



(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 200940095 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：098104745 (22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 13 日
(51)Int. Cl. : *A61K47/38 (2006.01)* *A61K31/565 (2006.01)*
A61P5/30 (2006.01) *A61P15/12 (2006.01)*
(30)優先權：2008/02/13 歐洲專利局 08002633.9
(71)申請人：拜耳先靈製藥公司 (德國) BAYER SCHERING PHARMA AG (DE)
德國
(72)發明人：方基 愛德瑞恩 FUNKE, ADRIAN (DE)；傑那羅 莎斯察 GENERAL, SASCHA
(DE)；泰瑞貝西 艾迪可 TERESESI, ILDIKO (DE)；盧司 克里斯堤安 ZURTH,
CHRISTIAN (DE)；艾林西克 索非亞 ALINCIC-KUNZ, SOFIA (DE)；史恰弗
馬夏司 SCHAEFERS, MATTHIAS (DE)；荷勒 湯瑪司 HOLLER, THOMAS
(DE)；迪凡貝奇 康斯坦斯 DIEFENBACH, KONSTANZE (DE)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：0 共 47 頁

(54)名稱

含雌二醇藥物傳送系統

ESTRADIOL-CONTAINING DRUG DELIVERY SYSTEM

(57)摘要

本發明係關於一種呈薄水溶性膜形式之藥物傳送系統(糯米紙囊劑)，其含有少量雌二醇或其衍生物。本發明之糯米紙囊劑適於在雌性哺乳動物中治療、減輕或預防由雌激素內源含量不足而引起之身體病狀。



(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 200940095 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：098104745 (22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 13 日
(51)Int. Cl. : *A61K47/38 (2006.01)* *A61K31/565 (2006.01)*
A61P5/30 (2006.01) *A61P15/12 (2006.01)*
(30)優先權：2008/02/13 歐洲專利局 08002633.9
(71)申請人：拜耳先靈製藥公司 (德國) BAYER SCHERING PHARMA AG (DE)
德國
(72)發明人：方基 愛德瑞恩 FUNKE, ADRIAN (DE)；傑那羅 莎斯察 GENERAL, SASCHA
(DE)；泰瑞貝西 艾迪可 TERESESI, ILDIKO (DE)；盧司 克里斯堤安 ZURTH,
CHRISTIAN (DE)；艾林西克 索非亞 ALINCIC-KUNZ, SOFIA (DE)；史恰弗
馬夏司 SCHAEFERS, MATTHIAS (DE)；荷勒 湯瑪司 HOLLER, THOMAS
(DE)；迪凡貝奇 康斯坦斯 DIEFENBACH, KONSTANZE (DE)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：0 共 47 頁

(54)名稱

含雌二醇藥物傳送系統

ESTRADIOL-CONTAINING DRUG DELIVERY SYSTEM

(57)摘要

本發明係關於一種呈薄水溶性膜形式之藥物傳送系統(糯米紙囊劑)，其含有少量雌二醇或其衍生物。本發明之糯米紙囊劑適於在雌性哺乳動物中治療、減輕或預防由雌激素內源含量不足而引起之身體病狀。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於呈薄水溶性膜形式之藥物傳送系統(糯米紙囊劑)，其含有少量雌二醇或其衍生物。本發明之糯米紙囊劑適於在雌性哺乳動物中治療、減輕或預防由雌激素內源含量不足而引起之身體病狀。

【先前技術】

雖然諸如雌激素等藥物可包括在傳統標準口服錠劑或膠囊調配物中以提供精確及一致劑量，但該等傳送形式在藥物投與及製備二者中均具有數個缺點。例如，據估計，人們中約50%具有錠劑吞嚥困難(參見Seager, *J. Pharmacol. Pharm.* 1998; 50; 375-382)，且不會或不能吞嚥錠劑或膠囊之諸如兒童或老年人等患者對於醫藥工業而言係挑戰。醫藥工業已藉由研發多種不同藥物傳送系統來設法應對此挑戰，該等藥物傳送系統包括快速口腔內崩解錠劑、可在攝取之前於液體中崩解之錠劑、液體及糖漿、膠質及甚至經皮貼片。然而，每一該等藥物傳送系統皆具有自身問題。

經皮貼片不方便又不舒適，而且生產相當昂貴。此外，藥物流出通過皮膚亦可造成非常複雜之投用問題。液體尤其可用於兒童。然而，對於成年人而言液體較不方便且調配、包裝及運輸相對昂貴。亦可使用在溶解於液體中之後攝取之錠劑。然而，其亦可能非常不方便，此乃因其需要提供液體及飲用容器。此外，即使使用泡騰錠劑，崩解及/

或溶解亦需要時間。最後，該等藥物傳送系統可能非常骯髒，此乃因其通常在玻璃製品中留下微粒及/或浮渣。諸如咀嚼型錠劑或自崩解錠劑等快速口腔內崩解錠劑極為方便。然而，咀嚼型錠劑或自崩解錠劑通常存在嚴重的遮味問題，此乃因咀嚼行為可能破壞保護性塗層。此外，咀嚼型錠劑或自崩解錠劑通常伴隨令人不舒服的口感。而且，對該等固體成形物品之吞嚥、咀嚼、或哽塞之恐懼仍然困擾著一定群體。另外，該等多孔且低壓模製錠劑之脆性/易碎性使其難於攜帶、儲存、操作及投與至患者(尤其兒童及老年人)。

因此，當前需要具有改良之患者依從性的可靠傳送系統，即投用容易且患者無論何時何地需要均可單獨服用其藥物。水溶性膜(糯米紙囊劑)滿足該等標準。通常，該等糯米紙囊劑在存於口腔中之唾液中快速溶解，由此釋放一或多種活性成份，隨後活性成份又經由舌部、舌下、頰部及/或齶部途徑被吸收。

醫藥工業堅持不懈地以改良傳送系統作為目標以更好地利用給定藥物劑量。換言之，一直需要可降低藥物裝載量而同時又可在血流中產生臨床相關藥物濃度之傳送系統。當擬投與諸如類固醇激素等高效能藥物時，此尤其具有重大意義。降低例如類固醇激素之劑量同時又在血流中獲得類固醇激素之臨床相關濃度不僅可使醫藥工業節約花銷(因為需要較少量之藥物)，亦容許將較少之類固醇激素總量投與至患者。顯然，此可達成較少用藥過量情形及較少

顯著副作用。投與低劑量類固醇激素(例如雌激素)之重要性亦在FDA導則中予以強調，鼓勵發起人研究用最低可能曝露量即可達成功效之投用時間表及藥物傳送系統(Guidance for Industry: Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms - Recommendations for Clinical Evaluation；美國健康及人類服務部(U.S. Department of Health and Human Services)；食品與藥物管理局(Food and Drug Administration)；CDER；2003年1月)。

創造用於高度活性藥物之新穎劑型時之再一目標係就不同患者中所得藥物血清含量而言達成較低個體間變化性以保證可比較之藥物劑量在不同患者中達成可比較之效果。就所得雌二醇含量及所得雌激素效果分別而言之低個體間變化性容許在大量患者中投與相同最低有效劑量。

本發明者驚奇地認識到，可將含有低劑量雌二醇之單位劑型(呈糯米紙囊劑形式)經由口腔內途徑投與給雌性哺乳動物且仍然在血流中達成臨床相關濃度。

經鼻途徑投與低劑量雌二醇已由Dören等人，*Maturitas* 2001；38；23-30及Dooley等人，*Drugs* 2001；61；2243-2262闡述，且含有雌二醇之鼻噴霧劑(Aerodiol[®])先前已有售。已顯示，鼻內投與300 µg雌二醇/天與標準經口療法(即經口投與2 mg雌二醇/天)同樣有效，但同時顯示副作用減少，即具有較好的婦產科醫學耐受性。更具體而言，與

標準經口療法相比，接受(低劑量)經鼻內投與雌二醇之患者的乳腺痛及撤退性出血發生率較低，參見 Mattson, *Climateric* 2002; 5(增刊2); 40-45。此外，亦已闡述在一些絕經後婦女中對一些脂質參數具有有益效果，即對脂蛋白(a)、載脂蛋白B、總膽固醇及低密度脂蛋白膽固醇之內源含量、及對骨吸收、骨形成及骨礦物質密度標誌物具有有利作用(Palacios, *Climateric* 2002; 5(增刊2); 32-39)。此外，與標準經口治療相比，鼻內投與雌二醇顯示腫瘤誘導速度顯著降低且腫瘤生長降低(Mattson, *Climateric* 2002; 5(增刊2); 40-45)。而且，吾人發現，與標準經口治療相比鼻內投與雌二醇時乳房脹痛之發生率較低。

經鼻內吸收之雌二醇的藥物代謝動力學與經口服用之雌二醇有所不同，即吸收非常迅速；最大血漿含量在10-30分鐘內達成且在投與後約兩小時含量返回到峰值的10%，且在投與後約12小時達到治療前含量(Al-Azzawi, *Climateric* 2002; 5(增刊2); 27-31)。因此，每天鼻內投與雌二醇達成與經口及經皮投與後所觀察到之持續不變分佈顯著不同之「脈衝型」分佈。儘管具有該「脈衝型」分佈，但已證實鼻內投與少量雌二醇與標準經口療法同樣有效，且作為又一益處，其導致較少副作用。

然而，藉由鼻內投與之一個主要問題係此投與形式非常不方便。經鼻投與可能造成局部副作用，例如癢癢、鼻溢、噴嚏及鼻衄，且通常認為藉由此投與形式患者之依從性較差。

本發明者已發現，藉由本發明單位劑型可達成雌二醇之「脈衝型」吸收。因此，藉由鼻內投與雌二醇所獲得之有益特性(即副作用減少)亦可藉由投與本發明單位劑型來獲得。此外，與經口投與相比雌二醇之投與劑量可顯著降低。當對立治療(連續或週期性共投與黃體素)並非絕對需要時，低雌二醇劑量尤其有益，因為在投與該等低劑量雌二醇後子宮內膜不會增生。

因此，本發明之一目的係提供施用至口腔中之單位劑型，其提供與鼻內投與相同之有益治療特性，但患者依從性較高。

本發明之另一目的係提供施用至口腔中之單位劑型，其產生雌二醇之「脈衝型」藥物代謝動力學分佈。

本發明之再一目的係提供施用至口腔中之單位劑型，其中與鼻內投與相比，其可獲得提高之生物可利用度。

本發明之又一目的係提供與標準經口治療相比含有降低劑量之雌二醇(或其衍生物)但仍然可在患者血流中達成雌二醇之臨床相關濃度的單位劑型。

本發明之又一目的係提供與標準鼻內治療相比含有降低劑量之雌二醇(或其衍生物)但仍然可在患者血流中達成雌二醇之臨床相關濃度的單位劑型。

本發明之另一目的係提供施用至口腔中之與標準經口治療相比產生較少副作用但仍然可在雌性哺乳動物中有效治療、減輕或預防由雌激素內源含量不足而引起之身體病狀的單位劑型。

本發明之再一目的係提供施用至口腔中之與標準經口治療相比具有較好的婦產科醫學耐受性但仍然可在雌性哺乳動物中有效治療、減輕或預防由雌激素內源含量不足而引起之身體病狀的單位劑型。

咀嚼型遮味醫藥組合物闡述於美國專利第4,800,087號中。

遮味經口崩解錠劑(ODT)闡述於美國專利第2006/0105038號中。

遮味塗敷系統闡述於WO 00/30617中。

包含雌二醇之口含錠揭示於歐洲專利第0 371 466號中。

用於經口經黏膜投與之含藥紙闡述於歐洲專利第1 867 321號中。

遮味糯米紙囊劑闡述於WO 03/030883中。

含有類固醇之糯米紙囊劑闡述於美國專利第2003/0068378號、美國專利第2007/0292479號及美國專利第2006/0222708號中。

【發明內容】

在第一態樣中，本發明係關於包含薄水溶性膜基質之單位劑型，其中

- a) 該膜基質包含至少一種水溶性基質聚合物；
- b) 該膜基質包含10-200 μg 雌二醇、或治療等效量之雌二醇之水合物或治療等效量之雌二醇的醫藥上可接受之酯；且
- c) 該膜基質具有小於300 μm 之厚度。

在另一態樣中，本發明係關於可用作藥劑之本發明單位劑型。

在又一態樣中，本發明係關於用於在雌性哺乳動物中治療、減輕或預防由雌激素內源含量不足而引起之身體病狀的本發明單位劑型。該等身體病狀之實例包括但不限於骨質疏鬆症、頭痛、噁心、抑鬱症、血管舒縮症狀、泌尿生殖器萎縮症狀、骨礦物質密度降低、及骨折之風險或發生率增加。

自下文闡述及隨附申請專利範圍可明瞭本發明之其他態樣。

【實施方式】

在本文中，術語「雌二醇」意指雌二醇可呈17- α -雌二醇或17- β -雌二醇形式。較佳地，雌二醇呈17- β -雌二醇形式。術語「雌二醇」亦涵蓋雌二醇之水合形式，尤其雌二醇半水合物。

本文所用之術語「雌二醇之醫藥上可接受之酯」係指彼等為藥物化學家所易知之雌二醇的酯，即彼等實質上無毒性且可有利地影響雌二醇之藥物代謝動力學特性(例如適口性、吸收、分佈、代謝及排泄)者。通常而言，雌二醇之酯在雌二醇的3位置或17位置。雌二醇之醫藥上可接受之酯的具體實例包括雌二醇戊酸酯、雌二醇醋酸酯、雌二醇丙酸酯、雌二醇庚酸酯、雌二醇十一酸酯、雌二醇苯甲酸酯、雌二醇環戊丙酸酯、雌二醇硫酸酯及雌二醇胺基磺酸酯。

在本發明上下文中，術語「雌二醇衍生物」及「雌二醇之衍生物」意欲涵蓋雌二醇之水合形式及雌二醇之醫藥上可接受之酯。儘管本發明之各個實施例可能未明確提及各種雌二醇衍生物(例如半水合物及醫藥上可接受之酯)，但應瞭解本文無論何時進行對於「雌二醇」之陳述，該等陳述亦可應用至雌二醇之半水合物形式以及雌二醇之醫藥上可接受之酯。

本文所用之術語「水溶性膜基質」係指包含或由以下組成之薄膜：水溶性聚合物及雌二醇以及溶解或分散於該水溶性聚合物中之其他輔助組份。在一較佳實施例中，將至少雌二醇完全溶解於水溶性聚合物中。

本文所用之術語「水溶性聚合物」係指至少部分可溶解於水中、且較佳完全或突出地可溶解於水中、或吸收水之聚合物。吸收水之聚合物通常稱為「遇水膨脹聚合物」。可用於本發明之材料可為在室溫(約20°C)及其他溫度(例如超過室溫之溫度)下水溶性或遇水膨脹者。而且，該等材料可為在低於常壓之壓力下水溶性或遇水膨脹者。吾人期望水溶性聚合物係水溶性的、或具有至少20重量%之吸水量的遇水膨脹聚合物。亦可使用具有25重量%或更多之吸水量的遇水膨脹聚合物。吾人期望自該等水溶性聚合物形成之本發明單位劑型具有足夠水溶性以在與體液(尤其唾液)接觸後溶解。在本發明之一較佳實施例中，該水溶性聚合物係黏膜黏著聚合物。此容許經黏膜傳送雌二醇，並藉由避免首過代謝確保分子之足夠吸收。該水溶性聚合物

通常佔水溶性膜基質之50-99.9重量%，例如75-99重量%。

該水溶性基質聚合物(構成水溶性膜基質之主要部分)可選自由下列組成之群：纖維素材料、合成聚合物、膠質、蛋白質、澱粉、葡聚糖及其混合物。

適於本文所述目的之纖維素材料的實例包括羧甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥甲基丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素及其組合。尤佳之纖維素材料係羥丙基甲基纖維素及羥丙基纖維素，尤其羥丙基甲基纖維素。

合成聚合物之實例包括常用作藥品之速釋(IR)塗層之聚合物，例如PVA-PEG共聚物，其可以商標Kollicoat[®] IR以不同級別自市面購得。合成聚合物之其他實例包括聚丙烯酸及聚丙烯酸衍生物。

水溶性膠質之實例包括阿拉伯膠(gum arabic)、黃原膠、黃耆膠、金合歡膠(acacia)、鹿角菜膠、瓜爾豆膠、刺槐豆膠、果膠、藻酸鹽及其組合。

可用之水溶性蛋白質聚合物包括明膠、玉米醇溶蛋白、穀蛋白、大豆蛋白、大豆蛋白分離物、乳清蛋白、乳清蛋白分離物、酪蛋白、levin、膠原及其組合。

可用澱粉之實例包括凝膠化、改性或未改性澱粉。澱粉之來源可有所變化且包括普魯蘭多糖(pullulan)、木薯、大米、玉米、馬鈴薯、小麥及其組合。

可用於本發明之額外水溶性聚合物包括糊精、右旋糖酐

及其組合、以及甲殼質、殼聚糖(chitosan)及其組合、聚葡萄糖及果糖寡聚物。

在本發明之一個實施例中，雌二醇係無水雌二醇或雌二醇半水合物，較佳為雌二醇半水合物。

在本發明之另一實施例中，將雌二醇之醫藥上可接受之酯納入膜基質中。雌二醇之該等醫藥上可接受之酯的具體實例包括雌二醇戊酸酯、雌二醇醋酸酯、雌二醇丙酸酯、雌二醇庚酸酯、雌二醇十一酸酯、雌二醇苯甲酸酯、雌二醇環戊丙酸酯、雌二醇硫酸酯及雌二醇胺基磺酸酯。在本發明之一令人感興趣的實施例中，雌二醇之酯係雌二醇戊酸酯。

在某些實施例中，本發明之單位劑型可包含5-1000 μg 雌二醇、例如10-750 μg 雌二醇、例如25-500 μg 雌二醇之雌二醇劑量。然而，自本揭示內容可以瞭解，膜基質通常包含10-200 μg 雌二醇，例如10-60 μg 雌二醇或>60-200 μg 雌二醇。

在本發明之一較佳實施例中，膜基質包含「超低」劑量之雌二醇，即10-60 μg 雌二醇，例如25-60 μg 雌二醇，較佳30-50 μg 雌二醇，更佳40-50 μg 雌二醇，例如40、45、46或50 μg 雌二醇劑量。或者，「超低」劑量之雌二醇係10-60 μg 雌二醇，例如10-50 μg 雌二醇，較佳20-40 μg 雌二醇，更佳25-35 μg 雌二醇，例如約30 μg 雌二醇。

在本發明之另一較佳實施例中，膜基質包含「非常低」劑量之雌二醇，即>60-200 μg 雌二醇，例如70-160 μg 雌二

醇，例如 70-150 μg 雌二醇，較佳 80-150 μg 雌二醇，例如 80-120 μg 或 120-150 μg 雌二醇劑量。具體且較佳之雌二醇劑量包括 80、85、90、100、115、120、150 及 160 μg 雌二醇。

在本發明之又一實施例中，膜基質包含「中等低」劑量之雌二醇，即 >200-500 μg 雌二醇，例如 250-300 μg 雌二醇，例如 260-280 μg 雌二醇，更佳 265-275 μg 雌二醇，例如約 270 μg 雌二醇劑量。

在本發明之又一實施例中，膜基質包含「低」劑量之雌二醇，即 >500-1000 μg 雌二醇，例如 >500-750 μg 雌二醇劑量。

可包含於膜基質中之雌二醇劑量的具體實例包括約 10、12.5、15、20、30、40、45、46、50、60、70、80、85、90、100、115、120、150、160、180、200 或 270 μg 雌二醇劑量。

上文所述劑量較佳對應於日劑量。應瞭解，上文所述劑量係針對無水雌二醇而言。若使用雌二醇之水合物(例如雌二醇半水合物)或雌二醇之醫藥上可接受之酯(例如雌二醇戊酸酯)，則應瞭解應使用與無水雌二醇之所述劑量治療等效之劑量。在已知無水雌二醇之有效劑量時測定該等其他形式之藥理學/治療等效劑量對於彼等熟習此項技術者而言係例行程序。換言之，若使用雌二醇之水合物(例如雌二醇半水合物)或雌二醇之醫藥上可接受之酯(例如雌二醇戊酸酯)，則應瞭解應使用與無水雌二醇之所述劑量

等莫耳之劑量，條件係雌二醇之吸收與其衍生物之吸收相同，參照下文。因此，「雌二醇衍生物X之治療等效量」可藉由下式來計算：

$$\text{劑量}_{\text{無水雌二醇}} \times (\text{MW}_{\text{雌二醇衍生物X}} / \text{MW}_{\text{無水雌二醇}}),$$

其中MW表示所討論雌二醇化合物之分子量。應瞭解，若使用非無水形式之雌二醇，則應將雌二醇之所有上述區間及劑量(基於無水形式之雌二醇)轉化成對應區間及劑量(利用上式)。作為實例，且藉由應用上式，可容易地計算出5-1000 µg之無水雌二醇劑量對應於5.2-1033 µg之雌二醇半水合物劑量。然而，應瞭解，僅在所討論無水雌二醇與衍生物之生物可利用度及曲線下面積(AUC)相同時方可應用上式。因此，若所討論雌二醇衍生物之吸收與無水雌二醇之吸收不同，則達成給定劑量無水雌二醇之血漿含量所需要之雌二醇衍生物的量對於確定治療等效量係決定性的。

此外，Timmer及Geurts之論文提供確定等效劑量之導則(參見「Bioequivalence assessment of three different estradiol formulations in postmenopausal women in an open, randomized, single-dose, 3-way cross-over」, European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 24(1): 47-53, 1999)。

本發明單位劑型最佳呈可快速溶解(主要由於膜之表面積較大)且當曝露於潮濕口腔環境中時可迅速濕潤之薄膜形式。與通常較軟、易碎及/或脆性之速溶錠劑相比，該

膜結實又堅固，但仍然柔韌。如上所述，該膜較薄且可於患者口袋、錢夾或袖珍書本中攜帶。

可將該膜施用於舌頭下或舌頭上、上齶、內頰或雌性哺乳動物之任何口腔黏膜組織。該膜可為矩形、卵形、圓形，或若期望，可使用切成舌頭、齶或內頰形狀之特殊形狀。該膜可快速水合並黏著至施用部位上。隨後其快速崩解並溶解以釋放雌二醇供口腔黏膜吸收。

就本發明單位劑型之尺寸而言，可使水溶性膜形成基質形成厚度小於300 μm 、尤其小於250 μm 、較佳小於200 μm (例如小於150 μm)之乾燥膜。更佳地，厚度小於125 μm ，例如小於100 μm 。換言之，厚度通常介於10-300 μm 範圍內，尤其介於15-250 μm 範圍內，較佳介於20-200 μm 範圍內，例如介於25-150 μm 範圍內。更佳地，厚度介於25-125 μm 範圍內，例如介於25-100 μm 範圍內，例如介於30-90 μm 範圍內，尤其介於40-80 μm 範圍內。厚度之具體且較佳實例包括約30 μm 、約40 μm 、約50 μm 、約60 μm 、約70 μm 、約80 μm 、約90 μm 或約100 μm 。厚度之具體且尤佳實例包括約40 μm 、約50 μm 、約60 μm 、約70 μm 或約80 μm 。

膜基質之表面尺寸(表面積)通常介於2-10 cm^2 範圍內，例如介於3-9 cm^2 範圍內，例如介於3-8 cm^2 範圍內，更佳介於3-7 cm^2 範圍內，尤其介於4-6 cm^2 範圍內。表面積之具體且較佳實例包括約3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5或7 cm^2 之表面積。最佳地，表面積為約4、4.5、5、5.5或6

cm²。

膜基質之總重量通常介於5-200 mg範圍內，例如介於5-150 mg範圍內，例如介於10-100 mg範圍內。更佳地，膜基質之總重量介於10-75 mg範圍內，例如介於10-50 mg範圍內。膜基質重量之具體且較佳實例包括約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約40 mg或約50 mg之重量。

在本發明之另一實施例中，該單位劑型進一步包含吸收促進劑。吸收促進劑已在傳送通常呈現頰內吸收速率低之例如高分子量藥物(例如肽)時展示效力。該等吸收促進劑可藉由多種機制發生作用，例如提高細胞膜之流動性、吸取細胞間/細胞內脂質、改變細胞蛋白質或改變表面黏蛋白。最常用之吸收促進劑包括月桂氮酮(azone)、脂肪酸、膽汁鹽及諸如十二烷基硫酸鈉等表面活性劑。吸收促進劑之具體實例包括但不限於2,3-月桂基醚、抑肽酶、月桂氮酮、苯紮氯銨(benzalkonium chloride)、西吡氯銨(cetylpyridinium chloride)、十六烷基三甲基溴化銨、環糊精、葡聚糖硫酸酯、甘醇、月桂酸、溶血磷脂醯膽鹼、薄荷醇、磷脂醯膽鹼、聚氧乙烯、聚山梨酯80、聚氧乙烯、磷脂醯膽鹼、EDTA鈉鹽、甘膽酸鈉、去氧甘膽酸鈉、月桂基硫酸鈉、十二烷基硫酸鈉、水楊酸鈉、牛磺膽酸鈉及牛磺去氧膽酸鈉、亞砒。若含有吸收促進劑時，其在膜基質中之含量通常佔膜基質之0.1-50重量%，例如佔膜基質之1-20重量%，例如佔膜基質之1-10重量%。吸收促進劑通常包含在膜基質中，亦即該吸收促進劑通常溶解或分散

於膜基質中。然而，在本發明較佳實施例中，該單位劑型不含有吸收促進劑。

此外，雌二醇可與環糊精或環糊精衍生物複合(例如彼等闡述於美國專利第2007/0292479號之段落0015中者)。然而，在本發明較佳實施例中，雌二醇以非複合形式存在於單位劑型中。

除水溶性基質聚合物及雌二醇外，本發明單位劑型亦可包括多種不同輔助組份，例如遮味劑；器官感覺劑(organoleptic agent)，例如甜味劑及調味劑；抗發泡劑及消泡劑；增塑劑；表面活性劑；乳化劑；增稠劑；黏合劑；冷卻劑；唾液刺激劑，例如薄荷醇；抗微生物劑；著色劑等。該等不同輔助組份包含於膜基質中且通常溶解或分散於膜基質中。

適宜甜味劑包括天然及人工甜味劑二者。適宜甜味劑之具體實例包括：例如，

a) 水溶性甜味劑，例如糖醇、單糖、二糖、寡糖及多糖，例如麥芽糖醇、木糖醇、甘露醇、山梨醇、木糖、核糖、葡萄糖(右旋糖)、甘露糖、半乳糖、果糖(左旋糖)、蔗糖(糖)、麥芽糖、轉化糖(衍生自蔗糖之果糖及葡萄糖的混合物)、部分水解澱粉、玉米糖漿固形物、二氫查耳酮、莫尼糖蛋白、蛇菊苷、及甘草皂苷；

b) 水溶性人工甜味劑，例如可溶性糖精鹽，即，鈉或鈣糖精鹽、環己胺磺酸鹽、3,4-二氫-6-甲基-1,2,3-噁嗪-4-酮-2,2-二氧化物之鈉鹽、銨鹽或鈣鹽、3,4-二氫-6-甲基-

1,2,3-噁嗪嗪-4-酮-2,2-二氧化物之鉀鹽(乙醯舒泛鉀)、糖精之游離酸形式、及諸如此類；

c) 基於二肽之甜味劑，例如衍生自L-天冬胺酸之甜味劑，例如L-天冬胺醯基-L-苯丙胺酸甲基酯(阿斯巴甜(aspartame))、L- α -天冬胺醯基-N-(2,2,4,4,5-四甲基-3-硫雜環丁基)-D-丙胺醯胺水合物、L-天冬胺醯基-L-苯基甘油及L-天冬胺醯基-L-2,5-二氫苯基甘胺酸之甲基酯、L-天冬胺醯基-2,5-二氫-L-苯丙胺酸、L-天冬胺醯基-L-(1-環己烯基)-丙胺酸、及諸如此類；

d) 衍生自天然存在之水溶性甜味劑的水溶性甜味劑，例如普通糖(蔗糖)之氯化衍生物，例如，已知產品說明為蔗糖素(sucralose)[®]者；及

e) 基於蛋白質之甜味劑，例如水美蕉(Thaumatococcus danielli)(甜蛋白(Thaumatocin) I及II)。

通常，使用有效量之甜味劑來為特定組合物提供期望甜味程度，且該量將隨所選擇之甜味劑而定。該量通常為膜基質之約0.01%至約20重量%，較佳為約0.05%至約10重量%。可使用該等量來達成期望甜味程度，此獨立於自所用之任何可選調味油所達成之香味程度。

可用之調味劑(flavour或flavouring agent)包括天然及人工調味劑。該等調味劑可選自合成調味油及芳香調味劑、及/或油、油樹脂及得自植物、葉、花、果實等之提取物、及其組合。調味油之非限制性實例包括：留蘭香油、肉桂油、椒薄荷油、丁子香油、月桂葉油、百里香油、雪

松葉油、肉豆蔻油、鼠尾草油、及苦杏仁油。亦可使用人工、天然或合成果味調味劑，例如香草味、巧克力味、咖啡味、可可味調味劑及柑橘油，包括檸檬、橙子、葡萄、萊姆(lime)及葡萄柚、及果味香精，包括蘋果味、梨味、桃味、草莓味、懸鉤子味、櫻桃味、李子味、菠蘿味、杏味及諸如此類。該等調味劑可單獨或組合使用。常用調味劑包括薄荷(例如椒薄荷)、人工香草、肉桂衍生物、及多種果味調味劑，其單獨或組合使用。亦可使用諸如醛及酯等調味劑，包括醋酸肉桂酯、肉桂醛、檸檬醛、乙縮醛、醋酸二氫香芹酯、甲酸丁子香酚酯、對甲基苯甲醚、及諸如此類。醛調味劑之其他實例包括但不限於乙醛(蘋果)；苯甲醛(櫻桃、杏仁)；肉桂醛(肉桂)；檸檬醛，即， α 檸檬醛(檸檬、萊姆)；橙花醛，即 β 檸檬醛(檸檬、萊姆)；癸醛(橙子、檸檬)；乙基香草醛(香草、乳酪)；天芥菜精，即，胡椒醛(香草、乳酪)；香草醛(香草、乳酪)； α -戊基肉桂醛(辛辣果味調味劑)；丁醛(黃油、乾酪)；戊醛(黃油、乾酪)；香茅醛(改性，多種類型)；癸醛(柑橘類水果)；C-8醛(柑橘類水果)；C-9醛(柑橘類水果)；C-12醛(柑橘類水果)；2-乙基丁醛(漿果)；己烯醛，即反-2(漿果)；甲苯醛(櫻桃、杏仁)；藜蘆醛(香草)；12,6-二甲基-5-庚烯醛，即甜瓜醛(甜瓜)；2-二甲基辛醛(綠色水果)；及2-十二烯醛(柑橘、中國柑橘)；櫻桃；葡萄；香精油，例如薄荷醇；其混合物；及諸如此類。

所用調味劑的量通常係偏好問題，其取決於諸如調味劑

類型、各調味劑、及期望強度等因素。可改變該量以在最終產品中獲得期望結果。該等改變在彼等熟習此項技術者之能力範圍內，無需實施過多實驗。通常而言，所使用的量為膜基質之約0.01重量%至約10重量%。

如上文所論述，該單位劑型亦可包括抗泡劑及/或消泡劑，例如西甲矽油(simethicone)，其為聚甲基矽氧烷及二氧化矽之組合。西甲矽油作為抗泡劑或消泡劑，其可減少或消除膜組合物中之空氣。抗泡劑有助於防止向組合物中引入空氣，而消泡劑有助於除去組合物中之空氣。

可製備單位劑型並將其黏著至另一層上，即在使用之前(即在引入至口腔中之前)自其移除之支撐物或背襯層(襯層)。較佳地，支撐物或背襯材料係非水溶性的且可較佳由聚對苯二甲酸乙二酯或熟習此項技術者所熟知之其他適宜材料組成。若使用黏著劑，則其較佳應為不可攝取且不改變一或多種活性成份之特性的食品級黏著劑。

在本發明之另一實施例中，本發明之單位劑型包含諸如黃體素等其他活性藥物物質。此其他活性藥物物質通常包含在膜基質中。

然而，應瞭解，在本發明之一令人感興趣的實施例中，本發明單位劑型不含有黃體素。因此，在本發明之另一令人感興趣的實施例中，雌二醇(或雌二醇之水合物或雌二醇之醫藥上可接受之酯)係單位劑型中存在之唯一或單獨的治療活性藥物物質。

當本揭示內容主要牽涉到含有雌二醇或其衍生物之糯米

紙囊劑時，本發明亦涵蓋使用呈現雌激素活性之其他化合物來實施本發明，例如乙炔雌二醇、雌酮、美雌醇、雌三醇、雌三醇琥珀酸酯、偶聯雌激素(包括偶聯之馬科動物雌激素)、及植物雌激素。

因此，在更一般態樣中，本發明亦係關於包含薄水溶性膜基質之單位劑型，其中

- a) 該膜基質包含至少一種水溶性基質聚合物；
- b) 該膜基質以對應於10-200 μg 雌二醇之治療等效量的量包含呈現雌激素活性之化合物；且
- c) 該膜基質具有小於300 μm 之厚度。

因此，關於雌二醇、賦形劑等之較佳量的所有陳述亦可應用至本發明之上文及更一般態樣。

製造

本發明之單位劑型可藉由醫藥技術人員所熟知之標準方法來製備。

通常而言，藥物溶液係藉由將雌二醇或其衍生物(例如雌二醇半水合物或雌二醇戊酸酯)溶解於合適溶劑中來製備。該溶劑較佳為相對揮發性溶劑，例如醇，尤其係乙醇。隨後藉由將水溶性基質聚合物添加至諸如醇、水或醇與水之混合物等適宜溶劑中來製備基質聚合物溶液。較佳地，該溶劑係乙醇/水混合物。應瞭解，溶解該水溶性基質聚合物所需要之時間及條件將端視所使用之聚合物及溶劑而定。因此，在一些情形下，於室溫及僅輕輕攪拌下水溶性基質聚合物即可容易地溶解，而在其他情形下則需要

對系統施加熱及劇烈攪拌。在一典型實施例中，將混合物攪拌1-4小時，較佳約2小時，或直至獲得溶液。溶液通常在60-80°C、例如約70°C溫度下進行攪拌。在冷卻至室溫後，將藥物溶液傾倒至基質聚合物溶液中並完全混合。可立即或在幾天內使用所得溶液(塗敷溶液)進行塗敷。調節溶劑、基質聚合物等各量以使塗敷溶液之固體含量達到約5-50重量%，較佳為10-40重量%，尤其為20-35重量%。

在一替代實施例中，塗敷溶液可藉由將雌二醇或其衍生物(例如雌二醇半水合物或雌二醇戊酸酯)添加至合適溶劑(較佳為醇，尤其為乙醇)中隨後添加水且繼之添加基質聚合物直接製備。隨後如上文所述對混合物實施處理，直至獲得溶液。可立即或在幾天內使用所得溶液(塗敷溶液)進行塗敷。調節溶劑、基質聚合物等各量以使塗敷溶液之固體含量達到約5-50重量%，較佳為10-40重量%，尤其為20-35重量%。

在任何上述步驟期間皆可添加其他賦形劑、輔助組份及/或活性藥物物質。

若需要，在將塗敷溶液塗佈於適宜支撐物或背襯層(襯層)上之前對其實施脫氣。適宜襯層之實例包括聚對苯二甲酸乙二酯(PET)襯層，例如 Perlasic[®] LF75(自 Perlen Converting購得)、Loparex[®] LF2000(自 Loparex BV購得)及 Scotchpack[®] 9742(自 3M Drug delivery Systems購得)。在本發明之一個實施例中，藉助塗佈盒將塗敷溶液塗佈至適宜襯層上並於室溫下乾燥12-24小時。隨後產生薄透明

膜，然後將其切成具有期望大小及形狀之片塊。或者，使用自動塗敷及乾燥設備(例如 Coatema Coating Machinery GmbH, Dormagen, 德國)將塗敷溶液以薄膜形式塗敷至適宜襯層上並使用 40-125°C (例如 40-100°C) 之乾燥溫度在線乾燥。隨後產生薄透明膜，然後將其切成具有期望大小及形狀之片塊。

治療用途及投與

應瞭解，本發明單位劑型係經口腔內投與，即將單位劑型投與至口腔中且隨後活性藥物物質經由一或多種口腔黏膜吸收。因此，活性藥物物質適於舌部投與、舌下投與、頰部投與及齶部投與。齶部或舌部投與、尤其舌部投與較佳。根據該較佳實施例，將本發明單位劑型簡單地施用至舌頭上，其在舌頭上快速溶解，通常在30秒內，較佳在15秒內。

因此，在另一態樣中，本發明係關於可用作藥劑之本發明單位劑型。

在再一態樣中，本發明係關於用於在雌性哺乳動物中治療、減輕或預防由雌激素內源含量不足而引起之身體病狀的本發明單位劑型，該身體病狀係例如骨質疏鬆症、頭痛、噁心、抑鬱症、血管舒縮症狀、泌尿生殖器萎縮症狀、骨礦物質密度降低、或骨折之風險或發生率增加。

雌激素含量缺乏之發生可由多種原因引起。例如，雌激素含量缺乏可由例如自然絕經、圍絕經、絕經後、性腺功能減退症、閹割或原發性卵巢功能衰竭而引起。不管何種

原因之雌激素含量降低均會導致婦女之生活質量總體下降。症狀、疾病及病狀自僅僅不方便至生命威脅不等。本文所述之單位劑型可有效減輕雌激素缺乏之生理學及心理學體徵。諸如血管舒縮體徵及心理學症狀等暫時性症狀當然涵蓋在療法範圍內。

血管舒縮症狀包含但不限於熱潮紅、出汗發作(例如盜汗)、及心悸。血管舒縮症狀可為由FDA導則(上文引用)所界定之「輕微」、「中等」或「嚴重」。雌激素缺乏之心理學症狀包含但不限於失眠症及其他睡眠病狀、記憶力差、失去自信、情緒變化無常、焦慮症、性欲喪失、難以集中注意力、難以做決定、精力及動力減少、易激怒及經常性哭泣。治療或減輕上述症狀可在婦女生命之圍絕經期或在絕經後(有時在絕經後較長時間)進行。預期本文所述之單位劑型可應用於圍絕經期、絕經、或絕經後期期間之該等及其他暫時性症狀。而且，若雌激素缺乏原因係性腺功能減退症、閹割或原發性卵巢功能衰竭，則該等上述症狀可減輕。在本發明之另一實施例中，本文所述之單位劑型可用於治療或減輕雌激素缺乏之持久影響。持久影響包含諸如下述身體改變：泌尿生殖器萎縮、乳房萎縮、心血管疾病、毛髮分佈改變、毛髮濃密、皮膚狀況改變及骨質疏鬆症。泌尿生殖器萎縮及與其有關之病狀被認為是用本文所述單位劑型治療或減輕尤其恰當之症狀，與其有關之病狀係例如陰道乾燥、陰道pH值增加及隨後菌群改變、或導致該萎縮之事件(例如血管供應降低、彈性纖維斷裂、

膠原纖維融合、或細胞體積減小)。此外，吾人認為，本文所述之單位劑型亦與和雌激素缺乏有關之其他泌尿生殖器改變、黏液產生減少、細胞群變化、糖原產生減少、乳酸桿菌(lactobacilli)生長減少或鏈球菌(streptococci)、葡萄球菌(staphylococci)、或大腸菌類桿菌(coliform bacilli)之生長增加相關。吾人認為亦可藉由投與本文所述之單位劑型預防之其他有關改變係彼等使陰道易於損傷或感染者，例如滲出性流出、陰道炎、及性交困難。此外，泌尿道感染及失禁亦係與雌激素含量降低有關之其他常見症狀。本發明之其他實施例包括預防或減輕與雌激素缺乏有關之身體改變，例如皮膚改變、毛髮分佈改變、毛髮濃密、乳房萎縮、或骨質疏鬆症。骨質疏鬆症、最顯著絕經後骨質疏鬆症之預防及處理係本發明之尤其令人感興趣的實施例。此外，吾人認為骨去礦化、骨量及密度降低、骨小樑變細及中斷、及/或因此骨折或骨變形增加尤其相關。預防性治療骨質疏鬆症係本發明組合物之令人感興趣的治療應用。本發明之尤其令人感興趣的實施例之目的在於降低以下病狀之頻率、持續性、持續時間及/或嚴重程度：熱潮紅、出汗發作、心悸、睡眠病狀、情緒變化無常、神經質、焦慮症、記憶力差、失去自信、性欲喪失、注意力難以集中、精力減少、動力減少、易激怒、泌尿生殖器萎縮、乳房萎縮、心血管疾病、毛髮分佈改變、毛髮濃密、皮膚狀況改變及骨質疏鬆症(包括預防骨質疏鬆症)(最顯著為熱潮紅、出汗發作、心悸、睡眠病狀、情緒

變化無常、神經質、焦慮症、泌尿生殖器萎縮、乳房萎縮)，以及預防或處理骨質疏鬆症。本發明之另一令人感興趣的實施例之目的在於治療或減輕熱潮紅、出汗發作、心悸、睡眠病狀、情緒變化無常、神經質、焦慮症、記憶力差、失去自信、性欲喪失、注意力難以集中、精力減少、動力減少、易激怒、泌尿生殖器萎縮、乳房萎縮、心血管疾病、毛髮分佈改變、毛髮濃密、皮膚狀況改變及骨質疏鬆症(包括預防骨質疏鬆症)(最顯著為熱潮紅、出汗發作、心悸、睡眠病狀、情緒變化無常、神經質、焦慮症、泌尿生殖器萎縮、乳房萎縮)，以及預防或處理骨質疏鬆症。

在本發明之一較佳實施例中，擬根據本發明治療之雌性哺乳動物係婦女，尤其為絕經後婦女。

術語「絕經前」、「圍絕經」、「絕經」及「絕經後」係以其習用含義使用，例如如「The Controversial Climateric」；P.A. van Keep等人編輯，MTP Press (1981)之第9頁中所定義。更具體而言，術語「絕經」應理解為最後一次自然(卵巢誘導)行經。其為單一事件及卵泡之年齡依賴性功能障礙的結果。絕經係由卵巢減少產生性激素雌激素及孕酮而引起。當卵泡數量降低到一定閾值以下時，卵巢不再產生成熟卵泡及性激素。繁殖能力以絕經為結束。圍絕經期開始於週期變得不規律時之更年期症狀發作並在絕經一年後結束。圍絕經期之結束可在較長時間段不出血後確定。絕經後係自絕經開始並持續直至死亡之階

段。

在本發明之又一且尤佳實施例中，擬根據本發明治療之絕經後婦女係切除子宮之絕經後婦女。

子宮切除術係手術移除子宮。完全子宮切除術係移除子宮及子宮頸。部分子宮切除術係移除子宮而留下子宮頸殘端(亦稱為子宮頸上)。子宮切除術可伴隨手術移除卵巢(卵巢切除術)。移除雌性生殖腺(卵巢)係雌性閹割。經歷完全子宮切除術與雙側輸卵管-卵巢切除術(移除兩側卵巢，即閹割)之婦女的大部分激素產生喪失，包括許多雌激素及黃體素。經歷自然絕經之婦女具有完整且具有功能之雌性器官，而已切除子宮及閹割之婦女則沒有。因此，在本發明上下文中，「切除子宮之婦女」係指已經歷完全或部分子宮切除術之婦女。

吾人已確知外源雌激素可刺激子宮內膜增生。在雌激素單一療法中，不存在終止增生之孕酮的對立效應。脫皮期(期間子宮內膜頂層會脫落)不會發生且子宮內膜增生之發生程度大於直到且包括絕經前期的各階段。結果是過度增生，其為子宮內膜癌之危險因素。組合療法(亦稱為對立療法)係添加黃體素以防止子宮內膜過度增生之治療方法。因此，在本發明之另一實施例中，尤其與在未經歷子宮切除術之婦女(「非切除子宮之婦女」)中治療、減輕或預防由雌激素內源含量不足而引起之疾病、病狀或症狀有關，將黃體素納入至本發明單位劑型以防止由外源雌激素引起之對子宮內膜之不利作用。或者，可將黃體素以單獨

單位劑型(例如口服錠劑)投與。然而，如上文所解釋，鹹信藉由投與本文所揭示劑量之雌二醇、尤其藉由投與「超低」或「非常低」劑量之雌二醇，子宮內膜不會增生，且因此，未必需要共投與黃體素。

同樣，在本發明之另一實施例中，尤其與為已經歷子宮切除術之婦女(「切除子宮之婦女」)治療、減輕或預防由雌激素內源含量不足有關之疾病、病狀或症狀有關，吾人期望該單位劑型不含有黃體素。因此，根據該實施例，較佳之情形係本發明單位劑型含有雌二醇、或雌二醇之水合物或雌二醇之醫藥上可接受之酯作為唯一的治療活性藥物物質。

吾人已確知，在經口投與2 mg雌二醇後，雌二醇之平均血清含量通常介於80-100 pg/ml範圍內。此血清含量通常視為適於減輕血管舒縮症狀，例如熱潮紅。此外，吾人已確知，在經口投與後，雌二醇在吸收期間被廣泛代謝且僅約5%之雌二醇可為生物所利用(Kuhnz等人，Drug Res. 1993；43；966-973)。

自實例中提供之實驗數據看來，本發明之單位劑型較經口投與錠劑具有相當高之生物可利用度。因此，通常可達到10%以上、例如20%以上、例如30%以上之生物可利用度。更具體而言，通常可達到介於10-90%範圍內、例如20-80%、例如30-80%之生物可利用度。具體而言，若治療活性物質係雌二醇或雌二醇半水合物，則可達到之生物可利用度介於50-80%範圍內，通常為60-80%。此又達成

以下結果：雖然其投與劑量顯著低於經口投與之雌二醇，但仍可達成雌二醇之治療有效血清含量。同樣，若治療活性物質係雌二醇酯(例如雌二醇戊酸酯)，則可達到之生物可利用度介於30-60%範圍內，通常為30-50%。因此，在此情形下亦可用低於經口投之劑量來達到雌二醇之治療有效血清含量。因此，吾人預期，藉由每天投與本文所述之單位劑型可達到介於100-1500 pg/ml範圍內、例如150-1500 pg/ml之雌二醇的最大血清含量(C_{max})。更具體而言，藉由投與90 μg 雌二醇可達到500-800 pg/ml範圍內之 C_{max} 值，且藉由投與118 μg 雌二醇戊酸酯可達到100-250 pg/ml，較佳150-250 pg/ml範圍內之 C_{max} 值。此外，吾人預期，投與150 μg 雌二醇將可產生1000-1500 pg/ml範圍內之 C_{max} 值。

最後，本發明者之經驗係血清雌二醇值稍微依賴於所應用之實驗室分析。因此，無論何時提及一定血清雌二醇濃度，皆應瞭解雌二醇之濃度係藉由本文實例4中所述之分析來測定。

本發明藉由以下非限制性實例進一步加以闡釋。

實驗

實例1-製備糯米紙囊劑

製備塗敷溶液-可選方案A

含有0.558 g雌二醇半水合物之藥物溶液係藉由將藥物在攪拌下溶解於50 g乙醇(96%)中來製備。聚合物溶液係藉由將149.442 g HPMC灑至100 g乙醇(96%)與150 g水之混合

物上來製備。在於70°C下攪拌2小時之後HPMC溶解。在冷卻至室溫後，將藥物溶液傾倒至聚合物溶液中並完全混合。可立即或在幾天內使用所得溶液(塗敷溶液)進行塗敷。

製備塗敷溶液-可選方案B

塗敷溶液係藉由將0.558 g雌二醇半水合物在攪拌下溶解於200 g乙醇(96%)中來製備。在與100 g水混合後，添加149.442 g HPMC並在於70°C下攪拌2小時後溶解。可立即或在幾天內使用所得溶液(塗敷溶液)進行塗敷。

製備糯米紙囊劑-可選方案1

對塗敷溶液實施脫氣並藉助塗佈盒塗佈至聚對苯二甲酸乙二酯(PET)襯層(Perlastic® LF75)上並於室溫下乾燥24小時。產生約40 µm厚之薄透明膜。藉由裁剪成5 cm²大小之樣品來獲得糯米紙囊劑。

製備糯米紙囊劑-可選方案2

對塗敷溶液實施脫氣並使用自動塗覆及乾燥設備(Coatema Coating Machinery GmbH, Dormagen, 德國)以薄膜形式塗覆至聚對苯二甲酸乙二酯(PET)襯層(Perlastic® LF75)上並在線乾燥。使用70°C之乾燥溫度。產生約40 µm厚之薄透明膜。藉由裁剪成5 cm²大小之樣品來獲得糯米紙囊劑。

使用上文所述製造方法來製備具有以下組成之糯米紙囊劑：

雌二醇半水合物糯米紙囊劑，30 µg(調配物A)

| 成份名稱 | 數量 | 作用 |
|-----------------------|-----------|-------|
| 活性成份 | | |
| 雌二醇半水合物(約0.030 mg雌二醇) | 0.031 mg | 活性成份 |
| 其他成份 | | |
| HPMC | 24.969 mg | 基質聚合物 |
| 純淨水* | 足量 | 加工溶劑 |
| 乙醇96%* | 足量 | 加工溶劑 |
| 總質量： | 25.000 mg | |

*製造期間蒸發

雌二醇半水合物糯米紙囊劑，90 µg(調配物B)

| 成份名稱 | 數量 | 作用 |
|-----------------------|-----------|-------|
| 活性成份 | | |
| 雌二醇半水合物(約0.090 mg雌二醇) | 0.093 mg | 活性成份 |
| 其他成份 | | |
| HPMC | 24.907 mg | 基質聚合物 |
| 純淨水* | 足量 | 加工溶劑 |
| 乙醇96%* | 足量 | 加工溶劑 |
| 總質量： | 25.000 mg | |

*製造期間蒸發

雌二醇半水合物糯米紙囊劑，270 µg(調配物 C)

| 成份名稱 | 數量 | 作用 |
|-----------------------|-----------|-------|
| 活性成份 | | |
| 雌二醇半水合物(約0.270 mg雌二醇) | 0.279 mg | 活性成份 |
| 其他成份 | | |
| HPMC | 24.721 mg | 基質聚合物 |
| 純淨水* | 足量 | 加工溶劑 |
| 乙醇96%* | 足量 | 加工溶劑 |
| 總質量： | 25.000 mg | |

*製造期間蒸發

雌二醇戊酸酯糯米紙囊劑，30 µg(調配物 D)

| 成份名稱 | 數量 | 作用 |
|--------------------------|-----------|-------|
| 活性成份 | | |
| 雌二醇戊酸酯 (約0.030 mg雌二醇) | 0.039 mg | 活性成份 |
| 其他成份 | | |
| HPMC | 24.961 mg | 基質聚合物 |
| 純淨水* | 足量 | 加工溶劑 |
| 乙醇96%* | 足量 | 加工溶劑 |
| 總質量： | 25.000 mg | |

*製造期間蒸發

雌二醇戊酸酯糯米紙囊劑，90 µg(調配物 E)

| 成份名稱 | 數量 | 作用 |
|---|-----------|-------|
| 活性成份 雌二醇戊酸酯 (約0.090 mg雌二醇) | 0.118 mg | 活性成份 |
| 其他成份 HPMC | 24.882 mg | 基質聚合物 |
| 純淨水* | 足量 | 加工溶劑 |
| 乙醇96%* | 足量 | 加工溶劑 |
| 總質量： | 25.000 mg | |

*製造期間蒸發

雌二醇戊酸酯糯米紙囊劑，270 µg(調配物 F)

| 成份名稱 | 數量 | 作用 |
|-------------------------------------|-----------|-------|
| 活性成份 雌二醇戊酸酯(約0.270 mg雌二醇) | 0.353 mg | 活性成份 |
| 其他成份 HPMC | 24.647 mg | 基質聚合物 |
| 純淨水* | 足量 | 加工溶劑 |
| 乙醇96%* | 足量 | 加工溶劑 |
| 總質量： | 25.000 mg | |

*製造期間蒸發

雌二醇半水合物糯米紙囊劑，40 µg(調配物 G)

| 成份名稱 | 數量 | 作用 |
|-------------------------------|-----------|-------|
| 活性成份 雌二醇半水合物(約0.040 mg雌二醇) | 0.041 mg | 活性成份 |
| 其他成份 | | |
| HPMC | 24.959 mg | 基質聚合物 |
| 純淨水* | 足量 | 加工溶劑 |
| 乙醇96%* | 足量 | 加工溶劑 |
| 總質量： | 25.000 mg | |

*製造期間蒸發

雌二醇半水合物糯米紙囊劑，45 µg(調配物 H)

| 成份名稱 | 數量 | 作用 |
|-------------------------------|-----------|-------|
| 活性成份 雌二醇半水合物(約0.045 mg雌二醇) | 0.047 mg | 活性成份 |
| 其他成份 | | |
| HPMC | 24.953 mg | 基質聚合物 |
| 純淨水* | 足量 | 加工溶劑 |
| 乙醇96%* | 足量 | 加工溶劑 |
| 總質量： | 25.000 mg | |

*製造期間蒸發

雌二醇半水合物糯米紙囊劑，50 µg(調配物I)

| 成份名稱 | 數量 | 作用 |
|--------------------------------------|-----------|-------|
| 活性成份 雌二醇半水合物(約0.050 mg雌二醇) | 0.052 mg | 活性成份 |
| 其他成份 | | |
| HPMC | 24.948 mg | 基質聚合物 |
| 純淨水* | 足量 | 加工溶劑 |
| 乙醇96%* | 足量 | 加工溶劑 |
| 總質量： | 25.000 mg | |

*製造期間蒸發

雌二醇半水合物糯米紙囊劑，80 µg(調配物J)

| 成份名稱 | 數量 | 作用 |
|--------------------------------------|-----------|-------|
| 活性成份 雌二醇半水合物(約0.080 mg雌二醇) | 0.083 mg | 活性成份 |
| 其他成份 | | |
| HPMC | 24.917 mg | 基質聚合物 |
| 純淨水* | 足量 | 加工溶劑 |
| 乙醇96%* | 足量 | 加工溶劑 |
| 總質量： | 25.000 mg | |

*製造期間蒸發

雌二醇半水合物糯米紙囊劑，120 µg(調配物K)

| 成份名稱 | 數量 | 作用 |
|-----------------------|-----------|-------|
| 活性成份 | | |
| 雌二醇半水合物(約0.120 mg雌二醇) | 0.124 mg | 活性成份 |
| 其他成份 | | |
| HPMC | 24.876 mg | 基質聚合物 |
| 純淨水* | 足量 | 加工溶劑 |
| 乙醇96%* | 足量 | 加工溶劑 |
| 總質量： | 25.000 mg | |

*製造期間蒸發

雌二醇半水合物糯米紙囊劑，150 µg(調配物L)

| 成份名稱 | 數量 | 作用 |
|-----------------------|-----------|-------|
| 活性成份 | | |
| 雌二醇半水合物(約0.150 mg雌二醇) | 0.155 mg | 活性成份 |
| 其他成份 | | |
| HPMC | 24.845 mg | 基質聚合物 |
| 純淨水* | 足量 | 加工溶劑 |
| 乙醇96%* | 足量 | 加工溶劑 |
| 總質量： | 25.000 mg | |

*製造期間蒸發

應瞭解，可容易地使用本文所述程序來製造含有其他量之雌二醇及/或含有雌二醇衍生物之類似糯米紙囊劑。在較佳實施例中，將甜味劑及/或調味劑添加至調配物中。

實例 2-臨床研究 (PK 研究)

研究提綱

中心及國家

1 個中心，在歐洲 (EU)

研究目的

研究與經由其他施用途徑投與之雌激
素施用相比在施用不同糯米紙囊劑後
雌二醇之相對生物可利用度及 PK 分佈

研究設計

單中心、開放標籤、隨機較叉研究

研究群體

11 名健康的絕經後婦女

治療

兩種不同雌二醇糯米紙囊劑調配物 (B
及 E)

一種口服雌二醇錠劑 (Avaden[®], 1 mg)

一種鼻內雌二醇噴霧劑 (Aerodiol[®], 300
µg)

持續時間

四項單劑量治療持續長達四週，每一
治療之間有為期一週之清除期

變量

與口服錠劑及鼻內噴霧劑相比在施用
糯米紙囊劑調配物後雌二醇之劑量規
範化 AUC(0-t_{最後})。

次要變量：

諸如 C_{max}、t_{max}、AUC(0-t_{最後}) 等所有
藥物代謝動力學參數之描述性統計。

結果

獲得以下非劑量規範化數據，其中所有參數皆以佔各自
Aerodiol[®] 值之百分比表示：

| 調配物 | 劑量*(%) | AUC(%) | C _{max} (%) |
|----------------------------|--------|--------|----------------------|
| 糯米紙囊劑B(雌二醇半水合物) | 30 | 60 | 45 |
| 糯米紙囊劑E(雌二醇戊酸酯) | 30 | 32 | 12 |
| Aerodiol [®] (鼻內) | 100 | 100 | 100 |
| Avaden [®] (口服) | 333 | 43 | 2 |

*以雌二醇之對應量計算

上文數據顯示獲得「脈衝型」藥物代謝動力學分佈，且本發明劑型、尤其包含雌二醇半水合物之劑型的生物可利用度(及C_{max})顯著高於經口投與錠劑之生物可利用度(及C_{max})。

此外，包含僅30%之Aerodiol[®]劑量的本發明劑型仍然達到佔Aerodiol[®]值之60%的生物可利用度。因此，根據本發明調配之雌二醇似乎較經鼻內投與者具有甚至更高之生物可利用度。更具體而言，本發明劑型之生物可利用度為經鼻內投與調配物之生物可利用度的兩倍。因此，與經鼻內投與需要之劑量相比，在本發明調配物中僅需要一半劑量。

實例3 - 臨床試驗

研究提綱

中心及國家

>90個中心

美國：約50%之中心/患者

其他地區：歐洲

研究目的

研究與安慰劑及比較物相比五種不同濃度雌二醇糯米紙囊劑調配物之功效

(中等至嚴重熱潮紅之減輕)及總體安全性

研究設計

多中心、雙盲、隨機、安慰劑對照、活性物質對照研究

研究群體

切除子宮之絕經後婦女

治療

五個雌二醇糯米紙囊劑組

安慰劑

比較物(1-2次劑量Premarin®)

持續時間

13個週期(12個月)

變量

主要功效變量係在第4週及第12週中等至嚴重熱潮紅自基線之平均改變，如FDA導則(上文引用)中所界定

次要變量：

- 外陰及陰道萎縮症狀
- 脂質、凝結及其他肝臟雌激素特性(liver estrogenicity)變量(例如SHBG、IGF1)之實驗室量測，
- 骨轉換標誌物
- 乳房攝影術乳房密度
- 總體安全性：不利事件、依從性、一般身體及婦產科醫學檢查(包括子宮頸塗片檢查)、生命體徵及體重

通常在臨床3期研究中對新穎藥物製劑之功效及安全性予以研究。美國及歐洲權力機構關於如何設計用於絕經後

婦女適應症血管舒縮症狀(熱潮紅)之研究的建議(FDA導則(上文引用)、及關於臨床研究用於絕經後婦女雌激素缺乏症狀之激素替代療法之藥品的導則；EMA；The European Medicines Agency；2005年10月)包括例如：

研究應以隨機、雙盲、安慰劑對照設計持續治療12週來實施。作為主要先決條件，患者應在開始進入研究治療期之前(基線)每天顯示預先確定之最少熱潮紅次數。僅中等至嚴重熱潮紅歸類為需要治療。

患者接受為熱潮紅文件特定設計之日誌，其在治療期之前及期間用作研究階段之數據來源。每天記錄婦女經歷之熱潮紅次數及其嚴重程度：

輕微：感覺到熱而不出汗

中等：感覺到熱且出汗；能夠繼續活動

嚴重：感覺到熱且出汗；導致停止活動

研究製劑之效力將藉由第12週中等至嚴重熱潮紅之頻率及嚴重程度降低來顯示。研究製劑相對於安慰劑之自基線至第12週熱潮紅之平均改變及第12週之平均改變應顯示統計學顯著性。假定安慰劑之應答率(應答者：定義為在第12週中等至嚴重熱潮紅自基線降低至少75%)為25%，若最低有效雌二醇劑量顯示約45%之應答率，則認為施用含雌二醇糯米紙囊劑可有效治療熱潮紅；約90%之應答率將反映市場中所用標準劑量(等效於例如1 mg雌二醇，口服(p.o.))之功效且大於90%之應答率將反映因此較高之劑量；中值有效劑量將達成介於最低有效劑量與標準劑量之

間的應答率。若安慰劑之應答率導致較低或較高百分比(如上文所假定)，則應相應調整研究製劑之比率假定。

實例4 -雌二醇分析

雌二醇可藉由兩種不同分析來測定：

GC/MS/MS

使用BondElut Certify[®]固相小柱自1.00 ml人類血清中提取分析物及其氘化內標物。用乙酸乙酯自該固相小柱溶析出雌二醇及雌酮。分析物經歷三個單獨衍生化步驟：(1)與五氟苯甲醯氯反應；(2)與O-(2,3,4,5,6-五氟苄基)-羥胺鹽酸鹽反應；及(3)與MSTFA反應。隨後藉由氣相層析使用DB-17熔融二氧化矽毛細管柱來分離經衍生化之分析物並藉由串聯質譜使用負離子化學電離作用進行檢測。使用 $1/(\text{濃度})^2$ 加權最小平方回歸程序來擬合校準數據之線性函數。

LC/MS/MS

向500 μl 樣品分液中補加25 μl 內標工作溶液。用5.0 ml 10:90 (v/v)乙酸乙酯/己烷通過液-液萃取分離出分析物。在氮氣流中於40-50 $^{\circ}\text{C}$ 下蒸發出溶劑並衍生化剩餘殘留物。將經衍生化之分析物萃取至3.0 ml 10:90 (v/v)乙酸乙酯/己烷中，蒸發出溶劑，並用150 μl 乙腈及200 μl 水對剩餘殘留物實施重構。經由高效液相層析利用串聯質譜檢測對最後之萃取物實施分析。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 98104745 A61K 47/38 (2006.01)

※申請日： 98.2.13 ※IPC 分類：A61K 31/565 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 5/30 (2006.01)

含雌二醇藥物傳送系統

A61P 15/12 (2006.01)

ESTRADIOL-CONTAINING DRUG DELIVERY SYSTEM

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種呈薄水溶性膜形式之藥物傳送系統(糯米紙囊劑)，其含有少量雌二醇或其衍生物。本發明之糯米紙囊劑適於在雌性哺乳動物中治療、減輕或預防由雌激素內源含量不足而引起之身體病狀。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to drug delivery systems in the form of thin water-soluble films (wafers), which contain estradiol, or derivatives thereof, in low amounts. The wafers of the present invention are suitable for treating, alleviating or preventing a physical condition in a female mammal caused by insufficient endogenous levels of estrogen.

七、申請專利範圍：

1. 一種包含薄水溶性膜基質之單位劑型，其中
 - a) 該膜基質包含至少一種水溶性基質聚合物；
 - b) 該膜基質包含10-200 μg 雌二醇、或治療等效量之雌二醇之水合物或治療等效量之雌二醇的醫藥上可接受之酯；且
 - c) 該膜基質之厚度小於300 μm 。
2. 如請求項1之劑型，其中該水溶性基質聚合物係選自由下列組成之群：纖維素材料、合成聚合物、膠質、蛋白質、澱粉、葡聚糖及其混合物。
3. 如請求項2之劑型，其中該纖維素材料係選自由下列組成之群：羧甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥甲基丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素。
4. 如請求項3之劑型，其中該纖維素材料係羥丙基甲基纖維素或羥丙基纖維素。
5. 如請求項4之劑型，其中該纖維素材料係羥丙基甲基纖維素。
6. 如請求項1-5中任一項之劑型，其中該雌二醇之水合物係雌二醇半水合物。
7. 如請求項1-5中任一項之劑型，其中該雌二醇之醫藥上可接受之酯係選自由下列組成之群：雌二醇戊酸酯、雌二醇醋酸酯、雌二醇丙酸酯、雌二醇庚酸酯、雌二醇十一酸酯、雌二醇苯甲酸酯、雌二醇環戊丙酸酯、雌二醇硫

酸酯及雌二醇胺基磺酸酯。

8. 如請求項7之劑型，其中該雌二醇之醫藥上可接受之酯係雌二醇戊酸酯。
9. 如請求項1-5中任一項之劑型，其中該膜基質包含10-60 μg 雌二醇、或治療等效量之雌二醇之水合物或治療等效量之雌二醇的醫藥上可接受之酯。
10. 如請求項1-5中任一項之劑型，其中該膜基質包含 $>60-200 \mu\text{g}$ 雌二醇、或治療等效量之雌二醇之水合物或治療等效量之雌二醇的醫藥上可接受之酯。
11. 如請求項1-5中任一項之劑型，其中該膜基質具有小於 $200 \mu\text{m}$ 之厚度。
12. 如請求項11之劑型，其中該膜基質具有小於 $100 \mu\text{m}$ 之厚度。
13. 如請求項1-5中任一項之劑型，其中該膜基質具有 $2-10 \text{ cm}^2$ 之表面積。
14. 如請求項13之劑型，其中該膜基質具有 $3-7 \text{ cm}^2$ 之表面積。
15. 如請求項14之劑型，其中該膜基質具有 $4-6 \text{ cm}^2$ 之表面積。
16. 如請求項1-5中任一項之劑型，其中該膜基質具有介於 $5-200 \text{ mg}$ 範圍內之重量。
17. 如請求項16之劑型，其中該膜基質具有介於 $10-100 \text{ mg}$ 範圍內之重量。
18. 如請求項17之劑型，其中該膜基質具有介於 $10-50 \text{ mg}$ 範

圍內之重量。

19. 如請求項1-5中任一項之劑型，其中該雌二醇、或雌二醇之水合物或雌二醇之醫藥上可接受之酯係該單位劑型中存在之唯一治療活性藥物物質。
20. 如請求項1-5中任一項之劑型，其中該單位劑型不含有黃體素。
21. 如請求項1-5中任一項之劑型，其中該膜基質進一步包含黃體素。
22. 如請求項1-5中任一項所定義之單位劑型，其可用作藥劑。
23. 如請求項1-5中任一項所定義之單位劑型，其係用於在雌性哺乳動物中治療、減輕或預防由雌激素內源含量不足而引起之身體病狀。
24. 如請求項23之劑型，其中該身體病狀係選自由下列組成之群：骨質疏鬆症、頭痛、噁心、抑鬱症、血管舒縮症狀、泌尿生殖器萎縮症狀、骨礦物質密度降低、及骨折之風險或發生率增加。
25. 如請求項24之劑型，其中該等血管舒縮症狀係選自由熱潮紅、包括盜汗在內之出汗發作、及心悸組成之群。
26. 如請求項23之劑型，其中該雌性哺乳動物係絕經後婦女。
27. 如請求項1-5中任一項所定義之劑型，其係用於為切除子宮之絕經後婦女治療、減輕或預防由雌激素內源含量不足而引起之身體病狀。

28. 如請求項21所定義之劑型，其係用於為未切除子宮之絕經後婦女治療、減輕或預防由雌激素內源含量不足而引起之身體病狀。
29. 一種如請求項1-21中任一項所定義之單位劑型的用途，其係用於製造為雌性哺乳動物治療、減輕或預防由雌激素內源含量不足而引起之身體病狀的藥劑。
30. 如請求項29之用途，其中該身體病狀係選自由下列組成之群：骨質疏鬆症、頭痛、噁心、抑鬱症、血管舒縮症狀、泌尿生殖器萎縮症狀、骨礦物質密度降低、及骨折之風險或發生率增加。
31. 如請求項30之用途，其中該血管舒縮症狀係選自由熱潮紅、包括盜汗在內之出汗發作、及心悸組成之群。
32. 如請求項29-31中任一項之用途，其中該雌性哺乳動物係絕經後婦女。
33. 一種如請求項1-20中任一項所定義之單位劑型的用途，其係用於為切除子宮之絕經後婦女治療、減輕或預防由雌激素內源含量不足而引起之身體病狀。
34. 一種如請求項21所定義之單位劑型的用途，其係用於為未切除子宮之絕經後婦女治療、減輕或預防由雌激素內源含量不足而引起之身體病狀。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)