



(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 201431554 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：102148839

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 27 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/569 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)

A61K9/70 (2006.01)

A61M37/00 (2006.01)

A61P15/18 (2006.01)

(30)優先權：2012/12/28

美國

61/747,013

(71)申請人：諾芬藥品公司 (美國) NOVEN PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：帕特爾 普拉珊特 PATEL, PRASHANT (IN)；裴研 維耶特 NGUYEN, VIET

(US)；廖金 LIAO, JUN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：3 共 28 頁

(54)名稱

左炔諾孕酮 (LEVONORGESTREL) 及乙烯雌二醇之經皮藥物遞送系統

TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR LEVONORGESTREL AND ETHINYL

ESTRADIOL

(57)摘要

本發明闡述用於經皮投與左炔諾孕酮(levonorgestrel)及乙烯雌二醇之經皮藥物遞送系統，其包括丙烯酸系聚合物基質。亦闡述製備及使用該等系統之方法。

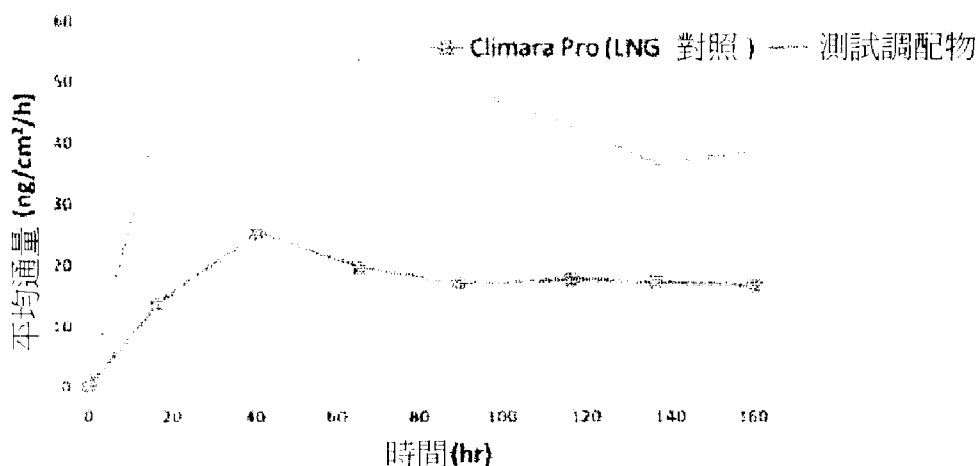


圖 1



(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 201431554 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：102148839

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 27 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/569 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)

A61K9/70 (2006.01)

A61M37/00 (2006.01)

A61P15/18 (2006.01)

(30)優先權：2012/12/28

美國

61/747,013

(71)申請人：諾芬藥品公司 (美國) NOVEN PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：帕特爾 普拉珊特 PATEL, PRASHANT (IN)；裴研 維耶特 NGUYEN, VIET

(US)；廖金 LIAO, JUN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：3 共 28 頁

(54)名稱

左炔諾孕酮 (LEVONORGESTREL) 及乙烯雌二醇之經皮藥物遞送系統

TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR LEVONORGESTREL AND ETHINYL

ESTRADIOL

(57)摘要

本發明闡述用於經皮投與左炔諾孕酮(levonorgestrel)及乙烯雌二醇之經皮藥物遞送系統，其包括丙烯酸系聚合物基質。亦闡述製備及使用該等系統之方法。

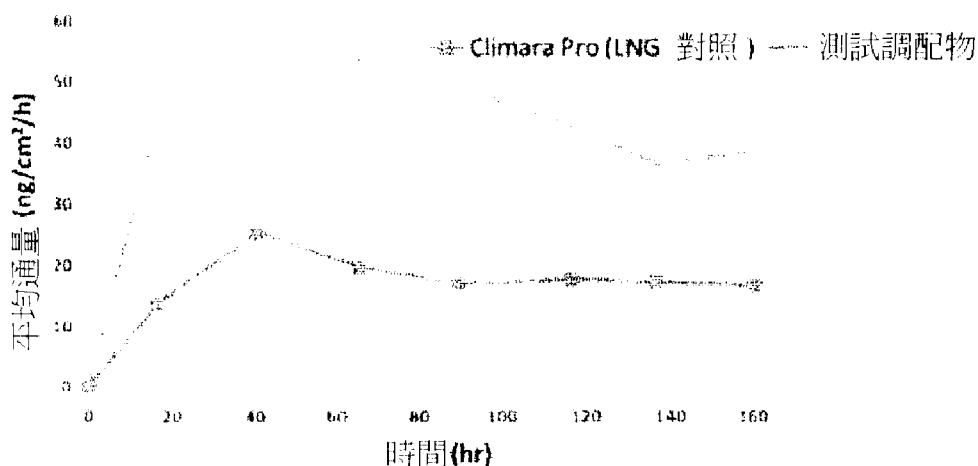


圖 1

發明摘要

※ 申請案號：102140839

A61K 31/569 (2006.01)

※ 申請日：102.12.27

A61K 47/32 (2006.01)

※IPC 分類：A61K 9/70 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

A61P 15/18 (2006.01)

【發明名稱】

左炔諾孕酮(LEVONORGESTREL)及乙烯雌二醇之經皮藥物遞送系統

TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR

LEVONORGESTREL AND ETHINYL ESTRADIOL

【中文】

本發明闡述用於經皮投與左炔諾孕酮(levonorgestrel)及乙烯雌二醇之經皮藥物遞送系統，其包括丙烯酸系聚合物基質。亦闡述製備及使用該等系統之方法。

【英文】

Described are transdermal drug delivery systems for the transdermal administration of levonorgestrel and ethinyl estradiol, comprising an acrylic polymer matrix. Methods of making and using such systems also are described.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

左炔諾孕酮(LEVONORGESTREL)及乙烯雌二醇之經皮藥物遞送系統

TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR
LEVONORGESTREL AND ETHINYL ESTRADIOL

相關申請案之交叉參考

本申請案在35 USC § 119(e)下主張對2012年12月28日提出申請之美國臨時申請案61/747,013之權利，其全部內容以引用方式併入本文中。

【技術領域】

本文闡述用於經皮遞送左炔諾孕酮(levonorgestrel)及乙烯雌二醇之組合物及方法。該等組合物及方法可用於(例如)避孕。

【先前技術】

作為劑型之經皮遞送系統(黏著貼劑)在過去25年中係大量專利申請案之主題，得到許多專利，但相比之下商業產品很少。對於彼等涉及該領域者而言，相對較小數量之商業產品並不令人吃驚。儘管法規、經濟及市場障礙在限制市場中之產品數量發揮一定作用，但研發達成期望物理及藥物動力學參數以滿足醫師及患者需求之經皮遞送系統之任務更為使人畏懼。在商業產品研發期間應考慮之參數可包含藥物溶解度、藥物穩定性(例如可源於與其他組份材料及/或環境之相互作用者)、在預期使用持續時間內以期望遞送速率遞送治療量之藥物、在解剖學施加位點處之合適黏著、在最小不適下之完整性(例如最小捲曲、起皺、分層及滑動)、在使用期間及在去除期間及之後之

刺激性及敏感性及在去除之後之最小殘餘黏著劑(或其他組份)。自製造及患者角度考慮，大小亦可較為重要，且自患者角度考慮外觀可較為重要。在調配一種以上藥物時，該等因素變得甚至更為複雜。

本發明概言之係關於經皮藥物遞送系統，且更特定而言係關於用於遞送左炔諾孕酮及乙烯雌二醇之經皮藥物遞送系統。

美國專利第7,045,145號係關於一種經皮遞送系統，其包括背襯層及附著至背襯層之黏著劑聚合物基質，其中藉由組合以下物質(基於重量百分比)來調配黏著劑聚合物基質：(a)約0%至約10%之保濕劑/增塑劑；(b)約20%至約70%之黏著劑共聚物；(c)約10%至約60%之皮膚穿透增強劑之組合，其係包括分別以介於約2:1:1:0.8至約6:1:1:0.8之間之比率存在之二甲基亞砒、乳酸之脂肪(C8-C20)醇酯、乳酸之低碳數(C1-C4)烷基酯及癸酸的混合物；(d)孕激素；及(e)雌激素。

美國專利第7,384,650號係關於一種經皮激素遞送系統，其包括背襯層及附著至背襯層之黏著劑聚合物基質，其中黏著劑聚合物基質包括：(a)黏著劑聚合物；(b)保濕劑；(c)基本上由以下部分組成(基於在製作系統之後黏著劑聚合物基質之最終重量百分比)之皮膚穿透增強劑之組合：約4%至約12%二甲基亞砒、約4.2%至約12.6%乳酸之脂肪(C8-C20)醇酯、約0.7%至約2.3%乳酸之低碳數(C1-C4)烷基酯及約3%至約9%癸酸；(d)孕激素；及(e)雌激素。

美國專利第8,221,785號係關於一種避孕劑遞送系統，其包括背襯層及附著至背襯層之黏著劑聚合物基質，其中黏著劑聚合物基質包括：(a)黏著劑聚合物，其包括聚丙烯酸酯共聚物；(b)保濕劑，其包括聚乙基吡咯啉酮；(c)基本上由以下組成(基於在製作系統之後黏著劑聚合物基質之最終重量百分比)之皮膚穿透增強劑之組合：約4%至約12%二甲基亞砒、約4.2%至約12.6%乳酸之脂肪(C8-C20)醇酯、約0.7%至約2.3%乳酸之低碳數(C1-C4)烷基酯及約3%至約9%癸酸；

(d)左炔諾孕酮；及(e)乙烯雌二醇或 17β -雌二醇。

美國專利第5,770,219號係關於一種用於經皮藥物遞送器件(其用於將至少一種雌激素投與皮膚或黏膜區域)之含藥物基質，其包括分散於大量壓敏性黏著劑中之雌激素，該壓敏性黏著劑包括乙酸酯丙酸酯共聚物及聚乙烷基吡咯啉酮，該基質基本上不含皮膚穿透增強劑。在一些實施例中，基質進一步包括左炔諾孕酮。

然而，左炔諾孕酮及乙烯雌二醇之經皮遞送持續存在挑戰，且當前在市場上並無商業經皮組合產品。此特定藥物組合所呈現之挑戰包含高左炔諾孕酮遞送速率及其對於貼劑大小之影響；左炔諾孕酮在聚合物基質中之不期望結晶；及難以調配可達成在7天之時間期內持續藥物遞送(例如在治療性程度下)之組合物。

因此，仍需要經設計用於遞送特定藥物及藥物組合(例如左炔諾孕酮及乙烯雌二醇)之經皮藥物遞送系統。

【發明內容】

根據一些實施例，提供用於經皮遞送左炔諾孕酮及乙烯雌二醇之呈用於局部施加之撓性限定系統形式之經皮藥物遞送系統，其包括含有左炔諾孕酮、乙烯雌二醇及丙烯酸系聚合物之聚合物基質，其中丙烯酸系聚合物可包括羥基官能丙烯酸系聚合物。在一些實施例中，聚合物基質實質上不含或不含聚乙烷基吡咯啉酮(PVP)及聚乙烷基吡咯啉酮/乙酸乙烯酯(PVP/VA)。

在一些實施例中，經皮藥物遞送系統進一步包括滲透增強劑。在具體實施例中，聚合物基質包括0.1%至3%左炔諾孕酮、0.1%至5%乙烯雌二醇、5%至20%滲透增強劑，且剩餘部分係丙烯酸系聚合物。在任何實施例中，滲透增強劑可為單油酸甘油基酯、二丙二醇或其混合物。

在任何實施例中，經皮藥物遞送系統可包括足以經至少3天、至

少4天或至少7天之時間期達成持續遞送左炔諾孕酮之左炔諾孕酮量。

在任何實施例中，經皮藥物遞送系統可包括足以經至少3天、至少4天或至少7天之時間期達成持續遞送乙烯雌二醇之乙烯雌二醇量。

在任何實施例中，經皮藥物遞送系統可進一步包括背襯層及/或釋離襯層。

在任何實施例中，經皮藥物遞送系統可用於將左炔諾孕酮及乙烯雌二醇經皮遞送至有需要之個體，或用於向有需要之女性個體提供避孕。

亦提供經皮遞送左炔諾孕酮及乙烯雌二醇之方法，其包括將如本文所闡述之經皮藥物遞送系統施加至有需要之個體之皮膚或黏膜。在一些實施例中，個體係人類女性個體。在一些實施例中，該方法係用於避孕。在一些實施例中，施加經皮藥物遞送系統至多7天之持續時間。

亦提供左炔諾孕酮及乙烯雌二醇在製造醫藥中之用途，該醫藥用於經皮遞送左炔諾孕酮及乙烯雌二醇或用於避孕，其中該醫藥係呈包括聚合物基質之撓性限定系統形式，聚合物基質包括左炔諾孕酮、乙烯雌二醇及丙烯酸系聚合物。

亦提供製備包括如本文所闡述左炔諾孕酮及乙烯雌二醇之經皮藥物遞送系統之方法，其包括製備如本文所闡述包括左炔諾孕酮、乙烯雌二醇及丙烯酸系聚合物之聚合物基質。

【圖式簡單說明】

圖1圖解說明與Climara® Pro (■)相比來自本發明之經皮遞送系統(-)之隨時間(0-160小時)之左炔諾孕酮通量($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)。

圖2圖解說明與OrthoEvra® (■)相比來自本發明之經皮遞送系統(◆)之隨時間(0-160小時)之乙烯雌二醇通量($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)。

圖3圖解說明與OrthoEvra® (■)相比來自本發明之經皮遞送系統

(◆、▲、-x-)之隨時間(0-160小時)乙烯雌二醇濃度對於乙烯雌二醇通量($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)之效應。

【實施方式】

根據一些實施例，本發明提供用於經皮遞送左炔諾孕酮及乙烯雌二醇之經皮藥物遞送系統。在具體實施例中，該等系統展現期望藥物動力學性質(例如能夠經7天時段調配使用)及/或展現期望穩定性特性(例如左炔諾孕酮之結晶有所減小或最小化)。

本發明發明者令人吃驚地發現，可無需保濕劑(例如聚乙烷基吡咯啉酮(PVP)或聚乙烷基吡咯啉酮/乙酸乙烯酯(PVP/VA))即將左炔諾孕酮及乙烯雌二醇一起調配於聚合物基質中。本發明發明者亦令人吃驚地發現，包括羥基官能基之丙烯酸系聚合物(例如含有羥基官能基之乙酸乙烯酯)尤其適於調配左炔諾孕酮以用於經延長時間期(例如7天)持續遞送。本發明發明者亦令人吃驚地發現，二丙二醇(DPG)及單油酸甘油基酯(GMO)中之每一者(單獨或組合)係用於左炔諾孕酮之有效增強劑。

根據一些態樣，提供用於經皮遞送左炔諾孕酮及乙烯雌二醇之經皮藥物遞送系統及方法。在具體實施例中，該等系統展現經延長時間期(例如至少3天、4天、7天或更長)持續遞送左炔諾孕酮及乙烯雌二醇。

定義

除非另外定義，否則本文所用之技術及科學術語皆具有熟習本發明所屬領域之技術者通常所理解之含義。本文參照彼等熟習此項技術者已知之各種方法。公開案及其他闡述該等已知參考方法之材料之全部內容如同完全闡述一般以引用方式併入本文中。彼等熟習此項技術者已知之任何適宜材料及/或方法皆可用於實施本發明。然而，本文仍闡述具體之材料及方法。除非另有說明，否則在下列說明及實例

中所提及之材料、試劑及諸如此類皆可自商業來源獲得。

如本文中所使用，除非明確說明僅指定單數，否則單數形式「一(a、an)」及「該(the)」係指單數及複數二者。

一般而言，術語「約」及範圍之使用(不論是否由術語約限定)意指所涵蓋數值並不限於本文所闡述之確切數值，且意欲指實質上在並不背離本發明範圍之所引用範圍內之範圍。如本文中所使用，「約」為熟習此項技術者理解且在使用其之背景中變化至一定程度。若熟習此項技術者在使用背景下未明瞭所使用之術語時，則「約」意指至多特定術語之 $\pm 10\%$ 。

本文所用之片語「實質上不含」通常意指基於所論述組合物之總重量計，所闡述組合物(例如經皮藥物遞送系統、聚合物基質等)中之排他性組份含量小於約5重量%、小於約3重量%或小於約1重量%。本文所用之片語「不含」意指在不添加排他性組份作為預期組份下調配所闡述組合物(例如聚合物基質等)，但其可能以痕量含於其他組份中或成為副產物或污染物，因此該組合物包括至多僅痕量之排他性組份。

如本文中所使用，「個體」表示任一需要藥物療法之動物，包含人類。舉例而言，個體可能患有可使用左炔諾孕酮及乙烯雌二醇治療或預防之病狀或處於發生該病狀之風險下，或可能服用左炔諾孕酮及乙烯雌二醇以用於健康維持目的。在具體實施例中，個體係服用左炔諾孕酮及乙烯雌二醇以用於避孕目的之女性個體。

如本文中所使用，片語「治療有效量」及「治療量」意指分別在需要治療之個體中投與藥物以提供特定藥理學反應之個體中之藥物劑量或血漿濃度。應強調，治療有效量或治療量之藥物並不總是有效地治療本文所闡述之病狀/疾病，即使該劑量由彼等熟習此項技術者視為治療有效量。僅出於便利性，下文參照成人個體提供實例性劑

量、藥物遞送量、治療有效量及治療量。彼等熟習此項技術者可視需要根據標準實踐調節該等量以治療特定個體及/或病狀/疾病。如本文中所使用，「有效表面積」意指經皮藥物遞送系統之含藥物層之表面積。

如本文中所使用，「塗層重量」係指經皮藥物遞送系統之有效表面積之每單位面積中含藥物層之重量。

如本文中所使用，「通量」（亦稱為「穿透速率」）定義為藥物穿過皮膚或黏膜組織之吸收量，且藉由菲克擴散第一定律(Fick's first law of diffusion)進行闡述：

$$J = -D (dC_m/dx)$$

其中J係通量(以g/cm²/sec表示)，D係藥物穿過皮膚或黏膜之擴散係數(以cm²/sec表示)且dC_m/dx係藥物穿過皮膚或黏膜之濃度梯度。

如本文中所使用，術語「經皮」係指藉助直接與皮膚或黏膜接觸來遞送、投與或施加藥物。該遞送、投與或施加亦稱為經真皮、經過皮膚、經黏膜及經頰遞送、投與或施加。如本文中所使用，「真皮」包含皮膚及黏膜，其包含口腔、頰、鼻、直腸及陰道黏膜。

如本文中所使用，「經皮藥物遞送系統」係指在施加至皮膚(或任一上述其他表面)後釋放藥物之包括組合物之系統(例如器件)。經皮藥物遞送系統可包括含藥物層及視情況背襯層及/或釋離襯層層。在一些實施例中，經皮藥物遞送系統係實質上非水性固體形式，能夠貼合至其所接觸之表面，且能夠維持該接觸以促進局部施加而並無不良生理學反應，且在局部施加至個體期間並不因水性接觸而顯著分解。許多該等系統為業內所習知且可在商業上獲得，例如經皮藥物遞送貼劑。如下所述，在一實施例中，經皮藥物遞送系統包括含有壓敏性黏著劑或生物黏著劑之含藥物聚合物基質，且適於直接施加至使用者(例如個體)之皮膚。在其他實施例中，聚合物基質係非黏著性且可提

供有單獨黏著構件(例如單獨黏著層)以用於施加及黏著至使用者之皮膚。

如本文中所使用，「聚合物基質」係指含有一或多種藥物之聚合物組合物。在一些實施例中，基質包括壓敏性黏著劑聚合物或生物黏著劑聚合物。在其他實施例中，基質並不包括壓敏性黏著劑或生物黏著劑。如本文中所使用，若聚合物本身具有黏著劑性質，或若其藉由添加增黏劑、增塑劑、交聯劑或其他添加劑而用作黏著劑，則其係「黏著劑」。因此，在一些實施例中，聚合物基質包括壓敏性黏著劑聚合物或生物黏著劑聚合物，且藥物溶解或分散於其中。聚合物基質亦可包括增黏劑、增塑劑、交聯劑、增強劑、共溶劑、填充劑、抗氧化劑、增溶劑、結晶抑制劑或本文所闡述之其他添加劑。美國專利6,024,976闡述可用於本文所闡述經皮系統中之聚合物摻合物。美國專利6,024,976之全部內容以引用方式併入本文中。

如本文中所使用，術語「壓敏性黏著劑」係指在施加極輕壓力時立即黏著至大部分基板且保持永久黏性之黏彈性材料。若聚合物本身具有壓敏性黏著劑性質或藉由與增黏劑、增塑劑或其他添加劑混合而用作壓敏性黏著劑，則其係本文所使用術語之含義內之壓敏性黏著劑。

術語壓敏性黏著劑亦包含不同聚合物之混合物及不同分子量之聚合物(例如聚異丁烯(PIB))之混合物，其中每一所得混合物係壓敏性黏著劑。在後一情形下，混合物中較低分子量之聚合物並不視為「增黏劑」，該術語因除分子量外與添加至之聚合物不同之添加劑而得以逆轉。

在一些實施例中，聚合物基質在室溫下係壓敏性黏著劑且具有用於經皮藥物遞送技術中所用黏著劑之其他期望特性。該等特性包含良好皮膚黏著性、能夠在並不對皮膚造成實質性創傷下剝離或以其他

方式去除、在陳化後保留黏性等。在一些實施例中，聚合物基質具有介於約-70℃與0℃之間之玻璃轉變溫度(T_g)，如使用差示掃描熱量測定儀所量測。

如本文中所使用，術語「基於橡膠之壓敏性黏著劑」係指具有壓敏性黏著劑性質且含有至少一種天然或合成彈性聚合物之黏彈性材料。在一些實施例中，經皮藥物遞送系統包含一或多個其他層，例如一或多個其他聚合物基質層或一或多個使經皮藥物遞送系統黏著至使用者皮膚之黏著層。在其他實施例中，經皮藥物遞送系統為單片，此意指其包括含有壓敏性黏著劑或生物黏著劑之第一聚合物基質層且藥物溶解或分散於其中，且並無速率控制膜。

經皮藥物遞送系統亦可包含藥物不可穿透性背襯層或膜。在一些實施例中，背襯層毗鄰聚合物基質層之一個面。在存在時，背襯層保護聚合物基質層(及存在之任何其他層)免受環境影響且防止在使用期間向環境損失藥物及/或釋放其他組份。適於用作背襯層之材料在業內已眾所周知且可包括聚酯、聚乙烯、乙酸乙烯酯樹脂、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、聚氯乙烯、聚胺基甲酸酯及諸如此類之膜、金屬箔、非織造織物及市售壓層。典型背襯材料之厚度在2微米至1000微米之範圍內。舉例而言，3M之Scotch Pak™ 1012或9732背襯材料(具有乙烯乙酸乙烯酯共聚物熱密封層之聚酯膜)可用於本文所闡述之經皮藥物遞送系統中。

經皮藥物遞送系統亦可包含釋離襯層，其通常位於毗鄰該系統相對於背襯層之反面。若存在時，在使用之前先自系統脫除釋離襯層，先露出聚合物基質層及/或黏著層後，才施加至局部上。適於用作釋離襯層之材料在業內已眾所周知且包含以下市售產品：Dow Corning公司之指定Bio-Release®內襯及Syl-off® 7610 (皆基於聚矽氧)以及3M之1020、1022、9744、9748及9749 Scotchpak™ (氟聚合物塗

覆之聚酯膜)。

經皮藥物遞送系統可經包裝或提供於包裝中，例如在先前技術中通常用於經皮藥物遞送系統之袋裝(pouchstock)材料。舉例而言，DuPont之Surlyn®可用於袋裝材料中。

如本文中所使用，「單片」經皮藥物遞送系統可包含背襯層及/或釋離襯層，且可提供於包裝中。

聚合物基質

根據一些實施例，本文所闡述之組合物包括聚合物基質，聚合物基質包括左炔諾孕酮、乙烯雌二醇、至少一種丙烯酸系聚合物及視情況至少一種滲透增強劑、基本上由其組成或由其組成。在此背景下，片語「基本上由.....組成」意指聚合物基質實質上不含其他聚合物組份(例如實質上不含除一或多種丙烯酸系聚合物外之聚合物)，但其可包含其他已知可用於經皮組合物之賦形劑(例如增黏劑、增塑劑、交聯劑或業內已知之其他賦形劑)，只要彼等其他賦形劑並不將組合物之物理及/或藥物動力學性質降低至醫藥上不可接受之程度。

在一些實施例中，本文所闡述之組合物不含或實質上不含保濕劑，例如聚乙烷基吡咯啉酮(PVP)及聚乙烷基吡咯啉酮/乙酸乙烯酯(PVP/VA)，如美國專利7,045,145中所使用。如上所述，本發明發明者令人吃驚地發現，可在並無PVP或PVP/VA下製得穩定組合物。儘管通常認為PVP會阻抑經皮藥物遞送系統中之晶體形成，但發明者令人吃驚地發現，實質上不含或不含PVP之左炔諾孕酮調配物展現其結晶小於包括PVP之左炔諾孕酮調配物。

在一些實施例中，聚合物基質包括(基於重量%)約0.1 - 3 %左炔諾孕酮、約0.1 - 5%乙烯雌二醇、約5-20%滲透增強劑，且剩餘部分係丙烯酸系聚合物。

左炔諾孕酮

左炔諾孕酮係合成孕激素。其係對掌性化合物13-乙基-17-乙炔基-17-羥基-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16, 17-十四氫環戊[a]菲-3-酮之對映異構體。

烯雌二醇

乙烯雌二醇係具有化學名稱19-去甲-17 α -孕甾-1,3,5(10)-三烯-20-炔-3,17-二醇之雌激素。

擬納入聚合物基質中之左炔諾孕酮及乙烯雌二醇之量端視期望治療效應及系統提供療法之時間跨度而有所變化。對於大部分藥物而言，在遞送時，藥物通過皮膚係速率受限步驟。基於在系統提供療法之時間跨度內通過皮膚之藥物量，選擇系統中之最小藥物量。在一些實施例中，用於經皮遞送左炔諾孕酮及乙烯雌二醇之系統係用於約1天、約3天、約7天或更長之時段內。因此，在一實施例中，該等系統包括足以在以下時段內遞送治療有效量之藥物之藥物(例如左炔諾孕酮及乙烯雌二醇)量：1天至3天、7天或更長，包含1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天或更長。

本發明者驚人地發現，可選擇及控制乙烯雌二醇之量來選擇及控制乙烯雌二醇之經皮遞送，且不會實質影響左炔諾孕酮之經皮遞送。亦即，可藉由增加乙烯雌二醇之相對量來增加乙烯雌二醇之通量且不會實質影響左炔諾孕酮之經皮遞送。

在一些實施例中，聚合物基質包括約0.1重量%至約50重量% (包含約1重量%至約20重量%，例如約1重量%至約10重量%)之活性劑。在一些實施例中，聚合物基質包括約0.1重量%至約25重量% (包含約1重量%至約10重量%，例如約1重量%至約5重量%)之左炔諾孕酮。在一些實施例中，聚合物基質包括約0.1重量%至約25重量% (包含約1重量%至約10重量%，例如約1重量%至約5重量%)之乙烯雌二醇。在一些實施例中，聚合物基質包括約0.1重量%至3重量%或0.1重量%至5重

量%之左炔諾孕酮。在一些實施例中，聚合物基質包括約0.1重量%至3重量%或0.1重量%至5重量%之乙烯雌二醇。

丙烯酸系聚合物

術語「丙烯酸系聚合物」在本文中如同相關技藝一般，可與「聚丙烯酸酯」、「聚丙烯酸系聚合物」及「丙烯酸系黏著劑」互換使用。基於丙烯酸之聚合物可為各種丙烯酸或丙烯酸酯之均聚物、共聚物、三元聚合物及諸如此類中之任一者。在一些實施例中，基於丙烯酸之聚合物係黏著劑聚合物。在其他實施例中，藉由添加增黏劑、增塑劑、交聯劑或其他添加劑，以基於丙烯酸之聚合物用作黏著劑。

丙烯酸系聚合物可包含共聚物、三元聚合物及多元聚合物。舉例而言，丙烯酸系聚合物可為各種丙烯酸之均聚物、共聚物、三元聚合物及諸如此類中之任一者。在一些實施例中，丙烯酸系聚合物之量及類型取決於所用左炔諾孕酮及乙烯雌二醇之量。

可用於實踐本發明之丙烯酸系聚合物包含一或多種丙烯酸單體及其他可共聚單體之聚合物。丙烯酸系聚合物亦包含丙烯酸烷基酯及/或甲基丙烯酸烷基酯及/或具有官能基之一或多種可共聚二級單體之共聚物。亦涵蓋基於官能基之基於丙烯酸之聚合物之組合。具有官能基之基於丙烯酸之聚合物包含除非官能單體單元外亦含有其他具有自由官能基之單體單元的共聚物及三元聚合物。單體可為單官能或多官能。如業內所已知，藉由改變所添加每一類型單體之量，可改變所得丙烯酸系聚合物之內聚性質。在一些實施例中，丙烯酸系聚合物係由至少50重量%丙烯酸酯或丙烯酸烷基酯單體、0至20%可與丙烯酸酯共聚之官能單體及0至40%其他單體構成。

可使用之丙烯酸酯單體包含丙烯酸及甲基丙烯酸以及丙烯酸烷基酯或甲基丙烯酸烷基酯(例如丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丙酯、丙烯酸戊酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基

丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸庚酯、丙烯酸辛酯、丙烯酸壬酯、丙烯酸2-乙基丁基酯、甲基丙烯酸2-乙基丁基酯、丙烯酸異辛基酯、甲基丙烯酸異辛基酯、丙烯酸2-乙基己基酯、甲基丙烯酸2-乙基己基酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷基酯、甲基丙烯酸十二烷基酯、丙烯酸十三烷基酯、甲基丙烯酸十三烷基酯、丙烯酸縮水甘油基酯及相應甲基丙烯酸酯)。

基於丙烯酸之非官能聚合物可包含任一並不具有或實質上並無自由官能基之基於丙烯酸之聚合物。

可使用之其他可與上述丙烯酸烷基酯或甲基丙烯酸烷基酯共聚之單體包含丙烯酸、甲基丙烯酸、馬來酸、馬來酸酐、丙烯酸羥乙基酯、丙烯酸羥丙基酯、丙烯醯胺、二甲基丙烯醯胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基胺基乙基酯、甲基丙烯酸二甲基胺基乙基酯、丙烯酸第三丁基胺基乙基酯、甲基丙烯酸第三丁基胺基乙基酯、丙烯酸甲氧基乙基酯及甲基丙烯酸甲氧基乙基酯。

如本文中所使用，「官能單體或官能基」通常係基於丙烯酸之聚合物中之如下單體單元：其具有直接改質基於丙烯酸之聚合物或提供用於其他反應之位點之反應性化學基團。官能基之實例包含羧基、環氧、羥基、次硫醯基及胺基。除上述非官能單體單元外，具有官能基之基於丙烯酸之聚合物亦含有其他具有自由官能基之單體單元。單體可為單官能或多官能。該等官能基包含羧基、羥基、胺基、醯胺基、環氧基團等。典型羧基官能單體包含丙烯酸、甲基丙烯酸、衣康酸 (itaconic acid)、馬來酸及巴豆酸。典型羥基官能單體包含甲基丙烯酸2-羥乙基酯、丙烯酸2-羥乙基酯、丙烯酸羥甲基酯、甲基丙烯酸羥甲基酯、丙烯酸羥乙基酯、甲基丙烯酸羥乙基酯、丙烯酸羥丙基酯、甲基丙烯酸羥丙基酯、丙烯酸羥丁基酯、甲基丙烯酸羥丁基酯、丙烯酸羥戊基酯、甲基丙烯酸羥戊基酯、丙烯酸羥己基酯、甲基丙烯酸羥己

基酯。如上所述，在一些實施例中，丙烯酸系聚合物並不包含該等官能基。

在一些實施例中，丙烯酸系聚合物包含羥基官能單體。該等聚合物通常展現良好左炔諾孕酮溶解性，此使得可獲得足夠載量用於製備系統之左炔諾孕酮以達成經延長時間期(例如至少3天、至少4天或至少7天或更長之時段)經皮遞送治療有效量之活性劑。

適於實踐本發明之丙烯酸系黏著劑之其他細節及實例闡述於以下文獻中：Satas, 「Acrylic Adhesives」, Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 第2版, 第396-456頁(D. Satas編輯), Van Nostrand Reinhold, New York (1989); 「Acrylic and Methacrylic Ester Polymers」, **Polymer Science and Engineering**, 第1卷, 第2版, 第234-268頁, John Wiley & Sons, (1984); 美國專利第4,390,520號; 及美國專利第4,994,267號, 其全部內容皆以引用方式明確併入本文中。

適宜丙烯酸系聚合物亦包含市售壓敏性黏著劑, 例如以商標DURO-TAK®由National Starch and Chemical公司, Bridgewater, N.J.出售之基於丙烯酸之黏著劑(例如DURO-TAK® 87-2516、87-2287、87-4098、87-2852、87-2196、87-2296、87-2194、87-2516、87-2070、87-2353、87-2154、87-2510、87-9085、87-9088及73-9301)。其他適宜丙烯酸系黏著劑包含彼等以商標EUDRAGIT®由Roehm Pharma GmbH, Darmstadt, Germany出售者、彼等由Cytec Surface Specialties, St. Louis, Mo.以商標GELVA® Multipolymer Solution出售者(例如GELVA® 2480、788、737、263、1430、1753、1151、2450、2495、3067、3071、3087及3235)。舉例而言, 可使用在聚合鏈中具有反應性官能基OH之羥基官能黏著劑。此類型黏著劑之非限制性商業實例包含GELVA® 737、788及1151及DURO-TAK® 87-2287、87-4287、

87-2510及87-2516。

在一些實施例中，丙烯酸系聚合物構成聚合物基質之聚合物含量之至多100重量% (包含100%)。

其他組份

在一實施例中，聚合物基質包括滲透增強劑。「滲透增強劑」係已知加速藥物遞送穿過皮膚之試劑。該等試劑亦稱為加速劑、佐劑及吸收促進劑且在本文中統稱為「增強劑」。此類試劑包含彼等具有不同作用機制者，包含彼等具有(例如)藉由以下方式來改良經皮吸收之功能者：改變角質層保留水分之能力、軟化皮膚、改良皮膚穿透性、用作滲透助劑或毛囊打開劑或改變皮膚(包含邊界層)之狀態。闡釋性滲透增強劑包含但不限於多元醇，例如二丙二醇、丙二醇及聚乙二醇；油，例如橄欖油、角鯊烯及羊毛脂；脂肪醚，例如鯨蠟基醚及油醯基醚；脂肪酸酯，例如肉豆蔻酸異丙基酯；影響角蛋白保留水分之能力之脲及脲衍生物，例如尿囊素；影響角蛋白穿透性之極性溶劑，例如二甲基癸基磷氧化物、甲基辛基亞砷、二甲基月桂基醯胺、十二烷基吡咯啉酮、異山梨醇、二甲基縮丙酮、二甲基亞砷、癸基甲基亞砷及二甲基甲醯胺；軟化角蛋白之水楊酸；胺基酸，其係滲透助劑；菸鹼酸苄基酯，其係毛囊打開劑；及改變皮膚及所投與藥物之表面狀態之較高分子量脂肪族表面活性劑，例如月桂基硫酸鹽。其他試劑包含油酸及亞油酸、抗壞血酸、泛醇、丁基化羥基甲苯、生育酚、乙酸生育酚酯、亞油酸生育酚酯、油酸丙酯及棕櫚酸異丙基酯。

在一實施例中，滲透增強劑係二醇，例如二丙二醇、丙二醇、丁二醇或聚乙二醇。在其他實施例中，滲透增強劑包括單油酸甘油基酯。在其他實施例中，滲透增強劑包括至少兩種滲透增強劑之混合物。舉例而言，滲透增強劑可包括二丙二醇及單油酸甘油基酯。如上所述，發明者令人吃驚地發現，二丙二醇及單油酸甘油基酯中之每一

者(單獨或組合)係用於左炔諾孕酮之有效增強劑。

在一些實施例中，以聚合物基質之乾重之至多約30%之量來使用滲透增強劑，包含基於聚合物基質之乾重至多30重量%、至多約20重量% (包含20重量%)或至多約10重量%、至多10重量%或至多5重量% (包含至多5重量%)。在一些實施例中，以約5重量%至約20重量% (包含約10重量%)之量來使用滲透增強劑。

聚合物基質可進一步包括各種增稠劑、填充劑及其他已知用於經皮藥物遞送系統中之添加劑或組份。

如上所述，在聚合物基質包括壓敏性黏著劑或生物黏著劑之實施例中，聚合物基質可用作系統(例如存儲器件)之黏著部分，或可用作多層系統之一或多個層。另一選擇為，包括壓敏性黏著劑或生物黏著劑且藥物溶解或分散於其中之聚合物基質可構成單片器件。在聚合物基質並不包括黏著劑但代之以(例如)包括聚合藥物存儲器之實施例中，其可與一或多個黏著層或與環繞黏著部分組合使用，如彼等熟習此項技術者所眾所周知。

在一些實施例中，系統基本上由聚合物基質層組成。「基本上由聚合物基質層組成」意指系統並不含有任何其他影響藥物遞送之層，例如其他速率控制聚合物層、速率控制膜或藥物存儲層。然而，應理解，基本上由聚合物基質層組成之系統可包括背襯層及/或釋離襯層。

系統可具有任一適於經皮施加之形狀或大小。

可藉由業內已知方法來製備本文所闡述之聚合物基質。可藉由業內已知方法使聚合物基質形成系統。舉例而言，可藉由業內已知方法將聚合物基質材料施加至背襯層及釋離襯層上，且形成適於使用之大小及形狀。舉例而言，在形成聚合物基質之後，可以彼等熟習此項技術者已知之任一方式使其與支撐層(例如釋離襯層層或背襯層)接

觸。該等技術包含壓延塗覆、熱熔化塗覆、溶液塗覆等。

舉例而言，可藉由以下方式來製備聚合物基質：摻和聚合物基質之組份，將基質材料施加至支撐層(例如背襯層或釋離襯層)上，且去除任何剩餘溶劑。可在任一階段添加左炔諾孕酮及乙烯雌二醇。在一實施例中，將所有聚合物基質組份(包含左炔諾孕酮及乙烯雌二醇)摻和至一起。在另一實施例中，將除左炔諾孕酮及乙烯雌二醇外之聚合物基質組份摻和至一起，且然後將左炔諾孕酮及乙烯雌二醇溶解或分散於其中。可由熟習此項技術者來確定及優化步驟順序、成份量及攪動或混合之量及時間。實例性一般方法如下：

在器皿中組合適當量之聚合物、左炔諾孕酮、乙烯雌二醇、增強劑及有機溶劑(例如甲苯或乙酸乙酯/或異丙醇)且一起充分混合。

然後將調配物轉移至塗覆操作，其中以受控指定厚度將其塗覆於保護性釋離襯層上。然後使塗覆產物通過烘箱以移除所有揮發性處理溶劑。

然後使釋離襯層上之乾燥產品接合至背襯材料並纏繞成捲以用於儲存。

自捲材料模切適當大小及形狀之「系統」且然後裝袋。

業內已知適於製備本文所闡述系統之其他製造方法。

在一些實施例中，提供實現左炔諾孕酮及乙烯雌二醇之經皮藥物遞送之方法，其係藉由將如本文所闡述之系統施加至有需要之個體之皮膚或黏膜上來達成。在一些實施例中，經以下時段來施加系統：至少約1天、至少約2天、至少約3天、至少約4天、至少約5天、至少約6天或至少約7天，例如1、2、3、4、5、6或7天。在一些實施例中，在施加時段期間，該方法可在個體中有效達成左炔諾孕酮及乙烯雌二醇之治療量。

在一些實施例中，本文所闡述之系統經設計用於女性患者，例

如用於避孕。

包含下列具體實例以闡釋本文所闡述之經皮藥物遞送系統及聚合物基質。該等實例決不意欲限制本發明範圍。彼等熟習本發明所屬領域者將明瞭本發明之其他態樣。

實例1

製備具有下列組成之聚合物基質：

成份	最終乾燥產物中之w/w%
丙烯酸系聚合物 (Duro-Tak 87-2516)	88.1
左炔諾孕酮	1.4
乙烯雌二醇	0.5
單油酸甘油基酯	10
總計	100.00

將聚合物基質施加至釋離襯層上且乾燥，施加背襯材料，且製備適宜大小之經皮藥物遞送系統。

實例2

使用實例1之聚合物基質來製備經皮藥物遞送系統。利用人類屍體皮膚使用Franz單元裝置來實施活體外通量研究以測定與相應商業產品相比來自基質之每一藥物在160小時(約7天)時段內之通量。結果展示於圖1-2中。圖1圖解說明與Climara® Pro (■)相比來自本發明之經皮遞送系統(-)之隨時間(0-160小時)之左炔諾孕酮通量($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)。圖2圖解說明與OrthoEvra® (■)相比來自本發明之經皮遞送系統(◆)之隨時間(0-160小時)之乙烯雌二醇通量($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)。

該等數據展示，本文所闡述之系統能夠達成經約7天之延長時間期持續遞送左炔諾孕酮及乙烯雌二醇。

實例3

如下所述製備具有不同之乙烯雌二醇相對量之聚合物基質。

成份	試樣1 (◆)	試樣2 (▲)	試樣3 (-x-)
	最終乾燥產物 中之w/w%	最終乾燥產物 中之w/w%	最終乾燥產物 中之w/w%
乙烯雌二醇	0.5	1	1.5
左炔諾孕酮	2	2	2
Kollidone VA 64 (PVP/VA)	20	20	20
丙烯酸系聚合物 (Duro-Tak 87-2516)	67.5	67.5	67.5
單油酸甘油基酯	10	10	10
總計	100.00		

利用人類屍體皮膚使用Franz單元裝置來實施活體外通量研究以測定來自基質之乙烯雌二醇在160小時(約7天)時段內之通量。與OrthoEvra® (■) 相比，結果展示於圖3 (◆、▲、-x-)中。該等數據展示，可藉由選擇及控制聚合物基質中乙烯雌二醇之量來選擇及控制乙烯雌二醇之通量。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種經皮遞送左炔諾孕酮(levonorgestrel)及乙烯雌二醇之經皮藥物遞送系統，其係呈局部施加之撓性限定系統形式，其包括含有左炔諾孕酮、乙烯雌二醇及丙烯酸系聚合物之聚合物基質，其中該丙烯酸系聚合物包括羥基官能丙烯酸系聚合物。
2. 如請求項1之經皮藥物遞送系統，其中該聚合物基質實質上不含聚乙烷基吡咯啉酮(PVP)及聚乙烷基吡咯啉酮/乙酸乙烯酯(PVP/VA)。
3. 如請求項1或2之經皮藥物遞送系統，其中該聚合物基質不含聚乙烷基吡咯啉酮(PVP)及聚乙烷基吡咯啉酮/乙酸乙烯酯(PVP/VA)。
4. 如請求項1之經皮藥物遞送系統，其進一步包括滲透增強劑。
5. 如請求項1之經皮藥物遞送系統，其中該聚合物基質包括0.1%至3%左炔諾孕酮、0.1%至5%乙烯雌二醇、5%至20%滲透增強劑及適量丙烯酸系聚合物。
6. 如請求項1之經皮藥物遞送系統，其中該滲透增強劑係選自由單油酸甘油基酯、二丙二醇及其混合物組成之群。
7. 如請求項1之經皮藥物遞送系統，其包含足以供持續遞送左炔諾孕酮至少3天、至少4天或至少7天時間期之左炔諾孕酮量。
8. 如請求項1之經皮藥物遞送系統，其包含足以供持續遞送乙烯雌二醇至少3天、至少4天或至少7天時間期之乙烯雌二醇量。
9. 如請求項1之經皮藥物遞送系統，其進一步包括背襯層。
10. 如請求項1之經皮藥物遞送系統，其進一步包括釋離襯層。
11. 如請求項1之經皮藥物遞送系統，其用於將左炔諾孕酮及乙烯雌二醇經皮遞送至有需要之個體之方法中。

12. 如請求項1之經皮藥物遞送系統，其用於向有需要之女性個體提供避孕之方法中。
13. 一種如請求項1之經皮藥物遞送系統之用途，其用以製造用於經皮遞送左炔諾孕酮及乙烯雌二醇之醫藥，其中該醫藥係用於施加至有需要之個體之皮膚或黏膜。
14. 如請求項13之用途，其中該個體係人類女性個體。
15. 如請求項13之用途，其中該醫藥係用於避孕。
16. 如請求項13至15中任一項之用途，其中該經皮藥物遞送系統係施加長達7天之時間期。
17. 一種製備包括左炔諾孕酮及乙烯雌二醇且呈用於局部施加之撓性限定系統形式之經皮藥物遞送系統之方法，其包括製備包含左炔諾孕酮、乙烯雌二醇及丙烯酸系聚合物之聚合物基質。
18. 一種左炔諾孕酮及乙烯雌二醇之用途，其用以製造用於經皮遞送左炔諾孕酮及乙烯雌二醇之醫藥，其中該醫藥係呈包括含有左炔諾孕酮、乙烯雌二醇及丙烯酸系聚合物之聚合物基質之撓性限定系統形式。
19. 一種左炔諾孕酮及乙烯雌二醇之用途，其用以製造用於提供避孕之醫藥，其中該醫藥係呈包括含有左炔諾孕酮、乙烯雌二醇及丙烯酸系聚合物之聚合物基質之撓性限定系統形式。

圖式

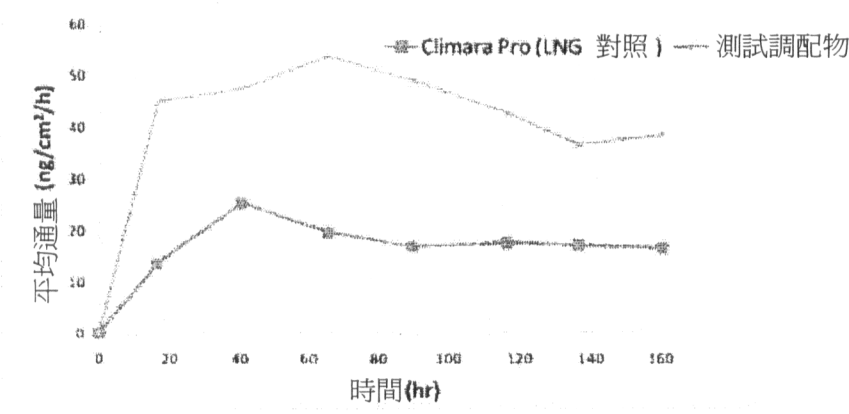


圖 1

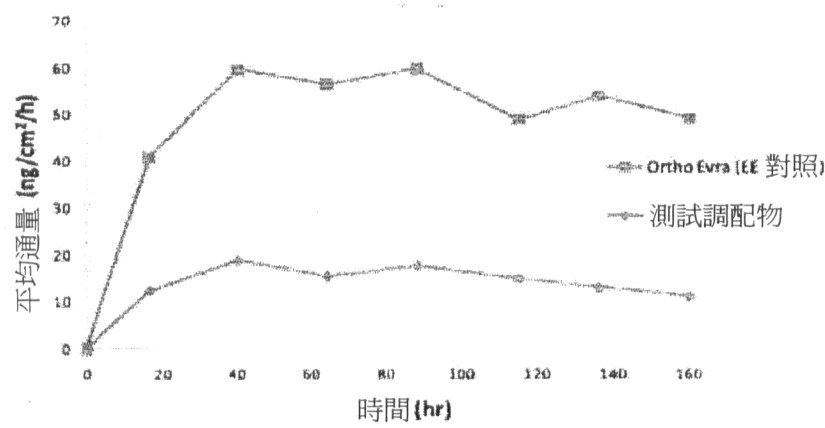


圖 2

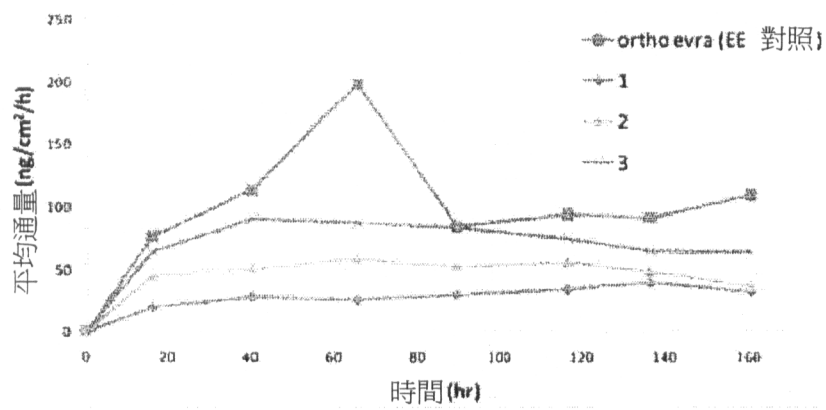


圖 3