

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780015334.4

[51] Int. Cl.

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 8 月 19 日

[11] 公开号 CN 101511349A

[22] 申请日 2007.10.10

[21] 申请号 200780015334.4

[30] 优先权

[32] 2006.10.26 [33] DE [31] 102006050558.1

[86] 国际申请 PCT/EP2007/008797 2007.10.10

[87] 国际公布 WO2008/049516 德 2008.5.2

[85] 进入国家阶段日期 2008.10.28

[71] 申请人 LTS 勒曼治疗系统股份公司

地址 德国安德纳赫

[72] 发明人 F·特奥巴尔德 R·艾夫勒

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 殷 骏

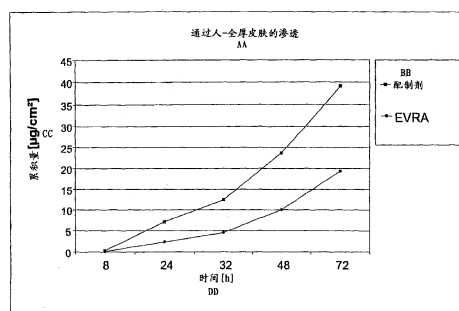
权利要求书 2 页 说明书 4 页 附图 2 页

[54] 发明名称

包含甲基孕酮的透皮治疗系统用于避孕和激素替代疗法

[57] 摘要

本发明涉及用于将活性物质甲基孕酮、任选地与雌激素联合施用至皮肤上的透皮治疗系统。此外，本发明涉及这种系统用于激素避孕，以及用于激素替代疗法的用途。



AA...通过人全厚皮肤的渗透
BB...孕酮
CC...累积量
DD...时间 [h]

1. 用于施用甲基孕酮的透皮治疗系统, 包括活性物质不能渗透的背衬层、至少一个含活性物质的基质层、任选地可去除的保护层, 其中基质层至少包含:

- a) 治疗有效剂量的甲基孕酮,
- b) 一种或多种有机硅聚合物,
- c) 一种或多种选自由二乙二醇单乙醚、丁二醇和 1,2-丙二醇组成的组的物质。

2. 根据权利要求 1 的透皮治疗系统, 其特征在于, 还包含选自由雌二醇、炔雌醇、雌三醇组成的组的活性物质或其衍生物。

3. 根据权利要求 1 或 2 的透皮治疗系统, 其特征在于, 还包含对雌二醇受体具有激动作用的活性物质。

4. 根据前述权利要求中一项或多项的透皮系统, 其特征在于, 还包含一种或多种脂肪酸盐, 优选月桂酸钠。

5. 根据前述权利要求中一项或多项的透皮系统, 其特征在于, 还包含选自包括乙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和乳糖的组的聚合物或这样的聚合物的组合。

6. 根据前述权利要求中一项或多项的透皮系统, 其特征在于, 还包含一种或多种选自包括硅油、氢化树脂酸的甘油酯、氢化松香-醇-树脂-酯、氢化松香-酸-树脂-酯、氢化的松节油树脂的甲酯、部分氢化的松节油树脂的酯和松节油树脂的酯的组的物质或其组合。

7. 根据前述权利要求中一项或多项的透皮系统, 其特征在于, 还包含选自包括黄芪胶、膨润土、乳糖、高分散性二氧化硅的组的物质或这样的物质的组合。

8. 根据前述权利要求中一项或多项的透皮系统, 其特征在于, 还包含一种或多种抗氧化剂。

9. 根据前述权利要求中一项或多项的透皮治疗系统, 其特征在于, 为透明或半透明的。

10. 根据前述权利要求中一项或多项的透皮系统, 其特征在于, 还包含作为保护层的无纺布。

11. 根据权利要求 10 的透皮系统, 其特征在于, 将溶解或悬浮于溶剂中的活性物质或活性物质组合施涂于无纺布上。

12. 根据权利要求 10 或 11 的透皮系统, 其特征在于, 所述无纺布由聚对苯二甲酸乙二酯、纤维素、再生纤维素、纤维素硝酸酯或聚乙烯构成。

13. 根据前述权利要求中一项或多项的透皮治疗系统, 其特征在于, 其由多个在组成和/或在活性物质含量方面不同的层构成。

14. 根据前述权利要求中一项或多项的透皮治疗系统用于激素避孕的用途。

15. 根据前述权利要求中一项或多项的透皮治疗系统用于激素替代的用途。

包含甲基孕酮的透皮治疗系统用于避孕和激素替代疗法

本发明涉及将活性物质甲基孕酮施用于皮肤上的透皮治疗系统，任选地与雌激素联合。此外本发明涉及这类系统用于激素避孕以及激素替代疗法的用途。

活性物质甲基孕酮（17-去酰诺孕酯；13-乙基-17-羟基-18,19-二去甲-17- α -孕甾-4-烯-20-炔-3-酮-酮）作为性激素属于孕激素类。甲基孕酮抑制黄体生成素（LH）的释放并因此起抑制排卵的作用。相比前药诺孕酯或前药诺孕酯的其它代谢产物，如3-酮诺孕酯和左炔诺孕酮，甲基孕酮的优点在于其较低的雄激素作用。雌激素抑制促卵泡激素（FSH）的分泌并因此导致排卵抑制。属于雌激素的例如有17- β -雌二醇和炔雌醇。具有甲基孕酮的制剂，以及具有甲基孕酮和炔雌醇的混合制剂在女性中用于避孕以及用于激素替代疗法。

避孕不是传统意义上的疾病，因为其不用于治疗危及生命的或者需要治疗的病理状态。因此很多女性希望使隐秘形式施用成为可能的药物剂型，并且如果可能，避免每日使用，如在口服避孕剂的情况下所需要的那样。因此在避孕领域必需开发植入物、阴道环以及透皮系统，其使得很大程度上不引人注意的施用成为可能。

在很多新类型的施用形式中例如植入物、阴道环等产生的不利作用在于，女性使用者通常对这样的药物剂型缺乏信任，因为与片剂相反，不能确定这种药物剂型按规定地被施用了。该安全感特别是在避孕疗法中对于女性使用者特别重要并显著影响依从性。

透皮系统允许非常隐秘的使用并且允许在使用期间正确给药的视觉控制。Ortho Evra[™] TCS（透皮避孕剂系统，甲基孕酮/炔雌醇）的成功表明，女性乐意接受该施用形式。

在现有技术中已知大量用于给予这种活性物质的透皮治疗系统。这类TTS典型地具有由药物不能渗透的载体层、含药物的储库层，以及用于固定于皮肤上的粘附层组成的结构，其中后者可以与含药物的储库层相同。含药物的层也可以包含其它内含物质，例如增塑剂、增粘剂、增溶剂、稳定剂、填料、载体

材料和渗透促进剂。为此考虑的药用无问题的物质是本领域的技术人员原则上已知的。

即使透皮治疗系统作为施用剂型原则上是已知的，特定活性物质例如甲基孕酮的配制剂作为 TTS 也是一种挑战。可能出现不同的问题。因此，为了能够治疗使用，必须使足够高的活性物质 - 流量通过皮肤成为可能。此外必须具有良好的稳定性并特别是在储存期间应该无变化。表明用于活性物质储库的适宜聚合物的选择可能是困难的，因为这些聚合物必须与各种活性物质相容。对本发明的 TTS 的另一个要求为，其可以成本有利地制备。

这样的系统例如在 US 6, 071, 531 中描述。在那里描述的配制剂由不基于丙烯酸酯的聚合物、增强剂和溶剂构成，其中增强剂选自具有脂肪醇的 C₁₂ - C₁₈ 骨架的乳酸酯、丙二醇单月桂酸酯和这些物质的组合组成的组。在世界上很多国家商购可得的 Ortho Evra™ TCS 利用了例如该专利的教导。

WO 2005/120470 A1 公开了只具有甲基孕酮或与雌激素（特别是炔雌醇）联合的基质控制性透皮治疗系统。对于基质使用热熔粘合剂，特别是苯乙烯 - 嵌段共聚物。

市场上现有系统（Ortho Evra™ TCS）的缺陷是其 20cm² 的较大的施用面积，其给应用造成困难。

因此本发明的任务在于，避免现有技术所述的缺陷并提供透皮治疗系统用来给予甲基孕酮，任选地与雌激素联合，通过提高的活性物质释放速率更好地适合避孕或激素替代疗法。在此通过简单并安全的施用方法应该实现改善的患者 - 依从性。此外所述应用应该尽可能隐秘。

根据本发明，该任务通过根据权利要求 1 的透皮治疗系统（TTS）完成，其具有包含甲基孕酮的、基于有机硅聚合物的至少一层的活性物质储库。令人惊讶地表明，相比市场上现有的 Ortho Evra™ TCS，特别是甲基孕酮和炔雌醇与以下物质或物质的组合的联合可以达到通过皮肤的显著较高的渗透性：二乙二醇单乙醚、丁二醇或 1, 2 - 丙二醇。本发明的配制剂显示了在预定的 72 小时的时期内通过人皮肤 - 表皮的显著较高的渗透 - 值。在此，所述 TTS 配制剂具有不同的甲基孕酮和炔雌醇含量。

本发明的 TTS 在施用于皮肤上之后，保持较长时期，例如直至 7 天，并在该时期内活性物质在皮肤上以控制性方式递送。以此方式避免每日施用的必要

性,如在口服避孕剂的情况下那样。如果必要,可以以简单的方式通过从皮肤上除去TTS停止或中断治疗。

特别的优点是,以此方式可以使用相比Ortho Evra™ TCS的施用面积,具有显著较小的施用面积的TTS,在相同的渗透速率的情况下,减少约17%,优选减少约36%,特别优选减少约48%。因此将较简单的处理和改善的携带舒适性相结合。

上述物质的递送导致在有机硅基质和活性物质之间产生增溶作用。优选使用二乙二醇单乙醚。结果表明,当所述物质的含量,基于基质的重量计为1至80重量%,优选在5和40重量%之间时,是特别有利的。

作为适合的有机硅聚合物使用硅酮、聚硅氧烷或硅树脂,其可以是自粘性的。作为有机硅粘附剂理解例如基于聚二甲基硅氧烷结构或聚二甲基二苯基聚硅氧烷结构的粘附剂。特别适合的是商购可得的有机硅粘附剂,例如Dow Corning Corporation的BIO-PSA。优选使用BIO-PSA Q7-4302。

通常,TTS包括活性物质不能渗透的背衬层,一个或多个含活性物质的基质层,任选地控制活性物质释放的膜和可揭除的保护层,其中基质层可自粘性地构建或额外地设有在皮肤侧的粘附剂层。

活性物质储库优选由至少一层的聚合物基质构造,其包含活性物质甲基孕酮和任选地其它活性物质,例如雌二醇、炔雌醇或雌三醇。有利的是还可以包含其它对雌二醇受体有激动作用的活性物质。所述透皮治疗系统还可以由多个含活性物质的基质层构成,所述的基质层在其组成和/或在活性物质含量方面可以不同。

活性物质基质除了可以包含所提及的聚合物和活性物质以外,还可以包含其它的助剂,如软化剂、增粘剂、增溶剂、稳定剂、填料、载体材料、渗透促进剂,这些是本领域技术人员原则上已知的。

示例性地在此于进一步优选的实施方式中还列举在活性物质基质中的一种或多种脂肪酸盐,优选月桂酸钠,或其它聚合物,例如乙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、黄芪胶、膨润土、乳糖、高分散性二氧化硅。用量为1至50重量%,优选在2和15重量%之间。

本发明的其它优选的助剂例如硅油、氢化树脂酸的甘油酯、氢化松香-醇-树脂-酯、氢化松香-酸-树脂-酯、氢化的松节油树脂的甲酯、部分氢

化的松节油树脂的酯、松节油树脂的酯。

可替代地还可以额外使用抗氧化剂，如生育酚、丁基羟基茴香醚（BHA）、没食子酸酯、丁基羟基甲苯（BHT）、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸硬脂酸酯，用于在储存期间活性物质分解的稳定化或最小化。

适合作为背衬层的特别是聚酯，例如优选的聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）和聚对苯二甲酸丁二酯，以特别的强度著称。此外几乎任何其它可相容的合成材料，例如聚氯乙烯、乙烯醋酸乙烯、醋酸乙烯、聚乙烯、聚丙烯，纤维素衍生物或不同的膜的组合都适合。

特别优选本发明的活性物质贴片，其由含活性物质的基质和位于其上的背衬层构造，其中所得的 TTS 在施用于皮肤上之后为透明的或至少半透明的（即透亮的）。

还可以有利的是，为了 TTS 的机械稳定化使用额外的保护层例如无纺布，其中有利的是将在溶剂中溶解或分散的活性物质施涂到无纺布上。作为无纺布的适合的材料是本领域技术人员已知的，优选聚对苯二甲酸乙二醇酯，纤维素、再生纤维素、纤维素硝酸酯或聚乙烯。

本发明的透皮治疗系统用于激素避孕，以及激素替代疗法。

通过以下的实施例更进一步地阐明本发明，而不因此限制本发明的范围。

制备实验室标准的配制剂并研究关于它们的人皮肤渗透性

基于基质计的组成 重量 %	
甲基孕酮	3.50%
炔雌醇	0.50%
DL - α - 生育酚	0.40%
BIO PSA Q7 - 4302	82.60%
聚维酮 90 F USP	3.00%
月桂酸钠	2.00%
二乙二醇单乙醚	8.00%

通过人皮肤 - 表皮的甲基孕酮的渗透在图 1 中显示。

通过人皮肤 - 全厚皮肤的炔雌醇的渗透在图 2 中显示。

相比市场上现有的 Ortho Evra™ TCS，所述配制剂表现出约双倍良好的渗透结果。

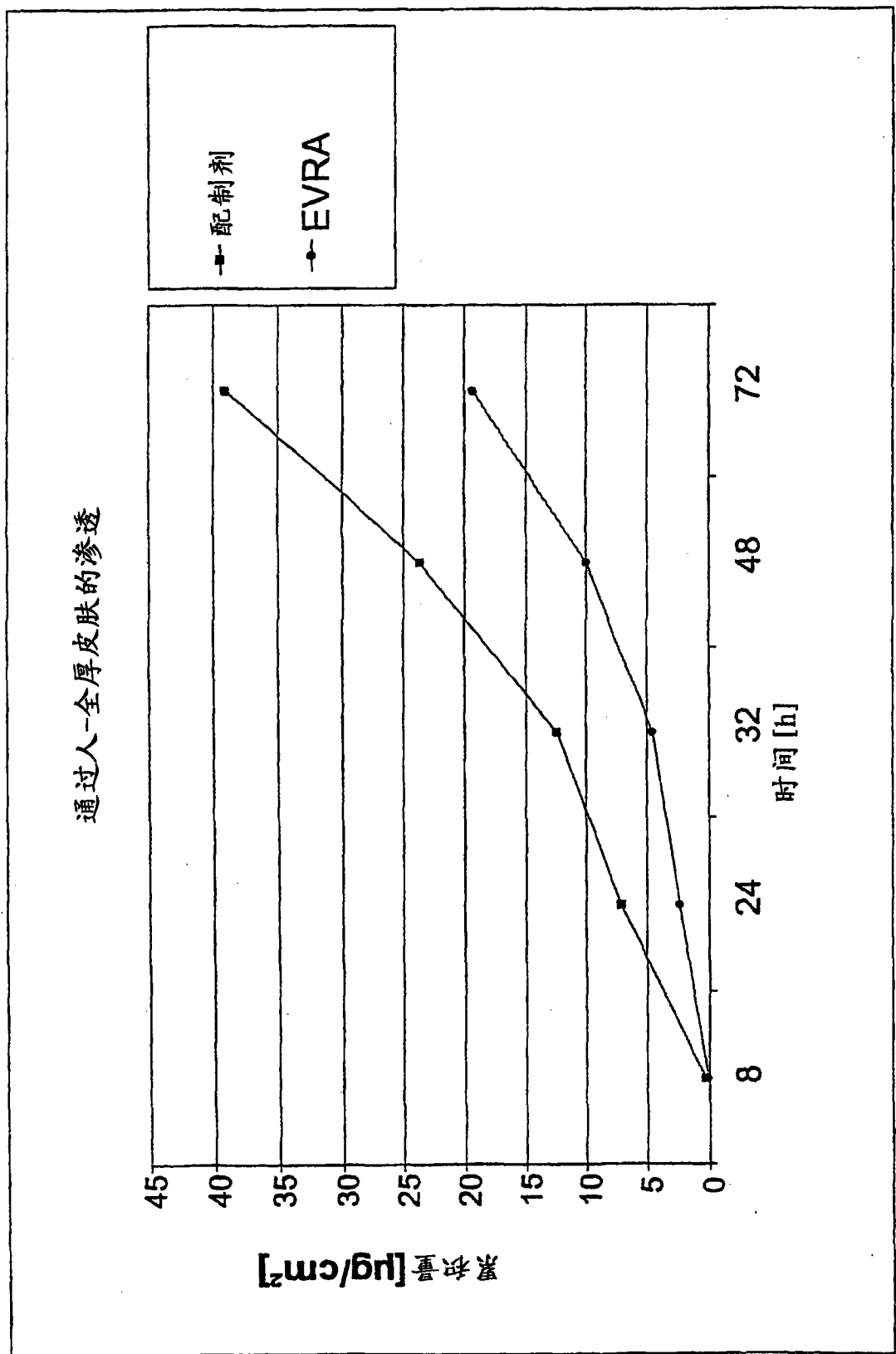


图1

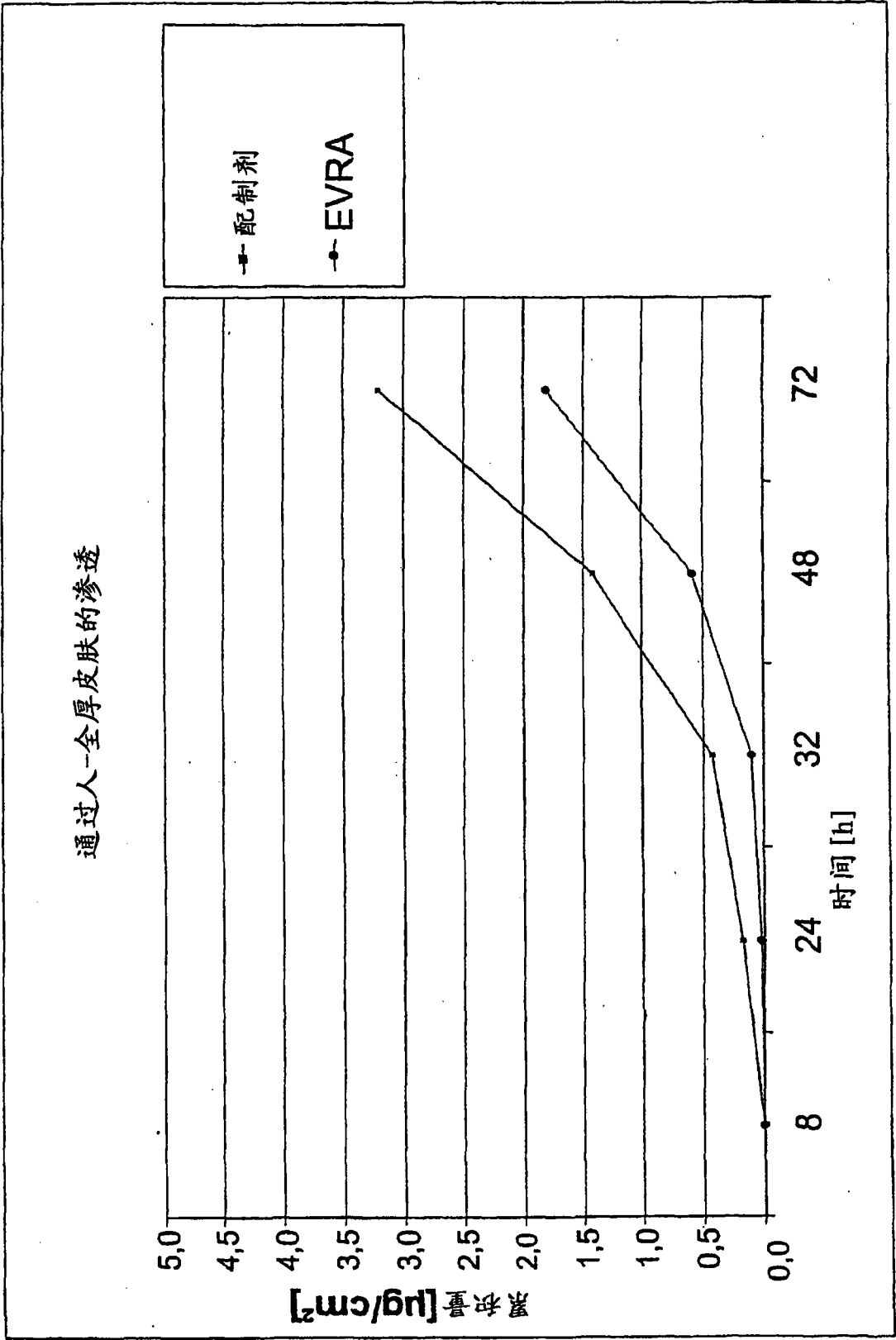


图2