

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6316749号
(P6316749)

(45) 発行日 平成30年4月25日 (2018. 4. 25)

(24) 登録日 平成30年4月6日 (2018. 4. 6)

(51) Int. Cl.	F I	
A 6 1 K 31/567 (2006. 01)	A 6 1 K 31/567	
A 6 1 K 47/32 (2006. 01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 9/70 (2006. 01)	A 6 1 K 9/70	4 O 1
A 6 1 K 47/20 (2006. 01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/02 (2006. 01)	A 6 1 K 47/02	
請求項の数 43 (全 21 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-540132 (P2014-540132)	(73) 特許権者	506016716
(86) (22) 出願日	平成24年11月2日 (2012. 11. 2)		アジル・セラピューティクス・インコーポ
(65) 公表番号	特表2014-532719 (P2014-532719A)		レイテッド
(43) 公表日	平成26年12月8日 (2014. 12. 8)		AGILE THERAPEUTICS,
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/063314		INC.
(87) 国際公開番号	W02013/067346		アメリカ合衆国08540ニュージャージ
(87) 国際公開日	平成25年5月10日 (2013. 5. 10)		ー州 プリンストン、ブア・ファーム・ロ
審査請求日	平成27年10月13日 (2015. 10. 13)		ード101番
(31) 優先権主張番号	61/555, 546	(74) 代理人	100100158
(32) 優先日	平成23年11月4日 (2011. 11. 4)		弁理士 鮫島 睦
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100138900
(31) 優先権主張番号	61/645, 778		弁理士 新田 昌宏
(32) 優先日	平成24年5月11日 (2012. 5. 11)	(74) 代理人	100150500
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森本 靖
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 経皮送達のための組成物および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- a) ポリマー感圧接着剤である担体、
- b) レボノルゲストレルであるプロゲスチン、
- c) 皮膚透過促進剤、および
- d) 抗酸化剤

を含むプロゲスチンの経皮送達用組成物であって、プロゲスチンの酸化的分解に寄与する成分を含み、プロゲスチンの酸化的分解に寄与する成分が

- (i) 有機溶媒である皮膚透過促進剤、
- (ii) ポリビニルピロリドン (PVP)、
- (iii) PVPコポリマー、または
- (iv) フリーラジカル重合によって製造される感圧接着剤 (PSA) を含有する担体の1つ以上である、組成物。

【請求項 2】

プロゲスチンの酸化的分解に寄与する成分が、

- (i) PVP、
- (ii) ポリビニルピロリドン / 酢酸ビニル (PVP / VA)、
- (iii) ジメチルスルホキシド (DMSO)、または
- (iv) ポリアクリレート感圧接着剤である担体

の1つ以上であり、かつ、抗酸化剤がエストロゲンではなく、またはエストロゲンに加え

て付加的成分を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

抗酸化剤が亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、没食子酸イソプロピル、ビタミン C および E、I r g a n o x 1 0 1 0、I r g a f o s 1 6 8 もしくは B H T、または該抗酸化剤の 2 つ以上のいずれかの組み合わせである、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

抗酸化剤が 1 つ以上のフェノール系抗酸化剤を含む、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 5】

抗酸化剤が B H T、ペンタエリスリトールテトラキス(3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオナート)、またはトリス(2,4-ジ-tert-ブチルフェニル)ホスファイトである、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 6】

ポリマー担体がポリアクリレート接着剤、ポリイソブチレン接着剤、およびシリコーン接着剤から選択される感圧接着剤(P S A)である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

P S A がポリアクリレート接着剤である、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

P S A が 2 - エチルヘキシルアクリレートモノマーを含む、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

ポリアクリレート接着剤が約 5 0 ~ 6 0 % w / w の酢酸ビニルモノマーをさらに含む、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 1 0】

皮膚透過促進剤がアルコール；アルカノン；アミドおよび他の窒素化合物；1-置換アザシクロヘプタン-2-オン；胆汁酸塩；コレステロール；シクロデキストリンおよび置換シクロデキストリン；エーテル；飽和および不飽和脂肪酸；飽和および不飽和脂肪酸エステル；飽和および不飽和脂肪アルコールエステル；グリセリドおよびモノグリセリド；有機酸；ニコチン酸メチル；ペンタデカラクトン；ポリオールおよびそのエステル；リン脂質；スルホキシド；界面活性剤；テルペン；ならびにその組み合わせの 1 つ以上を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 1】

皮膚透過促進剤が有機溶媒を含む、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 2】

有機溶媒が D M S O である、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

皮膚透過促進剤が D M S O、ヒドロキシ酸の脂肪(C₈-C₂₀)アルコールエステル、ヒドロキシ酸の低級(C₁-C₄)アルキルエステル、および C₆-C₁₈脂肪酸の 1 つ以上を含む、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

皮膚透過促進剤が D M S O、乳酸ラウリル、乳酸エチル、およびカプリン酸の 1 つ以上を含む、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

湿潤剤をさらに含む、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 6】

湿潤剤が P V P または P V P / V A である、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

プロゲスチンが組成物の重量に基づいて 0 . 1 % ~ 3 . 0 %、0 . 2 % ~ 2 . 0 % また

10

20

30

40

50

は 0.5% ~ 1.5% の濃度にて存在する、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 18】

皮膚透過促進剤が組成物の重量に基づいて 1% ~ 50% または 2% ~ 40% の濃度にて存在する、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 19】

抗酸化剤が BHT である、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 20】

BHT がホルモンの重量に基づいて 10% ~ 500%、20% ~ 200%、または 50% ~ 150% の濃度にて存在する、請求項 19 に記載の組成物。

10

【請求項 21】

エストロゲンを含まない、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 22】

抗酸化剤がペンタエリスリトールテトラキス(3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオナート)またはトリス(2,4-ジ-tert-ブチルフェニル)ホスファイトである、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 23】

a) 前述の請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の経皮組成物であって、PSA を含み、かつ、皮膚接触面および非皮膚接触面を有する組成物；

b) 経皮組成物の皮膚接触面に隣接した剥離ライナー；ならびに

20

c) 非皮膚接触面に隣接した支持層を含む経皮薬物送達装置。

【請求項 24】

レボノルゲストレルおよびポリマー感圧接着剤 (PSA) を含む経皮送達組成物の安定性を改善する方法であって、組成物はレボノルゲストレルの酸化的分解に寄与する酸化剤を含み、該方法はエストロゲン以外の抗酸化剤を組成物に加えることを含む方法。

【請求項 25】

酸化剤が有機溶媒、PVP、PVP コポリマー、またはフリーラジカル重合によって製造される PSA の 1 つ以上である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

30

抗酸化剤が亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、没食子酸イソプロピル、ビタミン C および E、Irganox 1010、Irgafos 168 もしくは BHT、または該抗酸化剤の 2 つ以上のいずれかの組み合わせである、請求項 24 または 25 に記載の方法。

【請求項 27】

PSA がポリアクリレート接着剤、ポリイソブチレン接着剤、およびシリコーン接着剤から選択される、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 28】

PSA がポリアクリレート接着剤である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

40

PSA が 2-エチルヘキシルアクリレートモノマーを含む、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

ポリアクリレート接着剤が約 3 ~ 60% w/w の酢酸ビニルモノマーをさらに含む、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

皮膚透過促進剤がアルコール；アルカノン；アミドおよび他の窒素化合物；1-置換アザシクロヘプタン-2-オン；胆汁酸塩；コレステロール；シクロデキストリンおよび置換シクロデキストリン；エーテル；飽和および不飽和脂肪酸；飽和および不飽和脂肪酸エステル；飽和および不飽和脂肪アルコールエステル；グリセリドおよびモノグリセリド；有機酸；ニコチン酸メチル；ペンタデカラクトン；ポリオールおよびそのエステル；リン

50

脂質；スルホキシド；界面活性剤；テルペン；ならびにその組み合わせの1つ以上を含む、請求項24～30のいずれか1項に記載の方法。

【請求項32】

促進剤が有機溶媒を含む、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

有機溶媒がDMSOである、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

促進剤がDMSO、ヒドロキシ酸の脂肪(C₈ - C₂₀)アルコールエステル、ヒドロキシ酸の低級(C₁ - C₄)アルキルエステル、およびC₆ - C₁₈脂肪酸の1つ以上を含む、請求項31～33のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項35】

促進剤がDMSO、乳酸ラウリル、乳酸エチル、およびカプリン酸を含む、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

組成物が湿潤剤をさらに含む、請求項24～35のいずれか1項に記載の方法。

【請求項37】

湿潤剤がPVPまたはPVP/VAである、請求項36に記載の方法。

【請求項38】

プロゲスチンが組成物の重量に基づいて0.1%～3.0%、0.2%～2.0%または0.5%～1.5%の濃度にて存在する、請求項24～37のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項39】

皮膚透過促進剤が組成物の重量に基づいて1%～50%または2%～40%の濃度にて存在する、請求項24～38のいずれか1項に記載の方法。

【請求項40】

抗酸化剤がBHTである、請求項24～39のいずれか1項に記載の方法。

【請求項41】

BHTがホルモンの重量に基づいて10%～500%、20%～200%、または50%～150%の濃度にて存在する、請求項40に記載の方法。

【請求項42】

抗酸化剤がペンタエリスリトールテトラキス(3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオナート)またはトリス(2,4-ジ-tert-ブチルフェニル)ホスファイトである、請求項24～39のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項43】

組成物がエストロゲンを含まない、請求項24～42のいずれか1項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明はステロイドホルモンの経皮送達の分野に属する。

40

【背景技術】

【0002】

発明の背景

様々な接着剤マトリックス組成物がステロイドホルモンの経皮送達用に開発されている。例えば、米国特許第7,384,650号は、感圧接着剤(PSA)、湿潤剤、皮膚透過促進剤、エストロゲンおよびプロゲスチンを含む接着剤組成物を利用する経皮ホルモン送達システムを記載している。

【0003】

米国特許出願公開第2010/0292660号および第2010/0255072号は、とりわけ、米国特許第7,384,650号に記載されているPSAマトリックスと

50

共に用いることができる経皮送達システムを記載している。

【 0 0 0 4 】

上記引用特許および特許出願は、完全に記載されているかのごとく、参照することによって本明細書に組み込まれる。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 5 】

発明の概略

本発明は、エストロゲンの非存在下でプロゲステロンの経皮送達用の経皮送達システムに有用なポリマーマトリックスに関する。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 6 】

本発明の1つの態様は、(a)担体、(b)プロゲステロン、(c)皮膚透過促進剤、および(d)抗酸化剤を含むプロゲステロンの経皮送達用組成物であって、プロゲステロンの分解に寄与する成分を含み、該成分が有機溶媒、ポリビニルピロリドン(PVP)、またはPVPコポリマーの1つ以上である組成物であることを特徴とする。1つの実施態様では、担体はポリマー感圧接着剤である。1つの実施態様では、プロゲステロンの分解に寄与する成分はPVP、ポリビニルピロリドン/酢酸ビニル(PVP/VA)、またはジメチルスルホキシド(DMSO)の1つ以上であり、かつ、抗酸化剤はエストロゲンではなく、またはエストロゲンに加えて付加的成分を含む。

【 0 0 0 7 】

プロゲステロンはデソゲストレル、ジヒドロプロゲステロン、ドロスピレノン、酢酸エチノジオール、二酢酸エチノジオール、エトゲストレル(etogestrel)、ゲストデン、ゲストゲン(gestogen)、17-ヒドロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、3-ケト-デソゲストレル、レボノルゲストレル、酢酸メドロキシプロゲステロン、二酢酸メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、酢酸メゲストロール、ノルメゲステロール(normegesterol)、ノルエルゲステロミン、ノルエチンドロン(すなわち、ノルエチステロン)、酢酸ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、ノルゲスチメート、ノルゲストレル、19-ノルテストステロン、プロゲステロン、ネストロン(nestorone)、メトキシプロゲステロン、またはd1-ノルゲストレル、または該プロゲステロンの2つ以上のいずれかの組み合わせであってよい。特定の実施態様では、プロゲステロンはレボノルゲストレルまたは酢酸ノルエチンドロンである。

【 0 0 0 8 】

抗酸化剤は、ビタミンA、C、D、およびE、カロテノイド、フラバノイド、イソフラバノイド、 α -カロテン、ブチル化ヒドロキシトルエン(「BHT」)、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、グルタチオン、リコペン、没食子酸およびそのエステル、サリチル酸およびそのエステル、亜硫酸塩、アルコール、アミン、アミド、スルホキシド、界面活性剤、ならびにそのいずれかの組み合わせから選択される。特定の実施態様では、抗酸化剤は亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、没食子酸イソプロピル、ビタミンCおよびE、Irganox 1010、Irgafos 168もしくはBHT、またはそれら抗酸化剤の2つ以上のいずれかの組み合わせである。特定の実施態様では、抗酸化剤は1つ以上のフェノール系抗酸化剤を含む。特に、抗酸化剤はBHT、ペンタエリスリトールテトラキス(3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオナート)、またはトリス(2,4-ジ-tert-ブチルフェニル)ホスファイトである。

【 0 0 0 9 】

特定の実施態様では、ポリマー担体はポリアクリレート接着剤、ポリイソブチレン接着剤、およびシリコン接着剤から選択される感圧接着剤(PSA)である。PSAはフリーラジカル重合によって重合されてよい。例えば、PSAはポリアクリレート接着剤であってよい。PSAは2-エチルヘキシルアクリレートモノマーを含んでよい。ポリアク

10

20

30

40

50

リレート接着剤は約 50 ~ 60 % w / w の酢酸ビニルモノマーをさらに含んでよい。

【0010】

特定の実施態様では、皮膚透過促進剤はアルコール；アルカノン；アミドおよび他の窒素化合物；1-置換アザシクロヘプタン-2-オン；胆汁酸塩；コレステロール；シクロデキストリンおよび置換シクロデキストリン；エーテル；飽和および不飽和脂肪酸；飽和および不飽和脂肪酸エステル；飽和および不飽和脂肪アルコールエステル；グリセリドおよびモノグリセリド；有機酸；ニコチン酸メチル；ペンタデカラクトン；ポリオールおよびそのエステル；リン脂質；スルホキシド；界面活性剤；テルペン；ならびにその組み合わせの1つ以上を含む。1つの実施態様では、皮膚透過促進剤は有機溶媒を含む。いくつかの場合、有機溶媒はDMSOである。特定の実施態様では、皮膚透過促進剤はDMSO、ヒドロキシ酸の脂肪(C₈-C₂₀)アルコールエステル、ヒドロキシ酸の低級(C₁-C₄)アルキルエステル、およびC₆-C₁₈脂肪酸の1つ以上を含む。特定の実施態様では、皮膚透過促進剤はDMSO、乳酸ラウリル、乳酸エチル、およびカプリン酸の1つ以上を含む。

10

【0011】

上記組成物は湿潤剤を含んでもよい。特定の実施態様では、湿潤剤はPVPまたはPVPコポリマー、例えばPVP/VAである。

【0012】

上記組成物の様々な実施態様では、プロゲスチンは組成物の重量に基づいて0.1% ~ 3.0%、0.2% ~ 2.0%または0.5% ~ 1.5%の濃度にて存在する。皮膚透過促進剤は、組成物の重量に基づいて1% ~ 50%または2% ~ 40%の濃度にて存在してよい。

20

【0013】

特定の実施態様では、組成物中の抗酸化剤はBHTを含む。BHTはホルモンの重量に基づいて10% ~ 500%、20% ~ 200%、または50% ~ 150%の濃度にて存在してよい。

【0014】

特定の実施態様では、組成物はエストロゲンを含まないものであってよい。

【0015】

特定の実施態様では、組成物中の抗酸化剤はペンタエリスリトールテトラキス(3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオナート)またはトリス(2,4-ジ-tert-ブチルフェニル)ホスファイトである。

30

【0016】

本発明の別の態様は、(a)上記で要約された経皮組成物であって、PSAを含み、かつ、皮膚接触面および非皮膚接触面を有する組成物；(b)経皮組成物の皮膚接触面に隣接した剥離ライナー；ならびに(c)非皮膚接触面に隣接した支持層を含む経皮薬物送達装置を特徴とする。

【0017】

本発明の別の態様は、酸化剤を含むプロゲスチンのみの経皮送達組成物の安定性を改善する方法を特徴とする。該方法は、エストロゲン以外の抗酸化剤を組成物に加えることを含む。特定の実施態様では、酸化剤は有機溶媒、PVP、またはPVPコポリマーの1つ以上である。特定の実施態様では、組成物はPSAを含む。プロゲスチンはデソゲステレル、ジヒドロプロゲステロン、ドロスピレノン、酢酸エチノジオール、二酢酸エチノジオール、エトゲステレル(etogestrel)、ゲストデン、ゲストゲン(gestogen)、17-ヒドロゲステロン、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、3-ケト-デソゲステレル、レボノルゲステレル、酢酸メドロキシプロゲステロン、二酢酸メドロキシプロゲステロン、メゲステロール、酢酸メゲステロール、ノルメゲステロール(normegesterol)、ノルエルゲストロミン、ノルエチンドロン(ノルエチステロン)、酢酸ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、ノルゲスチメート、ノルゲステレル、19-ノルテストステロン、プロゲステロン、ネストロン(nestorone)、メトキシプロゲステロン、およびd1-ノルゲス

40

50

トレル、または該プロゲスチンの2つ以上のいずれかの組み合わせであってよい。特に、プロゲスチンはレボノルゲストレルまたは酢酸ノルエチンドロンである。

【0018】

該方法の特定の実施態様では、抗酸化剤はビタミンA、C、D、およびE、カロテノイド、フラバノイド、イソフラバノイド、 β -カロテン、ブチル化ヒドロキシトルエン(「BHT」)、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、グルタチオン、リコペン、没食子酸およびそのエステル、サリチル酸およびそのエステル、亜硫酸塩、アルコール、アミン、アミド、スルホキシド、フェノール類もしくは界面活性剤、ならびに該抗酸化剤の2つ以上のいずれかの組み合わせから選択される。特に、抗酸化剤は亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、没食子酸イソプロピル、ビタミンCおよびE、Irganox 1010、Irgafos 168もしくはBHT、または該抗酸化剤の2つ以上のいずれかの組み合わせである。

10

【0019】

該方法の特定の実施態様では、ポリマー担体はポリアクリレート接着剤、ポリイソブチレン接着剤、またはシリコン接着剤から選択されるPSAである。PSAはフリーラジカル重合によって重合されてよい。例えば、PSAはポリアクリレート接着剤であってよい。PSAは2-エチルヘキシルアクリレートモノマーを含んでよい。ポリアクリレート接着剤は約3~60%w/wの酢酸ビニルモノマーをさらに含んでよい。

【0020】

該方法の様々な実施態様では、組成物中の皮膚透過促進剤はアルコール；アルカノン；アミドおよび他の窒素化合物；1-置換アザシクロヘプタン-2-オン；胆汁酸塩；コレステロール；シクロデキストリンおよび置換シクロデキストリン；エーテル；飽和および不飽和脂肪酸；飽和および不飽和脂肪酸エステル；飽和および不飽和脂肪アルコールエステル；グリセリドおよびモノグリセリド；有機酸；ニコチン酸メチル；ペンタデカラクトン；ポリオールおよびそのエステル；リン脂質；スルホキシド；界面活性剤；テルペン；ならびにその組み合わせの1つ以上を含む。特定の実施態様では、促進剤は有機溶媒を含む。特に、有機溶媒はDMSOである。特定の実施態様では、促進剤はDMSO、ヒドロキシ酸の脂肪(C₈-C₂₀)アルコールエステル、ヒドロキシ酸の低級(C₁-C₄)アルキルエステル、およびC₆-C₁₈脂肪酸の1つ以上を含む。特に、促進剤はDMSO、乳酸ラウリル、乳酸エチル、およびカプリン酸を含む。

20

30

【0021】

該方法の特定の実施態様では、組成物は湿潤剤をさらに含む。湿潤剤はPVPまたはPVPコポリマー、例えばPVP/VAであってよい。

【0022】

該方法の様々な実施態様では、プロゲスチンは組成物の重量に基づいて0.1%~3.0%、0.2%~2.0%または0.5%~1.5%の濃度にて組成物中に存在する。皮膚透過促進剤は組成物の重量に基づいて1%~50%または2%~40%の濃度にて存在する。

【0023】

該方法の様々な実施態様では、組成物中の抗酸化剤はBHTである。BHTはホルモンの重量に基づいて10%~500%、20%~200%、または50%~150%の濃度にて存在してよい。

40

【0024】

該方法の様々な実施態様では、組成物中の抗酸化剤はペンタエリスリトールテトラキス(3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオナート)またはトリス(2,4-ジ-tert-ブチルフェニル)ホスファイトである。

【0025】

これらおよび他の実施態様は、以下でより完全に記載されているが、これらは説明目的で提供されているのであって、本発明を限定するものではない。

【発明を実施するための形態】

50

【 0 0 2 6 】

発明の詳細な記載

本発明はプロゲスチンのみのホルモン補充が有効である可能性がある患者にプロゲスチンホルモンを送達するのに有用であり、すなわち、エストロゲンの同時送達を伴い、または伴わずに、プロゲスチンを送達するのに有用である。本発明の態様では、プロゲスチン、特にレボノルゲストレルは抗酸化剤の組み込みによって安定化、すなわち分解から保護される。エチニルエストラジオール自体は抗酸化活性を有する一方、本発明では、エストロゲンが存在すると、医薬品有効成分ではない、例えばエチニルエストラジオールまたは他のホルモンではないさらなる抗酸化剤が経皮組成物に含まれることが意図されている。

【 0 0 2 7 】

以下でさらに議論しているように、経皮組成物、例えば米国特許第 7, 3 8 4, 6 5 0 号および以下に記載されている経皮組成物の特定の成分は、レボノルゲストレルの分解に寄与することが分かっている。そのような成分はポリアクリレート感圧接着剤（「PSA」）、PVP 湿潤剤（例えば、PVP / VA）、およびジメチルスルホキシド皮膚透過促進剤を含む。抗酸化剤として機能する賦形剤の組み込みは、プロゲスチンを分解から保護することができ、すなわちプロゲスチンの分解を遅延させることができ、それによって組成物の有効期間を増加させることができる。

【 0 0 2 8 】

プロゲスチン含有経皮組成物：

経皮送達、すなわち皮膚を通じた全身送達用組成物は、プロゲスチン、抗酸化剤、皮膚透過促進剤、および担体を含む。組成物は必ずしもエストロゲンを含まず、含まない場合、「プロゲスチンのみの経皮組成物」と呼ばれてよい。組成物は任意に賦形剤、例えばゲル化剤、可塑剤、湿潤剤、および緩衝剤なども含む。組成物は、例えばゲル剤、軟膏剤、または噴霧剤として製剤化することができ、皮膚に適用することができ、または経皮送達装置、例えばパッチなどに含有することができ、その中に組成物を含有することができ、例えば半透膜によってリザーバーに含有することができ、または皮膚と直接接触し、すなわちリザーバー膜を必要としない程十分に堅いソフトポリマーマトリックスとして含有することができる。

【 0 0 2 9 】

本発明の説明に役立つ実施態様では、組成物は担体として感圧接着剤（PSA）などのポリマー、プロゲスチン、抗酸化剤および皮膚透過促進剤を含むポリマーマトリックスである。ポリマーは感圧接着剤（「PSA」）であってよく、生物学的に許容される接着性ポリマーマトリックスを形成し、接着性有効成分含有薄膜またはコーティングを形成することができ、それを通じてプロゲスチンが皮膚に入ることができる。適切なポリマーは生物学的および医薬的に適合し、非アレルギー性であり、装置が接触する体液または組織に不溶性かつ適合する。マトリックスの溶解または腐食はプロゲスチンの放出速度および投与量単位が皮膚上の場所に残存する性能に影響しうるため、水溶性ポリマーの使用は一般的にあまり好ましくない。それゆえ、特定の実施態様では、ポリマーは非水溶性である。

【 0 0 3 0 】

適切なプロゲスチン経皮組成物は、例えば米国特許第 7, 0 4 5, 1 4 5 号、米国特許第 7, 3 8 4, 6 5 0 号、米国特許出願公開第 2 0 1 0 0 2 5 5 0 7 2 号、米国特許出願公開第 2 0 1 0 2 9 2 6 6 0 号、および米国特許出願公開第 2 0 1 0 0 1 7 8 3 2 3 号に開示されており、その全ては完全に記載されているかのごとく、参照することによって本明細書に組み込まれる。

【 0 0 3 1 】

プロゲスチン含有層中のポリマーマトリックスを形成するために用いられるポリマーは室温未満のガラス転移温度を有してよく、それゆえそれらは室温で柔らかく柔軟である。ポリマーは好ましくは非結晶性であるが、他の所望の性質の開発に必要であれば多少の結晶化度を有してもよい。架橋可能なモノマー単位または部位がそのようなポリマーに組み込まれてよい。例えば、ポリアクリレートポリマーに組み込まれてよい架橋モノマーは、

10

20

30

40

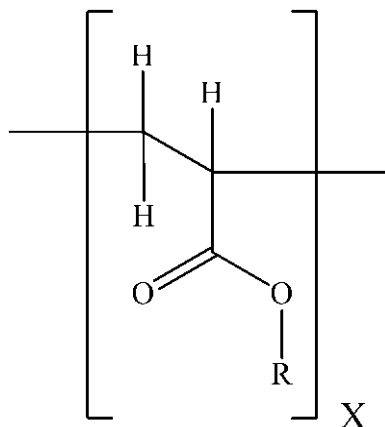
50

ポリオールのポリメタクリル酸エステル、例えばブチレンジアクリレートおよびジメタクリレート、およびトリメチロールプロパントリメタクリレートなどを含む。そのような部位を提供する他のモノマーは、アリルアクリレート、アリルメタクリレート、およびジアリルマレエートなどを含む。

【0032】

接着剤組成物を形成するために用いることができるPSAは、典型的には、ポリアクリレート、ポリイソブチレン、またはシリコーン接着剤である。有用な接着剤ポリマー製剤は、一般式(I)：

【化1】



10

20

[式中、Xは接着剤ポリマーに所望の性質を提供するのに十分な反復単位の数を表し、RはHまたは低級(C₁ - C₁₀)アルキル、例えばエチル、ブチル、2 - エチルヘキシル、オクチル、およびデシルなどである] のポリアクリレート接着剤ポリマーを含む。接着剤ポリママトリックスは、例えば2 - エチルヘキシルアクリレートモノマーおよびモノマーとしておよそ50 ~ 60 % w / wの酢酸ビニルを有するポリアクリレート接着剤コポリマーを含んでよい。本発明における使用に適切なポリアクリレート接着剤コポリマーの例は、限定されるものではないが、酢酸ビニルモノマーを含む商品名Durotak (登録商標) 87 - 4098 (ヘンケル・コーポレーション、ブリッジウォーター、ニュージャージー州) で販売されているものを含む。

30

【0033】

プロゲスチン：

本発明の実施に有用なプロゲスチンはデソゲストレル、ジヒドロプロゲステロン、ドロスピレノン、酢酸エチノジオール、二酢酸エチノジオール、エトゲストレル (etogestrel)、ゲストデン、ゲストゲン (gestogen)、17 - ヒドロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、3 - ケト - デソゲストレル、レボノルゲストレル、酢酸メドロキシプロゲステロン、二酢酸メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、酢酸メゲストロール、ノルメゲステロール (normegesterol)、ノルエルゲストロミン、ノルエチンドロン (すなわち、ノルエチステロン)、酢酸ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、ノルゲスチメート、ノルゲストレル、19 - ノルテストステロン、プロゲステロン、ネストロン (nestorone)、メトキシプロゲステロン、およびd1 - ノルゲストレル、または該プロゲスチンの2つ以上のいずれかの組み合わせを含む。特に興味深いのはレボノルゲストレル、ならびにノルエチンドロンおよびノルエチンドロン塩、例えば、酢酸ノルエチンドロンである。レボノルゲストレルは重量 - 用量ベースで強力なプロゲスチンであり、その理由または他の理由で選択されてよい。プロゲスチンは、典型的には、経皮組成物の重量に基づいて (すなわち、wt %) 0.1 ~ 3 %、0.2 ~ 2.0 % または 0.5 ~ 1.5 % の濃度にて存在する。

40

【0034】

エストロゲン：

本発明の実施に有用なエストロゲンは、限定されるものではないが、エチニルエストラ

50

ジオール、17- - エストラジオール、エストラジオール-3, 17-二酢酸；エストラジオール-3-酢酸；エストラジオール17-酢酸；エストラジオール-3, 17-ジバレレート；エストラジオール-3-バレレート；エストラジオール-17-バレレート；3-モノ-、17-モノ-および3, 17-ジビピレートエストラジオールエステル；3-モノ-、17-モノ-および3, 17-ジプロピオナートエストラジオールエステル；3-モノ-、17-モノ-および3, 17-ジシクロペンチル-プロピオナートエストラジオールエステル、およびエストロンを含む。特に興味深いのはエチニルエストラジオールである。エストロゲンは、典型的には、経皮組成物の重量に基づいて（すなわち、wt%）0.1~3%、0.2~2.0%または0.5~1.5%、例えば、0.5~1%の濃度にて存在する。

10

【0035】

皮膚透過促進剤：

プロゲステンが皮膚を通過して血流に至るのを改善するために、多数の皮膚透過促進剤が用いられる。これらは、例えばアルコール；アルカノン；アミドおよび他の窒素化合物；1-置換アザシクロヘプタン-2-オン；胆汁酸塩；コレステロール；シクロデキストリンおよび置換シクロデキストリン；エーテル；飽和および不飽和脂肪酸；飽和および不飽和脂肪酸エステル；飽和および不飽和脂肪アルコールエステル；グリセリドおよびモノグリセリド；有機酸；ニコチン酸メチル；ペンタデカラクトン；ポリオールおよびそのエステル；リン脂質；スルホキシド；界面活性剤；テルペン；ならびにその組み合わせを含む。

20

【0036】

具体例として、以下を挙げることができる：デカノール、ドデカノール、2-ヘキシルデカノール、2-オクチルドデカノール、オレイルアルコール、ウンデシレン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸およびオレイン酸、脂肪アルコールエトキシレート、脂肪酸とメタノール、エタノールまたはイソプロパノールのエステル、ラウリン酸メチル、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピルおよびパルミチン酸イソプロピル、脂肪アルコールと酢酸または乳酸のエステル、乳酸ラウリル、酢酸オレイル、1, 2-プロピレングリコール、グリセロール、1, 3-ブタンジオール、ジプロピレングリコールおよびポリエチレングリコール。

【0037】

特に興味深いのは揮発性有機溶媒であり、限定されるものではないが、ジメチルスルホキシド(DMSO)、 $C_1 - C_8$ の分枝状または直鎖状アルコール、例えばエタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、およびイソブタノールなど、ならびにアゾン(ラウロカプラム：1-ドデシルヘキサヒドロ-2H-アゼピン-2-オン)およびメチルスルホニルメタンを含む。また、特に興味深いのは脂肪酸およびそのエステルである。

30

【0038】

例えば、本発明に有用な皮膚透過促進剤は(1)医薬的に許容される有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド(DMSO)など、(2)ヒドロキシ酸の脂肪($C_8 - C_{20}$)アルコールエステル、例えば乳酸ラウリルなど、(3)ヒドロキシ酸の低級($C_1 - C_4$)アルキルエステル、例えば乳酸エチルなど、および(4) $C_6 - C_{18}$ 脂肪酸、例えばカプリン酸などの混合物であってよい。特定の実施態様では、乳酸の脂肪アルコールエステルは乳酸ラウリルであり、乳酸の低級アルキルエステルは乳酸エチルである。皮膚透過促進剤のうち、皮膚透過促進剤製剤中で中鎖~長鎖脂肪酸を利用することができる。カプリン酸を使用するのが好ましいが、他の $C_6 - C_{18}$ 飽和または不飽和脂肪酸が用いられてよく、限定されるものではないが、数例を挙げると、カプロン酸、カプリル酸、ラウリン酸およびミリスチン酸を含む。

40

【0039】

特定の実施態様では、医薬的に許容される有機溶媒はDMSOである。本発明における使用に適切な他の有機溶媒は、限定されるものではないが、数例を挙げると、 $C_1 - C_8$

50

の分枝状または直鎖状アルコール、例えばエタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、およびイソブタノールなど、ならびにアゾン（ラウロカプラム：1 - ドデシルヘキサヒドロ - 2H - アゼピン - 2 - オン）およびメチルスルホニルメタンを含む。

【0040】

ヒドロキシ酸の脂肪アルコールエステルは乳酸の脂肪アルコールエステル、例えば乳酸ラウリルなどであってよい。しかしながら、他のヒドロキシ酸および脂肪アルコールが利用されてもよい。別のヒドロキシ酸は、限定されるものではないが、 α - ヒドロキシ酸、例えばグリコール酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸およびマンデル酸など、ならびに β - ヒドロキシ酸、サリチル酸を含む。別の脂肪アルコールは、数例を挙げると、いずれかの $C_8 - C_{20}$ 飽和または不飽和脂肪アルコール、例えばミリスチル、パルミチルまたはオレイルアルコールなどを含む。

10

【0041】

ヒドロキシ酸の低級アルキルエステルは乳酸を利用してよく、例えば乳酸エチルであってよい。しかしながら、他のヒドロキシ酸、例えばグリコール酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、マンデル酸およびサリチル酸などが利用されてもよい。さらに、ヒドロキシ酸の低級アルキルエステルの代わりにイソプロピルミリスチン酸（IPM）が用いられてよい。

【0042】

上記の皮膚透過促進剤の組み合わせは、上記のいずれかのタイプの経皮送達組成物からのステロイドホルモンの経皮送達を促進するために用いられてよい。本明細書および米国特許第7,045,145号、米国特許第7,384,650号、米国特許出願公開第20100255072号、米国特許出願公開第2010292660号、および米国特許出願公開第20100178323号に詳細に記載されている接着剤ポリマーマトリックスタイプシステムが説明に役立つ；しかしながら、促進剤の組み合わせは、数例を挙げると、非接着剤ポリマー、ならびに多層またはリザーバータイプ経皮送達システム、ゲル剤、軟膏剤、噴霧剤、およびローション剤に利用されてもよい。

20

【0043】

皮膚透過促進剤は、典型的には、組成物の少なくとも1重量%または少なくとも2重量%の濃度にて存在する。それは組成物の最大50重量%または最大40重量%の濃度にて存在してよい。特定の実施態様では、皮膚透過促進剤は組成物の重量に基づいて（すなわち、wt%）、組成物の1~50%、10~40%または20~30%の濃度にて存在する。

30

【0044】

任意の付加的賦形剤：

多数の賦形剤が様々な目的のために経皮送達組成物に利用される。特に興味深いのは、湿潤剤および/または可塑剤として機能するポリマーである。製剤への湿潤剤の組み込みは、投与量単位が皮膚表面から水分を吸収することを可能にする、次いで皮膚刺激を減少させ、送達システムの接着剤ポリマーマトリックスが十分な持続時間接着し損なうことを防止する助けとなる。可塑剤/湿潤剤は医薬品産業で用いられる通常の可塑剤、例えばポリビニルピロリドン（PVP）であってよい。特に、PVP/酢酸ビニル（PVP/VA）コポリマー、例えば約50,000~の分子量を有するものなどが、本発明における使用に適切である。PVP/VAはポリマーマトリックスの剛性を制御するよう作用する可塑剤、およびマトリックスの含水量を調節するよう作用する湿潤剤の両方の機能を有する。PVP/VAは、例えばPlasdone（登録商標）S-630コポビドン（インターナショナル・スペシャルティ・プロダクツ・インコーポレイテッド（ISP）、ウェイン、ニュージャージー州）であってよく、それは60:40のPVP:VAコポリマーであり、24,000~30,000の分子量および106のガラス転移温度を有する。湿潤剤/可塑剤の量は、オーバーレイの接着の持続時間に直接的に関係する。

40

【0045】

抗酸化剤：

50

抗酸化剤は他の分子の酸化を防止または阻害する機能を有し、それら自身は酸化される。プロゲスチンとエストロゲン、例えばエチニルエストラジオールの両方を含むポリマーマトリックスにおいて、エチニルエストラジオールは抗酸化剤として機能し、それによってプロゲスチンの酸化的分解を減少させる助けとなる。付加的な抗酸化剤の利用は、酸化的分解をさらに減少させる。プロゲスチンのみの組成物では、抗酸化剤の利用はさらに重要でありうる。

【0046】

例えば、特定のポリマー、特にフリーラジカル重合によって形成されるポリマーは、プロゲスチンを含むポリマーマトリックス中で酸化剤として作用することが分かっており、それによってプロゲスチンの安定性が損なわれる。例えば、本発明では、ポリアクリレート接着剤がプロゲスチン、例えばレボノルゲストレルの酸化を引き起こすことが発見されている。

10

【0047】

本発明では、経皮ポリマー組成物中に通常用いられるPVPが、プロゲスチンの酸化にも寄与することも発見されている。それゆえ、PVPまたはPVP/VA、およびプロゲスチンを含む経皮組成物においては、抗酸化剤の添加がプロゲスチンの安定性を改善する。

【0048】

本発明では、特定の透過促進剤、例えばDMSOも、プロゲスチン、例えばレボノルゲストレルの酸化を引き起こしうることも発見されている。

20

【0049】

それゆえ、本発明の1つの態様は、プロゲスチン、抗酸化剤、皮膚透過促進剤および感圧接着剤(「PSA」)を含むポリマーマトリックスであって、PSAがポリアクリレート接着剤、例えばポリアクリレート/酢酸ビニルコポリマー、例えばDuro Tak(登録商標)87-4098などであり、および/またはポリマーマトリックスがPVPまたはPVP/VAを含み、および/または透過促進剤がDMSOを含むポリマーマトリックスを特徴とする。

【0050】

多数の化合物が本発明の経皮組成物中で抗酸化剤として作用することができる。抗酸化剤として作用することが知られている化合物は：ビタミンA、C、D、およびE、カロテノイド、フラバノイド、イソフラバノイド、 α -カロテン、ブチル化ヒドロキシトルエン(「BHT」)、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、グルタチオン、リコペン、没食子酸およびそのエステル、サリチル酸およびそのエステル、亜硫酸塩、アルコール、アミン、アミド、スルホキシド、ならびに界面活性剤などである。特に興味深いのはフェノール系抗酸化剤、例えばBHT、ペンタエリスリトールテトラキス(3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオナート)、例えばIrganox 1010、およびトリス(2,4-ジ-tert-ブチルフェニル)ホスファイト、例えばIrgafos 168、ならびに亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、没食子酸イソプロピル、ビタミンCおよびビタミンEである。

30

【0051】

フェノール系抗酸化剤、例えばBHTは、時に一次抗酸化剤と呼ばれ、特に適切である。より大型のフェノール系抗酸化剤、例えば分子量500を超えるもの(例えば、トリス(2,4-ジ-tert-ブチルフェニル)ホスファイト)、または1000を超えるもの(例えば、ペンタエリスリトールテトラキス(3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオナート))が都合よく利用されてもよい。

40

【0052】

経皮組成物のpHはpH約6~pH約8、例えばpH約6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9または8.0に維持されてよい。1つの実施態様では、組成物はpH約6.5~pH7.5に維持される。別の実施態様で

50

は、組成物はpH約7に維持される。pHを増加させうる抗酸化剤、例えばメタ重亜硫酸ナトリウムは、好ましくは回避される。BHTは、例えばホルモンの重量に基づいて、ホルモンの少なくとも10wt%、少なくとも20wt%または少なくとも30wt%の濃度にて存在してよい。BHTは、例えばホルモンの最大150wt%、200wt%または500wt%の濃度にて存在してよい。特定の実施態様では、BHTは、ホルモンの重量に基づいて、ホルモンの10～500%、20～200%、または50～150%の濃度にて存在する。他の抗酸化剤の適切な濃度は、容易に確認できる。例えば、トリス(2,4-ジ-tert-ブチルフェニル)ホスファイト、例えばIrgafos 168の適切な濃度は、BHTの濃度と類似の濃度を含むが、より低濃度または高濃度が利用されてもよい；ペンタエリスリトールテトラキス(3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオナート)、例えばIrganox 1010の適切な濃度は、類似の濃度を含むが、より低濃度または高濃度が利用されてもよく、例えば最大約10%、20%または30%以上の濃度であってもよい。

【0053】

以下の実施例は、本発明をより詳細に記載するために説明されている。それらは説明目的で提供されており、本発明を限定する意図はない。

【実施例】

【0054】

実施例1

以下の表1に記載されている処方を用いたマスターブレンドを製造した。マスターブレンドを分け、表3に示しているエチニルエストラジオールまたは既知の抗酸化剤を添加した。次いで剥離ライナー上に各ブレンドを133g/m²の標的被覆重量で被覆し、60で乾燥させた。シートを積層し、15cm²のサンプルに切断し、2枚の剥離ライナーの間に配置し、袋に入れ、次いで80で保存した。表2に示している5つの時点でサンプルを評価した。

【0055】

【表1】

表1. マスターブレンド処方

レボノルゲストレル	0.38%
透過促進剤、PVP/VA、酢酸エチル	39.0%
PSA*	60.5%

*PSA=2-エチルヘキシルアクリレートモノマーおよびコモノマーとしておよそ50～60%w/wの酢酸ビニルを有するポリアクリレート接着剤コポリマー

【0056】

【表2】

表2. サンプルング計画

サンプルング時点	温度	試験サンプル数
0日目(T ₀)	80℃	3
2日目(T ₂)	80℃	3
4日目(バッチ7を除く)(T ₄)	80℃	3
6日目(バッチ7のみ)(T ₆)	80℃	3
8日目(T ₈)	80℃	3

【0057】

【表 3】

表 3. 試験ブレンド

バッチ番号 1	マスターブレンド
バッチ番号 2	マスターブレンド+エチニルエストラジオール, 1.53 mg/15 cm ²
バッチ番号 3	マスターブレンド+BHT, 1.14 mg/15 cm ²
バッチ番号 4	マスターブレンド+BHT, 1.71 mg/15 cm ²
バッチ番号 5	マスターブレンド+Irganox 1010, 1.11 mg/15 cm ² +Irgafos 168, 0.57 mg/15 cm ²
バッチ番号 6	マスターブレンド+Irganox 1010, 1.66 mg/15 cm ² +Irgafos 168, 0.85 mg/15 cm ²
バッチ番号 7	マスターブレンド+エチニルエストラジオール, 0.97 mg/15 cm ²

10

【0058】

各時点での各組成物中のレボノルゲストレルの量は、レボノルゲストレルの標的量のパーセンテージ（「% T L」）として、各バッチの 3 つのサンプルの平均値として表 4 に示しており、それはポリマーマトリックスの重量に基づいて 0.868 % である。

【0059】

【表 4】

表 4. 標的レボノルゲストレルの % としてのレボノルゲストレルの安定性

バッチ	T ₀	T ₂	T ₄	T ₆	T ₈
バッチ 1	96.9	87.1	68.5	NA	48.1
バッチ 2	106.6	92.8	93.3	NA	87.3
バッチ 3	106.8	102.0	98.1	NA	97.7
バッチ 4	103.4	102.2	99.7	NA	95.7
バッチ 5	104.3	104.3	99.4	NA	94.6
バッチ 6	102.6	101.1	98.5	NA	93.1
バッチ 7	105.4	97.1	NA	93.4	91.7

20

【0060】

これらの結果は、エチニルエストラジオールが組成物中で抗酸化剤として機能し、レボノルゲストレルの安定性が組成物への抗酸化剤の添加によって顕著に改善されたことを立証している。

30

【0061】

実施例 2

実質的に実施例 1 に記載されているレボノルゲストレル、透過促進剤、ポリビニルピロリドン / 酢酸ビニルコポリマー、および感圧接着剤のマスターブレンドの 6 つのバッチに、0.02 mg s / パッチ（各バッチは 300 mg s のマスターブレンドを含有する）～1.7 mg s / パッチ（該値 1.7 mg s は各バッチ内のレボノルゲストレルの量のモル当量を表す）の範囲の異なる量で B H T を加えた。

【0062】

各バッチを 80 °C まで加熱し、0 日目、4 日目および 8 日目の時点で分析した。全ての B H T 添加値はレボノルゲストレルの安定性に好ましい効果を有した。T = 0 日目、T = 4 日目、および T = 8 日目で残存している L N G の量を表 5 に示している。

40

【0063】

【表 5】

表 5. レボノルゲストレルの分解に対する BHT 濃度の効果

BHT (mg/パッチ)	0 日目	4 日目	8 日目
0	98	56	56
1.7	100	95	91
0.3	102	98	91
0.15	101	94	85
0.075	98	90	69
0.040	101	74	62
0.020	100	66	66

10

【 0 0 6 4 】

実施例 3

以下の試験バッチを製造し、記載されているように試験した。

a) レボノルゲストレル (2.6 mg) を 412 mg の Duro Tak 87-4098 (以下、「担体」) に溶解した。ドロダウンをを行い、4日間および8日間80℃に加熱した。4日目および8日目に、加熱したサンプルについて残存しているレボノルゲストレルの量および分解物のパーセントを決定した。

b) レボノルゲストレル (2.6 mg) および 60 mg の PVP/VA を 412 mg の担体に溶解した。ドロダウンをを行い、4日間および8日間80℃に加熱した。4日目および8日目に、加熱したサンプルについて残存しているレボノルゲストレルの量および分解物のパーセントを決定した。

20

c) レボノルゲストレル (2.6 mg)、1.71 mg の BHT および 60 mg の PVP/VA を 412 mg の担体に溶解した。ドロダウンをを行い、4日間および8日間80℃に加熱した。4日目および8日目に、加熱したサンプルについて残存しているレボノルゲストレルの量および分解物のパーセントを決定した。

d) 1.14 mg の BHT を加えた以外は、c) に記載されている手順と同一の手順を行った。

バッチ製剤は表 6 に要約している。

【 0 0 6 5 】

【表 6】

30

表 6. バッチ製剤の概略

	担体 (mg)	レボノルゲストレル (mg)	PVP/VA(mg)	BHT(mg)
a	412	2.6		
b	412	2.6	60	
c	412	2.6	60	1.71
d	412	2.6	60	1.14

【 0 0 6 6 】

レボノルゲストレルの分解物を同定するために HPLC 分析を実施した。一定分量のおよそ 200 mg および 100 mg のサンプル (正確な重量を記録した) を、4日間および8日間の安定性試験のために用いた。サンプルを 5 mL の 1:1 のテトラヒドロフラン:メタノール (THF/MeOH) に溶解した。10 µL を HPLC 分析用に注入した。

40

【 0 0 6 7 】

サンプル a および b については、80℃の乾燥器内で4日間および8日間インキュベーション後にレボノルゲストレル分解物が現れた。サンプル c および d については、分解物は見られなかった。結果は表 7 に示している。

【 0 0 6 8 】

【表 7】

表 7. 総分解物のピーク面積パーセンテージ

サンプル I D	総分解物 (%)	
	4 日目	8 日目
A	0.48	0.75
B	1.26	1.28
C	0.00	0.00
D	0.00	0.00

10

【 0 0 6 9 】

8 0 の乾燥器内でインキュベーション後の残存レボノルゲストレルのピーク面積パーセンテージは表 8 に示している。

【 0 0 7 0 】

【表 8】

表 8. 残存物質のピーク面積パーセンテージ

サンプル I D	残存量 (%)	残存量 (%)
	4 日目	8 日目
a	99.52	99.25
b	98.74	98.72
c	100.00	100.00
d	100.00	100.00

20

表 8 の注意書き：残存レボノルゲストレルのパーセンテージはピーク面積パーセンテージから直接得た。

【 0 0 7 1 】

上記強制的分解試験は、B H T の添加がレボノルゲストレルの分解を減少させた一方、ポビドン (P V P) の添加は分解をわずかに増加させたことを示した。

【 0 0 7 2 】

実施例 4

30

透過促進剤、ポリビニルピロリドン / 酢酸ビニルコポリマー、感圧接着剤、および以下のような様々な量のレボノルゲストレル (L N G) および B H T を含む経皮送達パッチを製造した：

ロット 1：L N G (2 . 1 7 m g、0 . 8 7 w t %) - 1 2 . 5 c m ² パッチ；

ロット 2：L N G (2 . 6 m g、0 . 8 7 w t %) + B H T (1 . 7 1 2 m g、0 . 5 7 w t %) - 1 5 c m ² パッチ；

【 0 0 7 3 】

ヒト死体皮膚を通過する皮膚透過速度 (3 つのドナー皮膚サンプル、各皮膚ドナーにつき 3 回繰り返した) を比較した。データは表 9 に示している。

【 0 0 7 4 】

40

【表 9】

表 9. 時間の関数としての透過 L N G の累積量

ロット 番号	透過 L N G の累積量 (u g / c m ²)						
	24時間	48時間	72時間	96時間	120時間	144時間	168時間
1	5.503 +/- 1.475	12.414 +/- 2.456	18.787 +/- 3.256	24.962 +/- 3.895	30.502 +/- 4.569	35.767 +/- 5.230	40.736 +/- 5.770
2	5.187 +/- 1.900	11.336 +/- 2.755	17.092 +/- 3.578	22.650 +/- 4.286	27.795 +/- 4.969	32.689 +/- 5.551	37.355 +/- 6.110

【 0 0 7 5 】

50

各バッチにおけるレボノルゲストレルの平均定常状態透過速度 ($\text{ug} / \text{cm}^2 / \text{h}$) は、以下の表に示している。

【 0 0 7 6 】

【表 1 0】

表 1 0. レボノルゲストレルの平均定常状態透過速度 ($\text{ug} / \text{cm}^2 / \text{h}$)

ロット 1	0.2442 +/- 0.0312
ロット 2	0.2231 +/- 0.0312

【 0 0 7 7 】

これらのデータは、レボノルゲストレルの透過が B H T の添加によって妨害されなかったことを示している。

10

【 0 0 7 8 】

実施例 5

表 1 1 に示しているように、7つの経皮組成物（それぞれ、乾燥後、およそ 1 6 4 . 8 mg の Duro Tak（登録商標）8 7 - 4 0 9 8 および 2 . 6 mg のレボノルゲストレル（LNG）を含み、PVP / VA および DMSO を含み、または含まない）を製造し、ポリアクリレート P S A、PVP、および DMSO の酸化効果を試験した。

【 0 0 7 9 】

【表 1 1】

表 1 1. 組成物

20

組成物番号	PVP/VA (mg)	DMSO (mg)
1	なし	なし
2	60 mg の PVP/VA	なし
3	60 mg の PVP/VA	なし
4	60 mg の PVP/VA	なし
5	60 mg の PVP/VA	なし
6	なし	16 mg の DMSO
7	60 mg の PVP/VA	16 mg の DMSO

【 0 0 8 0 】

30

組成物 1 ~ 4 および 6 の場合、PVP / VA および DMSO の添加前に、P S A を予め 7 8 に 8 時間加熱した。製剤 3 および 4 の場合、それぞれ空気および窒素の存在下、PVP / VA を予め 8 0 に 4 8 時間加熱した。

【 0 0 8 1 】

次いで全ての製剤を 8 0 の乾燥器内に 4 日間および 8 日間置いた。H P L C によって分解物を分析した。分解物のパーセンテージデータは表 1 2 に提供している。

【 0 0 8 2 】

【表 1 2】

表 1 2. 総分解物のピーク面積パーセンテージ

40

組成物番号	分解物 (%) 4 日目	分解物 (%) 8 日目
1	0.32	0.47
2	0.76	0.94
3	0.87	0.91
4	0.78	1.16
5	1.21	1.60
6	1.12	1.67
7	1.65	1.78

50

【 0 0 8 3 】

表 1 2 に示しているように、P V P / V A の存在は分解物をおよそ 2 倍増加させた。P V P / V A の前処置は、有意な相違を示さなかった。組成物を 8 日間加熱すると、4 日間加熱するよりもわずかに多くの分解物を生じた。P S A を予め加熱すると、分解物の量を減少させた。D M S O の添加は分解物の量を増加させた。

【 0 0 8 4 】

実施例 6

表 1 3 に記載している処方を用いたマスターブレンドを製造した。次いでマスターブレンドを分け、表 1 4 に示すように B H T を添加した。次いで各試験ブレンドを $200 \text{ g} / \text{m}^2$ の標的被覆重量で剥離ライナー上に被覆し、 2300 rpm のファン回転速度を用いて 60° で 17.5 分間乾燥させた。次いでシートを積層し、 15 cm^2 のサンプルに切断し、2 枚の剥離ライナーの間に配置し、袋に入れ、次いで 80° で保存した。0 日目、4 日目、および 8 日目にサンプルを評価した。

【 0 0 8 5 】

【表 1 3】

表 1 3. マスターブレンド処方

レボノルゲストレル	0.378%
エチニルエストラジオール	0.333%
透過促進剤、P V P / V A、酢酸エチル	39.558%
P S A*	59.730%

*P S A = 2-エチルヘキシルアクリレートモノマーおよびコモノマーとしておよそ 50 ~ 60 % w / w の酢酸ビニルを有するポリアクリレート接着剤コポリマー [D u r o - T a k 87-4098]

【 0 0 8 6 】

【表 1 4】

表 1 4. 試験ブレンド

バッチ番号 1	マスターブレンド
バッチ番号 2	マスターブレンド+BHT, $1.712 \text{ mg} / 15 \text{ cm}^2$, $2.481 \text{ g} / \text{kg}$
バッチ番号 3	マスターブレンド+BHT, $1.000 \text{ mg} / 15 \text{ cm}^2$, $1.449 \text{ g} / \text{kg}$
バッチ番号 4	マスターブレンド+BHT, $0.428 \text{ mg} / 15 \text{ cm}^2$, $0.620 \text{ g} / \text{kg}$
バッチ番号 5	マスターブレンド+BHT, $0.300 \text{ mg} / 15 \text{ cm}^2$, $0.435 \text{ g} / \text{kg}$
バッチ番号 6	マスターブレンド+BHT, $0.150 \text{ mg} / 15 \text{ cm}^2$, $0.217 \text{ g} / \text{kg}$

【 0 0 8 7 】

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を H P L C によって決定した。各試験ブレンドについての結果 (% L C) は、試験ブレンド毎に 5 つのサンプルの平均値として、相対標準偏差の % (% R S D) と共に表 1 5 に示している。

【 0 0 8 8 】

【表 15】

表 15. 結果

試験ブレンド	0 日目		4 日目		8 日目	
	EE (% RSD)	LNG (% RSD)	EE (% RSD)	LNG (% RSD)	EE (% RSD)	LNG (% RSD)
コントロール	98.7 (1.9)	100.3 (2.1)	77.3 (1.0)	43.0 (3.1)	72.9 (9.1)	28.5 (57.0)
2	98.0 (2.2)	98.7 (2.2)	91.4 (1.3)	72.1 (1.5)	85.4 (2.4)	57.5 (8.1)
3	99.1 (1.8)	99.6 (2.0)	87.8 (2.6)	66.7 (2.1)	86.9 (2.6)	54.4 (22.8)
4	99.3 (3.1)	100.2 (3.0)	85.7 (3.0)	51.6 (9.4)	79.8 (5.9)	33.9 (48.6)
5	97.4 (1.8)	98.2 (1.9)	81.0 (1.8)	54.7 (6.4)	82.6 (3.3)	41.8 (33.6)
6	98.5 (1.2)	99.6 (1.1)	80.4 (6.1)	38.9 (51.5)	81.0 (1.6)	41.5 (7.1)

10

【 0 0 8 9 】

本明細書に記載されている実施例および実施態様は単なる説明目的で提供されており、それを考慮した様々な修正または変化が当業者に示唆されており、それらは本出願の精神および範囲、ならびに添付の特許請求の範囲に含まれると理解されたい。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/22	(2006.01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/24	(2006.01)	A 6 1 K 47/24
A 6 1 K 47/34	(2017.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/28	(2006.01)	A 6 1 K 47/28
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/40	(2006.01)	A 6 1 K 47/40

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(74)代理人 100176474

弁理士 秋山 信彦

(72)発明者 チャールズ・ジー・アーノルド

アメリカ合衆国 0 7 4 0 5 ニュージャージー州キネロン、オーチャード・ロード 1 0 番

(72)発明者 アギス・キドニーウス

アメリカ合衆国 0 8 8 2 4 ニュージャージー州ケンドール・パーク、サベッジ・ロード 1 7 番

(72)発明者 トーマス・エム・ロッシ

アメリカ合衆国 0 8 5 5 9 ニュージャージー州ストックトン、サンディ・リッジ・マウント・エアリー・ロード 1 0 4 番

(72)発明者 アルフレッド・エフ・アルトマリ

アメリカ合衆国 0 8 6 4 8 ニュージャージー州ローレンスビル、イエガー・ドライブ 8 番

審査官 伊藤 清子

(56)参考文献 特表平 0 9 - 5 1 1 9 8 7 (J P , A)

特表 2 0 1 0 - 5 0 7 6 0 1 (J P , A)

米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 1 2 1 1 0 2 (U S , A 1)

特開 2 0 0 4 - 3 3 9 1 1 4 (J P , A)

特表 2 0 0 1 - 5 0 8 0 7 0 (J P , A)

国際公開第 0 1 / 0 0 1 9 9 0 (W O , A 1)

特開平 1 1 - 1 5 2 2 2 4 (J P , A)

特開 2 0 0 1 - 2 7 1 0 5 4 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 7 / 0 2 2 0 6 1 (W O , A 1)

特表平 0 9 - 5 0 5 5 5 4 (J P , A)

米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 2 8 5 8 9 3 (U S , A 1)

特表 2 0 0 3 - 5 3 3 4 3 4 (J P , A)

特表 2 0 0 7 - 5 2 4 6 4 8 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 5 6 7

A 6 1 K 9 / 7 0

A 6 1 K 4 7 / 0 2

A 6 1 K 4 7 / 1 0

A 6 1 K 4 7 / 1 2

A 6 1 K 4 7 / 1 4

A 6 1 K	4 7 / 1 8
A 6 1 K	4 7 / 2 0
A 6 1 K	4 7 / 2 2
A 6 1 K	4 7 / 2 4
A 6 1 K	4 7 / 2 8
A 6 1 K	4 7 / 3 2
A 6 1 K	4 7 / 3 4
A 6 1 K	4 7 / 4 0