



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1913878 B

(45) 授权公告日 2010.05.26

(21) 申请号 200480041321.0

A61K 9/70(2006.01)

(22) 申请日 2004.12.10

A61K 47/44(2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 47/38(2006.01)

03078881.4 2003.12.12 EP

A61F 13/00(2006.01)

60/528,718 2003.12.12 US

A61P 15/18(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2006.08.03

US 5904931 A, 1999.05.18, 全文.

(86) PCT申请的申请数据

WO 02/45701 A, 2002.06.13, 全文.

PCT/IB2004/052752 2004.12.10

US 5858394 A, 1999.01.12, 全文.

(87) PCT申请的公布数据

US 5512292 A, 1996.04.30, 全文.

W02005/058287 EN 2005.06.30

EP 0573133 A, 1993.12.08, 全文.

(73) 专利权人 拜耳先灵医药股份有限公司

WO 0234200 A, 2002.05.02, 全文.

地址 德国柏林

DE 19906152 A, 2000.08.17, 全文.

(72) 发明人 斯特凡·布拉赫特

WO 92/07590 A, 1992.05.14, 全文.

米夏埃尔·迪特根 彼得拉·胡贝尔

审查员 田晓明

托马斯·朗古特 迪尔克·申克

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 过晓东

(51) Int. Cl.

A61K 47/32(2006.01)

A61K 31/565(2006.01)

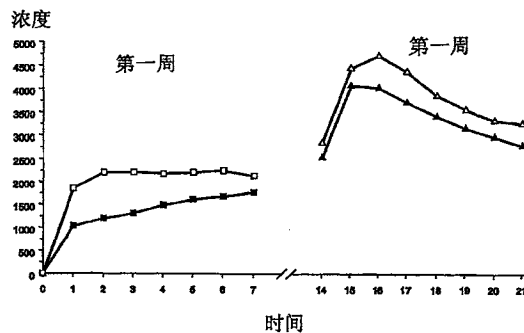
权利要求书 1 页 说明书 21 页 附图 1 页

(54) 发明名称

无需渗透促进剂的激素透皮传递

(57) 摘要

本发明涉及包含含有低含量的激素如孕二烯酮以及任选的雌激素(如炔雌醇)的含药层的贴剂。在将所述贴剂给药至女性时,无需向含药层中加入渗透促进剂即可在稳态条件下达到至少1.0ng/ml的孕二烯酮血浆水平。还在至少一周的全部时间内达到了所述激素的令人满意的血浆水平,使得所述贴剂可以每周给药该贴剂的构思用于雌性避孕。



1. 用于透皮传递的组合物,其包含含有孕二烯酮以及聚异丁烯的含药层,其中所述孕二烯酮存在的量介于所述含药层重量的 1% -2%之间,且其中所述含药层对所述孕二烯酮的溶解度不高于所述含药层重量的 3%。

2. 如权利要求 1 的组合物,其中所述含药层进一步包含选自以下组中的增黏剂:烃类树脂、松香树脂以及萜烯树脂。

3. 如权利要求 2 的组合物,其中所述增黏剂为松香酯。

4. 如前述权利要求之一的组合物,其中所述孕二烯酮完全溶于所述含药层中。

5. 如权利要求 1 的组合物,其中所述含药层包含少于 2 重量%的聚乙烯基吡咯烷酮、甲基纤维素、乙基纤维素以及羟丙基纤维素。

6. 如权利要求 1 的组合物,其中所述含药层包含少于 0.5 重量%的二甲基异山梨醇。

7. 如权利要求 1 的组合物,其中所述含药层是透明的。

8. 如权利要求 1 的组合物,其中所述含药层包含少于 2 重量%的透皮促进剂。

9. 如权利要求 1 的组合物,其进一步包含雌激素。

10. 如权利要求 9 的组合物,其中所述雌激素存在于所述含药层中的量为该含药层重量的 0.5% -10%。

11. 如权利要求 10 的组合物,其中所述雌激素存在于所述含药层中的量为该含药层重量的 0.75% -5%。

12. 如权利要求 9-11 之一的组合物,其中所述雌激素为炔雌醇。

13. 如权利要求 1-12 之一所定义的组合物在制备用于抑制雌性排卵的药物中的应用。

14. 一种透皮治疗系统,其包括:

a) 背衬层;

b) 至少一种如权利要求 1-12 之一所定义的含药层;以及

c) 任选的可除去的隔离衬垫或保护层。

15. 如权利要求 14 的透皮治疗系统,其中所述孕二烯酮存在的剂量为 1-3mg。

16. 如权利要求 15 的透皮治疗系统,其中所述孕二烯酮存在的剂量为 1.5-2.5mg。

17. 如权利要求 14-16 之一的透皮治疗系统,其进一步包含雌激素,其中所述孕二烯酮与所述雌激素的质量比在 4-0.5 的范围内。

18. 如权利要求 17 的透皮治疗系统,其中所述雌激素为炔雌醇。

19. 如权利要求 18 的透皮治疗系统,其含有 1.9mg 剂量的孕二烯酮、0.9mg 剂量的炔雌醇、97.2mg 的聚异丁烯以及增黏剂。

20. 如权利要求 18 的透皮治疗系统,其含有 1.9mg 剂量的孕二烯酮、0.6mg 剂量的炔雌醇、97.2mg 的聚异丁烯以及增黏剂。

21. 包含 1-11 个剂量单位的药盒,其中所述剂量单位包含如权利要求 1-12 之一所定义的组合物。

22. 如权利要求 14-20 之一所定义的透皮治疗系统在制备用于抑制雌性排卵的药物中的应用。

## 无需渗透促进剂的激素透皮传递

### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物组合物技术领域。本发明提供一种低剂量药物组合物,其用于透皮传递至少一种激素以在女性中获得抑制排卵有效的血浆浓度,所述激素优选为孕激素如孕二烯酮以及任选的雌激素。

### 背景技术

[0002] 透皮传递雌激素和孕激素以用于避孕是已知的构思 (Sitruk-Ware, Transdermal application of steroid hormones for contraception, J Steroid Biochem Molecul Biol, Volume 53, p 247-251)。然而,雌激素和孕激素却通常难以穿透皮肤,因此通常在透皮系统中加入具有皮肤穿透增强作用的物质。

[0003] 以下文献记载了许多孕激素和雌激素存在于粘附层且其中强调需要渗透促进剂的透皮系统:

[0004] WO 92/07590 记载含有渗透促进剂的、用于透皮传递孕二烯酮和雌激素以获得约 0.9ng/ml 孕二烯酮最大血浆水平的组合物。

[0005] WO 97/397443 涉及一种用于传递避孕有效量的雌激素和孕激素的含有 30% -60% 的渗透促进剂的透皮系统。

[0006] WO 01/37770 涉及一种用于传递避孕有效量的炔雌醇和左炔诺孕酮的含有 10% -60% 渗透促进剂的透皮系统。

[0007] US 5,512,292 旨在提供包含避孕有效量的孕二烯酮及雌激素如炔雌醇以及适宜的渗透促进剂的组合物。共同传递的雌激素的量保持在恒定且避孕有效的速率,而共同传递的孕激素的量则根据月经周期的阶段变化。

[0008] 在 US 5,376,377 中展示了在具有和不具有渗透促进剂的透皮系统之间进行的类似的研究。所述研究包括由乙烯丙烯酸乙酯构成的粘附层并以孕二烯酮和雌激素(炔雌醇)作为活性成分。该研究结果提示要获得避孕有效的量需要在粘附层中加入渗透促进剂。所获得的最高血浆浓度为约 0.8ng/ml。

[0009] 最后,WO 90/04397 也公开用于透皮传递任选地与雌激素如炔雌醇组合的孕二烯酮的组合物的实例,其中所述组合物可进一步包含渗透促进剂如 1,2-丙二醇或肉豆蔻酸异丙酯。其中提及许多不同的聚合物可用于粘附层。还具体公开了与渗透促进剂组合的极性聚合物的实例(聚丙烯酸酯和硅氧烷)。所得到的稳态条件下的血浆孕二烯酮浓度为约 250-337pg/ml。

[0010] 除渗透促进剂外,还提示向含药层中加入增溶剂等以增加溶解的药物的量或加入能抑制所述层中的药物结晶的物质。

[0011] 例如在 US 6,521,250 中公开一种包含苯乙烯-异戊二烯嵌段共聚物和氢化的树脂酸或其衍生物的混合物的粘附层,所述树脂的量为 55-92%。由于这种系统与皮肤具有适于长期施用的粘附性接触,并可防止激素的结晶,因此这种粘附层似乎适用于与雌激素与孕激素的组合的透皮传递。

[0012] US 5,904,931 涉及在含药层含有甾族化合物(如孕二烯酮)以及二甲基异山梨醇的 TTS 系统。后者提高了所述甾族化合物在含药层中的溶解度。含药层中孕二烯酮的浓度可为层重的 1-40% 不等,且含药层可由黏合剂如聚丙烯酸酯、硅氧烷、苯乙烯-丁二烯共聚物以及聚异丁烯组成。特别地,极性聚合物如聚丙烯酸酯是适宜的。

[0013] DE 19906152 涉及一种其中孕二烯酮在被加入至粘附聚合物如聚异丁烯之前被嵌入至极性聚合物如聚乙烯基吡咯烷酮、甲基纤维素、乙基纤维素、以及羟丙基纤维素中的透皮药物传递系统。因此,该透皮药物传递系统为两相系统,且由于含有在暴露于水时会导致出现乳白色斑点的极性聚合物,因此所述含药层不透明。含药层中孕二烯酮的量为含药层重量的 5.1%。

[0014] WO 02/45701 中强调,向粘附层中加入最高 25 重量%的量的松香酯足以抑制活性物质例如激素的晶体生成。所述粘附层可包括任何已知且适用于透皮系统的非毒性天然和合成聚合物,例如聚丙烯酸酯、聚硅氧烷、聚异丁烯、苯乙烯嵌段共聚物等。特别地,聚丙烯酸酯得以强调。所述 TTS 系统适用于可以相对于其在载体组合物中的浓度实质上处于或近乎或甚至高于饱和而不是实质上处于不饱和(sub-saturated)的量被加入所述粘附层中的甾族化合物(孕二烯酮)。优选地,以载体组合物总干重计,所述甾族化合物的量为约 0.1 重量%~约 6 重量%。

[0015] 遗憾的是,渗透促进剂会对皮肤产生不良影响如刺激皮肤,而这在一定程度上导致透皮系统不能被用户接受。此外,众所周知,渗透促进剂会对活性物质的稳定性产生负面影响,导致产生长期储存问题。并且,还认识到加入渗透促进剂降低了粘度,导致产生沿贴剂边缘生成黑圈的危险。

[0016] 因此,需要一种用于获得甾族激素如孕二烯酮的治疗有效的量的没有上述缺陷的透皮系统,如无需渗透促进剂的透皮系统。

[0017] 孕二烯酮是已知的具有孕酮样活性特征的口服活性合成孕激素(见 U.S. 专利 4,081,537)。其与某些雌激素结合作为避孕药。

## 发明内容

[0018] 本发明涉及适于经配制用于激素透皮传递从而无需在含激素的粘附层中加入渗透促进剂即可获得避孕有效水平的组合物。实际的激素优选地为甾族激素,例如,可任选地与雌激素联合应用的孕激素如孕二烯酮。与本领域的公知常识不同,本发明的发明人提供了包含有限量的成分的透皮系统。例如渗透促进剂(penetration enhancer 或 permeation enhancer)并非为获得高释放速率和治疗有效的血浆浓度而必需。

[0019] 本发明的发明人发现,对甾族激素(如孕二烯酮)具有一定溶解度的含药层的选择对成功获得激素在血液中的治疗有效的水平至关重要。本文实施例 2 展示了就其孕二烯酮的释放速率对两种含孕二烯酮的层所进行的比较。结果清楚地表明,要达到所需的高释放速率,极性聚合物(聚丙烯酸酯)构成的含药层需要占该层重量 3.9% 浓度的孕二烯酮。出人意料并与先前所知不同的是,以包含较低极性的聚合物如聚异丁烯的含药层中 1.9 重量%的孕二烯酮浓度,即使不应用渗透促进剂,也可达到相同的高释放速率。体内研究同样揭示,相对于聚丙烯酸酯优选含有更非极性类型的聚合物如聚异丁烯的含药层更有利于获得高血浆 AUC(实施例 4)。

[0020] 因此,本发明的发明人发现,与所预期的不同,尽管含药层中的孕二烯酮实际载药量较低,但优选地含有非极性聚合物如聚异丁烯且特征为具有对孕二烯酮的有限的、不超过 3 重量%的溶解度的含药层的应用具有高的孕二烯酮释放速率。这显然比先前已知的 TTS 在降低皮肤刺激性的危险、减少激素暴露于用户和环境方面具有优势。

[0021] 另一优点是所述含药层是单相系统且含有均匀分布于层中的药物。也就是说所述含药层是均质的。在不存在具有吸收水或保持水趋势的极性聚合物或其它极性添加剂的情况下,所述含药层是透明的。因此,本发明提供了可透过药物传递系统直观地检查皮肤的透明的组合物。透皮药物传递系统的透明性对于用户而言显然具有优势,因为非透明的系统是可见的并表明患了疾病,而这并非避孕贴剂的目的。

[0022] 因此,本发明的第一方面涉及用于透皮传递甾族激素、优选为孕激素如孕二烯酮或其衍生物(其酯)以及任选的雌激素的组合物。所述组合物包含含有所述激素以及一种或多种药理学可接受的赋形剂或载体的含药层,且所述含药层对所述激素(如孕二烯酮)的溶解度不高于所述含药层重量的 3%。

[0023] 在其特别的方面中,本发明涉及包含孕激素如孕二烯酮或其衍生物、以及占所述含药层重量约 15-99%的量的聚合物的组合物,所述聚合物选自以下组中:能够形成对孕二烯酮的溶解度不高于所述含药层重量的 3%的含药层的烃类聚合物、聚硅氧烷、聚丙烯酸酯以及其混合物。

[0024] 在其另一个特别的方面,本发明涉及包含如下含药层的组合物,所述含药层基本上由孕激素如孕二烯酮或其衍生物、占所述含药层重量约 15-99%的量的聚合物、最高占所述含药层的 85 重量%如占 1-85%的量的增黏剂如松香酯、以及任选的雌激素组成。

[0025] 在另一个特别的方面中,本发明涉及一种包含如下含药层的透皮传递组合物,所述含药层包含:

[0026] i) 孕激素,优选为孕二烯酮或其衍生物,如其酯;以及

[0027] ii) 选自以下组中的聚合物:聚异丁烯、聚丁烯、聚异戊二烯、聚苯乙烯、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段聚合物、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段聚合物以及其混合物。

[0028] 在另一个特别的方面中,本发明涉及一种用于透皮传递的透明组合物,所述组合物包含如下含药层,所述含药层包含优选为孕二烯酮或其衍生物(如其酯)的孕激素,且所述含药层对孕二烯酮的溶解度不高于所述含药层重量的 3%。

[0029] 出人意料地发现,可通过给药配制入本发明组合物中的孕二烯酮以在一段延长的时间内维持孕二烯酮的相对高的血浆浓度。所述由给药孕二烯酮以及任选的雌激素得到的孕二烯酮的血浆特征(plasma profile)以及血浆水平可有效抑制妇女排卵。

[0030] 因此,本发明的组合物可用于抑制排卵或者用于治疗子宫内膜异位、经期前综合症、更年期疾病、预防骨质疏松、调节月经周期或使月经周期稳定。

[0031] 因此,在另一方面,本发明涉及任选地与雌激素组合的如此处所述的组合物在抑制雌性排卵中的应用。当所述组合物单次给药时,得到的孕二烯酮的血浆浓度-时间曲线的特征为在稳态条件下测定的孕二烯酮的血浆水平为浓度至少为 1.0ng/ml。与此相关,本发明涉及一种抑制雌性如女性排卵的方法。所述方法包括将有效量的任选地与雌激素相组合的孕二烯酮或其衍生物局部给药至皮肤或粘膜,从而在单次给药所述孕二烯酮时,得到的孕二烯酮的血浆浓度-时间曲线的特征为在稳态条件下测定的孕二烯酮的血浆水平为

浓度至少为 1.0ng/ml。

[0032] 最后,本发明涉及一种药盒,所述药盒根据治疗期长度不同而包含 1-11 个剂量单位如 9 或 3 个剂量单位,所述剂量单位被配制为用于孕二烯酮或其衍生物的透皮传递的形式、如此处所述的组合物形式。所述剂型包含含有孕二烯酮以及一种或多种药物学可接受的赋形剂或载体的含药层,其中所述含药层对孕二烯酮的溶解度不高于所述含药层重量的 3%。

### 具体实施方式

[0033] 本发明提供用于透皮传递激素的组合物(透皮治疗系统),尽管含药层中并非必需加入透皮促进剂,但在局部施用至皮肤或粘膜上时,所述组合物可得到激素的治疗有效的量如避孕有效的量。

[0034] 此处所用的术语“局部的”或“局部地”是指组合物直接与哺乳动物的表面区域包括皮肤和粘膜接触。

[0035] 术语“粘膜”是指哺乳动物的任何不是皮肤的表面膜,如存在于口腔、阴道、直肠、鼻或眼中的表面。因此,所述粘膜可为口腔粘膜、阴道粘膜、直肠粘膜、鼻粘膜、或眼粘膜。

[0036] 本发明的组合物可被设计为各种不同的施用形式,只要组合物包含在局部给药所述组合物时适于置于接近皮肤或粘膜处或直接与皮肤或粘膜接触的含药层即可。

[0037] 因此,在优选的施用形式中,所述组合物例如透皮治疗系统基本上由以下成分构成:

[0038] a) 背衬层;

[0039] b) 至少一种包含所述激素或所述激素的混合物以及一种或多种药物学可接受的成分的含药层;以及

[0040] c) 任意的可除去的隔离衬垫或保护层。

[0041] 优选地,所述背衬层、含药层以及可除去的隔离衬垫(或保护层)为透明的,也就是说可以看到皮肤。

[0042] 在所述含药层自身对皮肤或粘膜不具备足够的粘性的情况下,可提供一层额外的压敏性粘附层或提供压敏性粘附边或粘附环以确保所述组合物在整个施用期间被粘附至皮肤上。所述压敏性粘附层可位于含药层和皮肤之间,而所述粘附环可位于含药层周围或位于含药层的边缘。任择地,所述组合物还可额外地包含一种或多种膜或粘附层。例如用于激素控释的膜可位于含药层和压敏层或位于含药层和皮肤之间。

[0043] 含药层的尺寸选自各种合理的尺寸。此处所用的合理的尺寸是指表面积为约 5-20cm<sup>2</sup>、优选为约 7-15cm<sup>2</sup>、最优选为约 8-12cm<sup>2</sup> 如 10cm<sup>2</sup>。特别地,所述表面积为与皮肤或粘膜接触或极为接近的面积。

[0044] 根据本发明,发现对激素溶解度很小的含药层可使足够的甾族激素透过皮肤。在本发明中,所述含药层通过对其孕二烯酮溶解度加以限定而表征。特别地,无需加入透皮促进剂即具有足够的透皮速率。例如,出人意料地发现,本发明的甾族激素透过皮肤从而在循环血液中得到治疗有效量的所述甾族激素,如避孕有效量的所述激素。

[0045] 因此,在第一方面中,本发明涉及用于透皮传递甾族激素如孕激素例如孕二烯酮或其衍生物的组合物。所述组合物包含含药层以及一种或多种药物学可接受的赋形剂或载

体,且所述含药层对孕二烯酮的溶解度不高于所述含药层重量的3%。所述组合物可任选地包含雌激素。

[0046] 在其某些具体实施方案中,所述含药层对孕二烯酮的溶解度不高于含药层重量的2.5%,优选为不高于2.0%,如不高于1.8%。原则上,所述溶解度可非常低,但认为所述溶解度的最低水平的临界水平为在含药层中的孕二烯酮为约0.1重量%,如约0.2重量%、0.3重量%、0.5重量%、0.7重量%、0.8重量%、0.9重量%或1重量%。通常认为含药层中孕二烯酮的溶解度在约0.1%-3%范围内,如在约0.2%-3%、0.4%-3%、0.5%-3%、0.8-3%或1%-3%范围内。在其另一具体实施方案中,该范围的上限不是3重量%而是更低,如2.5%、2.2%或2.0%。

[0047] 此处所用的术语“孕二烯酮”是指孕二烯酮(13 $\beta$ -乙基-17 $\alpha$ -乙炔基-17 $\beta$ -羟基-4,15-甾二烯-3-酮)、其衍生物或其混合物,如各种衍生物的混合物或孕二烯酮和衍生物的混合物。所述衍生物还可为17 $\beta$ -羟基的衍生物,如醚、酯、缩醛或其药理学可接受的盐。例如在酰基中具有2-12个碳原子的酯,包括烷酰基中具有2-8个碳原子的烷酸酯。

[0048] 在本发明优选的具体实施方案中,孕二烯酮的酯为孕二烯酮丙酸酯、孕二烯酮戊酸酯和/或孕二烯酮己酸酯,如US 5,858,394中所述。

[0049] 如上所述,本发明的发明人发现本发明的适宜的含药层为对所述甾族激素(例如孕二烯酮)的溶解度不高于所述含药层重量的3%的含药层。

[0050] 短语“对甾族激素如对孕二烯酮的溶解度不高于所述含药层重量的3%”用于表征可溶于特定含药层中得到直观上澄清的溶液的甾族激素如孕二烯酮的量。术语(对...的溶解度)不应理解为是指激素如孕二烯酮在含药层中的实际浓度。如下文所述,含药层中激素的总浓度可高于或低于所述含药层重量的3%。此外,含药层中激素的总浓度可得到包含浓度饱和或低于饱和水平的激素的含药层。

[0051] 为了选择对激素如孕二烯酮具有特定溶解度的含药层,可进行以下试验以测定所述激素是否完全地溶解且所得的含药层看起来是否澄清。

[0052] 一种测定激素是否完全溶解的试验方法为通过采用放大率为25 $\times$ 的显微镜不能观测到固体颗粒。

[0053] 另一种方法为采用以下方法实际测定所述含药层对激素的溶解度。所述方法基于对激素从包含完全溶解的形式的激素的含药层以及包含部分溶解的激素的含药层中释放的速率常数。

[0054] 所述方法包括以下步骤:

[0055] 首先,需要制备相同但含有不同的例如递增的量的激素的含药层。规则是至少三个不同的含药层应含有完全溶于含药层的形式激素,且至少三个含药层应含有部分溶解的激素例如含有固体颗粒形式的激素。

[0056] 就制备方法而言,可采用以下步骤。任何其它的本领域公知的用于制备粘附层的方法均适用:

[0057] - 将药物物质溶于或混悬于适宜的溶剂中。

[0058] - 将聚合物、任选的增黏剂以及其它赋形剂溶于适宜的溶剂中。

[0059] - 搅拌下将两种溶液合并,得到均质混合物。

[0060] - 以适宜的厚度将所述混合物涂敷至隔离衬垫,并加热干燥以蒸发溶剂。

[0061] - 以背衬箔材覆盖所得到的层状物 (laminated)。

[0062] 其次,采用欧洲药典 (Ph. Eur. 2. 9. 4 透皮贴剂的溶出试验) 或美国药典 (USP 26, <724> 药物释放, 装置 5 (桨碟法) (Paddle over Disk)) 相应部分中所示的设备及试验条件测定药物从含药层中的释放速率。

[0063] - 从含药层中剪下具有确定面积的样品。

[0064] - 在除去隔离衬垫后将样品置于事先装有适宜的、于  $32^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  下平衡的溶出介质的 (如上述药典中所述的) 容器中。含药层应与溶出介质接触。以预先确定的时间间隔取出溶出介质样品, 并采用 HPLC 或其它适宜的定量方法测定溶于溶出介质中的激素的量。所述溶出介质可选自那些能确保漏槽条件的。例如, 适宜的溶出介质为含有最高 30 重量% 有机溶剂如乙醇、异丙醇和二氧六环的水溶液。

[0065] 第三, 如下测定激素从两种含药层中的释放速率:

[0066] - 由以上所述的溶出数据以及含药层的特定面积计算各含药层每单位面积释放的激素的量。

[0067] - 对至少三个每单位面积激素量对时间的平方根的数据点进行线性回归分析, 由所得的斜率确定各含药层的释放速率常数。

[0068] - 由各含药层的释放速率常数对含药层中的激素浓度作图。然后分别对含有完全溶解的激素的含药层以及含有部分溶解的激素即存在激素的固体颗粒的含药层进行线性回归分析。两条回归线将于某点彼此相交。可由两条回归线的交点读出的激素浓度表示激素在含药层中的溶解度。

[0069] 术语“含药层”是指透皮组合物或系统的甾族激素存在于其中的部分。所述含药层可为半固体或固体形式, 且包含直接配制于层中的激素。根据激素的浓度以及理化性质, 本发明的激素可被分散、部分分散、部分溶解或完全溶解于其中。所述含药层不应为凝胶或液体的形式。特意地, 所述含药层应该与皮肤或粘膜直接接触。但是, 在某些具体实施方案中, 含药层与皮肤或粘膜之间存在额外的也称作不含药层的层。

[0070] 如前所述, 本发明的组合物不必包含透皮促进剂。因此, 在本发明的某些具体实施方案中, 含药层中没有透皮速率促进剂的存在, 这意味着所述含药层基本上由不含透皮速率促进剂的成分构成。这意味着例如低于 2 重量%、如低于 1 重量%、优选为低于 0.5 重量%、如低于 0.2 重量%、如低于 0.1 重量% 的所述含药层由透皮促进剂构成。

[0071] 根据本发明, 适当的含药层的选择影响透皮。所述适当的含药层优选地由聚合物或各种聚合物的混合物制成。所述组合物可具有粘性或不具有明显的粘性。在某些具体实施方案中, 所述含药层为所谓的压敏性粘附层。

[0072] 原则上, 可采用任何可得到所述孕二烯酮溶解度的聚合物的混合物。因此, 在本发明的一个具体实施方案中, 所述含药层包含至少一种具有粘性或不具有粘性的聚合物。通常, 这种聚合物为生物学可接受的烃类聚合物、聚硅氧烷、聚丙烯酸酯、或其混合物类型的亲脂性聚合物。优选地, 所述聚合物选自可形成对孕二烯酮的溶解度不高于含药层重量的 3% 的含药层的烃类聚合物、聚硅氧烷和 / 或聚丙烯酸酯。

[0073] 聚合物的量在一定程度上是至关重要的参数。适宜的量可能取决于所应用的聚合物以及甾族激素的实际类型。通常, 聚合物的量至少为含药层重量的 1%, 如至少 5%、10%、15% 或 20%。然而, 优选地, 所述聚合物在含药层中存在的量为含药层重量的至少



25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或至少80%。换句话说，可以占含药层重量约1-99%如约5-99%、10-99%、15-99%或20-99%的量应用所述聚合物。优选地，所述组合物在含药层中存在的量为含药层重量的约15-99%，如约15-90%、15-85%或15-80%，如约20-85%、20-75%，如约25-85%、25-75%。

[0074] 这就是说，本发明的一个特别的方面涉及用于透皮传递甾族激素如孕二烯酮或其衍生物以及任选的雌激素的组合物，所述组合物包含含有以下成分的含药层：

[0075] - 至少一种甾族激素如孕二烯酮或其衍生物，以及一种或多种药理学可接受的成分或载体；

[0076] - 优选地占含药层重量约15-99%的量的一种聚合物或多种聚合物的混合物，

[0077] 其中所述聚合物选自以下组中：能形成对所述甾族激素的溶解度不高于含药层重量的3%的含药层的烃类聚合物、聚硅氧烷、聚丙烯酸酯以及其混合物。

[0078] 如前所述，发现包含更非极性类型的聚合物如烃类聚合物的粘附层优于极性类型的聚合物如聚丙烯酸酯（实施例2）。因此，在本发明的一个优选的具体实施方案中，含药层包含烃类聚合物作为所述聚合物，其优选可包括聚异丁烯、聚丁烯、聚异戊二烯、聚苯乙烯、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段聚合物、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段聚合物和/或其混合物。

[0079] 如前所述，在本发明的某些具体实施方案中，含药层是粘性的。优选地，所述含药层的聚合物具有适宜的粘性，从而无需另外的黏合剂如增黏剂。无论何时认为必需改善含药层的粘附强度，所述层均可另外包含增黏剂。

[0080] 术语“增黏剂”是指能改善所述粘附层对皮肤或粘膜的粘附强度的物质。

[0081] 增黏剂的实例选自烃类树脂、松香树脂以及萜烯树脂。烃类树脂的实例可以下列商品名购得：可由ExxonMobil购得的**Escorez®**；可由Eastman购得的**Regalite®**、**Piccotac®**和**Picco®**或可由BP购得的**Indopol®**。适用于本发明透皮系统的松香酯的实例包括氢化木松香的酯，例如氢化木松香的季戊四醇酯、部分氢化的木松香的酯例如部分氢化的木松香的季戊四醇酯、木松香的酯、改性木松香的酯、部分二聚化的松香的酯、浮油松香的酯、二聚化的松香的酯、及类似的松香以及其组合和混合物。这种松香酯可以下列商品名购得：**Foral®**、**Foralyn®**、**Pentalyn®**、**Permalyn®**以及**Staybelite®**。

[0082] 在本发明的一个优选的具体实施方案中，所述含药层包含松香酯如季戊四醇酯形式的增黏剂。

[0083] 通常认为，所述增黏剂可以任意的量存在，只要不明显影响甾族激素在含药层中的关键的溶解度。因此，增黏剂在含药层中存在的量可为含药层重量的约0.1-95%，如0.5%-95%，如1%-95%。也就是说，所述增黏剂存在的量可为约1%-85%、1-75%、1-65%、1-55%、1-50%、1-45%、1-40%或更优选地为约1-35%如优选为1-30%，更优选为1-25%。显然，含药层中增黏剂的量对甾族激素在含药层中的溶解度可能至关重要。因此，在本发明的另一个具体实施方案中，含药层中存在的增黏剂的量为最多35%，如最多30%。更优选地，增黏剂的量为含药层重量的最多25%，如最多20%或15%，更优选为最多10%、7%、5%。

[0084] 因此确定，本发明的另一特殊方面涉及用于透皮传递孕二烯酮或其酯以及任选地

雌激素的组合物,所述组合物包含基本上由以下成分组成的含药层:

[0085] - 至少一种甾族激素如孕二烯酮以及一种或多种药理学可接受的成分和 / 或载体;

[0086] - 优选地占含药层重量约 15-99% 的量的一种聚合物或多种聚合物的混合物,所述聚合物优选地选自以下组中: 烃类聚合物、聚硅氧烷、聚丙烯酸酯以及其混合物, 最优选地选自烃类聚合物(聚异丁烯、聚丁烯、聚异戊二烯、聚苯乙烯、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段聚合物、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段聚合物和 / 或其混合物)。如前所述,所述含药层对孕二烯酮的溶解度如上所述; 以及

[0087] - 最多占含药层重量 85% 的增黏剂; 以及

[0088] - 任选的雌激素。

[0089] 如前所述,含药层应该由形成其中能满足孕二烯酮的溶解度标准的成分构成。优选地,当所述含药层主要由本发明的激素与一种聚合物或多种聚合物的混合物以及任选的增黏剂构成的情况下可满足该标准。

[0090] 在某些具体实施方案中,发现本发明的适宜的聚合物为亲脂性,且基本不存在任何游离的亲水性基团。因此,所有适宜的烃类聚合物、聚硅氧烷或聚丙烯酸酯均选自侧链中官能团如游离的亲水性官能团如羧基、酯基、羟基、氨基、酰胺、卤素或磺基的数量有限的那些聚合物。因此,在某些具体实施方案中,所述组合物基本上不包含其中某些包含游离的羧基和 / 或羟基的聚丙烯酸酯。

[0091] 在优选的具体实施方案中,所述聚合物为烃类聚合物、聚硅氧烷或两种类型的聚合物的混合物。如前所述,所述烃类聚合物为侧链中基本上不包含游离的亲水性官能团如羧基、酯基、羟基、氨基、酰胺、卤素、磺基的非极性类型的聚合物。因此,在最为优选的具体实施方案中,所述聚合物为烃类聚合物。

[0092] 存在多种烃类聚合物,包括高分子量的和低分子量的以及其混合物。通常,烃类聚合物为聚异丁烯、聚丁烯、聚异戊二烯、聚苯乙烯、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段聚合物、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段聚合物或其混合物的形式存在。(至少对聚异丁烯而言) 高分子量聚合物的分子量通常为在 500,000-2,000,000Da 的范围内,而低分子量聚合物的分子量在约 20,000-100,000Da 的范围内。通常,这种聚合物包含其中低分子量聚异丁烯在总混合物中占至少 50% 的高分子量聚合物和低分子量聚合物的混合物。

[0093] 在优选的具体实施方案中,所述烃类聚合物为聚异丁烯、聚丁烯、聚异戊二烯,最优选为聚异丁烯。

[0094] 在本发明的某些具体实施方案中,所述聚合物不包含异戊二烯共聚物。

[0095] 所述聚硅氧烷通常为具有游离的硅烷醇基或封端的硅烷醇基的高分子量聚二甲基硅氧烷(Bio-PSA®)。

[0096] 可在某些具体实施方案中不存在或以极小的量应用的如前所述的聚丙烯酸酯的典型实例包括选自以下的聚合物: 丙烯酸酯的均聚物、两种或多种丙烯酸酯单元的共聚物或丙烯酸酯或其它官能性单体的共聚物。丙烯酸酯包括但不限于甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸戊酯、甲基丙烯酸己酯、甲基丙烯酸庚酯、甲基丙烯酸辛酯、甲基丙烯酸壬酯、甲基丙烯酸癸酯。例如乙烯 / 丙烯酸乙酯共聚物、聚甲基丙烯酸酯聚合物以及聚硅氧烷-聚甲基丙烯酸酯共聚物。如前所述,作为适宜的聚合物,可排除含有亲水性官能团的官能性单体如甲

基丙烯酸羟乙酯、甲基丙烯酸羟丙酯等以及含有酰胺基的单体,如甲基丙烯酸酯、二甲基甲基丙烯酸酰胺。

[0097] 而且,出于同样的原因,以下聚合物可能并非本发明适宜的聚合物,并且在本发明的某些具体实施方案中应被排除在外或至少以有限的量应用,例如:聚烯类 (polyalkylene) (聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、聚氯乙烯、聚四氟乙烯)、聚醋酸酯 (乙烯/醋酸乙烯酯共聚物、氯乙烯-醋酸乙烯酯共聚物)、聚亚乙烯基 (聚偏二氯乙烯、乙烯-乙烯醇共聚物、乙烯-乙烯基氧乙醇 (vinyl oxyethanol) 共聚物、聚乙烯基吡咯烷酮)、聚碳酸酯、纤维素聚合物 (甲基或乙基纤维素衍生物、羟丙基甲基纤维素以及纤维素酯)。该排除并非不允许这种聚合物应用于所述组合物的其它层或部分中。

[0098] 此外,在某些具体实施方案中,含药层不包含、或至少仅包含有限量的亲水性聚合物例如结晶抑制剂如聚乙烯基吡咯烷酮、纤维素聚合物如甲基或乙基纤维素衍生物或羟丙基甲基纤维素、或其混合物。

[0099] 同样在某些具体实施方案中,如二甲基异山梨醇 (dimethyl-isosorbide) 的增溶剂不存在或至少仅以有限的量存在于含药层中。

[0100] 术语“有限的量”是指所述的聚合物或增溶剂存在于含药层中的浓度低于所述层的重量的 10%,如低于 8%、5%、3%、2%、1%、0.5% 或 0.2%。

[0101] 如前所述,不加入透皮促进剂和/或渗透促进剂而提供甾族激素足够的皮肤渗透是可能的。也就是说,在本发明的引人注意的具体实施方案中,透皮促进剂和/或渗透促进剂不包含于所述含药层中或以有限的量存在于含药层中,该量为低于所述含药层重量的 5%,如低于 4%、3%、2%、1%、0.5% 或 0.2%。

[0102] 本发明中出现的术语“透皮促进剂”与“渗透促进剂”为可互换的术语,且是指在与活性药物一同施用至用户的皮肤上时可向所述药物提供更高的皮肤渗透/透过的化合物。透皮组合物中的渗透/透过促进剂将改变含药层中的药物的热力学活性,并从而导致正面或负面的“推动”作用。此外,某些渗透/透过促进剂可能可想象地透入角质层的高度有序的细胞内脂质结构中,并通过增加脂质酰基链的迁移率而降低其阻力,从而提供“拉动”作用。

[0103] 任何物质的透皮/渗透促进作用可在例如采用裸鼠皮肤等以检测含有和不含渗透促进剂的相同组合物时得以确认。本领域技术人员了解这种试验方法。

[0104] 典型的渗透/透过促进剂包括于以下所列的化合物组中:

[0105] - 醇类,例如含有 2-10 个碳原子的一元醇,如乙醇、异丙醇、丁醇、戊醇、辛醇、癸醇和/或苯醇;二元醇如 1,2-丙二醇;多元醇如甘油、山梨醇和/或聚乙二醇;含有 8-18 个碳原子的饱和及不饱和脂肪醇,如辛醇、癸醇、月桂醇、2-月桂醇、肉豆蔻醇、鲸蜡醇、硬脂醇、油醇、亚油醇 (linoleyl oil) 以及亚麻醇。

[0106] - 脂肪酸类,如包括 8-18 个碳原子的饱和或不饱和脂肪酸,例如月桂酸、肉豆蔻酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、亚麻酸 (linolenic acid) 以及棕榈酸、三醋精、抗坏血酸、泛醇、丁羟甲苯、生育酚、醋酸生育酚、亚油酸生育酚。其它脂肪酸包括但不限于缬草酸 (valerianic acid)、己酸、辛酸 (caprylic acid)、壬酸 (pelargonic acid)、capric acid、异戊酸 (isovaleric acid)、新戊酸 (neopentanoic acid)、新庚酸 (neoheptanoic acid) 和/或异硬脂酸 (isostearic acid)。

[0107] - 酯类,如脂肪酯乙酸乙酯、乳酸的低级 (C1-C4) 烷基酯,通式  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}$  的脂肪酯,其中  $n$  为 8-18 的数且  $R$  为最多 6 个碳原子的烷基残基,如脂肪酸酯,例如月桂酸、肉豆蔻酸、硬脂酸以及棕榈酸的酯,例如这些酸的甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、丁酯、仲丁酯、异丁酯,或通式  $\text{R}'\text{OCO}(\text{CH}_2)_m\text{COOR}'$  的二羧酸二酯,其中  $m$  为 4-8 的数,且各  $\text{R}'$  代表最多 6 个碳原子的烷基残基,如油酸丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、棕榈酸乙二酯、月桂酸乙二酯、肉豆蔻酸十二酯、肉豆蔻酸异丙酯以及硬脂酸乙二酯,适宜的二羧酸二酯例如为己二酸二异丙酯、己二酸二异丁酯以及癸二酸二异丙酯。

[0108] - 醚类,如脂肪醇(如鲸蜡醇、月桂醇、油醇、硬脂醇)的聚乙二醇醚,包括聚氧乙烯(4)月桂基醚、聚氧乙烯(2)油基醚以及聚氧乙烯(10)油基醚。

[0109] - 烷烃,如链长为 6-17 个碳原子的烷烃。

[0110] - 酰胺类,如二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基月桂酰胺、二甲基月桂基酰胺(dimethyl laurylamide)和 / 或脂肪酸酰胺以及它们的衍生物。

[0111] - 酰胺类,如具有长脂肪链的酰胺,或芳香酰胺、脲以及脲衍生物如环脲、十二烷基脲、二苯基脲和 / 或尿囊素。

[0112] - 氨基酸。

[0113] - 氨基乙酸酯,如氨基乙酸的衍生物如十二烷基-N,N-二甲基氨基乙酸酯以及十二烷基-2-甲基-2-(N,N-甲基氨基乙酸酯)、癸基-2-(N,N-二甲基氨基)-丙酸酯、癸基-2-(N,N-二甲基氨基)-丁酸酯、辛基-2-(N,N-二甲基氨基)-丙酸酯和 / 或十二烷基-(N,N-二甲基氨基)苯基乙酸酯。

[0114] - 氮酮衍生物如 1-十二烷基氮杂环庚烷-2-酮衍生物、氮杂环烷酮(azacycloalkanone)衍生物和 / 或六亚甲基月桂酰胺衍生物。

[0115] - 环糊精类如  $\alpha$ 、 $\beta$  以及  $\gamma$  环糊精。

[0116] - 甘油酯,如单酸甘油酯,包括单油酸甘油酯、单月桂酸甘油酯以及单亚油酸甘油酯、聚乙二醇-3-月桂酰胺(PEG LR)、聚乙二醇单月桂酸酯(PGML)、单油酸甘油酯(GMO)、单亚油酸甘油酯和 / 或单月桂酸甘油酯(GML)。

[0117] - 二醇类,如乙二醇、二甘醇、或丙二醇、二丙醇醚和 / 或亚丙基二醇。

[0118] - 油类,如矿物、植物、动物、鱼类脂肪和油,如棉籽油、玉米油、红花油、橄榄油和蓖麻油、角鲨烯和 / 或羊毛脂。

[0119] - 多元醇类如丙二醇。

[0120] - 吡咯烷酮类,如 2-吡咯烷酮、N-甲基-2-吡咯烷酮、十二烷基-吡咯烷酮、2-吡咯烷酮-5-羧酸、N-己基、N-月桂基、4-羧基-、4-羧基碳衍生物、3-羟基-N-甲基-2-吡咯烷酮、N-法尼基-2-吡咯烷酮、N-(2-(癸硫基)乙基)-2-吡咯烷酮和 / 或 N-(2-羟基乙基)-2-吡咯烷酮。

[0121] - 亚砜类,如亚砜衍生物,如甲基辛基亚砜、二甲基亚砜(DMSO)、己基甲基亚砜(己基-MSO)和 / 或癸基甲基亚砜(癸基-MSO)。

[0122] - 表面活性剂,如阳离子表面活性剂,如十六烷基三甲基溴化铵、辛基癸基三甲基氯化铵、氯化十六烷基吡啶鎓和 / 或等价的阳离子化合物,阴离子表面活性剂如硫酸盐,包括但不限于化合物如月桂基硫酸钠和 / 或十二烷基硫酸钠,以及非离子表面活性剂如山梨醇以及山梨醇酐(sorbitol anhydride)的酯,包括但不限于聚山梨醇酯、脱水山梨醇单棕

桐酸酯和 / 或脱水山梨醇多油酸酯。

[0123] - 萜烯类, 酮类以及氧化物类。

[0124] 除了甾族激素如孕激素、所述一种或多种聚合物、所述一种或多种增黏剂以及任选的雌激素外, 所述组合物的含药层或其它部分还含有稳定剂、染料、颜料、惰性填充剂、防老剂、抗氧化剂、高弹体、热塑性塑料以及本领域公知的透皮组合物的其它常规成分。优选地, 所述组合物或至少所述含药层不包含或仅包含有限的量 (少于所述含药层重量的 1%、0.8%、0.5%、0.2% 或 0.1%) 的聚乙烯基吡咯烷酮、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和 / 或二甲基 - 异山梨醇。

[0125] 应理解, 本发明的组合物是透明的或至少在非常引人注意的具体实施方案中为透明的, 这意味着可透过药物传递系统直观地检查皮肤。也就是说, 所述含药层是单相系统, 其中药物 (此处为孕激素) 完全地溶于含药层中。可采用下文所述的试验方法通过机械地拉伸所述含药层确定作为单相系统的性质。

[0126] 所述含药层进一步的特征为是均质的。术语“均质的”用于表述其中基质由一种聚合物相构成的单相系统。这些系统不同于由至少两种化合物相构成的多相系统。在多种情况下, 可通过其不透明的外观而辨明多相系统。所述不透明的外观是由光衍射造成的, 原因是各聚合物相的衍射系数不同。其它检测单相系统的方法为显微镜法或流变学方法或通过机械地拉伸薄聚合物膜。在机械地拉伸过程中, 如直观地测得的, 由多相系统构成的薄聚合物膜变得不透明。

[0127] 因此, 总之应理解, 本发明的引人注意的具体实施方案包括:

[0128] 含药层, 其包含:

[0129] i) 孕激素如孕二烯酮或其酯; 以及

[0130] ii) 选自以下组中的聚合物: 聚异丁烯、聚丁烯、聚异戊二烯、聚苯乙烯、苯乙烯 - 异戊二烯 - 苯乙烯嵌段聚合物、苯乙烯 - 丁二烯 - 苯乙烯嵌段聚合物以及其混合物。

[0131] 在其另一引人注意的具体实施方案中, 所述含药层由以下参数表征, 其可存在为单一参数或多个参数的混合;

[0132] • 含药层对孕二烯酮的溶解度不高于所述含药层重量的 3%;

[0133] • 含药层不包含二甲基异山梨醇或含有少于所述层重量 0.5% 的量的二甲基异山梨醇;

[0134] • 含药层不包含聚乙烯基吡咯烷酮、甲基纤维素、乙基纤维素和 / 或羟丙基纤维素或含有少于所述层重量 2% 的聚乙烯基吡咯烷酮、甲基纤维素、乙基纤维素和 / 或羟丙基纤维素;

[0135] • 含药层含有完全溶于所述层中的孕激素 (孕二烯酮或其酯);

[0136] • 含药层包含占所述含药层重量 0.5-3% 的量的孕二烯酮或其酯;

[0137] • 含药层是透明的;

[0138] • 含药层是均质的;

[0139] • 含药层是单相的;

[0140] • 含药层不包含透皮促进剂或含有低于所述层重量 2% 的量的透皮促进剂;

[0141] • 含药层包含占所述层重量 15-99% 的量的所述聚合物;

[0142] • 含药层包含最多占所述含药层重量 85% 的量的增黏剂如松香酯。

[0143] 如前所述,本发明的组合物的特征为传递有效的避孕量的甾族激素如任选地与雌激素组合的孕激素如孕二烯酮。在一个其中所述孕激素为孕二烯酮或其衍生物的具体实施方案中,所述组合物的特征可为使得孕二烯酮和 / 或其衍生物体外透过裸鼠皮肤的速率至少为  $25 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \times 24\text{h}$ 。换句话说,所述组合物的特征为具有能以每天约 40-70  $\mu\text{g}$  的量传递孕二烯酮和 / 或其衍生物的含药层。

[0144] 不仅孕二烯酮或其衍生物可用作本发明组合物中的药物。其它孕激素可与孕二烯酮一同或代替孕二烯酮包含于含药层中,如地诺孕素、屈螺酮、左炔诺孕酮、醋酸环丙孕酮、四氢地诺孕素、炔诺酮、醋酸炔诺酮、去氧孕烯、3-酮-去氧孕烯 (3-keto-desorgestrel)、诺孕酯、利奈孕酮、醋酸甲羟孕酮、炔诺孕酮、庚酸炔诺酮、曲美孕酮或  $\alpha$  以及  $\beta$  孕酮受体配体。

[0145] 如前所述,所述组合物可有效抑制排卵。在某些情况下,所述组合物进一步包含雌激素。所述雌激素可与孕激素一同加入相同的含药层中或被加入不含孕激素的单独的含药层中。

[0146] 术语“雌激素”包括天然  $17\beta$ -雌二醇以及半合成雌激素衍生物如天然雌激素的酯以及  $17\beta$ -烷基化的雌激素。半合成的天然雌激素的酯例如包括雌二醇- $17\beta$ -庚酸酯、雌二醇- $17\beta$ -戊酸酯、雌二醇- $17\beta$ -苯甲酸酯、雌二醇- $17\beta$ -十一酸酯、雌二醇- $16,17$ -半琥珀酸酯 (hemisuccinate) 或雌二醇- $17\beta$ -cypionate。 $17\beta$ -烷基化的雌激素的实例为炔雌醇、炔雌醇- $3$ -异丙基磺酸酯、炔雌醚、美雌醇或甲基雌二醇。术语雌激素还可包括具有雌激素活性的非甾族化合物,如己烯雌酚、己二烯雌酚、氯米酚、氯烯雌醚、或环芬尼。

[0147] 在一个优选的具体实施方案中,所述雌激素为炔雌醇。

[0148] 为了在血液中得到治疗有效量的激素,可调整药物在含药层中的实际浓度。大体而言,含药层应含有比要被吸收的量过量的激素以达到治疗有效量的激素。通常,该过量较少,如激素的量为少于所希望 / 所需激素的量的 10 倍,优选为少于 5 倍,如少于 2 倍。例如,认为限制激素的量以减少暴露于用户的激素的总量是重要的。因此,甾族激素如孕激素例如孕二烯酮或其衍生物在含药层中适宜的浓度为所述含药层重量的约 0.5-10%。在另一更优选的具体实施方案中,所述激素的浓度为约 0.5-10%,如约 0.75%-5%。如前所述,激素如孕二烯酮的总浓度将得到包含饱和或不饱和水平的激素的含药层。在非常引人注意的具体实施方案中,含药层中甾族激素如孕二烯酮或其衍生物的浓度为约 1-3%,如 1-2%。

[0149] 同样,在本发明的进一步包含雌激素的某些具体实施方案中,雌激素在含药层中存在的量为黏附层重量的约 0.5-10%,优选地为约 0.75-5%,更优选地为约 1-3%,如 1-2%。

[0150] 此外,所述孕激素如孕二烯酮或其衍生物与所述雌激素的质量比在约 4-0.5、优选地 2-0.5 的范围内,如 1 : 1。

[0151] 已经出人意料地发现,可通过给药配制入本发明组合物中的孕二烯酮或其衍生物从而在较长的时间内维持相对高的孕二烯酮血浆浓度。同样出人意料的是,发现由给药孕二烯酮或其衍生物以及任选的雌激素导致的孕二烯酮的血浆特征以及血浆水平可有效抑制女性排卵。

[0152] 因此,本发明的另一方面涉及任选地与雌激素组合的本发明组合物在抑制雌性如女性排卵中的应用。当所述药物单次给药时,所得到的孕二烯酮血浆浓度-时间曲线的特

征在于在稳态条件下测定的孕二烯酮的血浆水平为至少 1.0ng/ml 的浓度。如下,本发明的一方面涉及抑制雌性如女性排卵的方法,其包括局部向皮肤或粘膜给药任选地与雌激素组合的有效量的孕二烯酮或其衍生物,从而在单次给药所述孕二烯酮时,得到的孕二烯酮血浆浓度-时间曲线的特征为在稳态条件下测定的孕二烯酮的血浆水平为至少 1.0ng/ml 的浓度。

[0153] 或者,本发明的应用以及方法是用于治疗通常通过给药孕激素如孕二烯酮或其衍生物或孕激素与雌激素的组合治疗的其它症状、疾病或症状。

[0154] 因此,通常应理解,在本发明的某些具体实施方案中,所述应用以及方法用于治疗子宫内膜异位、经期前综合症、更年期疾病、调节月经周期和 / 或使月经周期稳定。

[0155] 例如,不同时以雌激素进行治疗而给药孕激素可治疗不规则出血以及异常出血。此处所用的术语“不规则出血”表征落在非妊娠妇女规则的每月月经期之外的所有的子宫出血。如果月经周期或月经期太短、太长、太频繁、太不频繁、或以落在规则的 26-30 天月经周期之外的不规则间隔发生,则子宫出血是不规则的。当比所述出血的预期的开始延迟 15-50 天或更长时,所述月经期被归为太长。术语“异常出血”表征持续为期 7 天以上的、通常浸透足够的卫生防护产品而每 1 或 2 小时即需要更换的重度出血。异常出血不包括已经到达绝经期的妇女的出血、由于雌激素替代疗法的副作用而导致的异常子宫出血、作为子宫癌的症状、作为由通常为遗传性出血性疾病 (bleeding disorder) 或由能够影响血液血小板水平的内科疾病 (medical illness) 导致的异常血液凝固的结果的异常出血。

[0156] 在其它具体实施方案中,孕激素与雌激素组合给药,如通过给药包含孕激素如孕二烯酮或其衍生物与雌激素的组合以用于治疗更年期疾病如与绝经期有关的疾病,如热潮红、出汗 (sweating attacks)、心悸、睡眠障碍、情绪改变、神经质、焦虑、记忆力低下、缺乏信心、性欲低下、注意力不集中、精力减退 (diminished energy)、动力减退 (diminished drive)、易激惹、泌尿生殖器萎缩、乳房萎缩、心血管疾病、毛发分布、毛发稠密度变化、皮肤状况变化和 / 或骨质疏松。

[0157] 最特别地,所述治疗针对热潮红、出汗、心悸、睡眠障碍、情绪改变、神经质、焦虑、泌尿生殖器萎缩、乳房萎缩、或用于预防或控制骨质疏松。

[0158] 在治疗更年期疾病方面,雌激素可选自天然雌激素,如雌二醇或其酯,如雌二醇戊酸酯、雌二醇苯甲酸酯。此外,天然雌激素包括雌酮、雌三醇、雌三醇琥珀酸酯以及包括结合型马雌激素的结合雌激素,如硫酸雌酮、 $17\beta$ -雌二醇硫酸酯、 $17\alpha$ -雌二醇硫酸酯、硫酸马烯雌酮、 $17\beta$ -二氢马烯雌酮硫酸酯、 $17\alpha$ -二氢马烯雌酮硫酸酯、硫酸去氢马烯雌酮、 $17\beta$ -二氢去氢马烯雌酮硫酸酯以及  $17\alpha$ -二氢去氢马烯雌酮硫酸酯或其混合物。

[0159] 在本发明的某些具体实施方案中,稳态条件下的孕二烯酮的血浆浓度-时间曲线的特征为孕二烯酮的血浆水平为浓度至少为 1.5ng/ml,如至少 2.0ng/ml 或至少 2.5ng/ml。在另一引人注意的具体实施方案中,在优选地以本发明组合物的形式单次给药孕二烯酮或其衍生物的组合物的最初 6 天后,稳态条件下的孕二烯酮的血浆浓度-时间曲线的特征为孕二烯酮的血浆水平在 1-8ng/ml 范围内,优选为在 1.5-6ng/ml 范围内。

[0160] 在另一具体实施方案中,稳态条件下的孕二烯酮血浆浓度-时间曲线的特征为在单次给药所述药物后的 18-60 小时时期内具有最高血浆浓度,和 / 或在单次给药所述药物后 5-7 天的时期内的稳态条件下的孕二烯酮血浆水平大约为在给药后最初的 18-60 小时所

获得的孕二烯酮的最高血浆水平的至少 50%。

[0161] 所述孕二烯酮优选地在为期 28 天的周期中重复给药,使得在每个 28 天周期内所述孕二烯酮/组合物以 7 天的间隔在 21 天(3 周)的时期内给药,随后的 7 天(1 周)内不给药孕二烯酮或其衍生物。也就是说,所述孕二烯酮/组合物是在每个 28 天周期的第 1、8 以及 15 天给药。优选地,所述第一天可为开始行经的那天,或任何适宜的另一天,如开始行经那天后的第一、第二、第三、第四、第五、或第六天。在另一具体实施方案中,所述任选地与雌激素组合的雌激素为期 12 周的周期内重复给药,使得在每个 12 天的周期内所述孕二烯酮/组合物以 7 天的间隔在为期 11 周的连续时期内给药,随后的 7 天(1 周)不给药所述孕二烯酮或其衍生物。

[0162] 为了提高避孕效力以及安全性,雌激素可与孕二烯酮共同给药。所述雌激素可选自如上所述的雌激素。

[0163] 如所应理解的,本发明的应用以及方法包括施用可采取此处所述的组合物的形式的孕二烯酮或其衍生物。因此,术语“药物”包括如此处所述的组合物。此外,术语“药物”应包括本发明的药盒。

[0164] 在另一方面,本发明涉及包含用于为期 12 周的治疗期的 1-11 个配制为用于透皮传递孕激素如孕二烯酮或其衍生物的剂量单位的药盒,所述剂量单位包含含有孕二烯酮以及一种或多种药物学可接受的赋形剂或载体的含药层并且所述含药层对所述孕二烯酮的溶解度不高于含药层重量的 3%。所述剂量单位可包含如此处所述的组合物。应理解,在其一个具体实施方案中,11 个剂量单位在为期 11 周的时期内每周一次连续给药,随后的一周不给药剂量单位或给药安慰剂。

[0165] 在其它具体实施方案中,所述药盒用于为期 12 周的治疗期,但所述药盒包含 1-9 个剂量单位。在一个具体实施方案中,3 个剂量单位在为期 3 周的时期内每周给药,随后的一周不给药剂量单位或给药安慰剂。也就是说,所述药盒用于为期 4 周的治疗期,且所述药盒包含 1-3 个剂量单位。

[0166] 孕激素如孕二烯酮或其衍生物在每个剂量单位中的剂量对应于选自 6 天剂量、7 天剂量、8 天剂量、14 天剂量或 21 天剂量的剂量。在其一个具体实施方案中,各剂量单位包含约 0.5-5mg、优选为 1-3mg、更优选为 1.5-2.5mg 剂量的孕二烯酮或其衍生物。

[0167] 还应理解,所述药盒可进一步包含如上所述的雌激素。所述雌激素可与孕激素如孕二烯酮或其衍生物在相同的剂量单位中或以单独的剂量单位的形式相组合。所述药盒可例如进一步包含 1-30 个包含雌激素而不含孕二烯酮的剂量单位。所述雌激素可被配制为用于透皮传递、阴道传递等的剂型。或者,所述雌激素可被配制为用于经口传递雌激素的形式,如采取片剂、丸剂、胶囊、散剂、糊剂或颗粒剂的形式。

[0168] 本发明的组合物可通过本领域公知的方法制造。下文包括一个实例。

#### 附图说明

[0169] 图 1、两个治疗周期期间分别在第一周和第三周的孕二烯酮平均血清水平。图例如下:

[0170] ■ 周期一, 第一周

[0171] □ 周期二, 第一周



[0172] ▲周期一,第二周

[0173] △周期二,第二周

## 实施例

[0174] 实施例 1

[0175] 贴剂的制备

[0176] 如下制备本发明组合物。

[0177] 第一步,将 380g 的孕二烯酮以及任选的 180g 炔雌醇溶于适宜的溶剂如 16.8kg 的二氧六环中。第二步,称出 (weigh off) 约 57kg 的聚异丁烯以及松香酯在庚烷 (Arcare<sup>®</sup> MA 24A) 中的混合物。将第一步的激素溶液在搅拌下转移到聚合物溶液中,继续搅拌直到得到均质的溶液。将如此获得的含药溶液涂敷到隔离衬垫 (如 FL200075  $\mu\text{m}$  PET 1S; FaLoparex) 上,并在适宜的条件下干燥。然后将经干燥的含药层与背衬箔材 / 背衬层如 Cotran<sup>®</sup>, 9720, 3M 层压。将如此获得的层状物分成大小为  $10\text{cm}^2$  的贴剂,所得贴剂具有以下组分:

[0178] 孕二烯酮 :1.9mg

[0179] 任选的炔雌醇 :0.9mg

[0180] 聚合物 97.2mg

[0181] (与增黏剂组合的聚异丁烯的形式如 MA-24A<sup>®</sup>)

[0182] 隔离衬垫 : $10\text{cm}^2$

[0183] 背衬层 : $10\text{cm}^2$

[0184] 在另一实施例中,所得到的贴剂与上述相似,但炔雌醇的量为 0.6mg。

[0185] 在另一实施例中,所得到的贴剂与上述的相似,但黏合剂为由烃类聚合物构成的 Duro-tak<sup>®</sup>, 10711。

[0186] 实施例 2

[0187] 采用不同聚合物的组合物的透皮速率

[0188] 采用丙烯酸酯 - 乙酸乙烯酯聚合物作为含药层中的聚合物制备六种组合物 (A-F)。此外,采用聚异丁烯作为含药层中的聚合物制备组合物 G。所述制备均采用如实施例 1 中所述的方法进行。所有组合物均不包含任何透皮促进剂。

[0189] 在体外鼠皮渗透试验中对各组合物进行测定。采用可由 Harlan Bioservice for Science GmbH, Walsrode, 德国得到的裸鼠皮 (HsdCpb :NMRI-nu) 皮肤制品进行所述试验。将受试组合物固定于皮肤样品外侧。将它们置于渗透池中,内侧与接收介质接触。HEPES 缓冲水溶液用作接收介质。加入叠氮化钠以防止微生物生长。将接受溶液于  $32^\circ\text{C}$  下维持。以确定的时间间隔自受体溶液中取出样品,并用 HPLC 分析受体介质中孕二烯酮 (GSD) 以及炔雌醇 (EE) 的浓度。采用所计算的活性物质的量计算每面积和时间单位所释放的药物的量 [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times 24\text{h}$ ], 得到通量速率 (flux rate)。

[0190] 体外透皮速率结果:

[0191] 表 1.

[0192]

配方	A	B	C	D	E	F	G
GSD(重量%)	1.9	3.9	2.1	4.2	1.9	3.8	1.9
EE(重量%)	1.0	2.0	1.1	2.1	1.0	1.9	0.9
聚合物	丙烯酸酯-乙酸乙酯例如 Durotak® 387-2051	丙烯酸酯-乙酸乙酯例如 Durotak® 387-2051	丙烯酸酯-乙酸乙酯例如 Durotak 387-2825	丙烯酸酯-乙酸乙酯例如 Durotak 387-2825	丙烯酸酯-乙酸乙酯例如 Durotak 87-2097	丙烯酸酯-乙酸乙酯例如 Durotak 87-2097	PIB 例如 MA-24A
GSD 渗透 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times 24\text{h}$	14.8	32.8	12.6	14.3	13.5	16.7	30.9
EE 渗透 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times 24\text{h}$	2.6	6.5	1.5	2.8	1.3	1.9	8.1

[0193] 结果表明,孕二烯酮以及炔雌醇由组合物G(聚异丁烯)中的渗透速率优于组合物A-F。

[0194] 实施例 3

[0195] 避孕作用以及药动力学特征

[0196] 在选定的女性群体中研究本发明贴剂对抑制排卵的作用、血清药物浓度以及安全性。试验设计基于对避孕甾族化合物临床试验的 EMEA 指南中的要求 (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP/EWP519/98)。

[0197] 试验设计

[0198] 该试验具有三个阶段;预处理阶段包括两个洗净周期以及一个额外的周期以确保所选定的女性为排卵的。最后,第二阶段为两个周期的处理阶段,随后为由一个周期的后处理阶段组成的第三阶段。

[0199] 参与试验的女性必需是健康的、未怀孕的、不吸烟的、非哺乳期的年龄在 18-35 岁之间、体重指数为  $18-26\text{kg}/\text{m}^2$  以及正常月经周期为如 28 天  $\pm 4$  天的女性志愿者。仅包括浅色皮肤的女性以便易于一致地评价施用部位。

[0200] 受试贴剂为含有由 0.9mg 炔雌醇及 1.0mg 孕二烯酮以及 ArcareMA-24A 构成的含药层的贴剂,所述含药层的大小为  $10\text{cm}^2$ 。ArcareMA-24A 为得自 Adhesive Research 的聚异丁烯基黏合剂。

[0201] 在试验期间,抽取血液以测定内源性激素如雌二醇、孕酮、促卵泡激素、性激素结合蛋白、炔雌醇、孕二烯酮。进行经阴道超声波检查以评价卵泡样结构的发展。评价了施用部位的贴剂黏着、皮肤反应以及女性的整体健康状况。还对阴道了出血评价。

[0202] 在预处理周期中,通过评价血清孕酮值确定了正常及自发的排卵,因为仅允许处于排卵周期前 (with an ovulatory pre-cycle) 且孕酮血清水平高于  $5\text{nmol}/\text{l}$  的女性进入处理阶段。

[0203] 处理阶段包括两个月经周期的时间。于在该周期中的志愿者们开始月经一天之后通过施用贴剂开始周期一中的第一次处理。在各处理周期中以 7 天的间隔施用总共 3 片受试贴剂,例如分别于不同的施用部位在周期一的第 1、8 和 15 天施用。各贴剂被保留 7 天,

然后由新的贴剂代替,从而完成总共 21 天的连续使用。随后在以施用总共 3 片贴剂分别每隔 7 天施用开始下一处理期之前是 7 天的不处理间隔。倘若贴剂丢失或剥离大于 40%,则施用新贴剂。

[0204] 将贴剂施用至下腹部肚脐下的洁净、干燥、完好、以及优选地无毛发的皮肤上,在第一个处理周期内由右侧开始,然后各侧轮流。

[0205] 药效学变量的测定

[0206] 首要的药效学变量为排卵被抑制的女性的比例。根据所谓的 Hoogland 法,排卵需要卵泡生长超过 13mm 且随后卵巢破裂,加上伴随排卵的血清孕酮浓度浓度 > 5nmol/l。如下所述,当卵泡低于 13mm 且在排卵的时间血清孕酮浓度低于 5nmol/l 时,认为排卵得到了抑制。

[0207] 药动学变量的测定

[0208] 药动学变量如在贴剂保留期间的药物浓度时间曲线下的面积  $AUC_{(0-168h)}$ 、 $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、以及各周期内的如由周期一内的第三片贴剂的  $AUC_{(0-168h)}$  / 第一片贴剂的  $AUC_{(0-168h)}$  的到的累积因子 (accumulation factor)、或两个周期之间的累积因子,如周期二中的第三片贴剂的  $AUC_{(0-168h)}$  / 周期一中的第三片贴剂的  $AUC_{(0-168h)}$ 。所述 AUC 是根据线性梯形规则计算。

[0209] 测定整个试验期间的血清雌激素以及孕激素包括炔雌醇和孕二烯酮浓度以评价所述贴剂的药动学特征。取样点为最后的预处理周期的第 18 天以及周期一的第 1、2、3、4、5、6、7、8、15、16、17、18、19、20、21 以及 22 天以及周期二的第 1 (在新贴剂施用之前)、2、3、4、5、6、7、8、15、16、17、18、19、20、21 以及 22 天。

[0210] 通过本领域中已知的常规方法测定炔雌醇以及孕二烯酮的浓度。具体而言,通过气相色谱仪采用化学离子化模式的质谱作为检测方法在将炔雌醇自经酸化的血清中萃取并连续地衍生化后测定炔雌醇的浓度。通过放射免疫测定 (radioimmunoassay) 采用兔抗血清以及  $^3H$ - 标记的孕二烯酮测定孕二烯酮浓度。在温育并离心后,将所得到的沉淀物用 NaOH 溶解。该分析定量下限为约 250pg/ml。

[0211] 结果

[0212] 首要的药效学变量为排卵被抑制的女性的比例。

[0213] 卵巢活性得以有效地抑制,即:

[0214] 无卵巢活性:周期一:78%,周期二:56%

[0215] 潜在的活性:周期一:15%,周期二:22%

[0216] 无活性 FLS:周期一:4%,周期二:无

[0217] 活性 FLS:周期一:4%,周期二:22%

[0218] 整个试验中未发现排卵事件。所有志愿者整个试验各方案的数据集均满足由 Hoogland 分数低于 6 (排卵) 所限定的排卵抑制。

[0219] 在各处理周期内,孕酮浓度均被充分地抑制到低于 2.5nmol/l。在施用贴剂的所有日子中,血液中的平均雌二醇水平均低于 20pg/ml。

[0220] 药动学结果

[0221] 在所有的给药前 (predose) 样品中,炔雌醇 (EE) 以及孕二烯酮 (GSD) 血清浓度均低于定量限 (LOQ:EE 为 10pg/ml, GSD 为 250pg/ml)。在给药受试药物后,所有受试者中的 EE 和 GSD 血清浓度至少在 168 小时内可定量。见表 2 和 3 以及图 1。

[0222] 表 2. 炔雌醇 (EE) 的平均药动学参数

药动学参数	单位	周期一		周期二	
		第一周	第三周	第一周	第三周
[0223] Cmax	pg/ml	45.6	50.4	45.2	48.0
Tmax	h	48	24	48	48
AUC(0-168h)	ng×h/ml	5.3	6.1	5.1	5.8

[0224] 表 3. 孕二烯酮 (GSD) 的平均药动学参数

药动学参数	单位	周期一		周期二	
		第一周	第三周	第一周	第三周
[0225] Cmax	pg/ml	1564	3896	2219	4416
Tmax	h	144	48	96	48
AUC(0-168h)	ng×h/ml	194	524	302	598

## [0226] 实施例 4

[0227] 聚异丁烯黏合剂以及丙烯酸组合物在人体内的比较

[0228] 在健康的绝经后志愿者中进行随机、交叉试验以确定单次给药后炔雌醇 (EE) 以及孕二烯酮 (GSD) 每日由三种不同的透皮贴剂组合物 (A-C) 中的平均释放量。目标为比较透皮施用与静脉内注射给药。

[0229] 受试组合物如下所示：

[0230] 组合物 A (聚异丁烯)

[0231]

No.	成分名	每 10cm <sup>2</sup> 贴剂的量	备注
1	炔雌醇	0.95mg	
2	孕二烯酮	1.9mg	
3	聚异丁烯黏合剂	97.15mg	MA-24A

[0232] 组合物 B (聚异丁烯, 组合物 A 的 70%)

[0233]

No.	成分名	每 10cm <sup>2</sup> 贴剂的量	备注
1	炔雌醇	0.67mg	
2	孕二烯酮	1.33mg	
3	聚异丁烯黏合剂	98.00mg	MA-24A

[0234] 组合物 C (丙烯酸酯)

[0235]

No.	成分名	每 10cm <sup>2</sup> 贴剂的量	备注
1	炔雌醇	0.67mg	
2	孕二烯酮	1.33mg	
3	丙烯酸黏合剂	73.5mg	Gelva®7883
4	肉豆蔻酸异丙酯	5.0mg	渗透促进剂
5	共聚维酮	15.0mg	结晶抑制剂 (Kollidon VA64, BASF, 德国)

[0236] 根据以下参数进行该试验：

[0237] 以单次透皮给药所述贴剂，每次试验保持 7 天的时间。在各试验处理时，在除去贴剂后进行一周的洗净。每次静脉内给药 60 μg EE 以及 75 μg GSD 的剂量。

[0238] 在静脉内给药 72 小时后以及在如实施例 3 中所述在透皮给药 12 天内采集血液样品用于动力学测定。根据实施例 3 进行 GSD 和 EE 血液水平的测定。

[0239] 结果：

[0240] 孕二烯酮的最高浓度如下表所示，表明了聚异丁烯组合物 A 和 B 以及丙烯酸组合物之间的差异。数字显示了孕二烯酮平均血清水平的时程。

参数	组合物 A	组合物 B	组合物 C
C <sub>max</sub> [pg/ml]:	2082	1995	1277
t <sub>max</sub> [h]:	168	144	156
AUC(0-7d): [h×ng/ml]	243	257	155

[0242] 结果表明，包括由丙烯酸酯以及渗透促进剂的组合构成的含药层的组合物 C 的药物释放显著低于药物自组合物 A 和 B 中的释放。

[0243] 实施例 5

[0244] 含有 1.9mg 孕二烯酮及 0.9mg 炔雌醇且由不同的聚合物混合物构成含药层如下所示 (A-M)。

[0245]

聚合物 商标名称	聚合物 化学明	A	B	C	D	E	F	G
Foral 85E®	氢化松香的季戊四醇酯	20.0						
Foral 105E®	氢化松香的甘油酯		20.0				30.0	
Oppanol B10N/SFN®	聚异丁烯 (MW 约 40.000 道尔顿)	57.2	57.2			67.2	55.2	
Oppanol B11N SFN®	聚异丁烯 (MW 约 49.000 道尔顿)							62.2
Oppanol B12N SFN®	聚异丁烯 (MW 约 55.000 道尔顿)			62.2	62.2			
Oppanol B30N SFN®	聚异丁烯 (MW 约 200.000 道尔顿)							
Oppanol B100	聚异丁烯 (MW 约 1.000.000 道尔顿)	20.0	20.0	12.0	12.0	20.0	12.0	15.0
Oppanol B150	聚异丁烯 (MW 约 2.600.000 道尔顿)							
Indopol H300	合成聚丁烯 (MW 约 1.300 道尔顿)					10.0		
Indopol H1900	合成聚丁烯 (MW 约 2.500 道尔顿)			23.0				
Indopol H2100	合成聚丁烯 (MW 约 2.500 道尔顿)				23.0			
Escorez 5300	环脂肪族石油烃树脂							20.0
Staybelite Ester 3E	氢化松香的酯							
Staybelite Ester 5E JQ	部分氢化的松香的甘油酯							
Kraton D1161NU	苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯 嵌段聚合物							

[0246]

聚合物 商标名称	聚合物 化学明	H	I	J	K	L	M
Foral 85E®	氢化松香的季戊四醇酯	10.0					
Foral 105E®	氢化松香的甘油酯		10.0				65.0
Oppanol B10N/SFN®	聚异丁烯 (MW 约 40.000 道尔顿)	67.2	67.2		75.7	75.7	
Oppanol B11N SFN®	聚异丁烯 (MW 约 49.000 道尔顿)						
Oppanol B12N SFN®	聚异丁烯 (MW 约 55.000 道尔顿)			57.2			
Oppanol B30N SFN®	聚异丁烯 (MW 约 200.000 道尔顿)	10.0	10.0				
Oppanol B100	聚异丁烯 (MW 约 1.000.000 道尔顿)	10.0	10.0	15.0			
Oppanol B150	聚异丁烯 (MW 约 2.600.000 道尔顿)				10.8	10.8	
Indopol H300	合成聚丁烯 (MW 约 1.300 道尔顿)						
Indopol H1900	合成聚丁烯 (MW 约 2.500 道尔顿)						
Indopol H2100	合成聚丁烯 (MW 约 2.500 道尔顿)						
Scorez 5300	环脂肪族石油烃树脂						
Staybelite Ester 3E	氢化松香的酯				10.8		
Staybelite Ester 5E JQ	部分氢化的松香的甘油酯			25.0		10.8	
Kraton D1161NU	苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯 嵌段聚合物						32.2

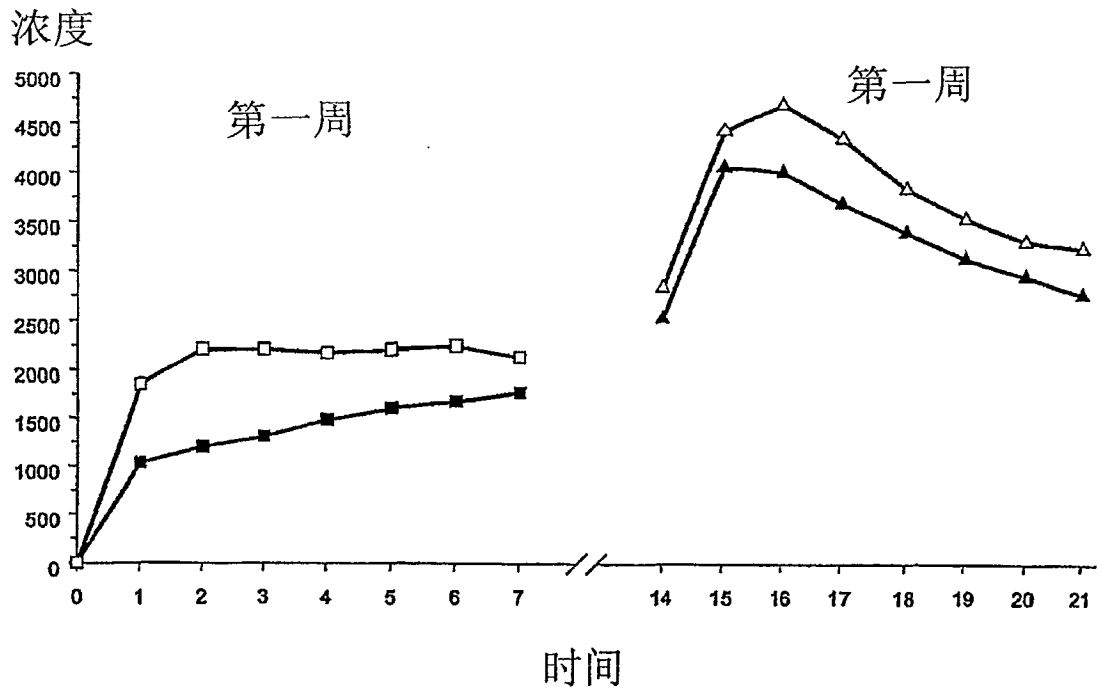


图 1