌性		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
14	雌性		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
15	雌性		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
16	雌性		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
17	雌性		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
18	雌性		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
19	雌性		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
20	雌性		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

21	雌性	第1對照組	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
22	雌性	貼片與黏著劑 (2x1平方公分)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
23	雌性		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
24	雌性		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
25	雌性		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
26	雌性	第2對照組	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
27	雌性	貼片與黏著劑與增 強劑(2x1平方公分)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
28	雌性		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
29	雌性		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
30	雌性		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
31	雌性	未處理組***	-	-	-	0/0	0/0
32	雌性		-	-	-	0/0	0/0
33	雌性		-	-	-	0/0	0/0
34	雌性		-	-	-	0/0	0/0
35	雌性		-	-	-	0/0	0/0
36	雌性	正對照組DN CB	0/0	0/2	0/2	2/1	2/0
37	雌性		0/0	0/0	1/1	2/2	1/1
38	雌性		0/0	0/1	2/1	2/3	1/2
39	雌性		0/0	1/0	2/3	1/2	1/1
40	雌性		0/0	1/2	3/2	2/2	2/1

* 在試驗物件移除之後直接觀察得之。

** 在移除試驗物件24± 2與48± 2小時後觀察得之。

***未處理對照組之動物並未予以誘發。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (31)

激發階段

在試驗組或對照組之任一動物中，未觀察到紅斑或水腫之徵候。在未處理組中，並無明顯的紅斑或水腫之徵候。正對照組中之動物顯現紅斑及/或水腫之徵候。結果示於第3表。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (32)

第 3 表

乙基羥基二降孕甾烯炔酮之曲線下面積(AUC)之摘要

處理 月份		7.5 平方公分	10.0 平方公分	12.5 平方公分
1	平均	18389.66	28928.92	32548.35
	標準誤差	1602.59	1553.92	1989.54
	N	27	29	31
2	平均	23205.02	35906.76	46641.41
	標準誤差	2160.21	2736.79	3739.50
	N	27	28	31
3	平均	21094.22	41366.82	59036.02
	標準誤差	2061.43	3855.48	6163.24
	N	26	29	31

乙炔基雌二醇之曲線下面積(AUC)之摘要

處理 月份		7.5 平方公分	10.0 平方公分	12.5 平方公分
1	平均	802.29	1201.85	1304.24
	標準誤差	35.35	68.92	63.56
	N	27	29	31
2	平均	886.32	1184.84	1400.70
	標準誤差	49.40	54.68	85.43
	N	27	28	31
3	平均	784.59	1147.36	1455.50
	標準誤差	52.81	80.56	100.68
	N	26	29	31

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

第4例

臨床試驗

各個體參與試驗之總期間為5個月。其包括一個基線期，接著為3個治療期及1個回復期。各期為女性個體之1個月經週期。

試驗之設計

招募130名生育年齡的中國婦女，加以篩檢(以納入排除標準為基礎)，及接受124名參與該試驗。

將參與該為期5個月的試驗之個體隨機地分組，及隨後納入3個試驗組。在3個治療期之各期中的連續3週，第A、B及C組之個體每週分別接受一片7.5平方公分、10.0平方公分及12.5平方公分之經皮避孕藥輸送系統(TCDS)貼片。在基線期與回復期之期間，所有的個體僅接受具有對應尺寸之安慰劑貼片達連續3週。在各試驗期之第4週，任一處理組之個體皆未使用貼片。

血液之採樣

依據血液採樣期程，在為期5個月的試驗中自各個體總共採取57個血液試樣(每個試樣約10毫升)。在3個治療週期之期間，在使用貼片之21日中採取15個試樣。在第3個治療週期結束時，在移除貼片後之24小時之內，另外採取5個試樣，以容許研究藥物消除作用之代謝動力學。在分析其等之藥物與荷爾蒙濃度之前，係將血清試樣冷凍於冷凍機中。

荷爾蒙之分析

以放射性免疫分析方法，分析乙基羥基二降孕甾烯炔

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (34)

酮(LNG)、乙炔基雌二醇(EE)以及黃體生成激素(LH)、黃體酮(P)與雌二醇(E2)之血清濃度。

超音波測量

在NRIFP為期5個月的試驗中，以B型超音波測量各個體之濾泡尺寸與子宮內膜厚度總共45次(每期9次)。

避孕效力之評估

因為要求所有的個體在該試驗期間若從事性行為則須使用障蔽類型的避孕工具，故不可能正確地評估經皮避孕藥輸送系統(TCDS)之避孕效力。然而，荷爾蒙分析與超音波測量的結果，容許調查者得以客觀地評估抑制排卵與預防著床之作用，該二作用係被廣泛地視作服用避孕藥的婦女得以避免懷孕所涉及之二個可能的機制。亦應了解在服用含有乙基羥基二降孕甾烯炔酮(LNG)的避孕藥之婦女中，其他機制諸如子宮頸/陰道液之增稠作用，在達成所欲的高避孕效力(理論上高於99%)方面扮演一主要角色。

結果

A) 完成該試驗之個體數目及其年齡分布

	年齡分布(歲)						
	完成	許可參與	完成%	21-25	26-30	31-35	36-40
第A組	26	42	62	1	3	9	13
第B組	29	41	71	2	9	8	10
第C組	31	41	76	4	3	8	16
總計	86	124	62	7	15	25	39

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (35)

B) 體重之變化

	<u>無變化</u>	<u>增加超過2公斤</u>	<u>減少超過2公斤</u>
第A組	23(88.5%)	3(11.5%)	0(0%)
第B組	23(79.0%)	2(6.9%)	4(13.8%)
第C組	23(74.0%)	1(3.2%)	7(22.6%)

C) 副作用

<u>副作用</u>	<u>個體數目</u>			
	<u>第A組</u>	<u>第B組</u>	<u>第C組</u>	<u>總計(%)</u>
發癢	5	6	12	23(26.7%)
發紅	1	4	4	9(10.5%)
嗜睡	2	3	0	5(5.8%)
暈眩	1	2	2	5(5.8%)
乳房腫脹	0	2	1	3(3.5%)
失眠	1	0	0	1(1.2%)
噁心	1	0	0	1(1.2%)
食慾改變	0	2	1	3(3.5%)

除了二名發生中度發癢與發紅之個體之外，臨床調查者將所列的所有副作用述為“輕微”。

D) 血斑

對於開始服用含有類固醇荷爾蒙藥物的避孕藥之婦女而言，不規則與偶發性出血係一常見的現象。在口服避孕藥之情況下，該現象在3個月後將逐漸地減少。有關參與本

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (36)

臨床試驗及使用新的經皮避孕藥輸送系統(TCDS)貼片之婦女出現血斑之結果，係摘要於下表中。

	<u>個體之數目(%)</u>		
	<u>T-1</u>	<u>T-2</u>	<u>T-3</u>
第A組	10 (38.5)	8 (30.8)	6 (23.0)
第B組	14 (48.3)	12 (41.4)	4 (24.1)
第C組	14 (45.2)	8 (25.8)	6 (19.4)

該血斑觀察的結果顯示：新的經皮避孕藥輸送系統(TCDS)貼片配方物與口服避孕藥一樣，在開始時造成高百分比的出現血斑之現象，而該現象自試驗的第1個月至第3個月逐漸減少。發生過血斑的婦女之百分比，亦隨著劑量之增加(自7.5平方公分/週至12.5平方公分/週)而減少。相較於使用習知的TCDS貼片的婦女出現血斑之百分比(約70%)，新的TCDS配方物呈現一顯著的改良。

E) 超音波測量

對於個體的濾泡尺寸與子宮內膜厚度所進行的超音波測量，其結果所顯示之懷孕可能性係摘要於表中：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (37)

	<u>個體之數目 (%)</u>								
	基線期						回復期		
	排卵	N.O.	L.	<u>T-1</u>	<u>T-2</u>	<u>T-3</u>	排卵	N.O.	L.
第A組	24(92.3)	0	2	5(19.2)	4(15.4)	2(7.7)	19(76)	6	1
第B組	27(93.1)	2	0	1(3.4)	3(10.3)	3(10.3)	25(86)	4	0
第C組	29(93.5)	1	1	1(3.2)	1(3.2)	2(6.4)	27(97)	4	0

一個體若要懷孕，則須同時具有大於16 x 16毫米之濾泡尺寸與0.7毫米之子宮內膜厚度。

F) 乙基羥基二降孕甾烯炔酮(LNG)與乙炔基雌二醇(EE)之血清濃度

第3至8圖顯示各處理組之乙基羥基二降孕甾烯炔酮(LNG)與乙炔基雌二醇(EE)血清濃度。由新的經皮避孕藥輸送系統(TCDS)配方物所達到的乙基羥基二降孕甾烯炔酮濃度，係超過婦女有效避孕所需的濃度(200-600微微克/毫升)。此外，由本發明的經皮避孕藥輸送系統(TCDS)配方物所達到的乙基羥基二降孕甾烯炔酮濃度，係遠高於美國專利第5.762.956號的習知TCDS配方物所達到者(至少約400微微克/毫升)。藉由比較臨床試驗第一週期之乙基羥基二降孕甾烯炔酮的最大血清平均濃度及曲線下的面積(AUC)，顯示新的配方物分別優於習知配方物達7.1倍與7.6倍。

美國專利第5.762.956號的第4圖顯示A、B與C三組於

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (38)

為期1個月的試驗中之乙基羥基二降孕甾烯炔酮(LNG)濃度。第A組之個體使用尺寸為10平方公分之一貼片。將該結果與第7圖所示之本試驗之第1個月的乙基羥基二降孕甾烯炔酮濃度相比較。

TCDS配方物	C最大(微微克/毫升)	AUC(微微克·日/毫升)
新配方物	2091.9± 130.8 (n=29)	28929.9± 1853.99 (n=29)
習知配方物	294.1± 77.7(n=8)	3810.3± 2182.1(n=8)
改善倍數	7.1	7.6

本發明的經皮避孕藥輸送系統(TCDS)配方物所達到的乙炔基雌二醇(EE)濃度，係介於35至75微微克/毫升之間，其係位於一個符合避孕方法之需求的範圍內。

各處理組之乙基羥基二降孕甾烯炔酮(LNG)與乙炔基雌二醇(EE)之曲線下面積(AUC，單位為微微克·日/毫升)，係摘要於第3表。自該等曲線下面積得知，在該臨床試驗期間，新的經皮避孕藥輸送系統(TCDS)配方物在使用者中達到非常高的生物可取得性。

所有的專利與文獻係在此併入本案以為參考資料，如同個別地併入本案以為參考資料。雖然僅顯示本發明之一部份的較佳具體例以作說明之用，嫺熟技藝者將明瞭可進行眾多種改良，因此應瞭解此處係意欲涵蓋所有的該等改良，及其等係位於本發明之精神與範疇之內。

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 改良式經皮避孕藥輸送系統及方法)

說明一種用於婦女生育控制之經皮避孕藥輸送系統，其包括一背底層及由一固態吸收黏著性聚合物基體組成之一結合層，其中散佈一動情激素與一黃體激素之最低的每日有效劑量及將之釋出以供皮膚吸收。目前較佳者係使用合成的動情激素(即乙炔基雌二醇)及合成的黃體激素(即乙基羥基二降孕甾烯炔酮)。除了該二種甾族避孕劑之外，包括癸酸之數種化學性皮膚滲透增強劑以自2.0:1:1:0.8至6:1:1:0.8之特定的重量比例摻合，而均質地散佈於該黏著性聚合物基體中。本發明亦提供一種使用該經皮避孕藥輸送系統之生育控制方法。

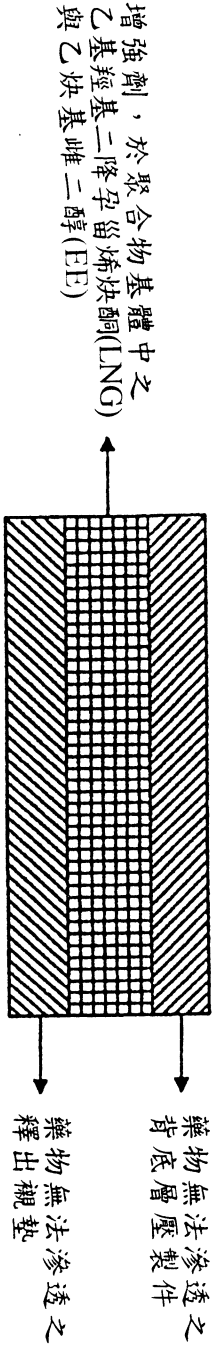
英文發明摘要 (發明之名稱： IMPROVED TRANSDERMAL CONTRACEPTIVE DELIVERY) SYSTEM AND PROCESS

A transdermal contraceptive delivery system (TCDS) for fertility control in women is described comprising a backing layer, an adjoining layer of a solid absorption adhesive polymer matrix in which minimum effective daily doses of an estrogen and a progestin are dispersed and released for transdermal absorption. Presently preferred is use of the synthetic estrogen, ethinyl estradiol, and the synthetic progestin, levonorgestrel. Along with these two steroidal contraceptive agents, a combination of several chemical skin permeation enhancing agents, including capric acid, blended at specific weight ratios, ranging from 2.0:1:1:0.8 to 6:1:1:0.8 are homogeneously dispersed in the adhesive polymer matrix. The invention also provides a method of fertility control utilizing the transdermal contraceptive delivery system.

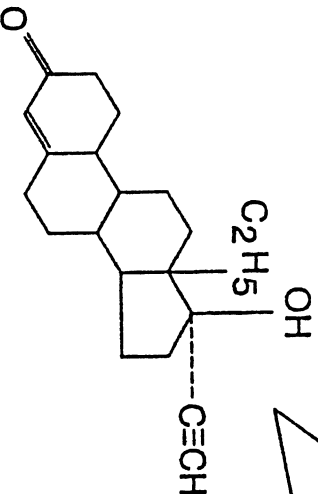
Dr. H. C. 124 P. 28

第 1 圖

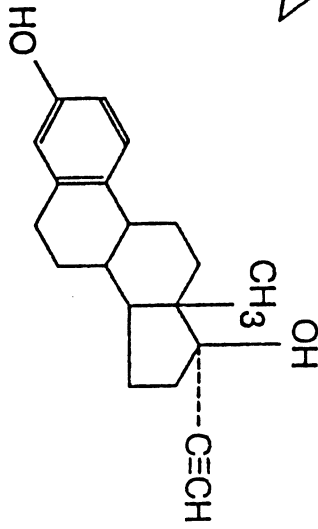
經皮避孕藥輸送系統之物理結構



增強劑，於聚合物基體中之
乙基炔基二降孕甾烯炔酮(LNG)
與乙炔基雌二醇(E2)



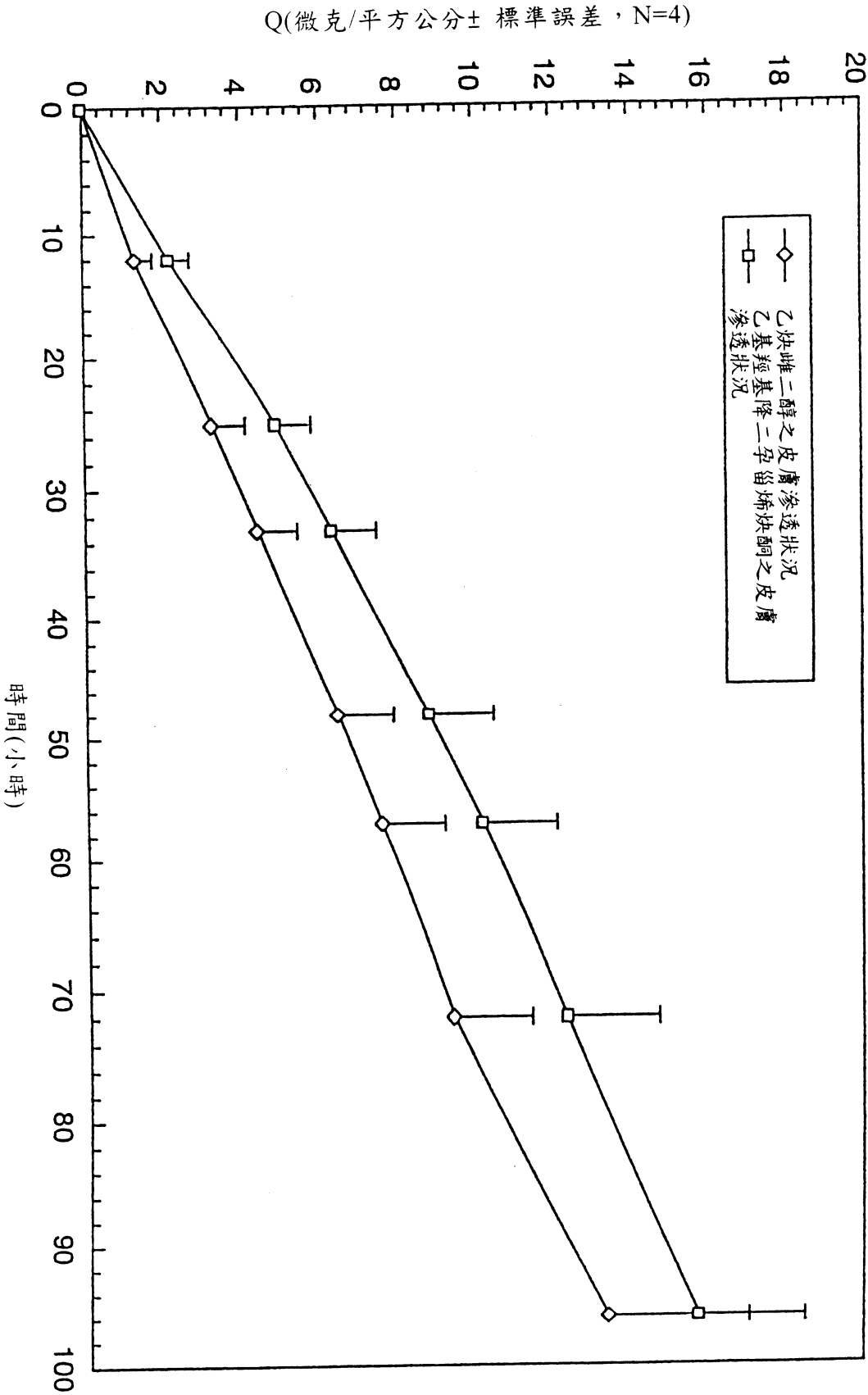
乙基炔基二降孕甾烯炔酮



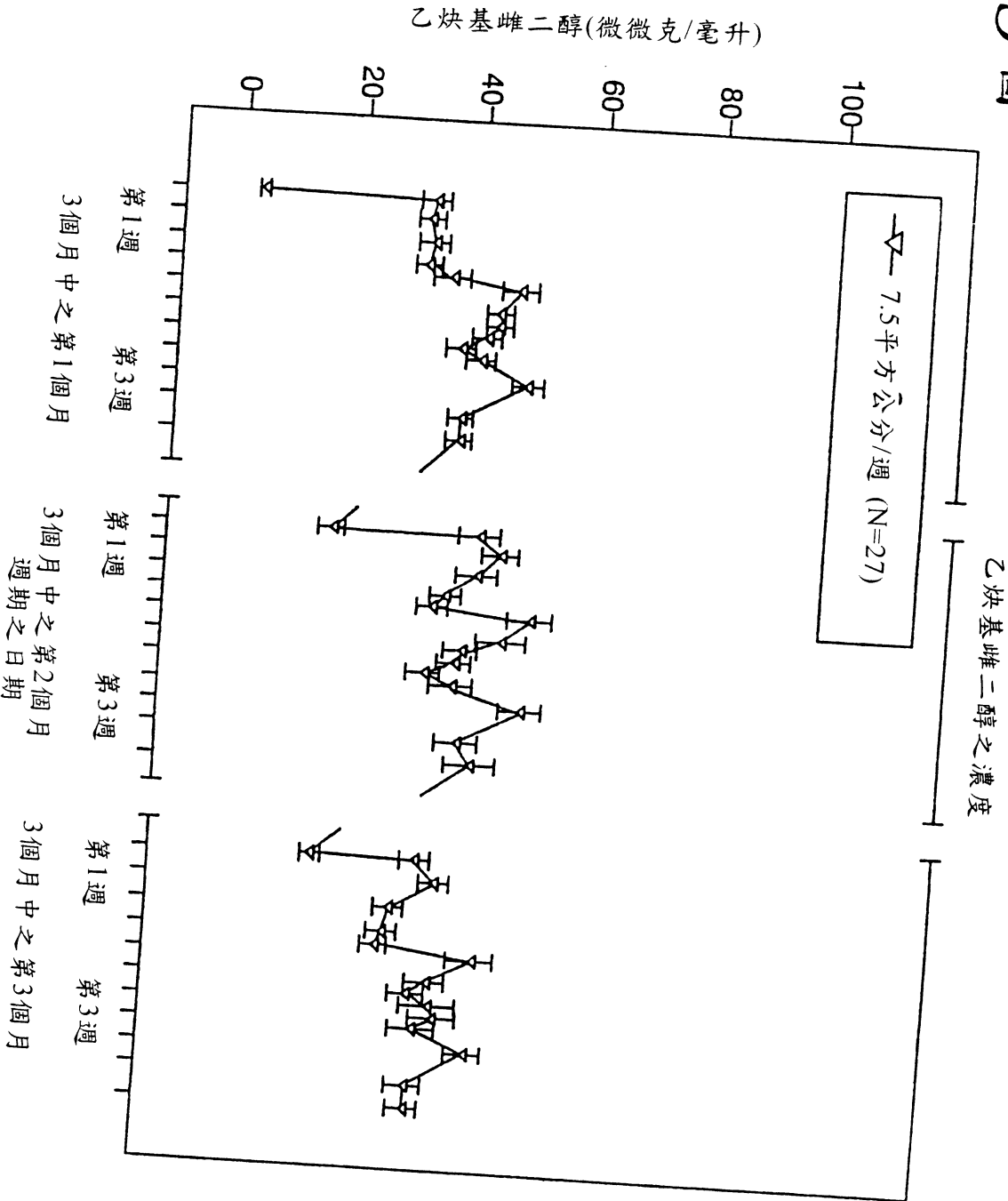
乙炔基雌二醇

第2圖

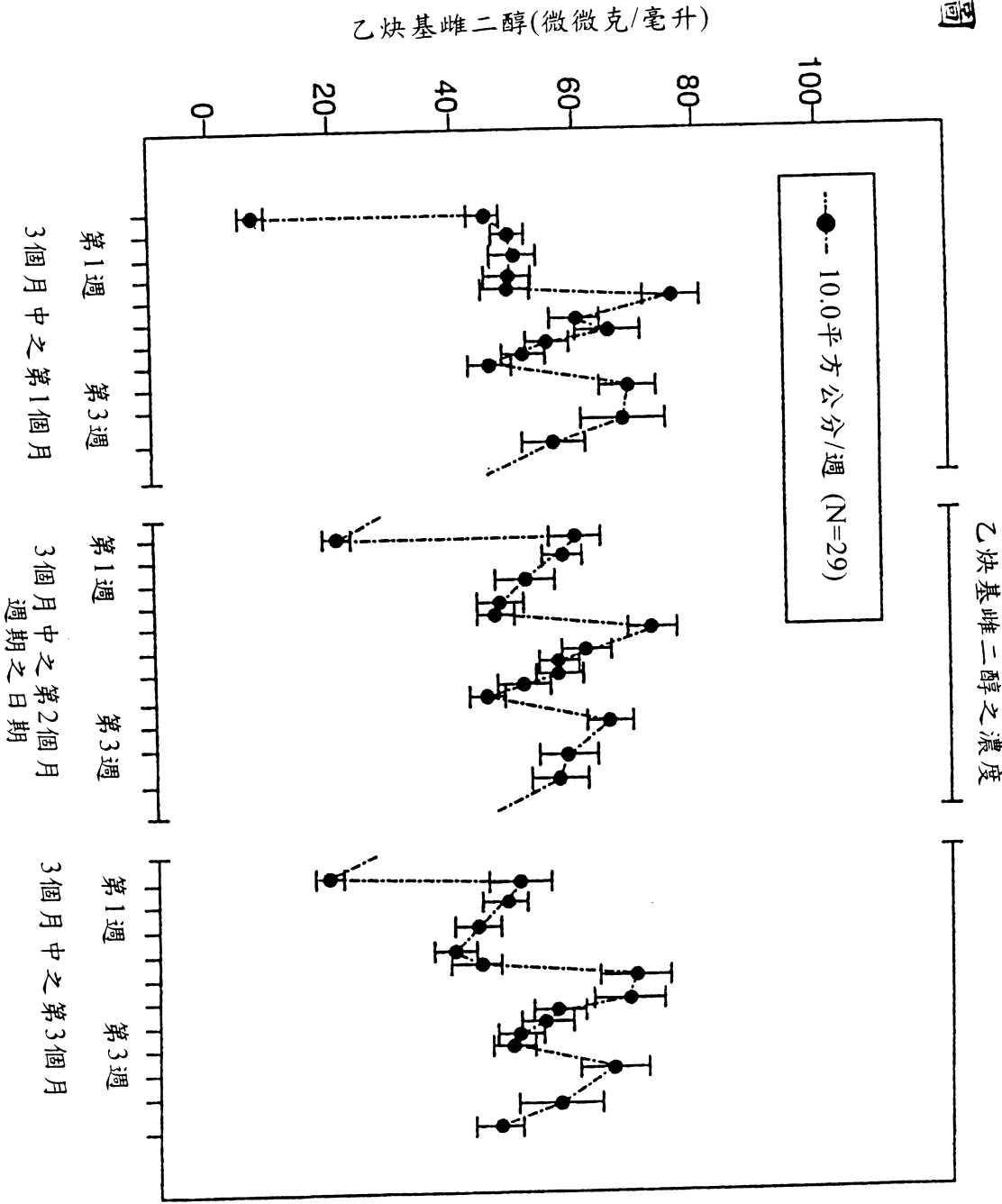
乙炔雌二醇與乙基經基降二孕甾烯炔酮之皮膚滲透狀況



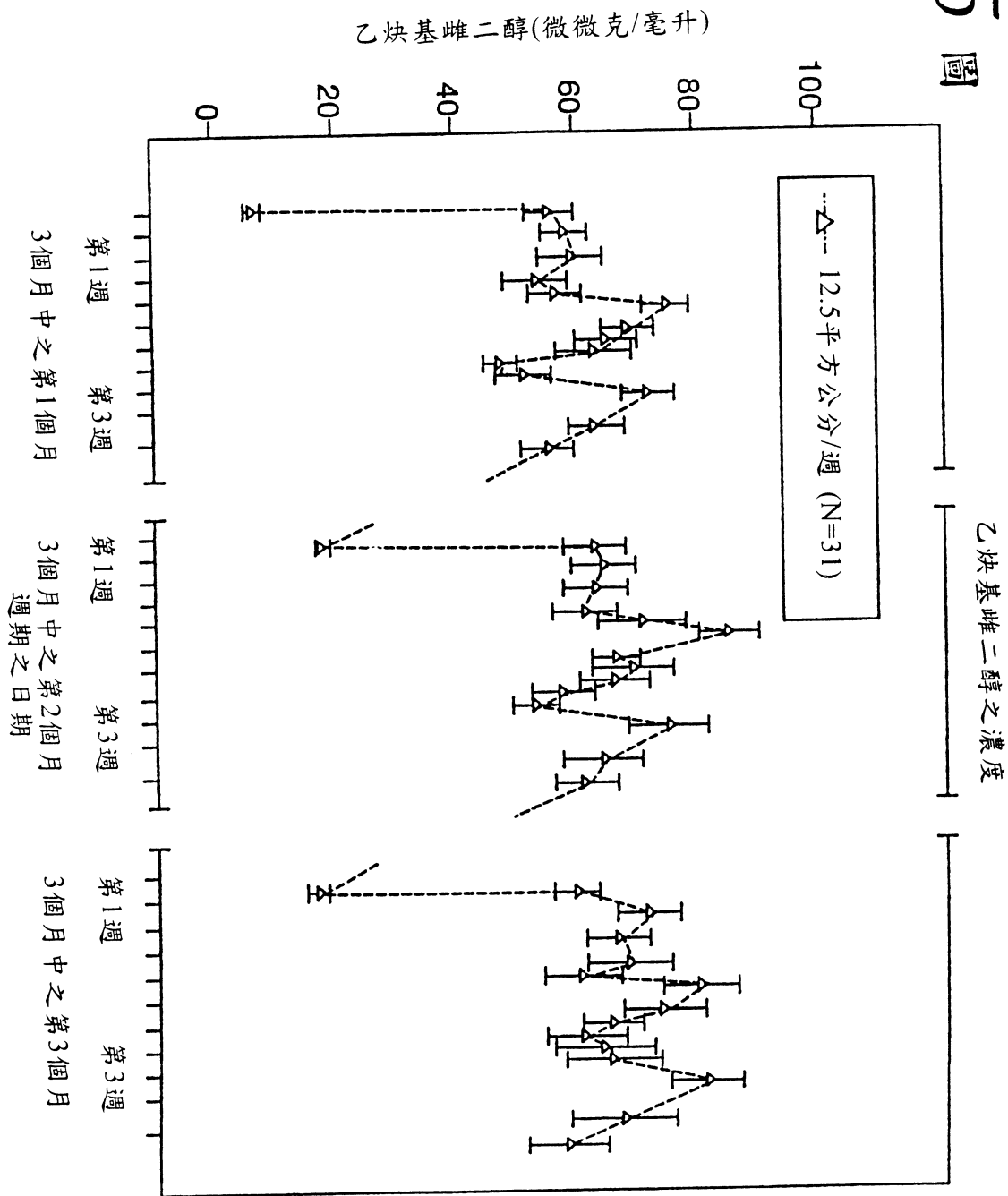
第3圖



第4圖

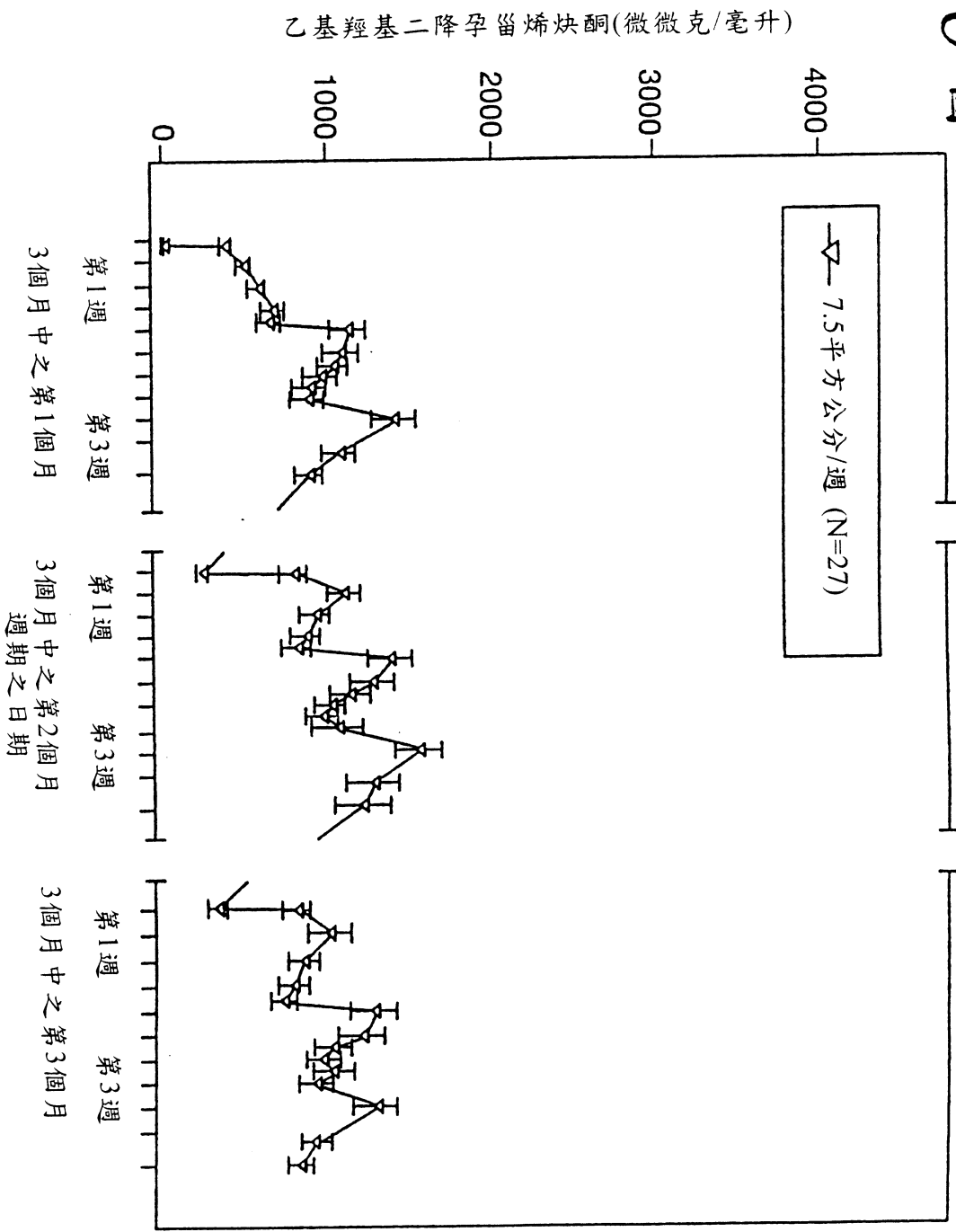


第5圖



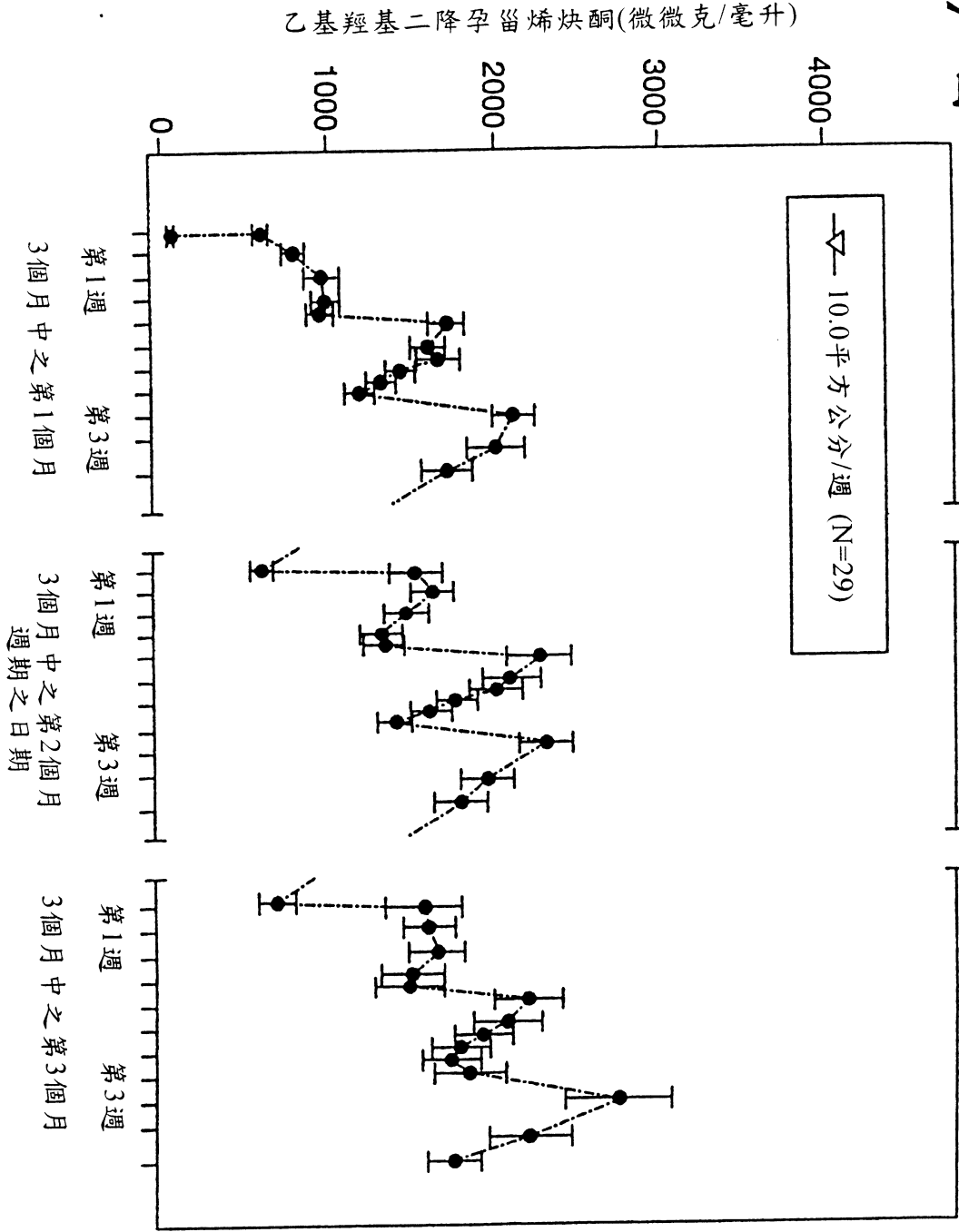
第 6 圖

乙基羥基二降孕甾烯炔酮之濃度



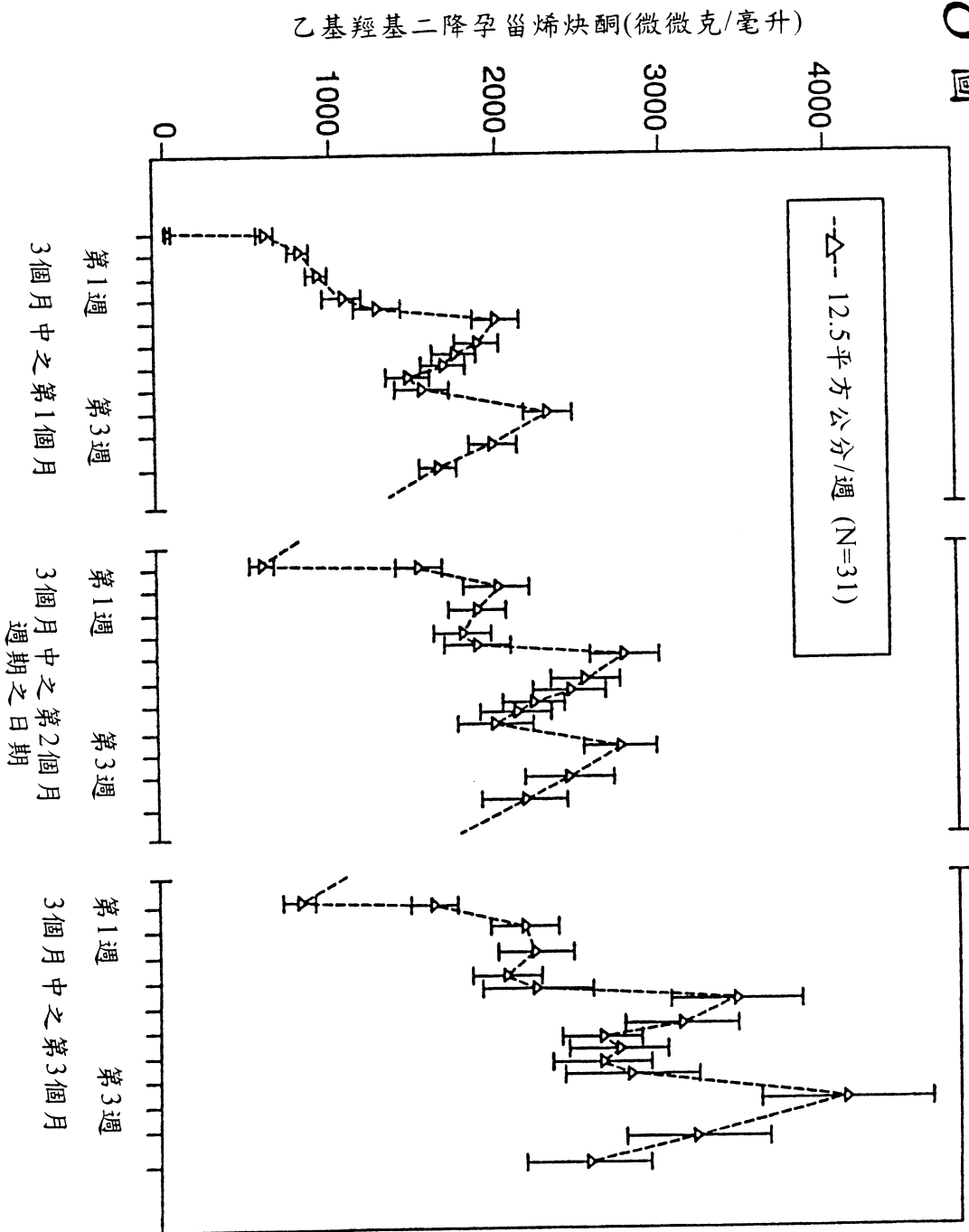
第7圖

乙基經基二降孕甾烯炔酮之濃度



第8圖

乙基羥基二降孕甾烯炔酮之濃度



申請日期	89.1.3
案 號	89124926
類 別	A61K 9/70, 3/565, 3/57

A4
C4

(以上各欄由本局填註) A61F 13/2

發明專利說明書

一、發明名稱	中 文	改良式經皮避孕藥輸送系統及方法
	英 文	IMPROVED TRANSDERMAL CONTRACEPTIVE DELIVERY SYSTEM AND PROCESS
二、發明人	姓 名	簡泰元
	國 籍	美 國
	住、居所	美國紐澤西州奈夏尼克車站惠頓路491號
三、申請人	姓 名 (名稱)	敏捷療法股份有限公司
	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國賓州西康秀霍肯市前街100號1號塔橋1350室
	代 表 人 姓 名	湯瑪斯·史塔納羅

92 1071
六、申請專利範圍

第89124926號專利申請案申請專利範圍修正本

修正日期：92年10月

1. 一種經皮輸送荷爾蒙系統，其包含有一背底層與一黏著性聚合物基體；該背底層對於待經皮輸送之皮膚滲透增強劑與類固醇荷爾蒙而言實質上不具滲透性；而該黏著性聚合物基體黏著於該背底層；其中該黏著性聚合物基體係以重量百分比為基礎藉由組合調配而成：
 - a) 自約0%至約10%之濕潤劑/塑化劑；
 - b) 自約20%至約70%之黏著性共聚物；
 - c) 自約10至約60%之皮膚滲透增強劑的組合，其係一包含有比例範圍分別係自約2.0：1：1：0.8至約6：1：1：0.8之二甲基亞砷、乳酸之脂族(C₈-C₂₀)醇酯、乳酸之低級(C₁-C₄)烷酯及癸酸所組成之混合物，及
 - d) 黃體激素，其量係有效提供介於一至七或多日之間的每日所欲劑量。
2. 如申請專利範圍第1項之經皮輸送荷爾蒙系統，其中該黃體激素係乙基羥基二降孕甾烯炔酮。
3. 如申請專利範圍第1項之經皮輸送荷爾蒙系統，其更包含有一選自於由乙炔基雌二醇與17-β-雌二醇所組成的群之動情激素。
4. 如申請專利範圍第1項之經皮輸送荷爾蒙系統，其中該濕潤劑/塑化劑係為一種聚乙炔基吡咯烷酮/乙酸乙烯

六、申請專利範圍

酯。

5. 如申請專利範圍第4項之經皮輸送荷爾蒙系統，其中該聚乙烷基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯之混合物中，該聚乙烷基吡咯烷酮係以一約60%重量/重量之量調配，該乙酸乙烯酯係以一約40%重量/重量之量調配。
6. 如申請專利範圍第1項之經皮輸送荷爾蒙系統，其中該黏著性共聚物包含有聚丙烯酸酯共聚物。
7. 如申請專利範圍第6項之經皮輸送荷爾蒙系統，其中該聚丙烯酸酯共聚物包含有一種2-乙基己基丙烯酸酯單體。
8. 如申請專利範圍第7項之經皮輸送荷爾蒙系統，其中該聚丙烯酸酯共聚物更包含有約3至60%之乙酸乙烯酯。
9. 如申請專利範圍第1項之經皮輸送荷爾蒙系統，其中該乳酸之脂族醇酯係為乳酸月桂酯。
10. 如申請專利範圍第9項之經皮輸送荷爾蒙系統，其中該乳酸之低級烷酯係為乳酸乙酯。
11. 如申請專利範圍第10項之經皮輸送荷爾蒙系統，其中該二甲基亞砷、乳酸月桂酯、乳酸乙酯及癸酸係分別以一介於約2：1：1：0.8與6：1：1：0.8之比例調配。
12. 如申請專利範圍第11項之經皮輸送荷爾蒙系統，其中該二甲基亞砷、乳酸月桂酯、乳酸乙酯及癸酸係分別以約4：1：1：0.8之比例調配。
13. 如申請專利範圍第3項之經皮輸送荷爾蒙系統，其經調

六、申請專利範圍

配用於輸送乙炔基雌二醇與乙基羥基二降孕甾烯炔酮，其中該乙炔基雌二醇係以一介於每日約10微克與50微克間之速率經皮輸送歷時約1日至約1週之一段期間，而乙基羥基二降孕甾烯炔酮係以每日至少20微克之速率經皮輸送歷時約1日至約1週之一段期間。

14. 如申請專利範圍第13項之經皮輸送荷爾蒙系統，其中該乙基羥基二降孕甾烯炔酮係以每日至少30微克之速率經皮輸送歷時約1日至約1週之一段期間。
15. 如申請專利範圍第13項之經皮輸送荷爾蒙系統，其中該乙基羥基二降孕甾烯炔酮係以一足以產生至少2000微微克/毫升之血液濃度的量來經皮輸送。
16. 如申請專利範圍第1項之經皮輸送荷爾蒙系統，其中該黏著性聚合物基體具有之截面尺寸係約10至300微米。
17. 如申請專利範圍第1項之經皮輸送荷爾蒙系統，其中該黏著性聚合物基體具有一最大表面區域為12.5平方公分。
18. 一種製造一經皮輸送荷爾蒙系統之方法，該方法包含有：

a)藉由以重量百分比為基礎將下列者混合在一起以製備一黏著性聚合物基體：

- i) 自約0%至約10%之濕潤劑/塑化劑；
- ii) 自約20至約70%之黏著性聚合物
- iii) 自約10%至約60%之皮膚滲透增強劑組

六、申請專利範圍

合，其係一包含有分別係自約2：1：1：0.8至約6：1：1：0.8之比例範圍的二甲基亞砷、乳酸之脂族(C₈-C₂₀)醇酯、乳酸之低級(C₁-C₄)烷酯及癸酸混合物，及

b)使該黏著性聚合物基體脫氣；

c)將該脫氣後的黏著性聚合物基體脫氣覆蓋於一背底層，該背底層係由對於該黏著性聚合物基體之組份不具滲透性的材料所構成；

d)使該覆蓋有脫氣後之黏著性聚合物基體的背底層在一溫度下乾燥歷時一段時間，該溫度係足以形成一乾燥後覆蓋於背底層上之黏著性聚合物基體；及

e)將該乾燥後的黏著性聚合物基體與一釋出襯墊層壓，藉此形成該經皮輸送荷爾蒙系統。

19. 如申請專利範圍第18項之方法，其中該覆蓋有黏著性聚合物基體的背底層係以約60°C乾燥歷時約15分鐘。

20. 一種經皮輸送荷爾蒙系統，其係以申請專利範圍第18項之方法製造。

21. 一種用於加強類固醇荷爾蒙經皮吸收之皮膚滲透強組成物，其中該組成物包含二甲基亞砷、乳酸之脂族(C₈-C₂₀)醇酯、乳酸之低級(C₁-C₄)烷酯及癸酸之組合。

22. 如申請專利範圍第21項之組成物，其中該二甲基亞砷、乳酸之脂族(C₈-C₂₀)醇酯、乳酸之低級(C₁-C₄)烷酯及癸酸之分別係以2.0：1：1：0.8至6：1：1：0.8之重量比

六、申請專利範圍

例存在。

23. 如申請專利範圍第22項之組成物，其中該二甲基亞砷、乳酸之脂族(C₈-C₂₀)醇酯、乳酸之低級(C₁-C₄)烷酯及癸酸之分別係以4：1：1：0.8之重量比例存在。
24. 如申請專利範圍第21項之組成物，其中該乳酸之脂族醇酯係為乳酸月桂酯。
25. 如申請專利範圍第21項之組成物，其中該乳酸之低級烷酯係為乳酸乙酯。
26. 如申請專利範圍第21項之組成物，其包含有一或多種之黃體激素與動情激素。
27. 如申請專利範圍第26項之組成物，其中該黃體激素係乙基羥基二降孕甾烯炔酮。
28. 如申請專利範圍第26項之組成物，其中該動情激素係乙炔基雌二醇與17-β-雌二醇。
29. 如申請專利範圍第21項之組成物，其中該黃體激素與該動情激素之重量比例係至少約1.7：1。
30. 如申請專利範圍第21項之組成物，其包含一動情激素之量少於約15%之該組成物的重量。
31. 如申請專利範圍第22項之組成物，其包含有重量比例為約1.7：1之乙基羥基二降孕甾烯炔酮與乙炔基雌二醇，其中該乙炔基雌二醇包含少於約15%之該組成物的重量。
32. 一種黏著性聚合物配方，其用於製造經皮輸送荷爾蒙系

六、申請專利範圍

統之膠帶，該膠帶包含有一背底層與一聚合物基體，該聚合物基體中分散有一或多種待經皮輸送之類固醇荷爾蒙，其中該配方包含有：一黏著性聚合物，及一重量百分比係自約0%至約5%之濕潤劑/塑化劑，及一重量百分比為自約10%至約30%之如申請專利範圍第21至31項中任一項之皮膚滲透增強劑。

33. 如申請專利範圍第32項之配方，其中該黏著性聚合物係一聚丙烯酸酯黏著性共聚物。

34. 如申請專利範圍第33項之配方，其中該聚丙烯酸酯黏著性共聚物包含有一種2-乙基己基丙烯酸酯單體。

35. 如申請專利範圍第33項之配方，其中該聚丙烯酸酯黏著性共聚物更包含有約3%至約60% w/w之乙酸乙烯酯

36. 如申請專利範圍第32項之配方，其中該濕潤劑/塑化劑係為一種聚乙基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯。