



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102753180 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 24

(21) 申请号 201080063837. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 12. 17

A61K 31/565 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/57 (2006. 01)

61/287, 514 2009. 12. 17 US

A61K 9/00 (2006. 01)

A61P 15/18 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 08. 14

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/060941 2010. 12. 17

(87) PCT申请的公布数据

W02011/084668 EN 2011. 07. 14

(71) 申请人 人口委员会股份有限公司

地址 美国纽约州

申请人 安塔雷斯制药 IPL 股份公司

(72) 发明人 R·斯特克-韦尔

达里奥·诺尔贝托·R·卡拉拉

阿诺·格雷尼尔

(74) 专利代理机构 珠海智专专利商标代理有限

公司 44262

代理人 段淑华 刘曾剑

权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图 7 页

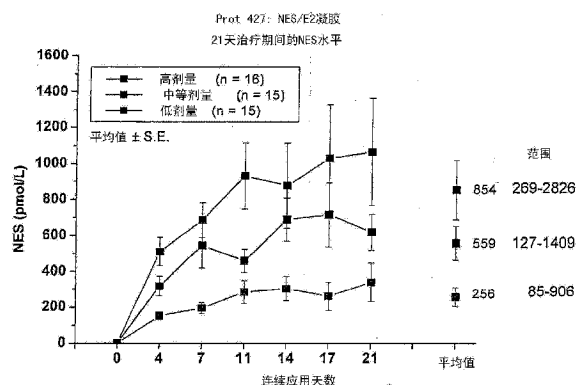
按照条约第19条修改的权利要求书 1 页

### (54) 发明名称

NESTORONE® / 雌二醇透皮凝胶

### (57) 摘要

本发明公开了组合物和方法用于确保, 为育龄期女性保证具有健康益处的避孕, 及为绝经期女性提供了具有医药益处的荷尔蒙治疗, 该医药益处如血栓形成的风险较低的潜力。上述组合物包括作为强效妊娠前及排卵抑制剂的没有雄激素、雌激素或糖皮质激素作用的 NES, 与雌二醇组合, 配制成特定的每日剂量用于非口服给药。



1. 一种用于女性避孕治疗的透皮系统,包括载体制剂,所述载体制剂包括孕激素和雌二醇,所述孕激素包括 16-亚甲基-17 $\alpha$ -醋酸基-19-去甲孕甾-4-烯-3,20-二酮,所述孕激素的量足以向所述女性提供所述孕激素的吸收量为至少约 300  $\mu$ g 的每日剂量,所述雌二醇的量足以向所述女性提供所述雌二醇的吸收量为至少约 100  $\mu$ g 的每日剂量,从而所述透皮系统有效地阻止该女性排卵,且防止卵泡生长和破裂,同时使不规则出血最小化。

2. 根据权利要求 1 所述的透皮系统,其中所述孕激素的所述量包括至少 3mg,且所述雌二醇的所述量包括至少 1mg。

3. 根据权利要求 1 所述的透皮系统,包括从 3mg 至 4.5mg 的所述孕激素和从 1mg 至 1.5mg 的所述雌二醇。

4. 根据权利要求 1 所述的透皮系统,其中所述载体包括凝胶。

5. 根据权利要求 4 所述的透皮系统,其中所述凝胶包括一种水醇制剂,所述水醇制剂包括至少一种用于所述凝胶系统中活性剂的渗透促进剂。

6. 一种女性避孕治疗的方法,包括提供以载体制剂方式的包括孕激素和雌二醇的每日剂量单位,所述孕激素包括 16-亚甲基-17 $\alpha$ -醋酸基-19-去甲孕甾-4-烯-3,20-二酮,所述每日剂量单位包括的所述孕激素的量足以向所述女性提供所述孕激素的吸收量为至少约 300  $\mu$ g 的每日剂量,所述雌二醇的量足以向所述女性提供所述雌二醇的吸收量为至少约 100  $\mu$ g 的每日剂量。

7. 根据权利要求 6 所述的方法,包括在每日一次的基础上连续地提供所述每日剂量单位至所述女性三周的周期,随后一周没有这种每日剂量单位。

8. 根据权利要求 6 所述的方法,包括在每日的基础上连续不断地提供所述每日剂量单位至所述女性。

9. 根据权利要求 6 所述的方法,包括提供至少约 3mg 的所述孕激素和至少约 1mg 的所述雌二醇至所述女性。

10. 根据权利要求 9 所述的方法,包括提供从约 3mg 至 4.5mg 的所述孕激素和从约 1mg 至 1.5mg 的所述雌二醇至所述女性。

11. 根据权利要求 6 所述的方法,其中所述避孕治疗包括透皮避孕治疗。

12. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述每日剂量单位为以透皮凝胶的形式。

## NESTORONE / 雌二醇透皮凝胶

## [0001] 相关申请的交叉引用

本申请要求美国临时专利申请号为 No. 61/287,514、申请日为 2009 年 12 月 17 日的申请的申请日之利益,其所公开的内容通过参考而纳入本文。

## 发明领域

[0002] 本发明涉及在育龄期女性避孕方法中应用的、以透皮或透粘膜的组合物形式的、孕激素和雌激素的特定组合的应用。

## 背景技术

[0003] 孕激素(progestins)指的是合成的孕激素类药物(synthetic progestogens),最常用于荷尔蒙避孕(hormonal contraception)(单独使用或者与雌激素一起使用),以及在荷尔蒙替代疗法(hormone replacement therapy)中,用于防止未有对抗的雌激素致使的子宫内膜增生。在另一方面,雌激素,尤其是天然的雌激素 17 $\beta$  雌二醇(E2),是类固醇化合物,最主要的机能是女性荷尔蒙,也可在特定的口服避孕药及绝经期女性的雌激素替代疗法中应用,以及在各种内分泌条件的荷尔蒙替代疗法中应用。

[0004] 16- 亚甲基 -17 $\alpha$  - 醋酸基 -19- 去甲孕甾 -4- 烯 -3,20- 二酮(16-methylene-17 $\alpha$ -acetoxy-19-norpregn-4-ene-3,20-dione)是一种孕激素(也可通过商标名 NESTORONE® 来识别,在本申请中简称 NES),包含一种 19- 去孕酮衍生物(19-nor-progesterone derivative),具有与生理上的孕酮荷尔蒙相近的结构,在非口服形式的包括植入和阴道环的避孕中,对其进行了广泛的研究。它具有很强的抑制排卵和孕激素属性,且在治疗级别时不具备雄激素、雌激素或糖皮质激素的反应(1)。鉴于其在给定系统中的高抑制排卵能力,据认为,用于避孕功效仅需很小剂量的 NES,因而可以在各种非口服递送系统中应用(2)。

[0005] 在对雌激素依赖性肝脏蛋白质如凝血因子(clotting factors)的刺激作用方面,雌二醇(E2)不如乙炔雌二醇(Ethinyl estradiol)有效,且当与孕激素结合用于避孕时,具有作为较安全的雌激素的潜力。另外,当给绝经期女性给药时,透皮给药的雌二醇显示出比口服的雌二醇发生血栓的风险性更小(3)。

[0006] NES 被建议为应透皮给药,或者单独地,或与雌激素如雌二醇结合。特别地,在一份 2007 年 11 月 28 日发出的新闻稿中,安塔雷斯制药公司(Antares Pharma)和人口委员会(The Population Council)宣布了包含 Nestorone® 和雌二醇的避孕凝胶第一阶段的研究结果。试验的目的是确定在安塔雷斯透皮凝胶系统(Antares transdermal gel system)中 Nestorone® 和雌二醇的吸收。新闻稿指出,数据显示有效组合的剂量确定为,能恒定地递送 Nestorone®,且使血清水平能与期望达到的目标范围相匹配以提供有效避孕。据说没有严重不良事故的记录,且大多数受试者没有出现皮肤刺激现象。

[0007] 至于安塔雷斯凝胶系统本身,已被公开,例如在专利号为 7470433 美国专利中,其公开的内容因参考而纳入本文。

## 发明概要

[0008] 根据本发明,公开了一种新型的包含用于女性避孕治疗的透皮系统的避孕药,该系统包含载体制剂,该制剂包括孕激素和雌二醇,该孕激素包含有 16-亚甲基-17 $\alpha$ -醋酸基-19-去甲孕甾-4-烯-3,20-二酮(16-methylene-17 $\alpha$ -acetoxy-19-norpregn-4-ene-3,20-dione),孕激素的量足以为女性提供至少约 300  $\mu$ g 孕激素的每日剂量的吸收,雌二醇的量足以为女性提供至少约 100  $\mu$ g 雌二醇的每日剂量的吸收,从而透皮系统有效地阻止女性排卵、防止卵泡发育和破裂,同时使不规则出血最小化。优选地,透皮系统包括至少 3mg 的 16-亚甲基-17 $\alpha$ -醋酸基-19-去甲孕甾-4-烯-3,20-二酮和至少 1mg 的雌二醇,更优选地,孕激素的量从约 3mg 至约 4.5mg,雌二醇的量从约 1mg 至约 1.5mg。在皮肤上应用这种量的这些荷尔蒙,结果是 10% 被吸收,因此对应于每日约 300  $\mu$ g 至 450  $\mu$ g 孕激素及约 100  $\mu$ g 至 150  $\mu$ g 雌激素的剂量。以不同方式进行表述,其也可使这些荷尔蒙的吸收水平与病人相应的血浆水平(plasma levels)相等同。在这点上,本发明透皮或透粘膜装置所需的这些荷尔蒙的量,一般将致使血浆水平的孕激素(NES)的含量至少约 250pmol/L,且雌激素(雌二醇)的含量为至少约 300pmol/L (100p/ml)。

[0009] 在本发明透皮系统的一个实施例中,载体包含凝胶。优选地,凝胶提供一种水醇制剂(hydroalcoholic formulation),该水醇制剂包括至少一种在凝胶系统中用于活性剂的渗透促进剂(penetration enhancer)。

[0010] 根据本发明的另一实施例,公开了一种女性避孕治疗的方法,该方法包括提供每日剂量单位,该每日剂量单位包括以载体制剂形式的孕激素和雌二醇,孕激素包含 16-亚甲基-17 $\alpha$ -醋酸基-19-去甲孕甾-4-烯-3,20-二酮,载体制剂中包括的孕激素的量足以为女性提供至少约 300  $\mu$ g 孕激素的每日剂量的吸收,雌二醇的量足以为女性提供至少约 100  $\mu$ g 雌二醇的每日剂量的吸收。在一个实施例中,该方法包括为女性提供该每日剂量单位,提供在每日一次的基础上连续地持续三周,随后一周没有这种每日剂量单位的一个周期。根据另一实施例,该方法包括在每日一次的基础上持续地为女性提供每日剂量单位。

[0011] 根据本发明方法的另一实施例,该方法包括提供至少约 3mg 的,优选为从约 3mg 至 4.5mg 的,16-亚甲基-17 $\alpha$ -醋酸基-19-去甲孕甾-4-烯-3,20-二酮,和至少约 1mg 的,优选为从约 1mg 至 1.5mg 的雌二醇。

[0012] 根据本发明方法的另一实施例,该避孕治疗包括透皮避孕治疗。优选地,该每日剂量单位为以透皮凝胶的形式。

[0013] 根据本发明,公开了一种以透皮凝胶制剂形式的 NES 和雌二醇的特定组合。贯穿本说明书中使用的术语 NES,意指 16-亚甲基-17 $\alpha$ -醋酸基-19-去甲孕甾-4-烯-3,20-二酮(16-methylene-17 $\alpha$ -acetoxy-19-norpregn-4-ene-3,20-dione),但还意指包括这种化合物的具有类似或更强效力的衍生物。这些物质可包括,例如,13-乙基-Nestorone 和其他这样的衍生物。说明书还指示了雌二醇的应用。这种天然荷尔蒙的应用是非常重要的,因为它的高安全性因素,具有与雌二醇类似结构的雌激素可连同本发明而应用是适当的,但这显然不包括本文论述的乙炔雌二醇。然而,关于本发明,雌二醇自身是极优选的,特别是因为其表现出的对静脉血栓形成及类似疾病方面的安全性。

[0014] 根据本发明的一个实施例,提供了一种用于女性避孕治疗的透皮系统,该系统包含载体制剂,该载体制剂包括孕激素 NES 和雌二醇,孕激素 NES 的量足以为女性提供至少约

300  $\mu$ g 的 NES 的每日剂量的吸收,优选地,NES 吸收量从约 300  $\mu$ g 至约 450  $\mu$ g,同时雌二醇的量足以女性提供至少约 100  $\mu$ g 雌二醇的每日剂量的吸收,优选地雌二醇的吸收量从约 100  $\mu$ g 至约 150  $\mu$ g。已发现在透皮系统情况下,载体制剂包括至少 3mg 的 NES,优选地 NES 量从约 3mg 至约 4.5mg,和至少 1mg 的雌二醇,优选地,雌二醇的量从约 1mg 至约 1.5mg,包含该载体制剂的这种系统可为病人提供这些吸收量的孕激素和雌二醇,从而这种透皮系统能有效地阻止女性排卵、防止卵泡发育与破裂,同时使不规则出血最小化。在优选的实施例中,载体包括凝胶,特别是一种水醇凝胶,并包括至少一种用于系统中活性剂的渗透促进剂。

[0015] 根据本发明,在凝胶制剂内的 NES 有效地透皮给药,通过皮肤其被快速地吸收,致使其吸收量足以阻止排卵,并获得本发明的其他重要成效,而没有在先技术中的许多的潜在副作用。

[0016] 可利用的荷尔蒙方法基于合成的避孕类固醇,通常包括乙炔雌二醇(EE),乙炔雌二醇是一种强效的合成雌激素。这些组合物,无论是口服给药或是通过透皮路径,引起在肝脏蛋白质,如低与高密度脂蛋白(low and high-density lipoproteins)和凝血因子(clotting factors),的合成方面与刺激反应相关的代谢变化。凝血因子的变化被建议为一种可能与口服避孕使用者静脉血栓栓塞(venous thromboembolism)(VTE)的风险相联系的机制(4,5)。与新的孕激素一起使用,无论是与比第二代孕激素(如左炔诺孕酮(levonorgestrel))雄激素更少的第三代孕激素(如炔诺酮(norgestimate)或依托孕烯(etonogestrel)),或是与更近期的没有一点雄激素的孕激素(如屈螺酮(drospirenone)、曲美孕酮(trimegestone)或 NES)一起(6),乙炔雌二醇对肝脏的冲击是非“对抗的”,与含有较多雄激素的孕激素一起使用时一样。因此,当应用第三代口服避孕药时,发现有较高水平的性荷尔蒙结合球蛋白(sex hormone-binding globulin)(SHBG)和高密度脂蛋白(high-density lipoprotein)(HDL),但是就考虑到 HDL 变化而言,这被认为是一个有利的方面。然而,雌激素依赖性的凝血因子也可能发生变化,且与第二代口服避孕药相比,应用这些组合物,一些凝血因子的变化是较高的。尽管目前还没有认定是真正的 VTE 风险替代标记(surrogate marker),在第三代口服避孕药的使用者与第二代口服避孕药的使用者之间的 VTE 发病率差异的发现,意味着在调节止血(hemostasis)方面,EE 具有较高且不受控的冲击。

[0017] 在针对与生理上的荷尔蒙孕酮(progesterone)和雌二醇接近的类固醇而进行的研究中,显示出与口服雌二醇相比,透皮雌二醇使用者中的 VTE 风险性更低(3)。透皮雌二醇是一种比 EE 效力小的雌激素,且其对肝脏蛋白质和凝血因子的冲击是几乎为零。

[0018] 因此,在透皮制剂中极有效的孕激素如具有中性新陈代谢(neutral metabolic profile)的 NES 和雌二醇,而不是乙炔雌二醇,一起使用,是极具吸引力的,因为(1)其提高这些避孕药的安全性;(2)其递送与生理上的荷尔蒙  $17\beta$ -雌二醇和孕酮接近的避孕荷尔蒙。

[0019] 本发明的基本概念是组合物的避孕效果只依靠孕激素,且作为反加疗法(add-back therapy)而使用小剂量雌二醇。NES 是非常有效的抑制排卵的药物,且被证实当应用的剂量致使 NES 血清水平为 250pmol/L 时,能在超过 95% 的受试者体内阻止排卵。具有这种剂量,卵泡发育受到抑制,但并不完全,所以将只需少量的 E2 作为反加疗法,用以防

止出现雌激素过少的迹象,并控制出血模式。

[0020] 为评价 NES/E2 透皮凝胶的递送效果,以三种不同的剂量进行递送:高(4.5mg NES/1.5mg E2),中等(3.0mg NES/1.0mg E2),低(1.5mg NES/0.5mg E2),第二阶段、剂量测定、交叉研究的最初发现显示出,尽管这三种剂量药物都可抑制排卵,但只有当使用的剂量为至少 3.0mg 的 NES 和至少 1.0mg 的 E2 时,不仅能充分抑制排卵,而且能在高比例的受试者体内防止卵泡生长。内源性 E2 的水平较低,因此,作为“反加”疗法加入 1mg 剂量的外源性 E2 是足够的。事实上,这种特定的剂量水平是特别有用的,因为这种稳定的 E2 水平达到了育龄期女性的卵泡早期阶段的目标范围。然而中等和高剂量的凝胶制剂都能抑制多数卵泡的生长使其不超过 10mm 至 15mm,10mm 至 15mm 为卵泡发育早期阶段中发现的卵泡的大小,1mg 外源性剂量的 E2 的加入使血清水平达到卵泡中期阶段范围(约 130pg/ml),而高剂量使雌激素水平升至更高(约 180pg/ml)。另外,在应用高剂量 E2 时,血清水平的变化较大,而中等剂量则具有稳定的递送速率。这种稳定的类固醇的递送与相同雌激素的口服给药中通常会发现的波峰和波谷形成了对比。

[0021] 根据本发明的优选实施例,这种 NES 和 E2 特别有益的剂量是以水醇凝胶的形式透皮应用的,优选地与至少一种渗透促进剂一起应用,最特别地是与渗透促进剂的特定组合一起应用。这种系统提供了应用方便及表面上看不见的优点,这预期会对女性具有相当大的吸引力。进一步地,本发明包括从同一凝胶制剂中同时递送超过一种活性剂。在这种情况下,自然产生的雌激素雌二醇(E2),与 NES 一起应用。NES 和 E2 的这种组合与女性生理上的荷尔蒙接近,由于不是口服给药,将比大多数包含乙炔雌二醇(EE)的荷尔蒙避孕更安全,乙炔雌二醇(EE)是广泛使用的强效的合成形式的雌激素。同时,E2 将防止雌激素缺乏(hypoestrogenic)症状。具有本发明的适当剂量,因此 E2 还可使不规则出血最小化,当女性只应用孕激素避孕时,有些时候会发生不规则出血,这是不满意/不连续使用的主要原因。

#### [0022] 附图简要说明

参照下文详细说明可能会更全面地理解本发明的本质和细节,详细说明参照附图如下:

图 1 是不同剂量水平的 NES 使用 21 天的用药反应的图示;

图 2 是在治疗周期的最后一天(第 21 天)的不同时间点时测量不同剂量水平的 NES 的血清水平的图示;

图 3 是使用 21 天不同剂量水平的雌二醇的图示;

图 4 是在治疗周期的第 21 天的不同时间点时测量不同剂量水平的雌二醇的血清水平的图示;

图 5 是在不同剂量水平时排卵周期百分比的图示;

图 6 是适应的受试者中不同剂量水平时排卵周期百分比的图示;

图 7 是在不同剂量水平时卵泡发育的图示。

#### [0023] 发明详述

本发明避孕制剂的第一个主要成分是孕激素 NES。NES 自身是一种 19-去孕酮衍生物,其具有强效避孕和抗排卵作用,且在治疗级别应用时,不携带雄激素或雌激素或糖皮质激素的作用。NES 是 16-亚甲基-17 $\alpha$ -醋酸基-19-去甲孕甾-4-烯-3,20-二酮,当在肠胃

外用药时,是一种已知的强效孕激素。然而,当口服给药时 NES 不起作用。

[0024] 本发明组合物的另一个关键成分为雌二醇。雌二醇(或  $17\beta$ -雌二醇)本身是一种雌性荷尔蒙,代表了人体内最主要的雌激素。其可用于更年期症状的治疗或作为雌激素缺乏的替代。

[0025] 根据本发明,术语“透皮”的使用指的是,通过皮肤应用活性剂或其他药物组合物的应用方式,包括通过凝胶、乳膏、洗剂、喷雾、贴片等等的方式。然而,在每种情况下,透皮组合物本身必须包括足量的 NES 以向使用者提供吸收量至少为约  $300\mu\text{g}$  的 NES 的每日剂量,及足量的雌二醇以向使用者提供吸收量至少为约  $100\mu\text{g}$  的雌二醇的每日剂量,尤其是在每种情况下,关于 NES 量与雌二醇量的吸收水平的比例应为约 3:1。尽管本说明书强调了用于本发明透皮系统中的凝胶制剂的特定应用,对于本领域普通技术人员来说,事实上本发明制剂还可包括以喷雾、软膏、气雾剂、栓剂、阴道剂型的形式,及贴片、颊内和舌下药片的形式、或用于通过皮肤或粘膜表面吸收的其他被动或主动的透皮装置。在所有这些情况的每个中,如本文已示出的,本申请所需的 NES 和雌二醇的比例和量能足以使每日剂量产生的吸收量为,至少约  $300\mu\text{g}$  的孕激素和至少约  $100\mu\text{g}$  的雌二醇,这是与本发明相关的关键因素。因此,普通技术人员利用常规系统能生产出具有本发明特定活性成分的相对应的喷雾、软膏、气雾剂等等。本发明也可应用于透粘膜系统,其中载体组合物包含 NES 和雌二醇成分,应用至粘膜(或者为阴道粘膜或者为口腔粘膜)上,在这种情况下,为获得所需的血浆水平,即至少约  $250\text{pmol/L}$  的 NES 和至少约  $300\text{pmol/L}$  ( $100\text{p/ml}$ ) 的雌二醇,在适当的载体中会需要不同的这些成分的量。因此可意识到,用于透粘膜系统时,乙醇基的载体对于粘膜来说不具备好的耐受性。而且,因为粘膜表现出较高的吸收性将只需很少量的这些荷尔蒙。因此,为达到必需的吸收量,将只需约  $200\mu\text{g}$  至  $300\mu\text{g}$  的 NES,约  $80\mu\text{g}$  至  $100\mu\text{g}$  的雌二醇。为提供本发明所需吸收量和血浆水平,由一位本领域普通技术人员即可确定这些量。

[0026] 在本文中应用的术语“DDU”指的是“每日剂量单位”,其中每日剂量单位包含在透皮制剂中。

[0027] 在本文中应用的术语“避孕药剂”指的是给药以防止怀孕或降低怀孕可能性的药物。

[0028] 本发明透皮系统用于提供避孕药剂,特定地包含优选地以凝胶的形式的载体制剂,载体制剂包括至少  $3\text{mg}$  的 NES 和至少  $1\text{mg}$  的雌二醇。已发现用这种方式,此透皮系统可发挥抑制排卵的功效,而且抑制全部卵泡,同样地当以透皮方式应用时,内含的雌二醇提供了“加回”雌激素疗效,其完全匹配未处理生育期女性正常的中期卵泡水平的雌二醇,并具有稳定的递送速度。因此,这种透皮系统既可抑制排卵又可在理想的中期卵泡阶段范围替代内源性水平的雌激素。

[0029] 在本发明的 DDU 水平,应用至少  $3\text{mg}$  的 NES,优选地为  $3\text{mg}$  至  $4.5\text{mg}$  的 NES,以透皮方式进行,吸收率为大约 10%,结果是每天约  $300\mu\text{g}$  至  $450\mu\text{g}$  的 NES 被吸收,同时应用至少约  $1\text{mg}$  的雌二醇,优选地为  $1\text{mg}$  至  $1.5\text{mg}$  的雌二醇,在相同吸收率时,结果是每天约  $100\mu\text{g}$  至  $150\mu\text{g}$  的雌二醇被吸收。

[0030] 具有 NES 和雌二醇组合的这种组合物的透皮应用,如上文所述,优选地以凝胶的形式应用。特别地,这些凝胶可为清澈的、水可洗去的、触感凉爽的、快干的、可涂开的、和

/ 或非油腻的制剂。特别地,凝胶的成分主要包括多元醇、C<sub>2</sub> 至 C<sub>4</sub> 烷醇、和至少一种渗透促进剂。多元醇优选为丙二醇、二丙二醇、或其混合物。多元醇优选的存在量为占赋形剂(vehicle)总量的 1% 至 30% 的重量百分比,更优选地为 10% 至 20% 的重量百分比。C<sub>2</sub> 至 C<sub>4</sub> 烷醇优选为 C<sub>2</sub> 至 C<sub>4</sub> 醇,如乙醇、异丙醇、正丙醇、或其混合物,且优选地存在量为 5% 至 85% 的重量百分比,更优选为约 30% 至 60% 的重量百分比。渗透促进剂包括二甘醇的单烷基醚(monoalkyl ether of diethylene glycol),目的是促进活性剂通过皮肤或粘膜表面的渗透。这种成分优选地存在量占组合物总重的约 1% 至 15% 的重量百分比,更优选的重量百分比在 2.5% 至 7.5% 之间。

[0031] 本发明制剂还可包括进一步的渗透促进剂,如一些文献中阐述的,例如在 1997 年 11 月在《医药技术》(Pharmaceutical Technology)中出版的,奥斯本和亨克(Osborne and Henke)在“技术文献中引用的皮肤渗透促进剂(Skin Permeation Enhancers Cited in the Technical Literature)”,其公开的内容通过参考而纳入本文。特别地,本发明制剂进一步包括脂肪醇,目的是促进更多地活性剂通过皮肤或粘膜表面渗透。这种成分优选地存在量为占组合物总量的 0.1% 至 5% 的重量百分比,更优选的为约 0.5% 至约 2.0% 的重量百分比。最优选地,脂肪醇为肉豆蔻醇(myristyl alcohol)和 1-十四醇(1-tetradecanol)。

[0032] 制剂进一步包括增稠剂或胶凝剂,存在量足以改变制剂的粘度。胶凝剂可从下面的群组中选择:卡波姆(carbomer)、carboxyethylene 或聚丙烯酸(polyacrylic acid),如聚羧乙烯(Carbopol) 980 或 940NF、981 或 941NF、5984 或 934NF、ETD2020、2050、934P NF、971P NF、974P NF、Noveon AA-1 USP;纤维素衍生物,如乙基纤维素(ethylcellulose)、羟丙基甲基纤维素(hydroxypropylmethylcellulose) (HPMC)、乙基羟乙基纤维素(ethylhydroxyethylcellulose) (EHEC)、羧甲基纤维素(carboxymethylcellulose) (CMC)、羟丙基纤维素(hydroxypropylcellulose) (HPC) (羟丙纤维素不同级别(Klucel different grades))、羟乙基纤维素(hydroxyethylcellulose) (HEC) (纤维素羟乙基醚级别(Natrosol grades))、HPMCP55、甲基纤维素级别(Methocel grades);天然树胶,如阿拉伯胶(arabic)、黄原胶(xanthan)、瓜尔豆胶(guar gums)、藻酸盐(alginates);聚乙烯吡咯烷酮衍生物(polyvinylpyrrolidone derivatives),如科利当级别(Kollidon grades);聚氧乙烯聚氧丙烯共聚物(polyoxyethylene polyoxypropylene copolymers),Lutrol F 级别 68, 127 (Lutrol F grades 68, 127)。其他胶剂包括壳聚糖(chitosan)、聚乙烯醇(polyvinyl alcohols)、果胶(pectins)、硅酸镁铝级别(veegum grades)。叔胺(tertiary amine),如三羟乙基胺(triethanolamine)或三乙醇胺(trolamine),可被包括用以增稠及中和系统。

[0033] 丙烯酸的聚合物或共聚物,如卡波姆,用作形成凝胶,促进亲脂的活性剂和渗透促进剂的释放。优选地,胶凝剂为 Lutrol F 级和聚羧乙烯(Carbopol) 级。胶凝剂存在量为占制剂总量的从约 0.2% 至约 30.0% 的重量百分比,根据聚合体的类型而定。例如,对于聚丙烯酸来说,胶凝剂优选地存在量为约 0.5% 至 2% 之间,对于纤维素来说为约 1% 至 5%。

[0034] 制剂中胶凝剂的量和类型可选择为,能提供便于应用至皮肤所需的产品稠度和/或粘度。

[0035] 制剂可进一步包括防腐剂,例如但不限于,苯扎氯胺(benzalkonium chloride)及其衍生物、安息香酸(benzoic acid)、苯甲醇(benzyl alcohol)及其衍生物、溴硝丙二



醇(bronopol)、对羟基苯甲酸酯(parabens)、溴棕三甲铵(centrimide)、双氯苯双胍乙烷(chlorhexidine)、甲酚(cresol)及其衍生物、咪脲(imidurea)、苯酚(phenol)、苯氧乙醇(phenoxyethanol)、苯乙醇(phenylethyl alcohol)、苯汞盐(phenylmercuric salts)、硫柳汞(thimerosal)、山梨酸(sorbic acid)及其衍生物。根据化合物的类型,防腐剂存在量为从约 0.01% 至约 10.0% 的重量百分比。

[0036] 制剂可选择性地包括抗氧化剂,例如但不限于,生育酚(tocopherol)及其衍生物、抗坏血酸(ascorbic acid)及其衍生物、叔丁对甲氧酚(butylated hydroxyanisole)、二叔丁对甲酚(butylated hydroxytoluene)、反丁烯二酸(fumaric acid)、苹果酸(malic acid)、丙基没食子酸(propyl gallate)、偏亚硫酸盐(metabisulfates)及其衍生物。根据化合物的类型,抗氧化剂存在量为占制剂总量的从约 0.001% 至约 5.0% 的重量百分比。

[0037] 制剂进一步可包括缓冲剂,如碳酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂、醋酸盐缓冲剂、盐酸(hydrochloric acid)、乳酸(lactic acid)、酒石酸(tartric acid)、二乙胺(diethylamine)、三乙胺(triethylamine)、二异丙胺(diisopropylamine)、乙基胺(aminomethylamine)。然而也可包括本领域已知的其他缓冲剂。缓冲剂可取代制剂中的高达 100% 的含水量。

[0038] 制剂可进一步包括湿润剂,例如但不限于,甘油(glycerin)、丙烯(propylene)、乙二醇(glycol)、山梨醇(sorbitol)、醋酸甘油(triacetin)。根据化合物的类型,湿润剂存在量为占制剂总量的从约 1% 至 10.0% 的重量百分比。

[0039] 制剂可进一步包括隐蔽剂(sequestering agent)如依地酸(edetic acid)。根据化合物的类型,隐蔽剂存在量为占制剂总量的从约 0.001% 至约 5.0% 的重量百分比。

[0040] 制剂可进一步包括阴离子的、非离子的或阳离子的表面活性剂。根据化合物的类型,表面活性剂存在量为占制剂总量的从约 0.1% 至约 30.0% 的重量百分比。

[0041] 可选择地,制剂可包括 PH 值调节剂,通常为中和剂,其可选择地具有交联功能。通过举例的方式示出但并不受其限制,PH 值调节剂可包括三元胺(ternary amine),如三乙醇胺(triethanolamine)、氨基丁三醇(tromethamine)、四羟丙基乙二胺(tetrahydroxypropylethylenediamine)、氢氧化钠溶液。制剂中 PH 值调节剂存在量为约 0.05% 至约 2.0% 的重量百分比。

[0042] 可选择地,制剂可包括保湿霜和 / 或润滑剂,以使皮肤柔化和平滑,或持有和保留水分。通过举例的方式示出但并不受其限制,保湿霜和润滑剂可包括胆固醇、卵磷脂、轻质矿物油、凡士林(petrolatum)和尿素。

[0043] 本发明凝胶制剂的总体性质包括一些文献中阐述的,例如,专利号为 US7470433 的美国专利,其公开的内容通过参考而纳入本文。

[0044] 然而如上文所述,本文所描述的用于透皮递送两种类固醇 NES 和 E2 的制剂,可能有其他适用剂型。这种透皮递送可通过透皮贴片的方式、或透皮喷雾的方式、或定剂量透皮系统(MTDS)实施。已证明使用后者,可通过在皮肤上喷洒两次而达到 250pmol/L 的 NES 水平(13)。在 NES 的该实现剂量中加入适当剂量的 E2,会是为了避孕目的的另一方式的透皮递送,在安全性方面具有上述的附加利益。在约 20 至 30 平方厘米的体表面上,既递送 NES 又递送 E2 的透皮基体(matrix)贴片,每天递送 300μg 的 NES 和 100μg 的 E2 (特别地, NES 和 E2 以约为 3:1 的比例递送)也可达到这种目的,根据所选择基体(matrix)的设计,

可具有超过 7 天连续递送的另一种可能性。

[0045] 根据另外的一个发现,使用凝胶制剂以及 MDTS 制剂,在高达 72 小时后,仍可发现可检测的 NES 水平,这比使用任何其他的类固醇给药途径中所观察到的半衰期要长。这种发现可通过类固醇保留在角质层(皮肤最外层)来解释,角质层形成存储器,从其中释放孕激素。透皮喷雾和 MDTS 的另外的细节是本领域公知技术,如在本文所论述的文章内,其也通过参考而纳入本文。

[0046] 优选地,本发明的透皮避孕药剂或连续不断地应用,即病人每天应用,或持续一段时间,即每个月的三周内每天应用,随后的一周内不用药物。另一种方案为 24 天应用凝胶,随后的 4 天不用凝胶。因此,这些制剂附加地提供生理水平时的雌激素水平的替代。

[0047] 本发明透皮组合物的应用包括一种用于避孕治疗的方法,以本文所阐述的方式通过每天应用上述 DDU 给药。因此以上述方式应用的本发明的透皮或非口服制剂,优选地以凝胶的形式或类似物。

[0048] 示例

本发明最初通过一定数量的女性接受三种不同剂量(高、中等、低,如上文所述)的 NES 和 E2 的透皮组合物进行例证,透皮组合物为以凝胶的形式,每人应用一个周期后,在下次剂量检测前用一个洗净周期隔开,以恢复排卵。这三种试验剂量实现的 NES 的平均水平,显示出如图 1 中所能看到的用药反应。最低剂量可以使受试者达到抑制排卵所需的平均血清水平为 250pmol/L,应用中等和高剂量的凝胶组合物能获得较高的剂量。此外,在 24 小时的时间段后,这三种剂量实现的 NES 血清水平可在图 2 看到。再一次指出,最低剂量可以实现 250pmol/L 的平均血清水平。

[0049] 测量出的雌二醇水平,反应出通过卵巢分泌的内源性 E2 加上由凝胶本身给药而产生的外源性 E2 的剂量。如图 3 所示,最低剂量的凝胶每天递送 0.5mg 的 E2,显示出在一些点上具有比中等剂量更高的水平,中等剂量每天递送 1mg 的 E2。这反映出剩余内源性 E2 的产生,因为当应用较低剂量的 NES 时,卵泡生长没有完全被抑制。另外,这三种剂量的雌二醇的血清水平,是在 24 小时的时间段后,或在应用的最后一天(第 21 天)获得的,如图 4 所示。

[0050] 三种剂量中每个的就卵泡破裂(follicle rupture)而言的卵子周期的百分比显示在图 5 中。此外,如图 6 所示,这三种不同剂量的试验在受检的女性中实现了完全抑制排卵,如通过测量 NES 血清水平所估计。

[0051] 如图 7 所示,有发现指出,最低剂量不能充分地阻止卵泡生长,仍有 40% 的卵泡是大的,可为 16mm 及更大,在错过每日剂量的情况下,这会引起排卵。因此,尽管可达到 250pmol/L 的 NES 血清水平,并实现排卵抑制,这种水平仍然是不足以完全防止卵泡生长的。

[0052] 然而,中等剂量时只有 13% 的那种大卵泡,在抑制卵泡生长方面显示出更好的控制。而高剂量能实现卵泡生长最高抑制,与中等剂量的 NES/E2 为 3mg/1mg 的每日凝胶应用相比,高剂量的 E2 的血清水平过高,显示较大的个体差异。

[0053] 事实上,应用中等剂量递送 3mg 的 NES 和 1mg 的 E2 时,E2 的平均血清水平大约为 385pmol/L (~130pg/ml),为未处理的生育期女性的正常周期中的中等卵泡阶段可发现的水平,足以防止雌激素缺乏症(hypoestrogenic symptoms)和不利影响,如在 E2 水平低时可

能发生的骨质疏松。(低于 30pg/ml)。同时,应用中等剂量时发现的 E2 水平曲线显示出非常稳定的 E2 水平,只有最小的变化。

[0054] 上述所有这些说明了,在用于女性避孕治疗的本发明透皮系统的组合物中,这些量的 NES 和雌二醇的特定使用的重要性的意义。已发现,只有应用所述的活性剂的这些特定水平时,才可实现本发明所有所要的结果,不仅包括 100% 防止排卵,还在安全性方面,具有好的出血控制,有效地抑制卵泡生长至一种在早期卵泡阶段通常可见的大小,及适当的雌激素荷尔蒙水平以替代内源性分泌。

[0055] 尽管本文参照特定实施例描述了本发明,可以理解的是这些实施例仅为说明本发明原理和应用的示例。因而可以理解的是在不偏离所附权利要求书限定的本发明的精神和范围时,可对示例性的实施例进行各种改变而设计出其它方案。

#### 工业应用性

本发明提供一种用于女性避孕治疗的药物制剂。因此,本发明的特定组合和药物量能提供一种透皮产品,优选地以凝胶的形式,可很容易且有利地在女性的皮肤上应用,以获得极其有利的避孕效果。

#### [0056] 参考文献

1. Kumar N, Koide SS, Tsong Y, Sundaram K. Nestorone: a progestin with a unique pharmacological profile. *Steroids* 2000;65(10-11):629-36

2. Sitruk-Ware R, Small M, Kumar, N, Tsong YY, Sundaram K, Jackanicz T. Nestorone® Clinical applications for contraception and HRT. *Steroids* 2003, 68: 907-913.

3. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362 (9382):428-432

4. Kluft C, Endrikat J, Mulder SM, Gerlinger C, Heithecker R. A prospective study on the effects on hemostasis of two oral contraceptives containing drospirenone in combination with either 30 or 20 microg Ethinyl estradiol and a reference containing desogestrel and 30 microg ethinyl estradiol. *Contraception*. 2006 Apr;73(4):336-43.

5. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, Virkamaki A, Hovatta O, Hamsten A, Taskinen MR, Yki-Jarvinen H. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost*. 2001 Apr;85(4):619-25.

6. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum.Reprod.* Update. 2006;12(2):169-78

7. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Effect of second and third generation oral contraceptives on lipid metabolism in the absence or presence of the factor V Leiden mutation. *J Intern Med* 2001; 250:441-8

8. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives

and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323:131-4

9. EMEA Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Combined oral contraceptives and venous thromboembolism. 1-7. 9-28-2001. London, UK, EMEA. CPMP Public Assessment Report

10. The effects of seven monophasic oral contraceptive regimens on hemostatic variables: conclusions from a large randomized multicenter study. *Contraception* 2003; 67:173-85

11. Rad M, Kluft C, Menard J, Burggraaf J, de Kam ML, Meijer P et al. Comparative effects of a contraceptive vaginal ring delivering a nonandrogenic progestin and continuous ethinyl estradiol and a combined oral contraceptive containing levonorgestrel on hemostasis variables. *Am J Obstet Gynecol* 2006

12. De Lignieres B, Basdevant A, Thomas G, Thalabard JC, Mercier-Bodard C, Conard J et al. Biological effects of estradiol-17 beta in postmenopausal women: oral versus percutaneous administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:536-41.

13. Fraser IS, Weisberg E, Kumar N, Kumar S, Humberstone AJ, McCrossin L, Shaw D, Tsong YY, Sitruk-Ware R. An initial pharmacokinetic study with a Metered Dose Transdermal System for delivery of the progestogen Nestorone as a possible future contraceptive. *Contraception*. 2007 Dec;76(6):432-8.

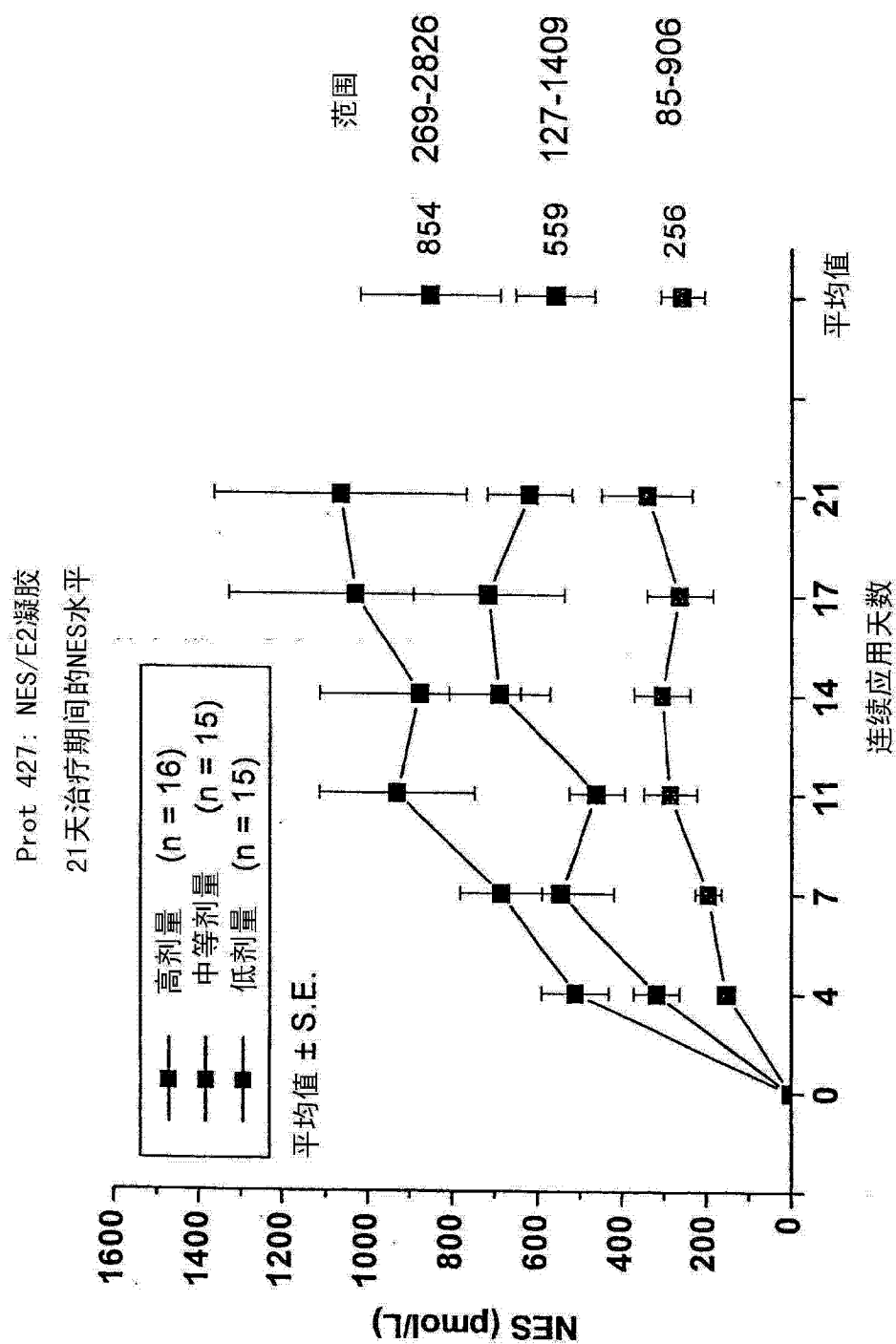


图 1

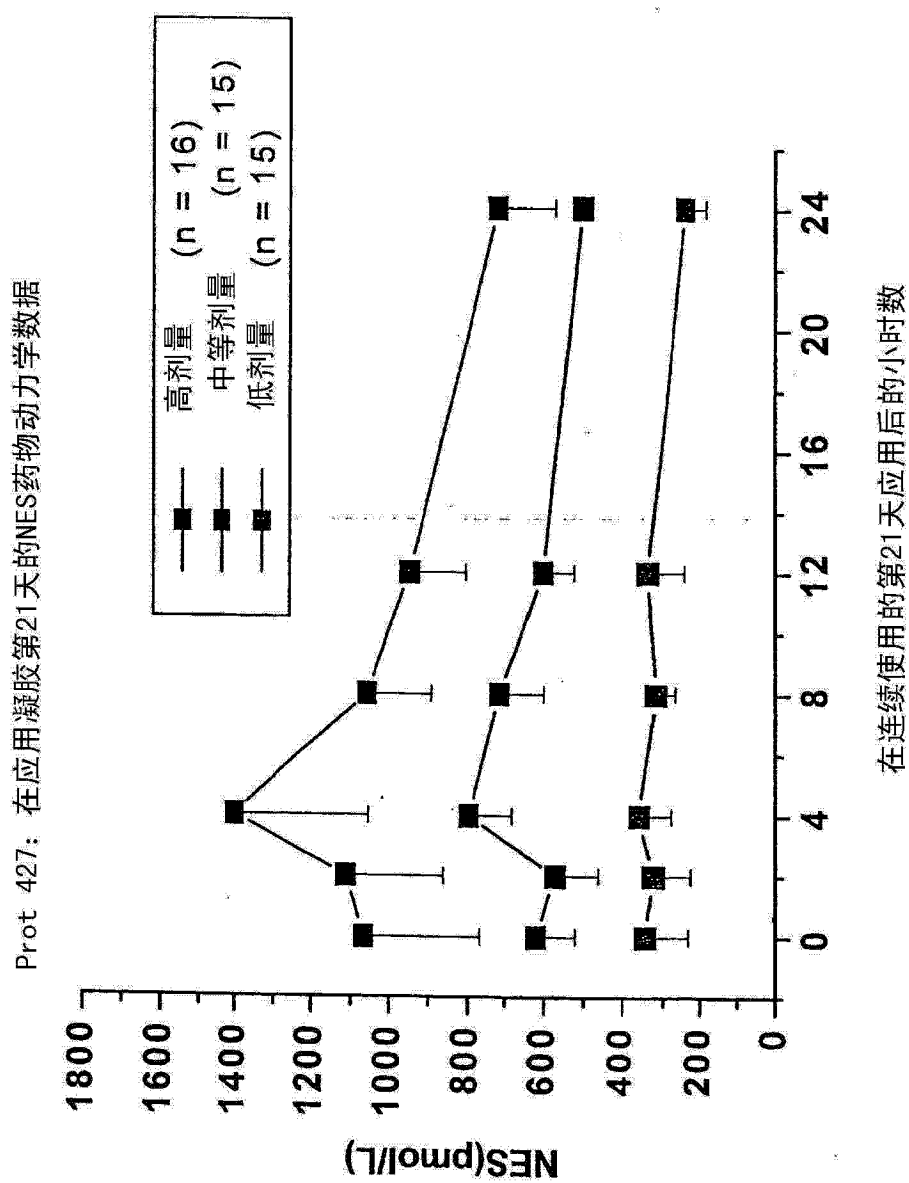


图 2

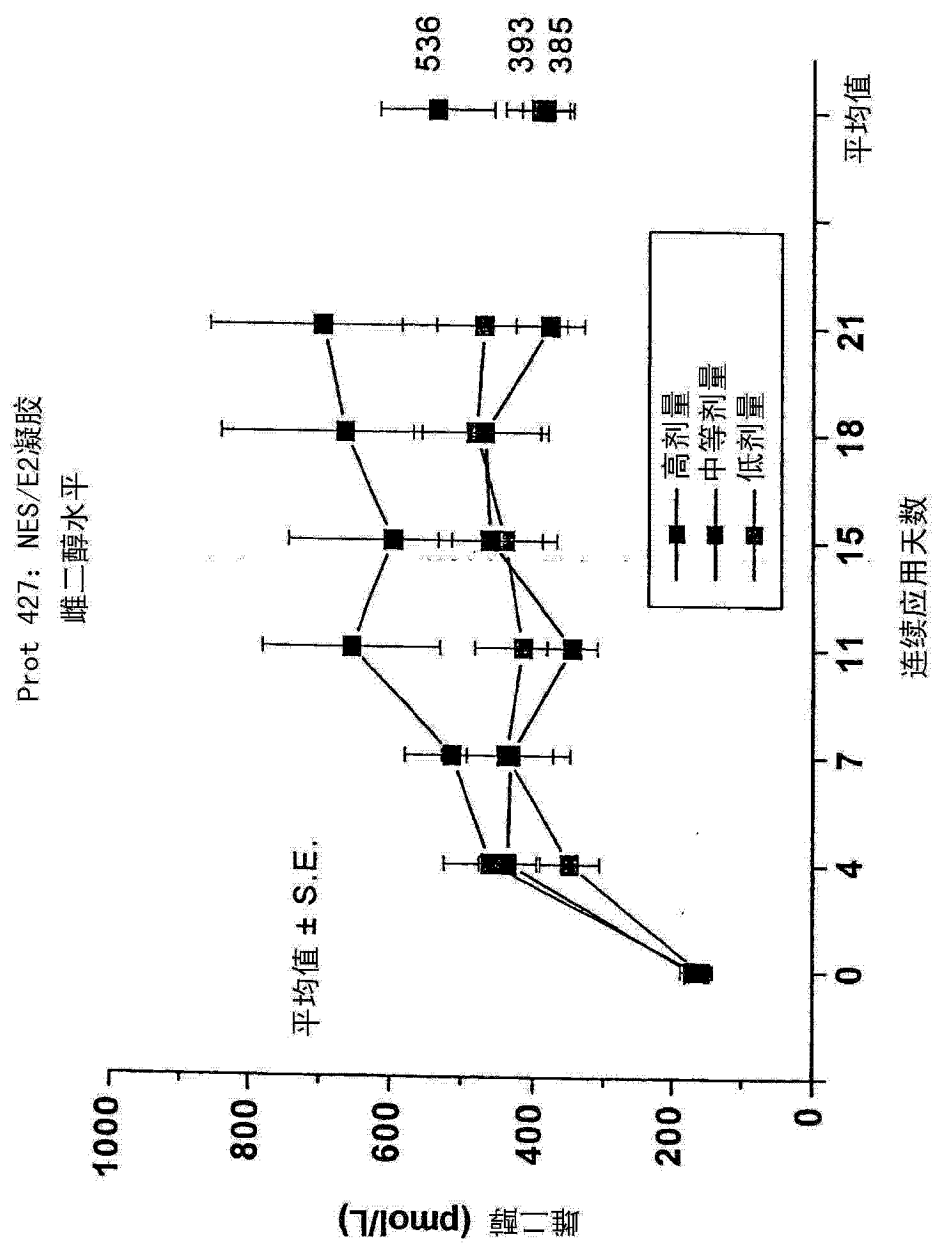


图 3

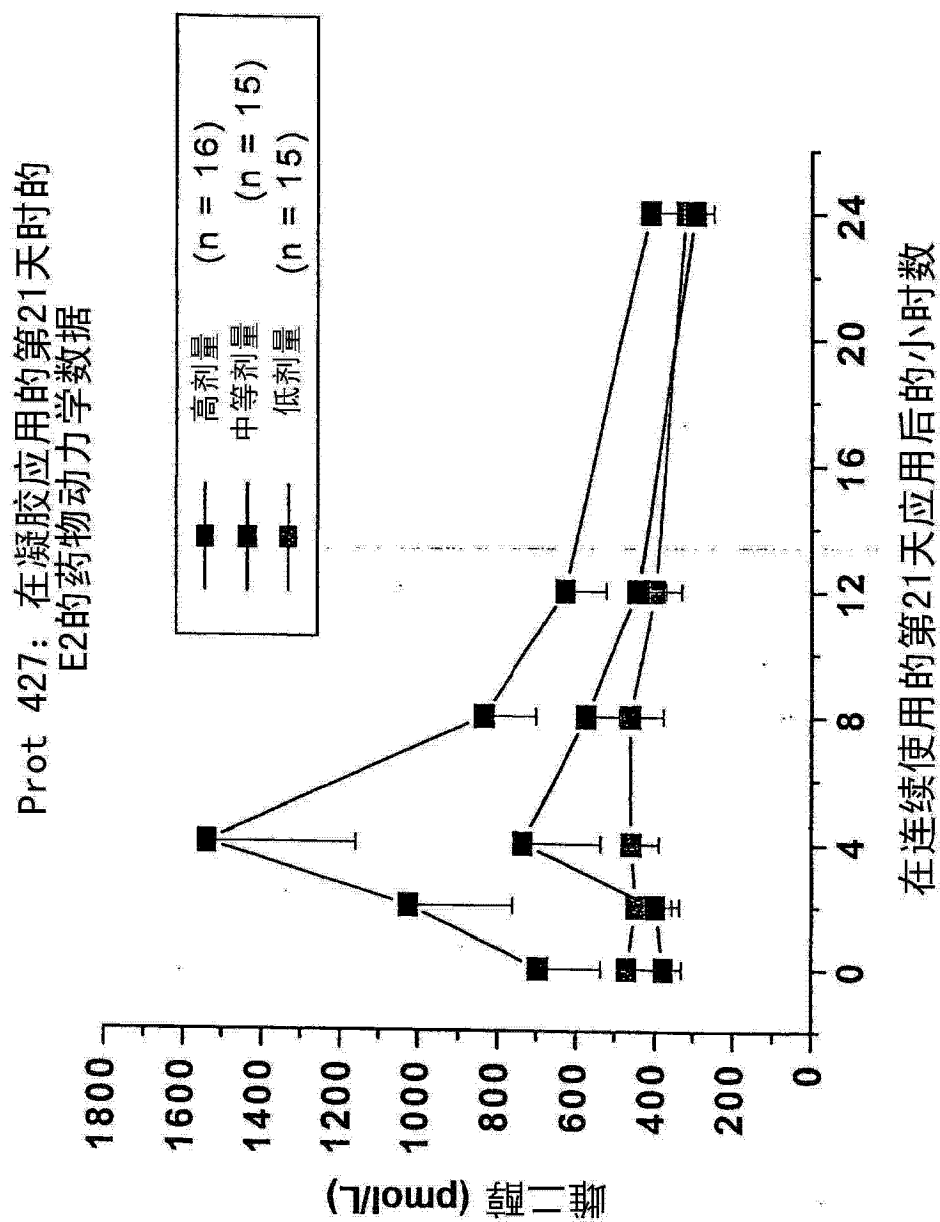


图 4



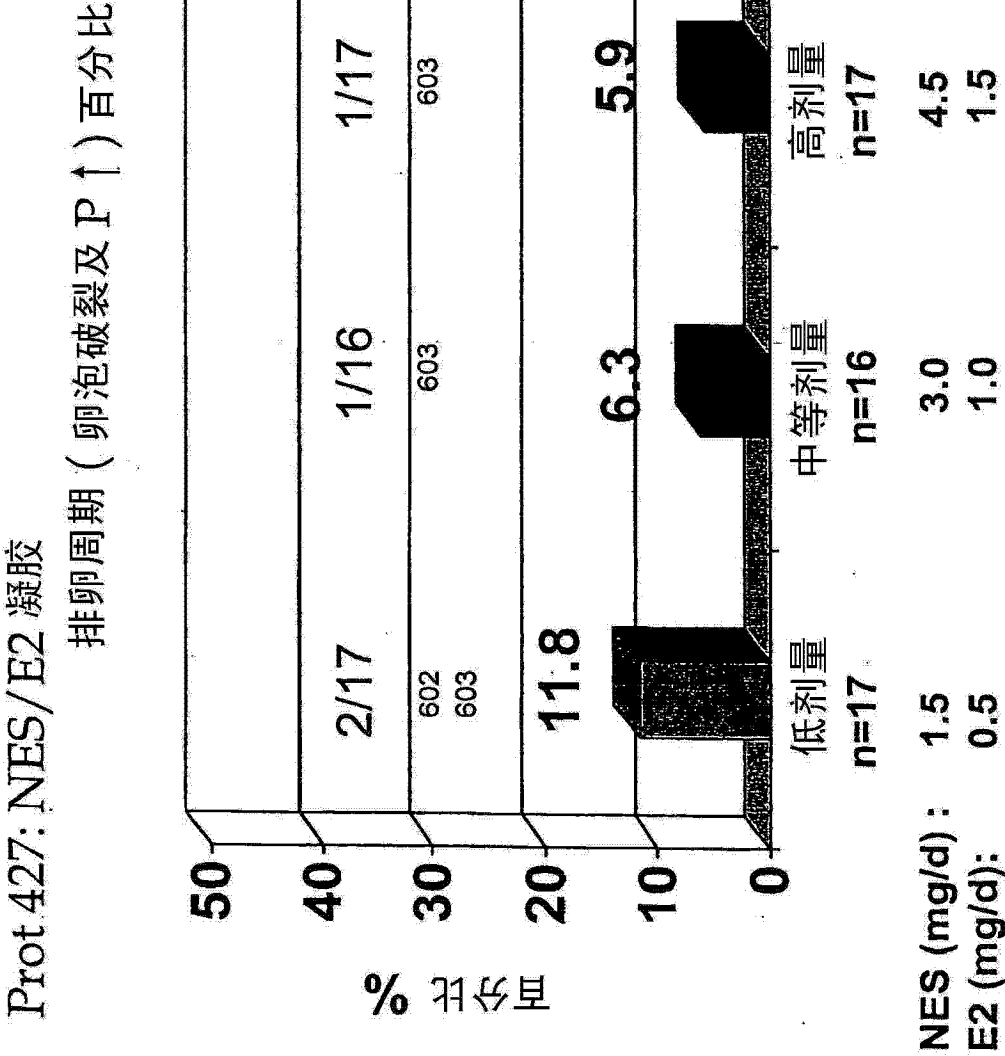


图 5

Prot 427: NES/E2 凝胶  
基于可检测的NES水平，受体女性中排卵周期（卵泡破裂及 P ↑）百分比

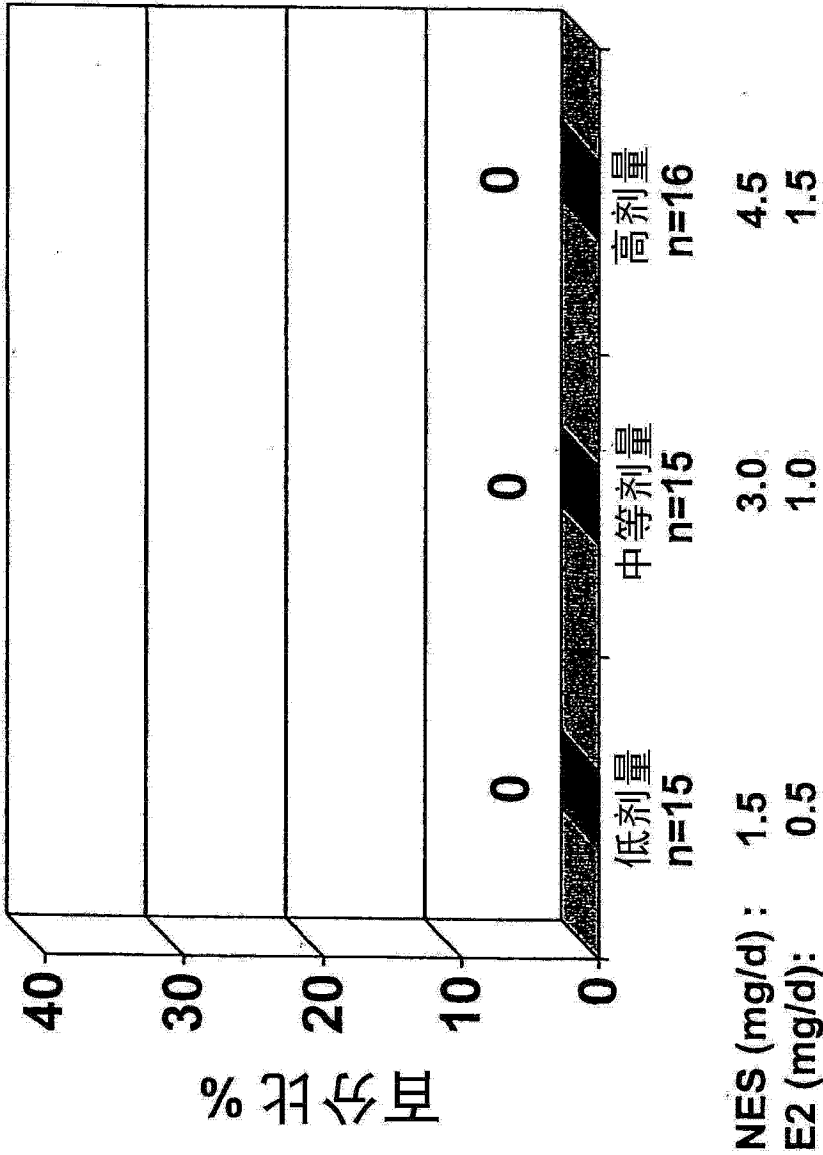


图 6

Prot 427: NES/E2 凝胶  
在连续应用凝胶21天期间的最大卵泡生长

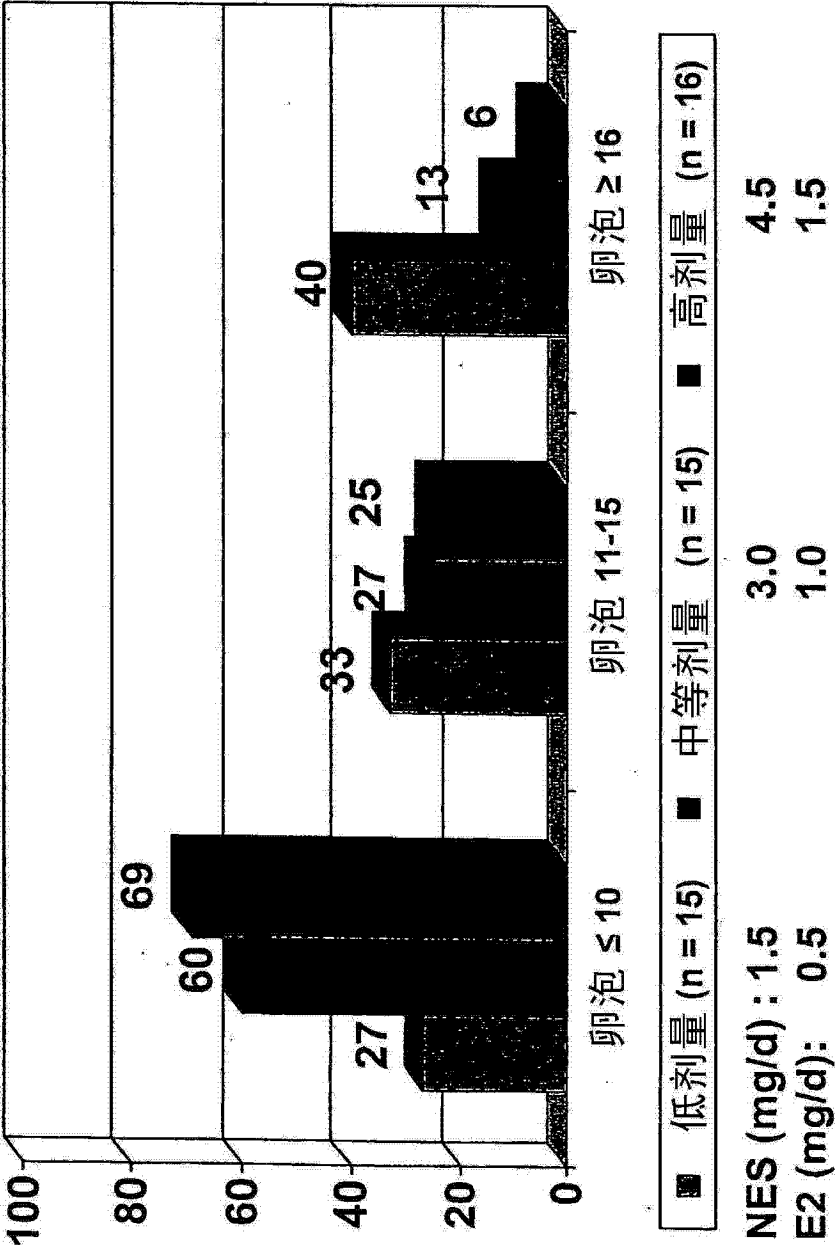


图 7

1. 一种用于女性避孕治疗的透皮系统,包括载体制剂,所述载体制剂包括孕激素和雌二醇,所述孕激素包含 16- 亚甲基 -17  $\alpha$  - 醋酸基 -19- 去甲孕甾 -4- 烯 -3, 20- 二酮,所述孕激素的量足以向所述女性提供所述孕激素的吸收量为至少约 300  $\mu$  g 的每日剂量,因此可提供平均血浆水平为至少约 500pmol/L,所述雌二醇的量足以向所述女性提供所述雌二醇的吸收量为至少约 100  $\mu$  g 的每日剂量,从而所述透皮系统有效地阻止该女性排卵,且防止卵泡生长和破裂,同时使不规则出血最小化。

2. 根据权利要求 1 所述的透皮系统,其中所述孕激素的所述量包括至少 3mg,且所述雌二醇的所述量包括至少 1mg。

3. 根据权利要求 1 所述的透皮系统,包括从 3mg 至 4.5mg 的所述孕激素和从 1mg 至 1.5mg 的所述雌二醇。

4. 根据权利要求 1 所述的透皮系统,其中所述载体包括凝胶。

5. 根据权利要求 4 所述的透皮系统,其中所述凝胶包括一种水醇制剂,所述水醇制剂包括至少一种用于所述凝胶系统中活性剂的渗透促进剂。

6. 一种女性避孕治疗的方法,包括提供以载体制剂方式的包括孕激素和雌二醇的每日剂量单位,所述孕激素包括 16- 亚甲基 -17  $\alpha$  - 醋酸基 -19- 去甲孕甾 -4- 烯 -3, 20- 二酮,所述每日剂量单位包括的所述孕激素的量足以向所述女性提供所述孕激素的吸收量为至少约 300  $\mu$  g 的每日剂量,因此可提供平均血清水平为至少约 500pmol/L,所述雌二醇的量足以向所述女性提供所述雌二醇的吸收量为至少约 100  $\mu$  g 的每日剂量。

7. 根据权利要求 6 所述的方法,包括在每日一次的基础上连续地提供所述每日剂量单位至所述女性三周的周期,随后一周没有这种每日剂量单位。

8. 根据权利要求 6 所述的方法,包括在每日的基础上连续不断地提供所述每日剂量单位至所述女性。

9. 根据权利要求 6 所述的方法,包括提供至少约 3mg 的所述孕激素和至少约 1mg 的所述雌二醇至所述女性。

10. 根据权利要求 9 所述的方法,包括提供从约 3mg 至 4.5mg 的所述孕激素和从约 1mg 至 1.5mg 的所述雌二醇至所述女性。

11. 根据权利要求 6 所述的方法,其中所述避孕治疗包括透皮避孕治疗。

12. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述每日剂量单位为以透皮凝胶的形式。