(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114302717 A
(43)申请公布日 2022.04.08

(21)申请号 202080061707.7
(22)申请日 2020.07.02
(30)优先权数据
62/870,656 2019.07.03 US
62/989,342 2020.03.13 US
63/021,549 2020.05.07 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.03.02
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/040757 2020.07.02
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/003433 EN 2021.01.07
(71)申请人 阿托萨治疗学公司
地址 美国华盛顿州
(72)发明人 史蒂文·C·夸伊 纳雷什·库马尔·瑞迪·沃特库鲁斯里尼瓦桑·尚穆加姆
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 凌翠 郑霞
(51)Int.Cl.
A61K 31/138(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07C 217/18(2006.01)
C07C 217/54(2006.01)

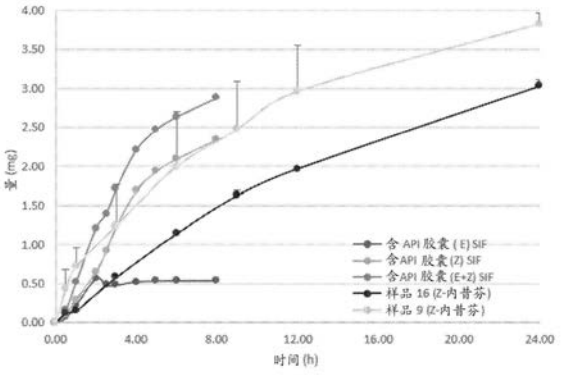
权利要求书6页 说明书93页 附图17页

(54)发明名称

内昔芬的持续释放组合物

(57)摘要

本公开提供了(Z)-内昔芬及其多晶型物和盐的持续释放组合物以及制备(Z)-内昔芬及其多晶型物和盐的持续释放组合物的方法。本公开还提供了用于治疗包括激素依赖性病症和心境障碍在内的对(Z)-内昔芬易感的病症的方法。



CN 114302717 A

1.一种包含治疗剂和持续释放剂的持续释放组合物,其中所述治疗剂是(Z)-内昔芬游离碱、(Z)-内昔芬的多晶型物、(Z)-内昔芬的盐或它们的组合,并且其中所述治疗剂具有选自以下的至少两个溶解百分比参数:

在2小时时小于20%的溶解百分比;

在7小时时小于40%的溶解百分比;和

在12小时时至少30%的溶解百分比,

如在37℃下从0到2小时在pH 1.2的模拟胃液中以及在2小时后在pH 6.8的模拟肠液中所测量。

2.如权利要求1所述的持续释放组合物,其中所述治疗剂具有所述溶解百分比参数中的至少三者。

3.如权利要求1或权利要求2所述的持续释放组合物,其中所述治疗剂在3小时时的溶解百分比小于35%。

4.如权利要求1-3中任一项所述的持续释放组合物,其中所述治疗剂在12小时时的溶解百分比在35%至55%的范围内。

5.如权利要求1-4中任一项所述的持续释放组合物,其中所述治疗剂在24小时时的溶解百分比为至少50%。

6.如权利要求1-5中任一项所述的持续释放组合物,其中所述治疗剂在24小时时的溶解百分比在65%至85%的范围内。

7.如权利要求1-6中任一项所述的持续释放组合物,其中所述持续释放剂选自由以下组成的组:纤维素醚、树胶、丙烯酸树脂或它们的组合。

8.如权利要求1-7中任一项所述的持续释放组合物,其中所述持续释放剂是羟烷基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或它们的组合。

9.如权利要求1-8中任一项所述的持续释放组合物,其中所述持续释放剂是羟丙甲纤维素。

10.一种持续释放组合物,所述持续释放组合物包含:

治疗剂,和

持续释放剂,

其中所述治疗剂是(Z)-内昔芬游离碱、(Z)-内昔芬的多晶型物、(Z)-内昔芬的盐或它们的组合,并且其中所述持续释放剂选自由羟烷基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基纤维素组成的组。

11.如权利要求1-10中任一项所述的持续释放组合物,所述持续释放组合物包含至少1%w/w、至少10%w/w、至少20%w/w、至少25%w/w、至少30%w/w、至少35%w/w或至少40%w/w的所述持续释放剂。

12.如权利要求1-11中任一项所述的持续释放组合物,所述持续释放组合物包含1%至99%w/w的所述持续释放剂。

13.如权利要求1-12中任一项所述的持续释放组合物,所述持续释放组合物包含5%至90%w/w的所述持续释放剂。

14.如权利要求1-12中任一项所述的持续释放组合物,所述持续释放组合物包含5%至70%w/w的所述持续释放剂。

15.如权利要求1-12中任一项所述的持续释放组合物，所述持续释放组合物包含10％至40％w/w的所述持续释放剂。

16.如权利要求1-12中任一项所述的持续释放组合物，所述持续释放组合物包含15％至40％w/w的所述持续释放剂。

17.如权利要求1-16中任一项所述的持续释放组合物，所述持续释放组合物包含0.25％至10％w/w、0.5％至8％w/w或1％至4％w/w的所述治疗剂。

18.如权利要求1-17中任一项所述的持续释放组合物，其中至少90％w/w、至少95％w/w或至少99％w/w的所述治疗剂是(Z)-内昔芬的形式I、(Z)-内昔芬的形式II、(Z)-内昔芬的形式III或它们的组合。

19.如权利要求1-18中任一项所述的持续释放组合物，所述持续释放组合物还包含粘合剂、润滑剂或它们的组合。

20.如权利要求19所述的持续释放组合物，其中所述粘合剂是单糖、二糖、淀粉、多元醇、甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、乳糖、聚乙二醇、树胶、海藻酸、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、结晶纤维素、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、碳酸钙、磷酸钙、碳酸钠、磷酸钠、无水磷酸氢钙、滑石、葡萄糖结合剂、高岭土、甘露糖醇、硅酸、山梨糖醇或它们的组合。

21.如权利要求19或权利要求20所述的持续释放组合物，其中所述粘合剂是微晶纤维素。

22.如权利要求19-21中任一项所述的持续释放组合物，所述持续释放组合物包含1％至99％w/w的所述粘合剂。

23.如权利要求19-21中任一项所述的持续释放组合物，所述持续释放组合物包含1％至99％w/w的所述粘合剂。

24.如权利要求19-21中任一项所述的持续释放组合物，所述持续释放组合物包含30％至97％w/w的所述粘合剂。

25.如权利要求19-21中任一项所述的持续释放组合物，所述持续释放组合物包含40％至75％w/w的所述粘合剂。

26.如权利要求19-21中任一项所述的持续释放组合物，所述持续释放组合物包含50％至75％w/w的所述粘合剂。

27.如权利要求19-26中任一项所述的持续释放组合物，其中所述润滑剂是硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸钾、氢化植物油、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、乙二醇、聚乙二醇、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、聚乙二醇、滑石、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂、蜡或它们的组合。

28.如权利要求27所述的持续释放组合物，其中所述润滑剂是硬脂酸镁。

29.如权利要求1-28中任一项所述的持续释放组合物，所述持续释放组合物还包含包封包含所述治疗剂和所述持续释放剂的片剂的肠溶衣，其中所述肠溶衣包含：

延迟释放剂；

增塑剂；

抗粘着剂；或

它们的组合。

30.如权利要求29所述的持续释放组合物,其中所述肠溶衣为所述持续释放组合物的4%至40%w/w。

31.如权利要求29或权利要求30所述的持续释放组合物,其中所述肠溶衣为所述持续释放组合物的5%至30%w/w。

32.如权利要求29-31中任一项所述的持续释放组合物,其中所述肠溶衣为所述持续释放组合物的5%至25%w/w。

33.如权利要求29-31中任一项所述的持续释放组合物,其中所述肠溶衣为所述持续释放组合物的5%至20%w/w。

34.如权利要求29-31中任一项所述的持续释放组合物,其中所述肠溶衣为所述持续释放组合物的5%至15%w/w。

35.如权利要求29-34中任一项所述的持续释放组合物,其中所述延迟释放剂以所述肠溶衣的0.1%至30%w/w存在。

36.如权利要求29-34中任一项所述的持续释放组合物,其中所述延迟释放剂以所述肠溶衣的5%至25%w/w存在。

37.如权利要求29-34中任一项所述的持续释放组合物,其中所述延迟释放剂以所述肠溶衣的8%至14%w/w存在。

38.如权利要求29-37中任一项所述的持续释放组合物,其中所述延迟释放剂是聚甲基丙烯酸酯。

39.如权利要求1-38中任一项所述的持续释放组合物,所述持续释放组合物还包含药学上可接受的赋形剂。

40.一种持续释放组合物,所述持续释放组合物包含片剂和包封所述片剂的肠溶衣,其中所述片剂包含:

治疗剂;和

持续释放剂,

并且其中所述肠溶衣包含:

延迟释放剂;

增塑剂;

抗粘着剂;或

它们的组合,

其中所述治疗剂是(Z)-内昔芬游离碱、(Z)-内昔芬的多晶型物、(Z)-内昔芬的盐或它们的组合,其中所述持续释放剂选自由羟烷基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基纤维素组成的组。

41.一种持续释放组合物,所述持续释放组合物包含片剂和包封所述片剂的肠溶衣,其中所述片剂包含治疗剂和羟丙甲纤维素,其中所述治疗剂包含至少90%的(Z)-内昔芬,并且其中所述肠溶衣包含聚(甲基)丙烯酸酯聚合物和柠檬酸三乙酯。

42.如权利要求41所述的持续释放组合物,其中所述肠溶衣还包含滑石。

43.如权利要求41或权利要求42所述的持续释放组合物,其中所述片剂包含相对于总片剂重量至少20%w/w的羟丙甲纤维素。

44.如权利要求41-43中任一项所述的持续释放组合物,其中所述片剂包含相对于总片

剂重量1％至40％w/w的治疗剂。

45.如权利要求41-44中任一项所述的持续释放组合物，其中所述肠溶衣包含相对于总肠溶衣重量60％至80％w/w的聚(甲基)丙烯酸酯聚合物。

46.如权利要求41-45中任一项所述的持续释放组合物，其中所述肠溶衣包含相对于总肠溶衣重量不超过10％w/w的柠檬酸三乙酯。

47.如权利要求41-46中任一项所述的持续释放组合物，其中所述肠溶衣包含相对于总肠溶衣重量10％至40％w/w的滑石。

48.一种制备持续释放组合物的方法，所述方法包括：

将以下物质组合并混合：

选自(Z)-内昔芬游离碱、(Z)-内昔芬的多晶型物、(Z)-内昔芬的盐以及它们的组合的治疗剂；

持续释放剂；

粘合剂；和

润滑剂；以及

干压缩所述治疗剂、至少一种持续释放剂、至少一种粘合剂和至少一种润滑剂以形成核心片剂。

49.如权利要求48所述的方法，所述方法还包括：

将以下物质组合并混合：

至少一种延迟释放剂；

至少一种增塑剂；和

至少一种抗粘着组分或抗粘附组分，从而形成包衣溶液；以及

用所述包衣溶液基本上包覆所述核心片剂，从而形成功能性包衣。

50.一种向有需要的受试者施用持续释放组合物的方法，所述方法包括向所述有需要的受试者口服施用所述持续释放组合物，

其中所述持续释放组合物包含治疗剂和持续释放剂，其中所述治疗剂是(Z)-内昔芬游离碱、(Z)-内昔芬的多晶型物、(Z)-内昔芬的盐或它们的组合，并且

其中所述持续释放组合物被配制为使得少于20％的所述治疗剂在施用后2小时溶解，并且至少30％的所述治疗剂在施用后12小时内溶解。

51.如权利要求50所述的方法，其中所述持续释放组合物被配制为使得少于40％的所述治疗剂在施用后7小时溶解。

52.一种向有需要的受试者施用持续释放组合物的方法，所述方法包括向所述有需要的受试者口服施用所述持续释放组合物，

其中所述持续释放组合物包含治疗剂和持续释放剂，其中所述治疗剂是(Z)-内昔芬游离碱、(Z)-内昔芬的多晶型物、(Z)-内昔芬的盐或它们的组合，并且

其中所述持续释放组合物被配制为使得少于20％的所述治疗剂在2小时后在模拟胃液中溶解，并且至少30％的所述治疗剂在2小时后在模拟胃液中溶解，随后在10小时后在模拟肠液中溶解。

53.如权利要求52所述的方法，其中所述持续释放组合物被配制为使得少于40％的所述治疗剂在2小时后在模拟胃液中溶解，随后在5小时后在模拟肠液中溶解。

54.一种向有需要的受试者施用持续释放组合物的方法，所述方法包括向所述有需要的受试者口服施用所述持续释放组合物，

其中所述持续释放组合物包含治疗剂和持续释放剂，其中所述治疗剂是(Z)-内昔芬游离碱、(Z)-内昔芬的多晶型物、(Z)-内昔芬的盐或它们的组合，并且

其中所述治疗剂在所述受试者的血清中表现出至少8小时、至少9小时、至少10小时、至少15小时、至少20小时或至少24小时的达到最大观察浓度的时间。

55.一种治疗有需要的受试者的方法，其中所述受试者患有病症或有患所述病症的风险，所述方法包括向所述受试者施用权利要求1-47中任一项所述的持续释放组合物。

56.一种治疗有需要的受试者的方法，其中所述受试者患有病症或有患所述病症的风险，所述方法包括向所述受试者施用持续释放组合物，所述持续释放组合物包含：

治疗剂，和

持续释放剂，

其中所述治疗剂是(Z)-内昔芬游离碱、(Z)-内昔芬的多晶型物、(Z)-内昔芬的盐或它们的组合，并且其中所述持续释放剂选自由羟烷基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基纤维素组成的组。

57.如权利要求55或权利要求56所述的方法，其中所述病症是乳腺病症。

58.如权利要求57所述的方法，其中所述乳腺病症是良性乳腺病症、增生、异型、非典型导管增生、非典型小叶增生、乳腺密度增加、男性乳腺发育症、导管原位癌、小叶原位癌、乳腺癌、性早熟或麦昆-奥尔布赖特综合征。

59.如权利要求55-58中任一项所述的方法，其中口服施用所述持续释放组合物。

60.如权利要求55-59中任一项所述的方法，其中所述治疗剂在所述受试者的血清中表现出至少8小时、至少9小时、至少10小时、至少15小时、至少20小时或至少24小时的达到最大观察浓度的时间。

61.如权利要求55-60中任一项所述的方法，其中所述持续释放组合物与另外的治疗剂联合施用。

62.如权利要求61所述的方法，其中所述另外的治疗剂是选择性5-羟色胺再摄取抑制剂。

63.如权利要求62所述的方法，其中所述选择性5-羟色胺再摄取抑制剂选自由西酞普兰、依他普仑、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林和维拉佐酮组成的组。

64.如权利要求55-63中任一项所述的方法，其中所述受试者的在所述受试者的组织或液体中的生物标志物的水平相对于正常受试者的所述生物标志物的水平有统计学上显著的改变。

65.如权利要求64所述的方法，其中所述生物标志物选自由以下组成的组：Ki-67、雌激素受体、孕酮受体、增殖细胞核抗原、磷酸化组蛋白H3、p16、p12、β-半乳糖苷酶、末端脱氧核苷酸转移酶dUTP缺口末端标记和RNA序列，或它们的组合。

66.如权利要求64或权利要求65所述的方法，其中在施用所述持续释放组合物后，所述受试者的所述组织中的所述生物标志物的所述水平降低。

67.如权利要求64或权利要求65所述的方法，其中在施用所述持续释放组合物后，所述受试者的所述组织中的所述生物标志物的所述水平增加。

68.如权利要求64-67中任一项所述的方法，其中所述组织是病变组织。

69.如权利要求55-68中任一项所述的方法，其中向所述受试者施用所述持续释放组合物，持续14天至40天、10天至50天、10天至40天、10天至35天、10天至30天、10天至25天、12天至50天、12天至40天、12天至35天、12天至30天、12天至25天、12天至45天、12天至30天、14天至30天、14天至50天、14天至40天、14天至35天、14天至30天、14天至25天、16天至50天、16天至40天、16天至35天、16天至30天、16天至25天、18天至50天、18天至40天、18天至35天、18天至30天、18天至25天。

70.如权利要求55-69中任一项所述的方法，其中每天一次、每天两次、每2天、每3天、每4天、每5天、每6天或每7天施用所述持续释放组合物。

71.如权利要求55-70中任一项所述的方法，其中向所述受试者施用每剂1mg至4mg、2mg至4mg、2mg至6mg、2mg至8mg、1mg至10mg、1mg至12mg、1mg至16mg、2mg至10mg、2mg至12mg、2mg至16mg、3mg至10mg、3mg至12mg、3mg至16mg、4mg至10mg、4mg至12mg或4mg至16mg的所述持续释放组合物。

内昔芬的持续释放组合物

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2019年7月3日提交的题为“SUSTAINED RELEASE COMPOSITIONS OF ENDOXIFEN”的美国临时申请号62/870,656(代理人案号38602-764.101)、2020年3月13日提交的题为“SUSTAINED RELEASE COMPOSITIONS OF ENDOXIFEN”的美国临时申请号62/989,342(代理人案号38602-764.102)和2020年5月7日提交的题为“SUSTAINED RELEASE COMPOSITIONS OF ENDOXIFEN”的美国临时申请号63/021,549(代理人案号38602-764.103)的权益,所述申请中的每一个出于所有目的以引用方式整体并入本文。

背景技术

[0003] 乳腺癌是迄今为止女性中最常见的癌症形式,并且是人类癌症死亡的第二大主要原因。2019年,预计在美国女性中将诊断出268,600例侵袭性乳腺癌新病例,以及62,930例非侵袭性(原位)乳腺癌新病例。2019年,预计在男性中将诊断出约2,670例侵袭性乳腺癌新病例。他莫昔芬是一种选择性雌激素受体调节剂,其用于治疗患有内分泌反应性乳腺癌,例如激素依赖性或激素敏感性乳腺癌的女性。

[0004] 已知主要通过他莫昔芬口服递送的辅助疗法具有严重的或令人烦恼的副作用,如血管舒缩症状,例如潮热(每给药日报告的频率高达78%(Mortimer等人Breast Cancer Res Treat.2008年4月;108(3):421-426)),和严重的副作用,如凝血问题(例如,中风、深静脉血栓形成)和生殖道(妇科)癌症。因此,他莫昔芬疗法还存在患者依从性的问题。尽管已为患者开了选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)抗抑郁药(如帕罗西汀)来治疗潮热,但已知此类SSRI会抑制细胞色素P450(CYP)酶(例如,CYP2D6和CYP3A4),这种酶对许多药物包括他莫昔芬的代谢非常重要。例如,已知帕罗西汀与他莫昔芬共同施用会降低他莫昔芬的活性代谢物4-羟基-N-脱甲基-他莫昔芬(内昔芬)的血浆浓度。此外,大多数接受他莫昔芬辅助疗法的个体对药物没有反应,30%-50%的患者随后死于其疾病。

[0005] 因此,正在开发他莫昔芬的几种替代物用于治疗乳腺癌,这些替代物包括他莫昔芬的活性代谢物阿非昔芬(afimoxifene)(参见,美国专利号7,485,623;7,507,769;7,704,516;7,786,172;7,968,532;和8,048,927)、内昔芬(参见,US9,333,190;美国专利号9,220,680;9,090,640;和9,200,045;美国专利公布号2009/0291134、US20100112041、20180049999、WO2019051416(A1)和WO2019051370(A1)Atossa Genetics),及其衍生物(参见,美国专利号8,063,249;美国专利公布号2015/0080339和2014/0193334)。人们普遍认为,(Z)-内昔芬是他莫昔芬的主要活性代谢物,产生他莫昔芬的临床功效。内昔芬主要通过他莫昔芬的由CYP2D6介导的羟基化和由CYP3A4介导的N-脱甲基化而产生。任何可作为CYP3A4或CYP2D6底物的药物,尤其是作为CYP2D6底物的药物(例如,SSRI),都可降低内昔芬的水平,从而降低他莫昔芬的治疗有益效果。直接向这些受试者施用内昔芬绕过了这种药物相互作用的影响。

[0006] 虽然内昔芬的盐酸盐和柠檬酸盐(参见,例如Fauq等人,Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters.20(2010)3036-3038;Stearns等人,J.Natl.Cancer Inst.第95卷,第

23期,2003;美国公布号2009/0291134和2010/0112041;Clinical Trials Gov.Identifier Nos.NCT01273168和NCT02311933;Goetz等人,2015,San Antonio Cancer Symposium;Ahmad等人,Clinical Pharmacology&Therapeutics.88(6)814-817,2010;以及J Clin.Oncol.30,2012(增刊;摘要3089);Ahmad等人Breast Cancer Research and Treatment 2010,122,579-584)在本领域中是已知的并且目前在对转移性癌症进行评估,但对于新的治疗和/或预防激素依赖性乳腺和生殖道(妇科)病症和其他对内昔芬易感或有反应的病症的组合物和方法的医学需求仍有待满足。

[0007] 迫切需要治疗和预防男性和女性,特别是他莫昔芬难治性患者和绝经前女性群体的乳腺疾病而不产生显著的系统性不良副作用的方法。还迫切需要提供的内昔芬血液水平能避免内昔芬在受试者体内快速释放或递送的配制物,内昔芬快速释放或递送可能与患者的副作用或耐受性问题有关。此外,还强烈需要通过确保药物通过胃而不在其酸性环境中降解来确保患者可获得足量的(Z)-内昔芬剂量。特别地,需要减少与其他药物或其代谢物的相互作用效应的针对乳腺癌的治疗和预防方法。

发明内容

[0008] 先前出版物以及专利和专利申请的内昔芬游离碱和内昔芬盐已被开发用于治疗患有乳腺癌的受试者。US 9,333,190描述了用内昔芬柠檬酸盐制成的包肠溶衣的片剂和包肠溶衣的胶囊。专利公布WO2019051416(A1)和WO2019051370(A1)描述了制备(Z)-内昔芬的方法以及使用(Z)-内昔芬制备组合物的方法。WO2019051416(A1)描述了一种包含(Z)-内昔芬游离碱、其结晶形式/多晶型物和盐的肠溶性(延迟释放)含API胶囊,并且WO2019051370(A1)描述了包含(Z)-内昔芬游离碱及其盐的局部组合物。这些公布都没有描述与(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐相关的骨架片剂型持续释放制剂,其中活性药物(Z)-内昔芬在延长的时间段内例如在4至24小时或至少2小时至至少72小时内释放。

[0009] 本公开提供了包含Z-内昔芬及其多晶型物和盐的新型持续释放组合物,以及制备它们的方法。本公开提供了持续释放片剂以及包肠溶衣的延迟释放片剂和胶囊形式的非限制性示例性持续释放组合物。本公开的持续释放组合物提供某些优点:新型持续释放(Z)-内昔芬组合物可通过本文所公开的方法制备,并且此类持续释放组合物即使在低剂量下也是稳定的。由于持续释放组合物以缓慢且持续的方式释放(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐,因此可控制受试者体内的最大药物浓度(C_{max});可避免或控制受试者体内的高血浓度和/或累积,从而降低系统性和/或局部副作用和毒性的可能性。可以较低剂量或根据需要向受试者施用本公开的持续释放组合物以减少副作用并确保患者依从性。此外,本公开的持续释放组合物的肠溶衣可出人意料地较大程度地保护(Z)-内昔芬,预防或减少活性(Z)-内昔芬形式在胃中向其非活性形式(E)-内昔芬相互转化,从而在肠内释放更多的(Z)-内昔芬。抑制这种相互转化的出人意料的优势引起更大程度的(Z)-内昔芬整体递送,也有助于提供更慢的、一致的治疗剂释放。使用包肠溶衣的延迟释放组合物靶向小肠例如十二指肠和结肠,增加了药物在受试者体内的生物利用度,潜在地增加了药物的功效,并增加了组合物抵抗“食物效应”的潜力(例如,降低对进食引起的物理刺激的易感性)。本公开的包肠溶衣的延迟释放片剂和胶囊被保护免受胃酸性环境的影响并且例如在摄入剂量后至少2小时在小肠和大肠中释放Z-内昔芬及其多晶型物和盐。

[0010] 在各个方面，本公开提供了一种包含治疗剂和持续释放剂的持续释放组合物，其中所述治疗剂是(Z)-内昔芬游离碱、(Z)-内昔芬的多晶型物、(Z)-内昔芬的盐或它们的组合，并且其中所述治疗剂具有选自以下的至少两个溶解百分比参数：在2小时时小于20％的溶解百分比；在7小时时小于40％的溶解百分比；和在12小时时至少30％的溶解百分比，如在37℃下从0到2小时在pH 1.2的模拟胃液中以及在2小时后在pH 6.8的模拟肠液中所测量。

[0011] 在一些方面，所述治疗剂具有所述溶解百分比参数中的至少三者。在一些方面，所述治疗剂在3小时时的溶解百分比小于35％。在一些方面，所述治疗剂在12小时时的溶解百分比在35％至55％的范围内。在一些方面，所述治疗剂在24小时时的溶解百分比为至少50％。在一些方面，所述治疗剂在24小时时的溶解百分比在65％至85％的范围内。在一些方面，所述持续释放剂选自由以下组成的组：纤维素醚、树胶、丙烯酸树脂或它们的组合。

[0012] 在一些方面，所述持续释放剂是羟烷基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或它们的组合。在一些方面，所述持续释放剂是羟丙甲纤维素。

[0013] 在各个方面，本公开提供了一种持续释放组合物，所述持续释放组合物包含：治疗剂和持续释放剂，其中所述治疗剂是(Z)-内昔芬游离碱、(Z)-内昔芬的多晶型物、(Z)-内昔芬的盐或它们的组合，并且其中所述持续释放剂选自由羟烷基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基纤维素组成的组。

[0014] 在一些方面，所述持续释放组合物包含至少1％w/w、至少10％w/w、至少20％w/w、至少25％w/w、至少30％w/w、至少35％w/w或至少40％w/w的所述持续释放剂。在一些方面，所述持续释放组合物包含1％至99％w/w的所述持续释放剂。在一些方面，所述持续释放组合物包含5％至90％w/w的所述持续释放剂。在一些方面，所述持续释放组合物包含5％至70％w/w的所述持续释放剂。在一些方面，所述持续释放组合物包含10％至40％w/w的所述持续释放剂。在一些方面，所述持续释放组合物包含15％至40％w/w的所述持续释放剂。在一些方面，所述持续释放剂包含0.25％至10％w/w、0.5％至8％w/w或1％至4％w/w的所述治疗剂。

[0015] 在一些方面，至少90％w/w、至少95％w/w或至少99％w/w的所述治疗剂是(Z)-内昔芬的形式I、(Z)-内昔芬的形式II、(Z)-内昔芬的形式III或它们的组合。

[0016] 在一些方面，所述持续释放组合物还包含粘合剂、润滑剂或它们的组合。在一些方面，所述粘合剂是单糖、二糖、淀粉、多元醇、甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、乳糖、聚乙二醇、树胶、海藻酸、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、结晶纤维素、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、碳酸钙、磷酸钙、碳酸钠、磷酸钠、无水磷酸氢钙、滑石、葡萄糖结合剂、高岭土、甘露糖醇、硅酸、山梨糖醇或它们的组合。在一些方面，所述粘合剂是微晶纤维素。在一些方面，所述持续释放组合物包含1％至99％w/w的所述粘合剂。在一些方面，所述持续释放组合物包含1％至99％w/w的所述粘合剂。在一些方面，所述持续释放组合物包含30％至97％w/w的所述粘合剂。在一些方面，所述持续释放组合物包含40％至75％w/w的所述粘合剂。在一些方面，所述持续释放组合物包含50％至75％w/w的所述粘合剂。

[0017] 在一些方面，所述润滑剂是硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸钾、氢化植物油、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、乙二醇、聚乙二醇、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、聚乙二醇、滑石、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂、蜡或它们的组合。在一些

方面，所述润滑剂是硬脂酸镁。

[0018] 在一些方面，所述持续释放组合物还包含包封包含所述治疗剂和所述持续释放剂的片剂的肠溶衣，其中所述肠溶衣包含：延迟释放剂；增塑剂；抗粘着剂；或它们的组合。在一些方面，所述肠溶衣为所述持续释放组合物的4％至40％w/w。在一些方面，所述肠溶衣为所述持续释放组合物的5％至30％w/w。在一些方面，所述肠溶衣为所述持续释放组合物的5％至25％w/w。在一些方面，所述肠溶衣为所述持续释放组合物的5％至20％w/w。在一些方面，所述肠溶衣为所述持续释放组合物的5％至15％w/w。

[0019] 在一些方面，所述延迟释放剂以所述肠溶衣的0.1％至30％w/w存在。在一些方面，所述延迟释放剂以所述肠溶衣的5％至25％w/w存在。在一些方面，所述延迟释放剂以所述肠溶衣的8％至14％w/w存在。在一些方面，所述延迟释放剂是聚甲基丙烯酸酯。

[0020] 在一些方面，所述持续释放组合物还包含药学上可接受的赋形剂。

[0021] 在各个方面，本公开提供了一种持续释放组合物，所述持续释放组合物包含片剂和包封所述片剂的肠溶衣，其中所述片剂包含：治疗剂；和持续释放剂，并且其中所述肠溶衣包含：延迟释放剂；增塑剂；抗粘着剂；或它们的组合，其中所述治疗剂是(Z)-内昔芬游离碱、(Z)-内昔芬的多晶型物、(Z)-内昔芬的盐或它们的组合，其中所述持续释放剂选自由羟烷基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基纤维素组成的组。

[0022] 在各个方面，本公开提供了一种持续释放组合物，所述持续释放组合物包含片剂和包封所述片剂的肠溶衣，其中所述片剂包含治疗剂和羟丙甲纤维素，其中所述治疗剂包含至少90％的(Z)-内昔芬，并且其中所述肠溶衣包含聚(甲基)丙烯酸酯聚合物和柠檬酸三乙酯。

[0023] 在一些方面，所述肠溶衣还包含滑石。在一些方面，所述片剂包含相对于总片剂重量至少20％w/w的羟丙甲纤维素。在一些方面，所述片剂包含相对于总片剂重量1％至40％w/w的治疗剂。在一些方面，所述肠溶衣包含相对于总肠溶衣重量60％至80％w/w的聚(甲基)丙烯酸酯聚合物。在一些方面，所述肠溶衣包含相对于总肠溶衣重量不超过10％w/w的柠檬酸三乙酯。在一些方面，所述肠溶衣包含相对于总肠溶衣重量10％至40％w/w的滑石。

[0024] 在各个方面，本公开提供一种制备持续释放组合物的方法，所述方法包括：将以下物质组合并混合：选自(Z)-内昔芬游离碱、(Z)-内昔芬的多晶型物、(Z)-内昔芬的盐以及它们的组合的治疗剂；持续释放剂；粘合剂；和润滑剂；以及干压缩所述治疗剂、至少一种持续释放剂、至少一种粘合剂和至少一种润滑剂以形成核心片剂。

[0025] 在一些方面，所述方法还包括：将以下物质组合并混合：至少一种延迟释放剂；至少一种增塑剂；和至少一种抗粘着组分或抗粘附组分，从而形成包衣溶液；以及用所述包衣溶液基本上包覆所述核心片剂，从而形成功能性包衣。

[0026] 在各个方面，本公开提供了一种向有需要的受试者施用持续释放组合物的方法，所述方法包括向所述有需要的受试者口服施用所述持续释放组合物，其中所述持续释放组合物包含治疗剂和持续释放剂，其中所述治疗剂是(Z)-内昔芬游离碱、(Z)-内昔芬的多晶型物、(Z)-内昔芬的盐或它们的组合，并且其中所述持续释放组合物被配制为使得少于20％的所述治疗剂在施用后2小时溶解，并且至少30％的所述治疗剂在施用后12小时内溶解。

[0027] 在一些方面，所述持续释放组合物被配制为使得少于40％的所述治疗剂在施用后

7小时溶解。

[0028] 在各个方面，本公开提供了一种向有需要的受试者施用持续释放组合物的方法，所述方法包括向所述有需要的受试者口服施用所述持续释放组合物，其中所述持续释放组合物包含治疗剂和持续释放剂，其中所述治疗剂是(Z)-内昔芬游离碱、(Z)-内昔芬的多晶型物、(Z)-内昔芬的盐或它们的组合，并且其中所述持续释放组合物被配制为使得少于20％的所述治疗剂在2小时后在模拟胃液中溶解，并且至少30％的所述治疗剂在2小时后在模拟胃液中溶解，随后在10小时后在模拟肠液中溶解。

[0029] 在一些方面，所述持续释放组合物被配制为使得少于40％的所述治疗剂在2小时后在模拟胃液中溶解，随后在5小时后在模拟肠液中溶解。

[0030] 在各个方面，本公开提供了一种向有需要的受试者施用持续释放组合物的方法，所述方法包括向所述有需要的受试者口服施用所述持续释放组合物，其中所述持续释放组合物包含治疗剂和持续释放剂，其中所述治疗剂是(Z)-内昔芬游离碱、(Z)-内昔芬的多晶型物、(Z)-内昔芬的盐或它们的组合，并且其中所述治疗剂在所述受试者的血清中表现出至少8小时、至少9小时、至少10小时、至少15小时、至少20小时或至少24小时的达到最大观察浓度的时间。

[0031] 在各个方面，本公开提供了一种治疗有需要的受试者的方法，其中所述受试者患有病症或有患所述病症的风险，所述方法包括向所述受试者施用本公开的持续释放组合物。

[0032] 在各个方面，本公开提供了一种治疗有需要的受试者的方法，其中所述受试者患有病症或有患所述病症的风险，所述方法包括向所述受试者施用持续释放组合物，所述持续释放组合物包含：治疗剂和持续释放剂，其中所述治疗剂是(Z)-内昔芬游离碱、(Z)-内昔芬的多晶型物、(Z)-内昔芬的盐或它们的组合，并且其中所述持续释放剂选自由羟烷基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基纤维素组成的组。

[0033] 在一些方面，所述病症是乳腺病症。在一些方面，所述乳腺病症是良性乳腺病症、增生、异型、非典型导管增生、非典型小叶增生、乳腺密度增加、男性乳腺发育症、导管原位癌、小叶原位癌、乳腺癌、性早熟或麦昆-奥尔布赖特综合征。在一些方面，口服施用所述持续释放组合物。在一些方面，所述治疗剂在所述受试者的血清中表现出至少8小时、至少9小时、至少10小时、至少15小时、至少20小时或至少24小时的达到最大观察浓度的时间。

[0034] 在一些方面，所述持续释放组合物与另外的治疗剂联合施用。在一些方面，所述另外的治疗剂是选择性5-羟色胺再摄取抑制剂。在一些方面，所述选择性5-羟色胺再摄取抑制剂选自由西酞普兰、依他普仑、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林和维拉佐酮组成的组。

[0035] 在一些方面，所述受试者的在所述受试者的组织或液体中的生物标志物的水平相对于正常受试者的所述生物标志物的水平有统计学上显著的改变。在一些方面，所述生物标志物选自由以下组成的组：Ki-67、雌激素受体、孕酮受体、增殖细胞核抗原、磷酸化组蛋白H3、p16、p12、β-半乳糖苷酶、末端脱氧核苷酸转移酶dUTP缺口末端标记和RNA序列，或它们的组合。在一些方面，在施用所述持续释放组合物后，所述受试者的所述组织中的所述生物标志物的所述水平降低。在一些方面，在施用所述持续释放组合物后，所述受试者的所述组织中的所述生物标志物的所述水平增加。在一些方面，所述组织是病变组织。

[0036] 在一些方面，向所述受试者施用所述持续释放组合物，持续14天至40天、10天至50

天、10天至40天、10天至35天、10天至30天、10天至25天、12天至50天、12天至40天、12天至35天、12天至30天、12天至25天、12天至45天、12天至30天、14天至30天、14天至50天、14天至40天、14天至35天、14天至30天、14天至25天、16天至50天、16天至40天、16天至35天、16天至30天、16天至25天、18天至50天、18天至40天、18天至35天、18天至30天、18天至25天。在一些方面，每天一次、每天两次、每2天、每3天、每4天、每5天、每6天或每7天施用所述持续释放组合物。在一些方面，向所述受试者施用每剂1mg至4mg、2mg至4mg、2mg至6mg、2mg至8mg、1mg至10mg、1mg至12mg、1mg至16mg、2mg至10mg、2mg至12mg、2mg至16mg、3mg至10mg、3mg至12mg、3mg至16mg、4mg至10mg、4mg至12mg或4mg至16mg的所述持续释放组合物。

[0037] 以引用方式并入

[0038] 本说明书中所提及的所有出版物、专利和专利申请以引用方式并入本文，其程度如同特别且单独地指出每个单独的出版物、专利或专利申请以引用方式并入一般。

附图说明

[0039] 本发明的新型特征在所附权利要求书中具体阐述。通过参考以下对利用本发明原理的说明性实施方案加以阐述的详细描述和附图，将会获得对本发明的特征和优点的更好的理解，在这些附图中：

[0040] 图1显示了如根据美国药典(USP)I方法所测量，与对照(4mg延迟释放纯(Z)-内昔芬游离碱含活性药物成分(API)胶囊)相比含有4mg(Z)-内昔芬游离碱的持续释放片剂(未包衣)形式的持续释放组合物中的(Z)-内昔芬的溶解百分比和释放。使用高效液相色谱法联紫外检测(HPLC-UV)测量组合物溶解后的(Z)-内昔芬释放。

[0041] 图2显示了如根据USP I方法所测量，含有4mg(Z)-内昔芬游离碱的持续释放片剂(未包衣)和包肠溶衣的延迟释放片剂形式的示例性持续释放组合物中的(Z)-内昔芬的溶解百分比和释放。使用HPLC-UV测量组合物溶解后的(Z)-内昔芬释放。

[0042] 图3显示了如根据USP I方法所测量，含有4mg(Z)-内昔芬游离碱的低硬度(80N)和高硬度(120N)的包肠溶衣的延迟释放片剂形式的示例性持续释放组合物和对照(4mg延迟释放(Z)-内昔芬含API胶囊)中的(Z)-内昔芬的溶解百分比和释放。使用HPLC-UV测量组合物溶解后的(Z)-内昔芬释放。

[0043] 图4显示了如根据USP I方法所测量，含有4mg(Z)-内昔芬游离碱的低硬度(80N)和高硬度(120N)的包肠溶衣的延迟释放片剂形式的示例性持续释放组合物和对照(含API胶囊)中的(Z)-内昔芬在模拟肠液中的溶解和释放(mg)。使用HPLC-UV测量组合物溶解后的(Z)-内昔芬释放。

[0044] 图5显示了如根据USP II(桨式装置II)方法在模拟肠液中所测量，含有4mg(Z)-内昔芬游离碱的包肠溶衣的延迟释放片剂形式的示例性持续释放组合物的内多昔芬异形体(isoform)的释放特性。使用HPLC-UV测量组合物溶解后的内昔芬异形体((Z)和(E))释放。

[0045] 图6显示了如根据USP II(桨式装置II)方法在模拟肠液中所测量，含有4mg(Z)-内昔芬游离碱的包肠溶衣的延迟释放片剂形式的示例性持续释放组合物和对照(4mg延迟释放(Z)-内昔芬含API胶囊)中的Z-内昔芬的溶解百分比和释放。使用HPLC-UV测量组合物溶解后的(Z)-内昔芬释放。

[0046] 图7是从式(III)化合物的形式I样品获得的X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0047] 图8是从式(III)化合物的形式I样品获得的XRPD图。

[0048] 图9是从式(III)化合物的形式II样品获得的XRPD图。

[0049] 图10是从式(III)化合物的形式II样品获得的XRPD图。

[0050] 图11是从式(III)化合物的形式III样品获得的XRPD图。

[0051] 图12显示了如根据USP II(桨式装置II)方法在模拟肠液中所测量,含有4mg(Z)-内昔芬游离碱的5Kp硬度的包肠溶衣的延迟释放片剂形式的4mg示例性持续释放组合物(SRT 5Kp)、CTM-SRT(在实施例8中使用)和参考产品/对照(4mg延迟释放(Z)-内昔芬含API胶囊)中的Z-内昔芬的溶解百分比和释放。使用HPLC-UV测量组合物溶解后的(Z)-内昔芬释放。

[0052] 图13显示了如根据USP II(桨式装置II)方法在模拟肠液中所测量,含有1mg(Z)-内昔芬游离碱的12Kp硬度的包肠溶衣的延迟释放片剂形式的示例性持续释放组合物和参考产品(4mg延迟释放(Z)-内昔芬含API胶囊)中的Z-内昔芬的溶解百分比和释放。使用HPLC-UV测量组合物溶解后的(Z)-内昔芬释放。

[0053] 图14显示了如根据USP II(桨式装置II)方法在模拟肠液中所测量,含有2mg(Z)-内昔芬游离碱的11Kp硬度的包肠溶衣的延迟释放片剂形式的示例性持续释放组合物和参考产品(4mg延迟释放(Z)-内昔芬含API胶囊)中的Z-内昔芬的溶解百分比和释放。使用HPLC-UV测量组合物溶解后的(Z)-内昔芬释放。

[0054] 图15A以线性刻度显示了口服施用单剂量的4mg延迟释放(Z)-内昔芬胶囊(第1组)或具有13Kp片剂硬度的4mg包肠溶衣的持续释放片剂(第2组)的空腹受试者从给药时间(0小时)至给药后336小时的平均血浆(Z)-内昔芬浓度。平均血浆浓度反映了受试者在实施例8中描述的研究的单次施用剂量阶段对(Z)-内昔芬的摄取和系统性暴露,如使用经过验证的HPLC-MS方法在受试者的血浆中所测量。

[0055] 图15B以半对数刻度显示了口服施用单剂量的4mg延迟释放(Z)-内昔芬胶囊(第1组)或具有13Kp片剂硬度的4mg包肠溶衣的持续释放片剂(第2组)的空腹受试者从给药时间(0小时)至给药后336小时的平均血浆(Z)-内昔芬浓度。平均血浆浓度反映了受试者在实施例8中描述的研究的单次施用剂量阶段对(Z)-内昔芬的摄取和系统性暴露,如使用经过验证的高效液相色谱联质谱法(HPLC-MS)方法在受试者的血浆中所测量。

[0056] 图16A以线性刻度显示了连续14天口服施用日剂量的4mg延迟释放(Z)-内昔芬胶囊(第1组)或具有13Kp片剂硬度的4mg包肠溶衣的持续释放片剂(第2组)的空腹受试者在实施例8中描述的临床研究的多次施用剂量(MAD)阶段中的平均血浆(Z)-内昔芬浓度。第0天是实施例8的临床研究的第26天。在研究第26天(图16的第0天)、第32天和第39天给药前约10分钟至一小时以及在研究第39天给药后1、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、120和168小时向受试者抽取血液样品,并使用经过验证的HPLC-MS方法在受试者的血浆中测量血浆(Z)-内昔芬和(E)-内昔芬。

[0057] 图16B以半对数刻度显示了连续14天口服施用日剂量的4mg延迟释放(Z)-内昔芬胶囊(第1组)或具有13Kp片剂硬度的4mg包肠溶衣的持续释放片剂(第2组)的空腹受试者在实施例8中描述的临床研究的多次施用剂量(MAD)阶段中的平均血浆(Z)-内昔芬水平。

[0058] 图17以显性刻度显示了连续14天口服施用日剂量的4mg延迟释放(Z)-内昔芬胶囊(第1组)或具有13Kp片剂硬度的4mg包肠溶衣的持续释放片剂(第2组)的空腹受试者在实施

例8中描述的临床研究的多次施用剂量(MAD)阶段中的平均血浆(Z)-内昔芬谷浓度。

具体实施方式

[0059] 使用标准命名法描述化合物。除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常所理解含义相同的含义。

[0060] 如本文所用,除非上下文另有说明,否则术语“一个”、“一种”和“所述”包括复数指代物。

[0061] 如本文所用,术语“活性药物成分”、“活性成分”、“API”、“药物”、“活性物”或“治疗剂”可互换使用,以指药物组合物中的一种或多种药物活性化合物。这与组合物中的其他成分如基本上或完全药学惰性的赋形剂形成对比。根据本公开的合适的活性药物成分(API)是对于治疗某种疾病、疾患或病症存在或可能存在患者依从性问题的活性药物成分。如本文所用的治疗剂包括活性化合物及其盐、前药和代谢物。如本文所用,术语“药物”意指旨在用于诊断、治愈、减轻、治疗和/或预防人类或其他动物的疾病的化合物。

[0062] 如本文所用,“辅助疗法”是指在首选疗法之后并且施用于有复发风险的受试者的疗法。在乳腺癌或生殖道癌的情况下,例如采用他莫昔芬的辅助全身性疗法通常在首选疗法后不久开始,以延迟复发、延长生存期或治愈受试者。

[0063] 如本文所用,术语“他莫昔芬”是指(Z)-2-[4-(1,2-二苯基-1-丁烯基)苯氧基]-N,N-二甲基乙胺。他莫昔芬也可以指E-异构体或E-异构体和Z-异构体的组合。

[0064] 如本文所用,术语“内昔芬(endoxifen)”是指4-羟基-N-脱甲基-他莫昔芬。它是他莫昔芬的次生活性代谢物。

[0065] 如本文和权利要求中所用,术语“包含”、“含有”和“包括”是包含性、开放式的,并且不排除另外的未列举的元素、组成部分或方法步骤。因此,术语“包含”和“包括”涵盖更具限制性的术语“由……组成”和“基本上由……组成”。

[0066] 如本文所用,术语“联合疗法”是指本文所述的发明组合物与一种或多种治疗的联合使用。联合疗法中的治疗可以是任何治疗,如任何预防剂、另外的治疗剂(例如化学疗法和免疫疗法)、放射疗法、手术等。联合可以指在与本文所公开的发明组合物相同的组合物中(例如,在同一胶囊、片剂、囊片等中)或在单独的组合物(例如,在2个单独的片剂中)包含治疗剂或预防剂。单独的组合物可以是不同的剂型或通过不同的施用途径施用。术语“联合疗法”和“与……联合”的使用不限制将本文所述的发明组合物以及预防剂和/或治疗剂和/或治疗施用于有需要的受试者的顺序。本公开的组合物可以在向有需要的受试者施用一种或多种预防剂和/或治疗剂或治疗之前(例如,1分钟(min)、5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时(h)、2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、24小时、36小时、48小时、72小时、96小时、1周(wk)、2周、3周、4周、5周、6周、8周、12周、6个月(m)、9个月或1年之前)、同时或之后(例如,1分钟(min)、5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时(h)、2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、24小时、36小时、48小时、72小时、96小时、1周(wk)、2周、3周、4周、5周、6周、8周、12周、6个月(m)、9个月或1年之后)施用。如本文所用的联合疗法还可以指对患有单一疾病或多种疾病或疾患例如男性前列腺癌和男性乳腺发育症或女性乳腺癌和乳腺密度的受试者的治疗。

[0067] 如本文所用,术语“测试样品”意指从受试者获得的血液样品。应当理解,当从受试

者获得血液样品时，受试者的血液作为全血、血浆和/或血清用于确定受试者的内昔芬水平和/或其他可被测量或测试的生物标记物。如本文所用，“血浆内昔芬”用于指受试者的测试样品中的内昔芬水平，无论测试是在全血、血浆和/或血清上进行，除非另有明确说明。

[0068] 如本文所用，术语“剂型”是指将本公开的化合物或组合物递送至患者的形式。

[0069] 如本文所用，术语“药学上可接受的”或“药理学上可接受的”是指与配制物的其他成分相容的材料、组合物或媒介物，并且当施用于受试者时，它们基本不产生不良反应，例如毒性反应、变态反应或免疫反应。它们可以由例如美国联邦或州政府的监管机构批准，或在美国药典或其他公认的药典中列出，用于动物，尤其是人类。

[0070] 如本文所用，术语“药学上可接受的载体”或“载体”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物，如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或囊封材料，参与将本公开的一种或多种化合物从一种组织、器官或身体的一部分或穿过皮肤携带或运输。

[0071] 如本文所用，术语“药物组合物”是指活性剂(例如，活性药物化合物或成分，API)与惰性或活性的载体(例如，磷脂)的组合，使得组合物尤其适用于体外、体内或离体的诊断、预防或治疗用途。

[0072] 如本文所用，“首选疗法”是指在受试者中初次诊断雌激素依赖性病症或乳腺病症或两者时的一线治疗。示例性首选疗法可涉及手术、广泛的化学疗法和放射疗法。

[0073] 如本文所用，术语“受试者”、“患者”、“参与者”和“个体”在本文中可互换使用，并且是指哺乳动物，如人类。哺乳动物还包括宠物动物如狗、猫，实验动物如大鼠、小鼠，以及农场动物如牛和马。除非另外指明，否则哺乳动物可以是任何性别。

[0074] 如本文所用，术语“他莫昔芬难治性”是指每天被给予他莫昔芬持续至少2天并且血浆内昔芬水平小于30nM(例如，小于20nM、小于25nM或小于30nM)的受试者。如本文所用，术语“他莫昔芬耐受性”是指两类耐受性：(a)从头耐受性，即从治疗开始对他莫昔芬疗法的无反应性，和(b)获得性耐受性，即在有初始反应性或他莫昔芬依赖性生长/刺激的生长后对他莫昔芬疗法的无反应性，同时继续表达雌激素受体(Minsun Chang.Biomol.Ther.20(3),256-267(2012)。他莫昔芬的获得性耐受性的发展可以早则3个月至1年，晚则5至10年。如本文所用，术语“参考血浆内昔芬水平”是指30nM的值。

[0075] 如本文所用，术语“单位剂型”是指适用于受试者的单位剂量的物理上离散的单位，每个单位含有经计算可产生所需治疗效果的与合适的药用赋形剂结合的预定量的活性成分。

[0076] 如“包括”、“含有”或“具有”等术语意指“包含”。

[0077] 本文所用的药代动力学(PK)参数的定义和计算如下：

[0078] C_{max}：直接从数据中获得的最大观察血浆/血清浓度。

[0079] T_{max}：达到最大观察浓度的时间，直接从数据中获得。如果最大血浆/血清浓度在多个时间点出现，则选择第一个。

[0080] $AUC_{0-tlast}$或AUC_{last}：血浆/血清浓度与时间曲线下面积，使用从时间0到时间t的线性梯形规则计算得出，其中t是最后可定量浓度的时间。

[0081] λz：从线的斜率获得的终末消除速率常数，经由对数浓度-时间曲线的终末点通过线性最小二乘回归拟合得出。

[0082] AUC_{inf}：从零至无穷的血浆/血清浓度与时间曲线下面积，计算为($AUC_{0-tlast}$+Ct_{last}/

λz)，其中Ct_{last}是最后可定量浓度。

[0083] AUC_{tau}：给药间间隔(tau)内的血浆/血清浓度与时间曲线下面积，使用线性梯形规则计算得出。

[0084] $t_{1/2}$：表观终末半衰期，计算为(ln(2)/λz)。

[0085] CL/F：口服施用后药物的表观总血浆/血清清除率，其中F是所吸收药物的分数，计算为(剂量/AUC_{inf})。

[0086] CL/F_{ss}：多次口服施用后药物的表观总血浆/血清清除率，其中F是所吸收药物的分数，计算为(剂量/AUC_{tau})。

[0087] V_z/F：口服施用后终末期的表观分布容积，计算为(CL/F/λz)。

[0088] C_{min}：直接从数据中获得的给药间间隔内的最小观察血浆/血清浓度。

[0089] C_{avg}或$C_{平均}$：稳态下的平均血浆/血清浓度，计算为(AUC_{tau}/tau)。

[0090] AI：累积指数，计算为(AUC_{tau}第39天剂量/AUC_{inf}第1天剂量)。

[0091] 通过外推法确定的AUC_{inf}部分，%AUC_{extrap}，确定为100x(AUC_{inf}-$AUC_{0-tlast}$)/AUC_{inf}

[0092] 术语“生物利用度”具有21C.F.R.§320.1(a)中定义的含义，是指活性成分或活性部分从药物产品中被吸收并在作用部位变得可用的速率和程度。对于并非旨在被吸收到血流中的药物产品，可通过旨在反映活性成分或活性部分在作用部位变得可用的速率和程度的测量来评估生物利用度。例如，生物利用度可测量为血液(血清或血浆)中活性成分的量随时间的变化。药代动力学参数如AUC、C_{max}或T_{max}可用于测量和评估生物利用度。

[0093] 具体而言，应当理解，本文所引用的任何数值均包括从较低值到较高值的所有值，即所列举的最低值和最高值之间的数值的所有可能的组合都将被认为在本申请中明确陈述，并且所有范围的端点都包括在该范围内并且可以独立组合。例如，如果浓度范围或有益范围表示为1％至50％，则意指诸如2％至40％、10％至30％、1％至3％、1.5％至2.5％等值均明确列举在本说明书中。还应当理解，如果将浓度或剂量表示为特定值，如1mg或10mg或“约1mg”或“约10mg”，则意在包括10％的变化。作为另一个实例，陈述的20％或“约20％”的浓度意在包括±10％的值。又如，如果陈述1:10至10:1或“约1:10至约10:1”的比率，则意在具体意指如1:9至9:1、1:8至8:1、1:7至7:1、1:6至6:1、1:5至5:1、1:4至4:1、1:3至3:1、1:2至2:1、1:1至2:1、0.9:10.1至10.1:0.9或2:5至3:5等比率。其中仅有一些实例被具体意指。除非另外指明，否则组合物的成分或组分的值表示为核心组合物中每种成分或组分的重量百分比。

[0094] 所有化合物应当理解为包括化合物中出现的原子的所有可能的同位素。同位素包括原子序数相同但质量数不同的那些原子。举例而言且非限制性地，氢的同位素包括氚和氘，并且碳的同位素包括^{11}C、^{13}C和^{14}C。

[0095] 除非另外指示或以其他方式与上下文明显相矛盾，否则本文所述的所有方法可按任何合适的顺序进行。除非另外要求，否则使用任何和所有示例或示例性语言(例如，“如”和“等”)仅用于说明本发明，并不构成对本发明范围的限制。说明书中的任何语言都不应被解释为表示任何未要求保护的元素对于实施如本文所用的发明是必不可少的。

[0096] 如本文所用，术语“激素依赖性病症”包括但不限于与激素如雌激素相关或对激素敏感的任何病症、雌激素受体阳性(ER+)的任何病症和/或孕酮受体阳性(PR+)的病症，以及对(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐易感或有反应的任何病症，包括任何激素依赖性生殖道病

症、乳腺病症、子宫内膜异位症、子宫肌瘤(也称为平滑肌瘤)和激素依赖性心境障碍等。生殖道病症包括子宫内膜癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫癌、阴道癌和外阴癌。术语“雌激素相关病症”和“雌激素受体相关病症”可互换使用以指代前述激素依赖性病症。激素依赖性心境障碍的实例包括但不限于抑郁症、躁狂症、轻躁狂症、双相障碍和精神分裂症。激素依赖性病症可能首发或继发于基础疾病,例如前列腺癌,或其他病症,如肝病。激素依赖性病症包括,例如,麦昆-奥尔布赖特综合征,这是由GNAS基因突变影响骨骼、皮肤和几种产生激素(内分泌)的组织而引起的病症,通常导致被称为多骨性纤维异常增殖症的骨中的异常疤痕状(纤维)组织,携带此类突变的个体存在甲亢,并且女孩则经常导致性早熟。

[0097] 如本文所用,“乳腺病症”意指乳房中的任何畸变或畸变丛。这样的畸变可以是增生性的、非增生性的、良性的或恶性的。乳腺病症包括乳腺良性病变(例如,增生)、乳腺密度增加、男性乳腺发育症、乳痛、麦昆-奥尔布赖特综合征和乳腺癌。良性乳腺病变包括但不限于增生、异型、导管增生、小叶增生、非典型导管增生(ADH)和非典型小叶增生(ALH)。尽管没有癌变,但ADH和ALH可表明容易患乳腺癌。

[0098] 乳腺密度是通过视觉技术如乳房X线摄影(“乳房X线摄影乳腺密度”或“MBD”)或磁共振成像(“MRI”)、X射线识别出的乳腺病症,并且反映出乳房内纤维腺组织的增加,例如,乳腺基质和上皮细胞的过度生长。乳腺密度根据致密型组织的量或体积的程度或密度的严重程度分为A级(以前的I级)、B级(以前的II级)、C级(以前的III级)或D级(以前的IV级)(Wolfe JN.AJR Am J Roentgenol1976;126:1130-1137)。Whitehead等人利用20世纪70年代的数据表明,密度存在掩蔽效应,但在与Wolfe描述的乳腺模式分类相关的乳腺癌风险差异之外它还发挥作用(Whitehead J等人Cancer1985;56:1280-1286)。因此,它被视为乳腺癌的独立危险因素。在美国,至少有35个州要求医师告知受试者是否有致密型乳腺。尽管提醒受试者选择健康的生活方式,并定期进行乳房X线摄影和其他成像以监测乳腺的变化,但目前尚没有获批准的针对致密型乳腺的治疗方法。

[0099] 男性乳腺发育症是一种常见的男性乳腺疾患,反映出包括上皮增生在内的乳腺组织增生增加,无症状男性乳腺发育症的患病率在新生儿中为60%至90%,在青少年中为50%至60%,并且在50至69岁的男性中高达70%(Therapeutics and Clinical Risk Management 2011:7,145-148)。新生儿男性乳腺发育症通常在出生后4周内自行消退,并且至少一半的青春期男性会经历男性乳腺发育症,典型发病年龄为13至14岁(Tanner 3或4期)。男性乳腺发育症被认为是男性乳腺癌的危险因素。

[0100] 此外,男性乳腺发育症常继发于基础病症,如前列腺癌、肝硬化和肝病、男性性腺功能减退症、甲状腺功能亢进、肾衰竭,并且在正经历血液透析、I型糖尿病等的患者中出现。此外,据报道,如抗雄激素药物或某些抗精神病药等药物本身可引起高达25%的男性乳腺发育症病例,并可按照其类似激素的作用进行分类。例如,一种用于治疗前列腺癌的非甾体类抗雄激素药物——比卡鲁胺的最常见的副作用是男性乳腺发育症和乳房疼痛。

[0101] 如本文所用,“乳腺癌”意指乳腺细胞的任何恶性肿瘤。乳腺癌可处于乳腺癌的任何阶段,包括癌前期、早期癌症、非转移性癌症、转移前癌症、局部晚期癌症和转移性癌症的阶段。存在几种类型的乳腺癌。示例性的乳腺癌包括但不限于导管原位癌(DCIS)、小叶原位癌(LCIS)、侵袭性(或浸润性)小叶癌(ILC)、侵袭性(或浸润性)导管癌(IDC)、微侵袭性乳腺癌(MIC)、炎性乳腺癌、ER阳性(ER+)乳腺癌、ER阴性(ER-)乳腺癌、HER2+乳腺癌、三阴性乳腺

癌(TNBC)、BRCA1+乳腺癌、BRCA2+乳腺癌、腺样囊性(腺囊性)癌、低级腺鳞癌、髓样癌、粘液(或胶样)癌、乳头状癌、小管癌、化生性癌或微乳头状癌。单个乳腺癌肿瘤可以是这些类型的组合,或是侵袭性癌和原位癌的混合。

[0102] 持续释放组合物

[0103] 本公开涉及作为治疗剂的(Z)-内昔芬及其多晶型物和盐的新型持续释放组合物。本公开的持续释放组合物提供治疗剂或药物在较长时间段内(例如,至少2小时至约72小时、至少4小时至24小时、至少6小时至48小时等)的控制释放。在剂量施用或摄入后约2小时后,本公开的持续释放组合物在组合物从胃中通过后在肠中提供延长释放以允许治疗剂((Z)-内昔芬或其多晶型物或盐)从肠和/或结肠进入受试者的血流而被摄取。(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐从持续释放组合物(例如包肠溶衣的延迟释放片剂)中释放的速率慢于针对已在WO2019051416A1(Methods for making and using endoxifen)中描述的参考产品(胶囊)观察到的释放速率。在施用后持续释放组合物使受试者在每剂至少约2小时至约270小时的时间段内控制且延长地暴露于治疗剂。因此,通过降低给药频率和/或降低治疗剂到血流中的摄取速率,本公开提供了改善或增强患者对药物的耐受性以及改善患者便利性和依从性的潜力。(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐到血流中的缓慢和延长(或持续)的释放和摄取还具有提供与如参考产品等其他剂型相比减少的局部和/或系统性副作用和毒性以及减少的药物累积,和/或减少的总治疗药物用量的潜力,因为患者可随时间推移暴露于较低的药物峰值浓度。通过延迟药物的释放靶向肠(例如,十二指肠和空肠)和结肠从而免受胃酸性环境的影响,也增加了提高生物利用度和承受“食物效应”的能力的潜力,并且增加了功效。

[0104] 本公开提供了包含(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物,以及持续释放递送体系。持续释放递送体系包含(i)至少一种持续释放(SR)剂或释放速率控制剂(“持续释放剂”或“SR剂”在本文中可互换使用),(ii)至少一种粘合剂,和(iii)至少一种润滑剂。

[0105] 在一方面,本公开提供了包含稳定的(Z)-内昔芬游离碱及其多晶型物和盐的持续释放组合物。在一些实施方案中,包含(Z)-内昔芬游离碱或其多晶型物或盐的持续释放组合物还包含(E)-内昔芬。在一些实施方案中,持续释放组合物包含主要为(Z)-内昔芬游离碱形式的内昔芬。

[0106] 在一些实施方案中,本公开的持续释放组合物呈固体剂型,如片剂、小片剂、珠、微珠、颗粒剂、球形粒子、多微粒等形式。本公开提供到本公开的持续释放组合物可包肠溶衣以实现靶向肠和结肠的延迟释放。因此,在一些实施方案中,持续释放组合物呈包肠溶衣的延迟释放片剂、包肠溶衣的延迟释放片剂包片剂、包肠溶衣的延迟释放胶囊包片剂、胶囊包珠剂、胶囊包球剂的形式。

[0107] (Z)-内昔芬或其多晶型物或盐可均匀地分散在持续释放组合物中。

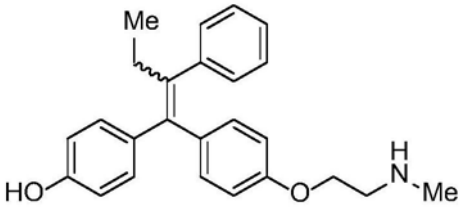
[0108] 在某些实施方案中,持续释放组合物可包含(Z)-内昔芬,其为占持续释放组合物中总内昔芬的至少0.1%、至少0.2%、至少0.3%、至少0.4%、至少0.5%、至少0.6%、至少0.7%、至少0.8%、至少0.9%、至少1%、至少5%、至少10%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%、至

少99.99％和100％w/w的(Z)-内昔芬游离碱。在至少一种持续释放组合物中，持续释放组合物包含为持续释放组合物中总内昔芬的≥90％w/w的(Z)-内昔芬游离碱。在另一个实施方案中，持续释放组合物包含为组合物中总内昔芬的≥95％w/w的(Z)-内昔芬游离碱。在其他实施方案中，持续释放组合物包含为持续释放组合物中总内昔芬的≥96％、≥97％、≥98％、≥99％、≥99.5％或≥99.9％w/w的(Z)-内昔芬游离碱。

[0109] 在其他实施方案中，包含(Z)-内昔芬的持续释放组合物包含为持续释放组合物的约0.01％至约40％、约0.01％至约20％、约0.05％至约15％和约0.1％至约10％w/w的(Z)-内昔芬。在至少一个实施方案中，包含(Z)-内昔芬的持续释放组合物包含为持续释放组合物0.01％至40％w/w的(Z)-内昔芬。在各种其他实施方案中，包含(Z)-内昔芬的持续释放组合物包含为持续释放组合物的约0.01％、约0.02％、约0.03％、约0.04％、约0.05％、约0.06％、约0.07％、约0.08％、约0,09％、约0.1％、约0.2％、约0.3％、约0.4％、约0.5％、约0.6％、约0.7％、约0.8％、约0.9％、约1％、约2％、约3％、约4％、约5％、约6％、约7％、约8％、约9％、约10％、约11％、约12％、约13％、约14％、约15％、约16％、约17％、约18％、约19％和约20％w/w的(Z)-内昔芬。在一些实施方案中，包含在持续释放组合物中的(Z)-内昔芬是基本上纯的。此类持续释放组合物可包含小于5％、小于4％、小于3％、小于2.5％、小于2％、小于1％、小于0.5％或小于0.1％的(E)-内昔芬。此类持续释放组合物可包含小于5％、小于4％、小于3％、小于2％或小于1％的其他杂质。

[0110] 在一些实施方案中，本公开的持续释放组合物还包含(E)-内昔芬。在一些实施方案中，持续释放组合物中内昔芬的(E)-内昔芬与(Z)-内昔芬的比率(E/Z比)为约1:999、约5:995、约1:99；约5:95；约10:90、约15:85；约20:80、约25:75；约30:70；约40:70、约45:55；约50:50；约55:45；约60:40；约65:45；或约70:30。在其他实施方案中，持续释放组合物包含E/Z比范围为约10:90至约70:30的内昔芬。在其他实施方案中，持续释放组合物包含E/Z比范围为约45:55至约55:45的内昔芬。

[0111] 除非用前缀(Z)、(E)或(E/Z)特别提及，否则一般不带前缀使用的内昔芬在本文中用于包括任何或所有内昔芬异形体。(E)-内昔芬和(Z)-内昔芬的混合物可由式(III)表示：

[0112] 

式(III)。

[0113] 在一方面，本公开提供到本公开的持续释放组合物在一些实施方案中具体包括(Z)-内昔芬的多晶型结晶形式，如形式I、形式II或形式III，如申请人的专利公布WO2019051416(A1)(以引用方式并入本文)中所述。

[0114] 在某些方面，本公开提供了内昔芬的结晶形式，包括(Z)-内昔芬游离碱的结晶形式和(E)-内昔芬和(Z)-内昔芬的混合物的结晶形式。本公开还提供了包含本文所述的结晶形式的内昔芬的药物组合物。内昔芬的结晶形式可提供生物利用度和稳定性的优点，适合用作药物组合物中的活性成分。制药药物物质或活性成分的晶体结构变化可以影响制药药

物产物或活性成分的溶解速率(其可以影响生物利用度等)、可制造性(例如,易于处理,能够持续制备已知强度的剂量)和稳定性(例如,热稳定性、保质期等)。这些变化可影响不同剂量或递送形式(如固体口服剂型,包括片剂和胶囊)的药物组合物的制备或配制。与其他形式如非结晶或无定形形式相比,结晶形式可提供所需或合适的吸湿性、粒度控制、溶解速率、溶解度、纯度、物理和化学稳定性、可制造性、产率和/或工艺控制。因此,内昔芬的结晶形式可提供一些优势,如:改善活性剂的制造过程、或化合物或活性成分的药物产品形式的稳定性或可储存性,以及/或者作为活性剂具有合适的生物利用度和/或稳定性。

[0115] 已发现使用某些溶剂和分级结晶方法可产生内昔芬的不同多晶型形式,包括多晶型形式I、II和III中的任何一种或多种,其可以表现出上述一种或多种有利的特性。在一些实施方案中,多晶型形式(例如,形式I、形式II或形式III)可影响包含内昔芬的组合物的一种或多种性质。例如,治疗剂(例如,内昔芬)的多晶型形式(例如,形式I、形式II或形式III)可影响本公开的组合物中的治疗剂的溶解速率、溶解度、吸收速率、C_{max}、AUC、T_{max}或$t_{1/2}$中的一者或多者。在一些实施方案中,内昔芬的多晶型形式可赋予一种或多种有利地促成本公开的组合物(例如,包含内昔芬的持续释放组合物)的可制造性的性质。在一些实施方案中,内昔芬的多晶型形式可赋予本公开的组合物改进的稳定性。下面更详细地描述了本文所述的多晶型物的制备方法以及这些多晶型物的表征。

[0116] 式III,形式I

[0117] 在某些方面,本公开提供了式(III)化合物的多晶型形式I,其中组合物中至少90重量%的式(III)化合物是(Z)-异构体(即,(Z)-内昔芬)。在一些实施方案中,多晶型形式I表现出基本上如图7或图8所示的x射线粉末衍射(XRPD)图。在一些实施方案中,多晶型形式I的XRPD图包含至少两个、至少三个、至少四个、至少五个或至少六个主峰,如基本上如图7或图8所示的XRPD图。

[0118] 当提及例如XRPD图时,术语“基本上如……所示”包括不一定与本文所描绘的那些图相同,但是当本领域普通技术人员考虑时落在实验误差或偏差的范围内的图。XRPD峰的相对强度可根据粒度、样品制备技术、样品安装程序和所使用的特定仪器的不同而有所不同。此外,仪器变化和其他因素可能影响2θ(2θ)值。因此,当提供指定的2θ角时,应当理解,指定的2θ角可以以指定值±0.5°,如±0.4°、±0.3°、±0.2°或±0.1°变化。如本文所用,“主峰”是指相对强度大于30%如大于35%的XRPD峰。相对强度以目标峰的峰强度与XRPD图中最大峰的峰强度之比计算。

[0119] 在某些实施方案中,多晶型形式I的特征在于x射线粉末衍射图包含在16.8±0.3°、17.1±0.3°和21.8±0.3°2θ的主峰。在一些实施方案中,多晶型形式I的特征在于x射线粉末衍射图包含在16.0±0.3°、18.8±0.3°和26.5±0.3°2θ的峰。在一些实施方案中,多晶型形式I的特征在于x射线粉末衍射图包含在16.8±0.3°、17.1±0.3°和21.8±0.3°2θ的主峰,以及选自16.0±0.3°、18.8±0.3°和26.5±0.3°2θ的至少一个峰。在一些实施方案中,多晶型形式I的特征在于x射线粉末衍射图包含在12.3±0.3°、28.0±0.3°和29.0±0.3°2θ的峰。在一些实施方案中,多晶型形式I的特征在于x射线粉末衍射图包含在16.8±0.3°、17.1±0.3°和21.8±0.3°2θ的主峰,以及选自12.3±0.3°、28.0±0.3°和29.0±0.3°2θ的至少一个峰。在一些实施方案中,多晶型形式I的特征在于x射线粉末衍射图包含在16.8±0.3°、17.1±0.3°和21.8±0.3°2θ的主峰,以及选自12.3±0.3°、16.0±0.3°、18.8

±0.3°、26.5±0.3°、28.0±0.3°和29.0±0.3°2θ的至少一个峰。在一些实施方案中，多晶型形式I的特征在于x射线粉末衍射图包含在16.8±0.3°、17.1±0.3°和21.8±0.3°2θ的主峰，以及在12.3±0.3°、16.0±0.3°、18.8±0.3°、26.5±0.3°、28.0±0.3°和29.0±0.3°2θ的峰。

[0120] 在某些实施方案中，本公开提供了包含多晶型形式I的组合物。组合物中大于90重量%、95重量%或99重量%的式(III)化合物可以是多晶型形式I。在一些实施方案中，组合物包含0.01mg至200mg的多晶型形式I。在一些实施方案中，组合物包含约1mg、2mg、4mg、6mg、10mg或20mg的多晶型形式I。

[0121] 式III，形式II

[0122] 在某些方面，本公开提供了式(III)化合物的多晶型形式II，其中组合物包含式(III)化合物的(E)-异构体和(Z)-异构体(即，(E)-内昔芬和(Z)-内昔芬)，E/Z比在0.9和1.3之间，如约1.1。在一些实施方案中，多晶型形式II表现出基本上如图9或图10所示的x射线粉末衍射(XRPD)图。在一些实施方案中，多晶型形式II的XRPD图包含至少两个、至少三个、至少四个、至少五个或至少六个主峰，如基本上如图9或图10所示的XRPD图。

[0123] 在某些实施方案中，多晶型形式II的特征在于x射线粉末衍射图包含在7.0±0.3°、11.9±0.3°、14.0±0.3°和18.4±0.3°2θ的主峰。在一些实施方案中，多晶型形式II的特征在于x射线粉末衍射图包含在22.0±0.3°2θ的峰。在一些实施方案中，多晶型形式II的特征在于x射线粉末衍射图包含在7.0±0.3°、11.9±0.3°、14.0±0.3°和18.4±0.3°2θ的主峰和在22.0±0.3°2θ的峰。在一些实施方案中，多晶型形式II的特征在于x射线粉末衍射图包含选自6.6±0.3°、13.3±0.3°和20.0±0.3°2θ的至少一个峰。在一些实施方案中，多晶型形式II的特征在于x射线粉末衍射图包含在7.0±0.3°、11.9±0.3°、14.0±0.3°和18.4±0.3°2θ的主峰，以及选自6.6±0.3°、13.3±0.3°和20.0±0.3°2θ的至少一个峰。在一些实施方案中，多晶型形式II的特征在于x射线粉末衍射图包含在7.0±0.3°、11.9±0.3°、14.0±0.3°和18.4±0.3°2θ的主峰，以及选自6.6±0.3°、13.3±0.3°、20.0±0.3°和22.0±0.3°2θ的至少一个峰。在一些实施方案中，多晶型形式II的特征在于x射线粉末衍射图包含在7.0±0.3°、11.9±0.3°、14.0±0.3°和18.4±0.3°2θ的主峰，以及在6.6±0.3°、13.3±0.3°、20.0±0.3°和22.0±0.3°2θ的峰。

[0124] 在某些实施方案中，本公开提供了包含多晶型形式II的组合物。组合物中大于90重量%、95重量%或99重量%的式(III)化合物可以是多晶型形式II。在一些实施方案中，组合物包含0.01mg至200mg的多晶型形式II。在一些实施方案中，组合物包含约1mg、2mg、4mg、6mg、10mg或20mg的多晶型形式II。

[0125] 式III，形式III

[0126] 在某些方面，本公开提供了式(III)化合物的多晶型形式III，其中组合物包含式(III)化合物的(E)-异构体和(Z)-异构体(即，(E)-内昔芬和(Z)-内昔芬)，E/Z比在0.9和1.3之间，如约1.1。在一些实施方案中，多晶型形式III表现出基本上如图11所示的x射线粉末衍射(XRPD)图。在一些实施方案中，多晶型形式III的XRPD图包含至少两个、至少三个、至少四个、至少五个或至少六个主峰，如基本上如图11所示的XRPD图。

[0127] 在某些实施方案中，多晶型形式III的特征在于x射线粉末衍射图包含在11.9±0.3°、13.9±0.3°、17.1±0.3°和17.7±0.3°2θ的主峰。在一些实施方案中，多晶型形式III

的特征在于x射线粉末衍射图包含在25.3±0.3°2θ的峰。在一些实施方案中，多晶型形式III的特征在于x射线粉末衍射图包含在11.9±0.3°、13.9±0.3°、17.1±0.3°和17.7±0.3°2θ的主峰和在25.3±0.3°2θ的峰。在一些实施方案中，多晶型形式III的特征在于x射线粉末衍射图包含选自18.2±0.3°、22.5±0.3°和26.8±0.3°2θ的至少一个峰。在一些实施方案中，多晶型形式III的特征在于x射线粉末衍射图包含在11.9±0.3°、13.9±0.3°、17.1±0.3°和17.7±0.3°2θ的主峰，以及选自18.2±0.3°、22.5±0.3°和26.8±0.3°2θ的至少一个峰。在一些实施方案中，多晶型形式III的特征在于x射线粉末衍射图包含在11.9±0.3°、13.9±0.3°、17.1±0.3°和17.7±0.3°2θ的主峰，以及选自18.2±0.3°、22.5±0.3°、25.3±0.3°和26.8±0.3°2θ的至少一个峰。在一些实施方案中，多晶型形式III的特征在于x射线粉末衍射图包含在11.9±0.3°、13.9±0.3°、17.1±0.3°和17.7±0.3°2θ的主峰，以及在18.2±0.3°、22.5±0.3°、25.3±0.3°和26.8±0.3°2θ的峰。

[0128] 在某些实施方案中，本公开提供了包含多晶型形式III的组合物。组合物中大于90重量%、95重量%或99重量%的式(III)化合物可以是多晶型形式III。在一些实施方案中，组合物包含0.01mg至200mg的多晶型形式III。在一些实施方案中，组合物包含约1mg、2mg、4mg、6mg、10mg或20mg的多晶型形式III。

[0129] 术语“结晶形式”、“多晶型物”和“形式”在本文中可互换使用，并且除非是指特定的结晶或无定形形式，否则意在包括化合物的所有结晶和无定形形式，包括，例如，多晶型物、假多晶型物、盐、溶剂合物、水合物、非溶合多晶型物(包括无水物)、构象多晶型物和无定形形式，以及它们的混合物。本公开的化合物包括那些化合物的结晶和无定形形式，包括，例如，化合物的多晶型物、假多晶型物、盐、溶剂合物、水合物、非溶合多晶型物(包括无水物)、构象多晶型物和无定形形式，以及它们的混合物。

[0130] 在一些实施方案中，持续释放组合物包含主要为多晶型物形式I的(Z)-内昔芬。在一些实施方案中，持续释放组合物包含主要为多晶型物形式II的(Z)-内昔芬。在一些实施方案中，持续释放组合物包含主要为多晶型物形式III的(Z)-内昔芬。在某些实施方案中，(Z)-内昔芬可以是形式I、形式II和形式III的任何组合。

[0131] 在某些实施方案中，持续释放组合物包含(Z)-内昔芬，其为占持续释放组合物中总内昔芬的至少0.1%、至少0.2%、至少0.3%、至少0.4%、至少0.5%、至少1%、至少5%、至少10%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%、至少99.99%或100%w/w的内昔芬单一多晶型形式，如形式I、形式II或形式III。例如，持续释放组合物可包含(Z)-内昔芬，其为占持续释放组合物中总内昔芬的至少0.1%、至少0.2%、至少0.3%、至少0.4%、至少0.5%、至少1%、至少5%、至少10%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%、至少99.99%或100%w/w的形式I。又如，持续释放组合物可包含(Z)-内昔芬，其为占持续释放组合物中总内昔芬的至少0.1%、至少0.2%、至少0.3%、至少0.4%、至少0.5%、至少1%、至少5%、至少10%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%、至

少99.99%或100%w/w的形式II。又如，持续释放组合物可包含(Z)-内昔芬，其为占持续释放组合物中总内昔芬的至少0.1%、至少0.2%、至少0.3%、至少0.4%、至少0.5%、至少1%、至少5%、至少10%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%、至少99.99%或100%w/w的形式III。

[0132] 在至少一种持续释放组合物中，组合物包含为持续释放组合物中总内昔芬的≥90%w/w的内昔芬单一多晶型形式，如形式I、形式II或形式III。例如，持续释放组合物包含为持续释放组合物中总内昔芬的≥90%w/w的内昔芬形式I。又如，持续释放组合物包含为持续释放组合物中总内昔芬的≥90%w/w的内昔芬形式II。又如，持续释放组合物包含为持续释放组合物中总内昔芬的≥90%w/w的内昔芬形式III。在另一个实施方案中，持续释放组合物包含为持续释放组合物中总内昔芬的≥95%w/w的内昔芬单一多晶型形式，如形式I、形式II或形式III。在另一个实施方案中，持续释放组合物包含为持续释放组合物中总内昔芬的≥96%、≥97%、≥98%、≥99%或≥99.5%w/w的内昔芬单一多晶型形式，如形式I、形式II或形式III。例如，持续释放组合物包含为持续释放组合物中总内昔芬的≥96%、≥97%、≥98%、≥99%或≥99.5%w/w的内昔芬形式I。又如，持续释放组合物包含为持续释放组合物中总内昔芬的≥96%、≥97%、≥98%、≥99%或≥99.5%w/w的内昔芬形式II。又如，持续释放组合物包含为持续释放组合物中总内昔芬的≥96%、≥97%、≥98%、≥99%或≥99.5%w/w的内昔芬形式III。当特定重量百分比的内昔芬为单一多晶型形式时，持续释放组合物中内昔芬的其余部分为无定形内昔芬和/或不包括所述单一多晶型形式的内昔芬的一种或多种多晶型形式的某种组合。当将多晶型内昔芬定义为内昔芬的一种特定形式时，其余部分由无定形内昔芬和/或除指定的特定形式之外的一种或多种多晶型形式组成。单一多晶型形式的实例包括内昔芬的形式I、II和III，以及以申请人的专利公布WO2019051416(A1)中描述的一种或多种性质为特征的单一多晶型形式的描述。

[0133] 在其他实施方案中，包含(Z)-内昔芬的持续释放组合物包含为持续释放组合物的约0.01%至约20%、约0.05%至约15%或约0.1%至约10%w/w的内昔芬单一多晶型形式，如形式I、形式II或形式III。在至少一个实施方案中，包含(Z)-内昔芬的持续释放组合物包含为组合物的约0.01%至约20%w/w的内昔芬单一多晶型形式，如形式I、形式II或形式III。在各种其他实施方案中，包含内昔芬的持续释放组合物包含为持续释放组合物的约0.01%、约0.02%、约0.03%、约0.04%、约0.05%、约0.06%、约0.07%、约0.08%、约0.09%、约0.1%%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约10%或约20%w/w的内昔芬单一多晶型形式，如形式I、形式II或形式III。在一方面，包含(Z)-内昔芬的单一多晶型形式如形式I、形式II或形式III的持续释放组合物还包含内昔芬的第二多晶型形式。

[0134] 在一方面，持续释放组合物在单位剂量中包含约0.1mg至约200mg范围内的量的(Z)-内昔芬多晶型形式。在各个实施方案中，持续释放组合物包含0.1mg、0.5mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、20mg和40mg的(Z)-内昔芬多晶型形式，如形式I、形式II或形式III或它们的组合。例如，持续释放组合物可包含0.1mg、0.5mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、20mg和40mg的(Z)-内昔芬形式I。又如，持续释放组合物可包含0.1mg、0.5mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、20mg和40mg的(Z)-内

昔芬形式II。又如，持续释放组合物可包含0.1mg、0.5mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、20mg和40mg的(Z)-内昔芬形式III。在一些实施方案中，持续释放组合物可包含0.1mg至1mg、0.1mg至2mg、0.1mg至3mg、0.1mg至4mg、0.1mg至5mg、1mg至2mg、1mg至3mg、1mg至4mg、1mg至5mg、1mg至6mg、1mg至7mg、1mg至8mg、1mg至9mg、1mg至10mg、5mg至6mg、5mg至7mg、5mg至8mg、5mg至9mg、5mg至10mg、5mg至15mg、5mg至20mg、5mg至40mg、10mg至15mg、10mg至20mg或10mg至40mg的(Z)-内昔芬多晶型形式，如形式I、形式II或形式III或它们的组合。

[0135] 适用于本公开的持续释放组合物的(Z)-内昔芬的盐的实例包括药理学上可接受的盐，如与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与氨基酸形成的盐等。(Z)-内昔芬与无机酸形成的盐的实例包括与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成的盐。在一些实施方案中，本公开提供了(Z)-内昔芬与无机酸形成的盐，所述无机酸选自由盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等组成的组。

[0136] 与有机酸形成的盐的实例包括与甲酸、乙酸、三氟乙酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等形成的盐。

[0137] 与酸性氨基酸形成的盐的实例包括与天冬氨酸、谷氨酸、柠檬酸等形成的盐。在一些实施方案中，本公开提供了(Z)-内昔芬与天冬氨酸、柠檬酸或谷氨酸形成的盐。

[0138] 在某些实施方案中，(Z)-内昔芬的阴离子盐的实例包括槟榔碱、苯磺酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、丁基溴、柠檬酸盐、樟磺酸盐(camysylate)、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰对氨基苯胂酸盐(glycollylarsanilate)、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、海巴明盐(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘甲酸盐(hydroxynapthanoate)、羟乙磺酸盐、苹果酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴、甲基溴、甲酯硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、巴莫酸盐(pamaoate)(双羟萘酸盐)、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、多聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、鞣酸盐、茶氯酸盐(Teoclate)和三乙基碘。

[0139] (Z)-内昔芬的阳离子盐的实例选自由以下组成的组：苄星、克立咪唑、氯普鲁卡因、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺、哌嗪、普鲁卡因、铝、钡、铋、锂、镁、钾和锌等。

[0140] 在一些实施方案中，本公开提供到实施方案包括与非药学上可接受的酸制成的盐。

[0141] 本公开提供到在一些实施方案中，持续释放组合物包含选自由以下组成的组的(Z)-内昔芬盐：乙酸盐、槟榔碱、苄星、苯甲酸、苯磺酸盐、苯并磺酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、丁基溴、柠檬酸盐、樟磺酸盐、克立咪唑、氯普鲁卡因、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、乙二胺、甲酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰对氨基苯胂酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明盐、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘甲酸盐、羟乙磺酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、葡甲胺、甲磺酸盐、甲基溴、甲基溴、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、甲磺酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸、硝酸盐、草酸盐、巴莫酸盐(双羟萘酸盐)、泛酸盐、高氯酸盐、磷酸盐、二磷酸盐、哌嗪、普鲁卡因、多聚半乳糖醛酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺酸盐、硫酸、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、三乙基碘、三氟乙酸盐、铝、钡、铋、锂、镁、钾和锌铝、钡、铋、锂、镁、钾和锌，或它们的任何组合。

[0142] 在一些实施方案中，本公开提供了包含药学上可接受的(Z)-内昔芬的盐的持续释放组合物。在某些实施方案中，本文提供了持续释放组合物，其包含为总内昔芬的1％、5％、

10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%、99.99%或100%w/w的(Z)-内昔芬盐。在一些实施方案中，持续释放组合物包含为总内昔芬的≥90%、≥95%、≥96%、≥97%、≥98%、≥99%、≥99.5%、≥99.9%、≥99.99%或100%w/w的(Z)-内昔芬盐。在某些实施方案中，本文提供了持续释放组合物，其包含为组合物的1%、5%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%、99.99%或100%w/w的(Z)-内昔芬盐。在一些实施方案中，持续释放组合物包含为组合物的1%至50%、5%至50%、10%至50%、15%至50%、20%至50%、25%至50%、30%至50%、35%至50%、40%至50%、45%至50%、20%至80%、25%至80%、30%至80%、35%至80%、40%至80%、45%至80%、50%至80%、55%至80%、60%至80%、65%至80%、70%至80%、50%至90%、55%至90%、60%至90%、65%至90%、70%至90%、75%至90%或80%至90%w/w的(Z)-内昔芬盐。

[0143] 在一些实施方案中，盐是(Z)-内昔芬葡糖酸盐。内昔芬葡糖酸盐可选自由以下组成的组：(Z)-内昔芬D-葡糖酸盐、(Z)-内昔芬L-葡糖酸盐或它们的组合。

[0144] 在一些实施方案中，包含内昔芬葡糖酸盐的持续释放组合物包含基于持续释放组合物中总内昔芬葡糖酸盐的w/w计10%至100%的(Z)-内昔芬D-葡糖酸盐。在一些实施方案中，包含内昔芬葡糖酸盐的持续释放组合物包含基于持续释放组合物中总内昔芬葡糖酸盐的w/w计10%至100%的(Z)-内昔芬L-葡糖酸盐。

[0145] 在其他实施方案中，包含内昔芬葡糖酸盐的持续释放组合物由相对于总内昔芬葡糖酸盐而言为10%、20%、30%、40%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.75%、99.99%和100%的(Z)-内昔芬D-葡糖酸盐或(Z)-内昔芬L-葡糖酸盐构成。在一些实施方案中，持续释放组合物包含至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%和至少99.99%的(Z)-内昔芬D-葡糖酸盐、(Z)-内昔芬L-葡糖酸盐或它们的组合。

[0146] 在一些实施方案中，本文提供了包含(Z)-内昔芬D-葡糖酸盐和(E)-内昔芬D-葡糖酸盐的持续释放组合物。(Z)-内昔芬D-葡糖酸盐和(E)-内昔芬D-葡糖酸盐可分别以10:90至99:1w/w范围内的比率存在于持续释放组合物中。在一些实施方案中，(Z)-内昔芬D-葡糖酸盐与(E)-内昔芬D-葡糖酸盐的比率分别为(w/w)10:90至99:1(例如，45:55、50:50、60:40、70:30、80:20、90:10;91:9;92:8;93:7;94:8;95:5、96:4、97:3、98:2、99:1、99.5:0.5或99.99:0.01)。在某些实施方案中，(Z)-内昔芬D-葡糖酸盐与(E)-内昔芬D-葡糖酸盐的比率(w/w)分别为为90:10;91:9;92:8;93:7;94:8;95:5、96:4、97:3、98:2和99:1;99.5:0.5;或99.99:0.01。本领域技术人员将认识到，内昔芬葡糖酸盐异构体的其他组合涵盖在本公开中。

[0147] 在一些实施方案中，包含内昔芬葡糖酸盐的持续释放组合物包含为持续释放组合物的0.01%、0.05%、0.01%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%和20%的(Z)-内昔芬D-葡糖酸盐(w/w)。在一些实施方案中，包含内昔芬葡糖酸盐的持续释放组合物包含为持续释放组合物的0.01%、0.05%、0.01%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%

和20％的(Z)-内昔芬L-葡糖酸盐(w/w)。

[0148] 尽管本公开的持续释放组合物中(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的含量随持续释放组合物的剂型、目标疾病、疾病严重程度等而变化，但该含量是通常对应于或等效于约0.01mg至约200mg的(Z)-内昔芬的量。本领域技术人员将认识到，当持续释放组合物包含(Z)-内昔芬盐时，内昔芬盐将是基于待释放的(Z)-内昔芬等量的。

[0149] 在一些实施方案中，(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐以每单位剂量约0.01mg至约200mg；约0.1mg至约150mg；约0.5mg至约100mg；约0.5mg至约40mg；约0.5mg至约20mg；约1mg至约10mg或约20mg至约100mg的量存在于本公开的持续释放组合物中。在一些实施方案中，(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐以每单位剂量约0.1mg至约40mg或约0.5mg至约20mg的量存在于本公开的持续释放组合物中。在一些实施方案中，(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐以每单位剂量约0.1mg、约0.5mg、约1mg、约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约10mg、约11mg、约12mg、约13mg、约14mg、约15mg、约16mg、约17mg、约18mg、约19mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg或约40mg的量存在于本公开的持续释放组合物中。

[0150] (Z)-内昔芬及其多晶型物和盐可用医学领域、食品领域等中通常使用的稀释剂进行稀释。

[0151] 技术人员将认识到，(Z)-内昔芬多晶型物和盐的量将以摩尔计等效于药理学活性(Z)-内昔芬游离形式的量存在于持续释放组合物中。

[0152] 在一方面，本公开提供到本公开的持续释放组合物显示药物(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐在约2小时至约72小时的时间段内从持续释放组合物中持续释放。在一些实施方案中，本公开的持续释放组合物显示药物(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐在约4小时至约24小时或更长时间的时间段内从持续释放组合物中持续释放。在一些实施方案中，本公开的持续释放组合物在至少2小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少7小时、至少8小时、至少9小时、至少10小时、至少12小时、至少14小时、至少16小时、至少18小时、至少24小时、至少48小时和至少72小时的时间段内以持续方式释放(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐。在一些实施方案中，持续释放(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐在6小时至48小时的时间段内释放。在一些实施方案中，(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐在给药后约2小时后从持续释放组合物中释放，持续约2小时至约72小时范围内的时间段。在一些实施方案中，在给药后约2小时后，(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐从持续释放组合物中释放，持续约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时、约15小时、约16小时、约17小时、约18小时、约19小时、约20小时、约21小时、约22小时、约23小时和约24小时。在一些实施方案中，治疗剂((Z)-内昔芬或其多晶型物或盐)的释放速率比参考产品肠抗性延迟释放(Z)-内昔芬胶囊(“胶囊”或“对照”在本文中可互换使用)的释放速率更慢且更持续或持久，如本文本公开所示。

[0153] 在根据USP I方法对本公开的某些持续释放组合物进行的溶解测试中，在根据75RPM USP I方法且使用pH 1.2与37℃的模拟胃液(2小时)和pH 6.8与37℃的模拟肠液(24小时)作为测试介质进行的测试中，持续释放组合物显示在3小时时溶解百分比的范围为约0％至35％，在12小时时为约35％至约55％，且在24小时时为约65％至85％。

[0154] 用于测量组合物(例如，持续释放组合物)的溶解的方法可包括测量在酸相(例如，模拟胃液)和随后的缓冲相(例如，模拟肠液)中的溶解。酸相可包括将750mL的0.1N盐酸放

入容器中，并组装装置(例如，桨式装置或篮式装置)。可使介质平衡到37±0.5°的温度。可将一个剂量单位放置在该装置中，将容器盖好，并以指定的速率运行该装置。在0.1N盐酸中运行2小时后，可取出流体的等分试样。接着可按照缓冲阶段下的指示立即进行所述方法。可使用合适的测定方法对等分试样进行分析。在以指定速率操作装置时，可将250mL已平衡到37±0.5°的0.20M磷酸三钠添加到容器中的流体中。如有必要，可使用2N盐酸或2N氢氧化钠将流体的pH值调节到6.8±0.05。该装置可继续运行45分钟，或指定的时间。在该时间段结束时，可取出流体的等分试样，并且可使用合适的测定方法对等分试样进行分析。

[0155] 在一些实施方案中，通过75rpm USP桨式方法，在0-2小时在pH 1.2和37℃的模拟胃液中，并且在2小时后在pH 6.8和37℃的模拟肠液中测量溶解百分比。溶解百分比是指以重量百分比计已溶解的组合物的百分比。溶解百分比是指(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐在溶解研究期间的重量溶解百分比。作为非限制性实例，如果片剂包含4mg的(Z)-内昔芬，并且在溶解研究期间在3小时的时间点时有1mg的(Z)-内昔芬溶解到溶液中，则3小时时溶解百分比为25%。溶解百分比可通过例如高压液相色谱法来测定。

[0156] 在一些实施方案中，如通过75rpm USP桨式方法在0-2小时在pH 1.2和37℃的模拟胃液中并且在2小时后在pH 6.8和37℃的模拟肠液中所测量，持续释放组合物在3小时时的溶解百分比的范围为约5％至约35％、约10％至约15％、约20％至约25％、约30％至约35％、约5％至约30％、约5％至约25％、约5％至约20％、约5％至约15％、约5％至约10％、约10％至约15％、约15％至约20％、约20％至约25％、约25％至约30％或约30％至约35％。

[0157] 在一些实施方案中，如通过75rpm USP桨式方法在0-2小时在pH 1.2和37℃的模拟胃液中并且在2小时后在pH 6.8和37℃的模拟肠液中所测量，持续释放组合物在2小时时的溶解百分比为不超过约5％、不超过约10％、不超过约15％、不超过约20％、不超过约25％、不超过约30％、不超过约35％、不超过约40％、不超过约45％或不超过约50％。在一些实施方案中，持续释放组合物在3小时时的溶解百分比不超过约(NMT)30％、NMT约25％、NMT约20％、NMT约15％、NMT约10％或NMT约5％。

[0158] 在一些实施方案中，如通过75rpm USP桨式方法在0-2小时在pH 1.2和37℃的模拟胃液中并且在2小时后在pH 6.8和37℃的模拟肠液中所测量，持续释放组合物的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的溶解百分比在2小时时为小于约5％，且在3小时时范围为约5％至约80％、约10％至约75％、约20％至约70％、约30％至约65％、约5％至约75％、约5％至约70％、约5％至约60％、约5％至约65％、约5％至约60％、约10％至约55％、约5％至约50％、约30％至约80％、约25％至约75％、约35％至约80％或不小于约70％。

[0159] 在一些实施方案中，如通过75rpm USP桨式方法在0-2小时在pH 1.2和37℃的模拟胃液中并且在2小时后在pH 6.8和37℃的模拟肠液中所测量，持续释放组合物的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐在7小时时的溶解百分比为小于约10％、小于约15％、小于约20％、小于约25％、小于约30％、小于约31％、小于约32％、小于约33％、小于约34％、小于约35％、小于约36％、小于约37％、小于约38％、小于约39％、小于约40％。

[0160] 在一些实施方案中，如通过75rpm USP桨式方法在0-2小时在pH 1.2和37℃的模拟胃液中并且在2小时后在pH 6.8和37℃的模拟肠液中所测量，持续释放组合物的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的溶解百分比在2小时时为小于约5％，且在6小时时范围为约70％至约99％、约75％至约95％、约85％至约95％、约90％至约95％、约75％至约90％、约85％至约

90％、约75％至约85％、约80％至约99％、约85％至约99％、约90％至约99％、约95％至约99％或不小于约95％。

[0161] 在一些实施方案中，持续释放组合物的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的溶解百分比在2小时时为小于约5％，且在6小时时为不小于(NLT)约20％、约25％、约30％、约35％或约40％。

[0162] 在一些实施方案中，持续释放组合物的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的溶解百分比在2小时时为小于约5％，且在9小时时为NLT约40％、约45％、约50％、约55％或约60％。

[0163] 在一些实施方案中，如通过75rpm USP桨式方法在0-2小时在pH 1.2和37℃的模拟胃液中并且在2小时后在pH 6.8和37℃的模拟肠液中所测量，持续释放组合物在12小时时的溶解百分比的范围为约35％至约55％、约40％至约55％、约45％至约55％、约50％至约55％、约35％至约50％、约35％至约45％、约35％至约40％、约35％至约40％、约40％至约45％、约45％至约50％或约50％至约55％。

[0164] 在一些实施方案中，如通过75rpm USP桨式方法在0-2小时在pH 1.2和37℃的模拟胃液中并且在2小时后在pH 6.8和37℃的模拟肠液中所测量，持续释放组合物的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐在2小时时的溶解百分比为小于约20％，且在12小时时的溶解百分比为至少约30％、至少约35％、至少约40％、至少约45％、至少约50％、至少约55％、至少约60％、至少约65％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％或至少约95％。

[0165] 在一些实施方案中，如通过75rpm USP桨式方法在0-2小时在pH 1.2和37℃的模拟胃液中并且在2小时后在pH 6.8和37℃的模拟肠液中所测量，持续释放组合物的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐在2小时时的溶解百分比为小于约20％，且在24小时时的溶解百分比为至少约30％、至少约35％、至少约40％、至少约45％、至少约50％、至少约55％、至少约60％、至少约65％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％或至少约95％。

[0166] 在一些实施方案中，如通过75rpm USP桨式方法在0-2小时在pH 1.2和37℃的模拟胃液中并且在2小时后在pH 6.8和37℃的模拟肠液中所测量，持续释放组合物的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的溶解百分比在2小时时为小于约5％，且在12小时时范围为约70％至约99％、约75％至约95％、约85％至约95％、约90％至约95％、约75％至约90％、约85％至约90％、约75％至约85％、约80％至约99％、约85％至约99％、约90％至约99％、约95％至约99％或为约100％。

[0167] 在一些实施方案中，如通过75rpm USP桨式方法在0-2小时在pH 1.2和37℃的模拟胃液中并且在2小时后在pH 6.8和37℃的模拟肠液中所测量，持续释放组合物的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的溶解百分比在2小时时为小于约5％，且在14小时时范围为约55％至约90％、约60％至约85％、约70％至约80％。在一些实施方案中，持续释放组合物的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的溶解百分比在2小时时为小于约5％，且在14小时时为NLT约70％、约75％、约80％、约85％或约90％。

[0168] 在一些实施方案中，如通过75rpm USP桨式方法在0-2小时在pH 1.2和37℃的模拟胃液中并且在2小时后在pH 6.8和37℃的模拟肠液中所测量，持续释放组合物在24小时时的溶解百分比的范围为约65％至约85％、约70％至约85％、约75％至约85％、约80％至约

85％、约65％至约80％、约65％至约75％、约65％至约70％、约65％至约70％、约70％至约75％、约75％至约80％或约80％至约85％。

[0169] 在一些实施方案中，如通过75rpm USP桨式方法在0-2小时在pH 1.2和37℃的模拟胃液中并且在2小时后在pH 6.8和37℃的模拟肠液中所测量，持续释放组合物的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的溶解百分比在2小时时为小于约5％，且在72小时时范围为约55％至约100％、约60％至约99％、约75％至约90％、约80％至约85％、约55％至约99％、约65％至约99％、约70％至约99％、约75％至约99％、约80％至约99％、约90％至约99％、约80％至约95％或约75％至约95％。

[0170] 在根据USP II桨式方法对本公开的某些持续释放组合物进行的溶解测试中，在根据75RPM USP桨式方法且使用pH 1.2与37℃的模拟胃液(2小时)和pH 6.8与37℃的模拟肠液(24小时)作为测试介质进行的测试中，持续释放组合物显示在3小时时溶解百分比的范围为约0％至35％，在12小时时为约35％至约55％，且在24小时时为约65％至85％。

[0171] 在一些实施方案中，在根据75rpm USP桨式方法且使用pH 1.2与37℃的模拟胃液(2小时)和pH 6.8与37℃的模拟肠液(24小时)进行的溶解测试中，本公开的持续释放组合物显示(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的溶解百分比在3小时时为约0％至30％，在12小时时为约40％至约50％，且在24小时时为约70％至80％。

[0172] 在一些实施方案中，在根据75rpm USP桨式方法且使用pH 1.2与37℃的模拟胃液(2小时)和pH 6.8与37℃的模拟肠液(24小时)进行的溶解测试中，本公开的持续释放组合物显示(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的溶解百分比在3小时时为NMT 30％，在12小时时为NMT50％，且在24小时时为NLT 80％。

[0173] 在一些实施方案中，在根据75RPM USP II方法且使用pH 1.2与37℃的模拟胃液(2小时)和pH 6.8与37℃的模拟肠液(24小时)进行的溶解测试中，持续释放组合物显示(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的溶解百分比在2小时时为不超过(NMT)约5％，在3小时时为不小于(NLT)70％，在6小时时为NLT 90％，且在12小时时为约100％。

[0174] 在一些实施方案中，在根据75RPM USP II方法且使用pH 1.2与37℃的模拟胃液(2小时)和pH 6.8与37℃的模拟肠液(24小时)进行的溶解测试中，持续释放组合物显示(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的溶解百分比在2小时时为NMT约5％，在3小时时为NLT约10％，在6小时时为NLT约30％，在9小时时为NLT约50％，且在14小时时为约80％。

[0175] 在一些实施方案中，在根据75rpm USP桨式方法且使用pH 1.2与37℃的模拟胃液(2小时)和pH 6.8与37℃的模拟肠液(24小时)进行的溶解测试中，本公开的持续释放组合物显示(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的溶解百分比在24小时后为至少10％、至少20％、至少30％或至少40％。

[0176] 在这种特定的溶解性质下，可制备和使用可用于治疗如雌激素依赖性病症(包括乳腺病症如乳腺癌、乳腺密度增加、男性乳腺发育症等)和心境障碍等病症的持续释放组合物。

[0177] 在一方面，本公开的持续释放组合物被配制或制备为固体剂型，包括但不限于片剂、小片剂、囊片、珠、微珠、球剂、丸剂、微球剂、颗粒剂、药丸、片剂包片剂、胶囊包片剂、胶囊包颗粒剂等。固体剂型形式的本公开的持续释放组合物提供药物即活性成分(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐在与使用其他含有(Z)-内昔芬的组合物所观察到的时间相比令人惊讶

的更长的时间(例如,至少约4小时至约24小时,至少约2小时至约72小时)内的缓慢且受控的释放。在至少一个实施方案中,固体剂型形式的持续释放组合物是片剂。

[0178] 此类持续释放组合物可以是包衣的或未包衣的。

[0179] 在一方面,本公开提供到本公开的固体剂型能够经口服递送。

[0180] 在一方面,本公开提供到将活性成分((Z)-内昔芬或其多晶型物或盐)分散在持续释放递送体系中。(Z)-内昔芬或其盐或多晶型物可均一或均匀地分散。持续释放递送体系包括但不限于至少一种控释剂(如控制药物(Z)-内昔芬或其盐或多晶型物的释放速率的持续释放剂)、至少一种粘合剂和至少一种润滑剂。

[0181] 在一些实施方案中,持续释放递送体系以约60%至约99.99%范围内的量存在于本公开的持续释放组合物中。

[0182] 在一些实施方案中,持续释放递送体系以约10mg至约499.5mg;约25mg至约450mg;约50至约400mg;或约100mg至约300mg范围内的量存在于本公开的持续释放组合物中。在至少一个实施方案中,持续释放递送体系以约50mg至约199.5mg的量存在于持续释放组合物中。在另一个实施方案中,持续释放递送体系以约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约95mg或约100mg的量存在于持续释放组合物中。在又一个实施方案中,持续释放递送体系以约110mg、约120mg、约125mg、约130mg、约140mg、约145mg、约150mg、约160mg、约170mg、约180mg、约190mg、约195mg、约200mg、约210mg、约225mg、约mg、约300mg、约400mg、约450mg、约460mg、约470mg、约480mg、约490mg、约495mg或约499.5mg的量存在于持续释放组合物中。在一些实施方案中,持续释放递送体系以约50mg至99.5mg的量存在于持续释放组合物中。在至少一个实施方案中,持续释放递送体系以约90mg、约91mg、约92mg、约93mg、约94mg、约95mg、约96mg、约97mg、约98mg、约99mg或约99.5mg的量存在于持续释放组合物中。

[0183] 在一些实施方案中,本公开的持续释放组合物,(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐与持续释放递送体系的比率一般为约4:1至约0.1:100。在一些实施方案中,(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐与持续释放递送体系的比率为2.5:1至约1:20。

[0184] 本公开的持续释放组合物中存在的持续释放剂可以是本领域中已知的用以减缓疏水性药物如(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的释放的任何持续释放剂。

[0185] 持续释放剂的实例包括纤维素醚、树胶、丙烯酸树脂(如丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯以及它们的组合的聚合物和共聚物)、聚乙烯吡咯烷和蛋白质源性化合物。纤维素醚的实例包括羟烷基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC或羟丙甲纤维素,例如No.2208、2906、2910)、羧烷基纤维素和羧甲基纤维素。在一些实施方案中,至少一种持续释放剂是pH持续释放剂,如酸不溶性聚合物,其在pH值5.0以上时变得越来越易溶和渗透,但在pH值5.0以下时保持不可渗透。此类控释聚合物靶向小肠和/或结肠上段。酸不溶性聚合物的非限制性实例包括乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、藻酸盐(如藻酸钠或藻酸钾)、紫胶、果胶、丙烯酸-甲基丙烯酸共聚物,包括可从Evonik或Rohm商购获得的那些(Eudragit®持续释放聚合物Eudragit® RL(高渗透性)、Eudragit® RS(低渗透性)和Eudragit® NM30D(低渗透性))——这些物质是单独的或为它们的任何组合以达到持续释放所需的渗透性。持续释放

剂的粘度可以是适于(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放的任何粘度。在某些实施方案中,至少持续释放剂的粘度范围为约1000mPa.s至约150,000mPa.s。在一些实施方案中,持续释放递送体系包括一种或多种SR/释放速率控制剂,其粘度范围为约1000mPa.s至约10,000mPa.s、约10,000mPa.s至约70,000mPa.s、约70,000mPa.s至约150,000mPa.s或它们的组合。在一些实施方案中,本公开提供到持续释放递送体系包括两种或更多种持续释放剂。每种持续释放剂可具有相同或不同的粘度,例如一种持续释放剂可具有约1000mPa.s至约10,000mPa.s范围内的粘度,而另一种持续释放剂可具有约10,000mPa.s至约70,000mPa.s或约70,000mPa.s至约150,000mPa.s的粘度。

[0186] 在一些实施方案中,持续释放剂是HPMC/羟丙甲纤维素(例如,No.2208、2906、2910)。本公开中使用的羟丙甲纤维素的平均分子量为约20,000-500,000。在一些实施方案中,羟丙甲纤维素的平均分子量通常为20,000-250,000。羟丙甲纤维素可从Dow Chemicals以商品名Methocell™商购获得,例如有Methocell™K100(平均分子量26,000,2%粘度;75,000-140,000mPa.s);Methocell™K15M(平均分子量120,000,2%粘度;15,000cP,13275-24,780mPa.s);Methocell™ K4M(平均分子量86,000,2%粘度;4,000cP,75,000-140,000mPa.s)。一个等级的羟丙甲纤维素可单独使用或与另一等级联合使用。

[0187] 当获得显示在至少2小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少7小时、至少8小时、至少9小时、至少10小时、至少12小时、至少14小时、至少16小时、至少18小时、至少24小时、至少48小时和至少72小时内以持续方式释放(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物时,在一些实施方案中,持续释放剂如羟丙甲纤维素的平均分子量通常在15,000至140,000道尔顿范围内。在至少一个实施方案中,平均分子量为约15,000道尔顿。

[0188] 组合物中持续释放剂的量可以是任何这样的量:在给药后约2小时内有效延迟释放治疗剂(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐以保护治疗剂免受胃酸性环境的影响并允许治疗剂通过胃进入肠中,并将这种释放延长约2小时至约72小时的时间段。与参考产品相比,组合物中持续释放剂的量可以是与参考产品相比有效提供治疗剂(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的较慢释放速率的任何量。在一些实施方案中,组合物中持续释放剂的量可以是与参考产品相比在给药后至少约1小时、至少约1.1小时、至少约1.2小时、至少约1.3小时、至少约1.4小时、至少约1.5小时、至少约1.6小时、至少约1.7小时、至少约1.8小时、至少约1.9小时、至少约2小时、至少约2.1小时、至少约2.2小时、至少约2.3小时、至少约2.4小时或至少约2.5小时内有效延迟释放治疗剂(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的任何量。

[0189] 当在根据75RPM USP桨式方法且使用pH 1.2与37℃的模拟胃液(2小时)和pH 6.8与37℃的模拟肠液(24小时)作为测试介质进行的溶解测试中,持续释放组合物显示在3小时时溶解百分比的范围为约0%至35%,在12小时时为约35%至约55%,且在24小时时为约65%至85%时,至少一种持续释放剂如羟丙甲纤维素(HPMC)通常以为持续释放组合物的约0.1%至约99%、约0.1%至约90%、约5%至约90%、约5%至约80%、约5%至约70%和约5%至约60%w/w的量存在于本公开的持续释放组合物中。在一些实施方案中,持续释放剂(例如,树胶、丙烯酸树脂、甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯、聚乙烯吡咯烷、蛋白质源性化合物、羟烷基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧烷基纤维素或羧甲基纤维素)可以约10%至约40%、约10%至约50%、约10%至约60%、约20%约

40％、约20％至约50％、约20％至约60％的量存在。在一些实施方案中，持续释放剂可以至少约10％、至少约20％、至少约30％或至少约40％的量存在。如本文所公开的本公开的此类持续释放组合物在至少2小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少7小时、至少8小时、至少9小时、至少10小时、至少12小时、至少14小时、至少16小时、至少18小时、至少24小时、至少48小时和至少72小时内以持续方式释放(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐。参见实施例1-实施例8和图1-图6和图12-图17。在一些实施方案中，持续释放组合物中的治疗剂在6小时至48小时的时间段内释放。在一些实施方案中，如通过USP II方法且使用pH 1.2与37℃的模拟胃液(2小时)和pH 6.8与37℃的模拟肠液(24小时)所测试，治疗剂(例如，(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐)在2小时至72小时的时间段内释放。

[0190] 作为非限制性实例，(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐与持续释放剂的比率在约1:20至约20:1、约1:10至约10:1、约1:5至约2:5范围内以制备本公开的持续释放组合物。为了制备含有约0.1mg至约200mg(Z)-内昔芬或其盐的持续释放片剂，药物与持续释放剂在约20:1至约1:20范围内。在一些实施方案中，含有约0.1mg至约200mg(Z)-内昔芬或其盐的持续释放片剂中的药物与持续释放剂在约10:1至约1:10范围内。在某些实施方案中，治疗性药物(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐与缓释剂的比率为约1:5。本领域技术人员将认识到，(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的释放速率可通过改变本公开的持续释放组合物的粘度等级和如本文所公开的持续释放剂的量来根据需要加以调节以实现持续释放。

[0191] 存在于本公开的持续释放组合物中的粘合剂可以是本领域中已知的能够将本公开的持续释放组合物中的组分或成分保持在一起的任何粘合剂。适用于本文所提供的持续释放组合物的粘合剂包括但不限于单糖(如蔗糖、右旋糖、果糖)、二糖、淀粉(如玉米淀粉、马铃薯淀粉或如淀粉糊、预胶凝淀粉和淀粉1500的淀粉)、多元醇(polyhedric alcohol)、甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、乳糖、聚乙二醇(如PEG 6000)、天然和合成树胶(如阿拉伯胶、海藻酸钠、海藻酸、其他海藻酸盐、黄蓍胶、瓜尔胶)、纤维素(例如，粉状纤维素和预胶凝淀粉)及其衍生物(例如，乙基纤维素、乙酸纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素(例如，No.2208、2906、2910)、结晶纤维素、微晶纤维素(MCC)、硅化微晶纤维素、碳酸钙及其盐、磷酸钙、沉淀磷酸钙、碳酸钠、磷酸钠、无水磷酸氢钙、滑石、葡萄糖结合剂(dextrate)、高岭土、甘露糖醇、硅酸、山梨糖醇以及它们的组合或混合物。结晶和微晶纤维素的合适形式包括但不限于作为AVICEL®PH 101、AVICEL PH 103 AVICEL®RC 581、AVICEL®PH 105(购自FMC Corporation,American Viscose Division,Avicel Sales,Marcus Hook,Pa.)、Pharmacel 101商业出售的材料。优选无水或低水分的赋形剂。合适的无水或低水分赋形剂或添加剂包括可作为AVICEL®PH 101、AVICEL®PH 103、Pharmacel 101商购的微晶纤维素。在至少一个实施方案中，粘合剂是微晶纤维素(如AVICEL®PH 101)或硅化微晶纤维素。

[0192] 本公开的持续释放组合物通常可包含至少一种粘合剂，其量范围相对于持续释放组合物的重量基于w/w计为约1％至约99％、约5％至约95％、约10％至约90％、约15％至约85％、约20％至约80％或约20％至约85％。在某些实施方案中，本公开的持续释放组合物通常可包含微晶纤维素，其量范围相对于持续释放组合物的重量基于w/w计为约1％至约99％、约5％至约95％、约10％至约90％、约15％至约85％、约20％至约80％或约20％至约

85％。

[0193] 可用于本文所提供的持续释放组合物中的示例性润滑剂包括但不限于硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸钾、氢化植物油(例如,花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、乙二醇、聚乙二醇(polyethylene glycol)、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、聚乙二醇(macrogol)、滑石、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂、蜡以及它们的组合。另外的润滑剂包括例如syloid硅胶(AEROSIL 200,由Baltimore,Md.的W.R.Grace Co.制造)、凝结的合成二氧化硅气雾剂(由Plano,Tex.的Degussa Co.销售)、CAB O SIL(由Boston,Mass.的Cabot Co.销售的热解二氧化硅产品)、Q7-9120(Dow Corning)以及它们的组合。在一些实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁。硬脂酸镁减少了片剂的压缩和排出过程中模壁和片剂混合物之间的摩擦。其有助于防止片剂粘附到冲头和模具上。硬脂酸镁还有助于粉末在料斗中流动并进入模具。它的粒度范围为450-550微米,密度范围为1.00-1.80g/mL。它是稳定的,不会在制片混合物中聚合。一种润滑剂硬脂酸镁也可用于配制物中。

[0194] 通常,本公开的持续释放组合物可包含至少一种润滑剂,其量范围相对于持续释放组合物的重量基于w/w计为约0.01％至约5％、约0.2％至约2％或约0.5％至约1.5％。在某些实施方案中,本公开的持续释放组合物包含硬脂酸镁,其量范围相对于持续释放组合物的重量基于w/w计为约0.01％至约5％、约0.2％至约2％或约0.5％至约1.5％。

[0195] 本公开的持续释放组合物的某些示例性实施方案包括但不限于以下实施方案。

[0196] 在一些实施方案中,至少一种持续释放剂(例如,HPMC、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、海藻酸钾、紫胶、果胶或丙烯酸-甲基丙烯酸共聚物)以约0.1％至约99％的量存在于持续释放组合物中;至少一种粘合剂以约1％至约99％的量存在于持续释放组合物中;至少一种润滑剂以约0.01％至约5％的量存在于持续释放递送体系中,其中百分比是相对于持续释放组合物的重量基于w/w计。

[0197] 在一些实施方案中,至少一种持续释放剂以约0.1％至约90％的量存在于持续释放组合物中;至少一种粘合剂以约1％至约99％的量存在于持续释放组合物中;至少一种润滑剂以约0.01％至约5％的量存在于持续释放递送体系中,其中百分比是相对于持续释放组合物的重量基于w/w计。

[0198] 在至少一个实施方案中,持续释放组合物包含量在约5％至60％范围内的所述至少一种持续释放剂;量在约10％至约90％范围内的所述至少一种粘合剂;和量在约0.01％至约5％范围内的所述至少一种润滑剂,其中百分比是相对于持续释放组合物的重量基于w/w计。

[0199] 在一些实施方案中,至少一种持续释放剂以约0.1％至约10％的量存在于持续释放组合物中;至少一种粘合剂以约80％至约99％的量存在于持续释放组合物中;至少一种润滑剂以约0.02％至约2％的量存在于持续释放递送体系中,其中百分比是相对于持续释放组合物的重量基于w/w计。

[0200] 在至少一个实施方案中,持续释放组合物包含量在约10％至45％范围内的所述至少一种持续释放剂;量在约50％至约80％范围内的所述至少一种粘合剂;量在约0.02％至约2％范围内的所述至少一种润滑剂,其中百分比是相对于持续释放组合物的重量基于w/w计。

[0201] 在某些实施方案中，所述至少一种持续释放剂以约8％、约9％、约10％、约12％、约15％、约18％、约20％、约22％、约25％、约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约55％、约60％的量存在于持续释放组合物中；所述至少一种粘合剂以约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％或约80％的量存在于持续释放组合物中；并且所述至少一种润滑剂为约0.02％、约0.05％、约0.1％、约1.2％、约1.3％、约1.4％、约1.5％、约1.6％、约1.7％、约1.8％、约1.9％或约2％，其中百分比是相对于持续释放组合物的重量基于w/w计。

[0202] 在某些实施方案中，所述至少一种持续释放剂以约15％、约16％、约17％、约18％、约19％、约20％、约21％、约22％、约23％、约24％或约25％的量存在于持续释放组合物中；所述至少一种粘合剂以约29％、约25％、约30％、约35％、约39％、约40％、约45％、约49％、约50％、约55％、约60％、约64％、约69％、约70％、约71％、约72％、约73％、约74％、约75％、约76％、约77％、约78％、约79％或约80％的量存在于持续释放组合物中；并且所述至少一种润滑剂约0.8％、约0.9％、约1％、约1.2％、约1.3％、约1.4％或约1.5％的量存在于持续释放组合物中，在各情况下相对于持续释放组合物的重量基于w/w计。

[0203] 在至少一个实施方案中，所述至少一种持续释放剂以约10％、约20％或约40％的量存在于持续释放组合物中；至少一种粘合剂以约55％、约75％、约80％、约85％或约87％的量存在于持续释放组合物中；并且至少一种润滑剂以约0.9％至约1.1％的量存在于持续释放组合物中。百分比是相对于持续释放组合物的重量基于w/w计。

[0204] 在某些实施方案中，本公开的持续释放组合物包含另外的持续释放剂、粘合剂、润滑剂或它们的任何组合。

[0205] 本公开的组合物和持续释放递送体系还可包含药学上可接受的赋形剂。药学上可接受的赋形剂可以是制剂技术领域常规使用的任何添加剂，如填充剂、稳定剂、助流剂、表面活性剂、遮光剂、甜味剂、着色剂、调味剂、抗氧化剂、防腐剂、还原剂、螯合剂等。药学上可接受的赋形剂以制剂技术领域常规使用的量使用。另外，也可将这些添加剂中的两种或更多种以适当的比率混合使用。

[0206] 适用于本公开的持续释放组合物的填充剂的实例包括但不限于滑石、碳酸钙(例如，颗粒或粉末)、糖(如右旋糖、蔗糖、乳糖)、盐(如碳酸钙、磷酸钙、碳酸钠、磷酸钠)、淀粉、微晶纤维素、粉状纤维素、纤维素基质(如甲基纤维素、羧甲基纤维素)、葡萄糖结合剂、高岭土、甘露糖醇、硅酸、山梨糖醇、淀粉、预胶凝淀粉以及它们的混合物。

[0207] 稳定剂的实例包括抗坏血酸钠生育酚、依地酸四钠、环糊精、烟酸酰胺、碱土金属盐(例如，碳酸钙、氢氧化钙、碳酸镁、硅酸镁、铝酸镁)和丁基羟基茴香醚。

[0208] 助流剂的实例包括但不限于胶体二氧化硅、纤维素、磷酸钙(磷酸二钙或磷酸三钙)等。

[0209] 表面活性剂的实例包括月桂基硫酸钠、聚山梨醇酯80等。

[0210] 遮光剂的实例包括二氧化钛。遮光剂是光敏活性成分如(Z)-内昔芬及其多晶型物和盐所需要的。

[0211] 抗氧化剂的实例包括丁基羟基甲苯(BHT)、丁基羟基茴香醚(BHA)、生育酚、生育酚酯(例如生育酚乙酸酯)、抗坏血酸或其碱金属或碱土金属盐、番茄红素和β胡萝卜素。

[0212] 还原剂的实例包括胱氨酸和半胱氨酸。

[0213] 螯合剂的实例包括EDTA或其碱金属或碱土金属盐。

[0214] 着色剂的实例包括食品着色剂，如Food Color Yellow No.5、US Food color No.6、Swedish orange、Food color Blue No.2、Food color Red No.2等，食品色淀着色剂、黄氧化铁(黄氧化铁颜料)、红氧化铁(红氧化铁颜料)、黑氧化铁(黑氧化铁颜料)、核黄素、核黄素有机酸酯、核黄素磷酸盐或其碱金属或碱土金属盐、酚酞、氧化钛、番茄红素和β胡萝卜素。

[0215] 甜味剂的实例包括阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、非洲甜果素、糖精钠和甘草酸二钾。

[0216] 调味剂的实例包括薄荷醇、薄荷油、柠檬油、香草醛和草莓。

[0217] 如片剂等固体剂型的持续释放组合物的形状没有特别限制，并且可以是任何适合施用的形状，例如适合口服施用的形状，如球形、椭圆形、椭圆体、梨形、圆柱形、立方体、规则和/或不规则形状。片剂可具有多种不同形状中的一种。例如，片剂可成形为多面体，如立方体、棱锥体、棱柱体等；或者可具有带有一些非平面的空间图形的几何形状，如圆锥体、截锥体、圆柱体、球体、圆环体等。在某些实施方案中，片剂具有一个或多个主面。例如，片剂表面通常具有通过与压制机中的上冲头面和下冲头面接触而形成的相对的上表面和下表面。在这样的实施方案中，片剂表面通常还包括位于上表面和下表面之间且通过与压制机中的模具壁接触而形成的“腹带”。

[0218] 在一方面，本公开提供到持续释放片剂形式的持续释放组合物具有约60至约500mg的片剂重量。在一些实施方案中，持续释放片剂形式的持续释放组合物具有约90至约110mg的片剂重量。持续释放片剂形式的持续释放组合物具有约2.75至约3.75mm的片剂厚度。在一些实施方案中，持续释放片剂形式的持续释放组合物具有约3至约3.5mm的片剂厚度。

[0219] 本发明的片剂的硬度可根据多种因素而变化，这些因素包括例如所用成分的相对量和具体类型、所采用的制片设备和所选择的加工参数。用于制备片剂的压实和压力可影响治疗剂(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐到受试者体内的释放特性。用于制备本发明的片剂的压实和压力可根据片剂的表面积以及治疗剂(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐、持续释放剂、粘合剂、润滑剂和片剂中包含的其他赋形剂而变化。组合物中组分的水合和溶合程度对于确定片剂的硬度也很重要。在一些实施方案中，持续释放片剂形式的持续释放组合物具有约4千克力(Kp)至约16Kp的片剂硬度。在一些实施方案中，持续释放片剂形式的持续释放组合物为约10至约16Kp。在一些实施方案中，持续释放片剂形式的持续释放组合物具有约4Kp、约4.5Kp、约5Kp、约5.5Kp、约6Kp、约6.5Kp、约7Kp、约7.5Kp、约8Kp、约8.5Kp、约9Kp、约9.5Kp、约10Kp、约10.5Kp、约11Kp、约11.5Kp、约12Kp、约12.5Kp、约13Kp、约13.5Kp、约14Kp、约14.5Kp、约15Kp、约15.5Kp和约16Kp的片剂硬度。在一些实施方案中，持续释放片剂形式的持续释放组合物具有约13Kp的片剂硬度。在至少一个实施方案中，持续释放片剂形式的持续释放组合物具有5Kp的片剂硬度。

[0220] 持续释放片剂的脆碎度通常不超过(NMT)1.0％。在一些实施方案中，持续释放片剂形式的持续释放组合物包含光屏蔽剂如氧化钛。持续释放片剂形式的持续释放组合物可具有本领域中已知的任何着色剂，例如Food Color Yellow No.5、US Food color No.6、Swedish orange、Food color Blue No.2、Food color Red No.2等，食品色淀着色剂、黄氧化铁(黄氧化铁颜料)、红氧化铁(红氧化铁颜料)、黑氧化铁(黑氧化铁颜料)、核黄素、核黄

素有机酸酯、核黄素磷酸盐或其碱金属或碱土金属盐、酚酞、氧化钛、番茄红素和β胡萝卜素。在一些实施方案中，持续释放片剂形式的持续释放组合物为白色或灰白色。

[0221] 持续释放组合物，如本文所述的持续释放片剂，可以是包衣的或未包衣的。

[0222] 在另一方面，本公开提供到本公开的持续释放组合物用于制备包肠溶衣的延迟释放固体剂型，如包肠溶衣的延迟释放片剂。此类包肠溶衣的组合物的一个有利方面是这些持续释放组合物，包括包肠溶衣的延迟释放片剂，被配制成将(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐在胃中的释放减至最少以避免破坏(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐，并且将活性成分(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的释放靶向至小肠或结肠或两者。靶向肠和结肠增加了(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的生物利用度。在一些实施方案中，本公开的持续释放组合物将(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐递送到十二指肠或空肠中。

[0223] 本领域技术人员将认识到本公开的持续释放组合物本身用作持续释放组合物(参见实施例5以及表6和表7)，并且它们也可用作用于制备包肠溶衣剂型(如包肠溶衣的延迟释放片剂或包肠溶衣的延迟释放胶囊)的“核心”(例如，核心片剂)，提供靶向小肠或结肠或两者的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的延迟释放。

[0224] 因此，在一些实施方案中，固体剂型(例如，作为片剂)的本公开的持续释放组合物形成用于制备包肠溶衣的延迟释放组合物的“核心”组合物(例如，核心片剂)。此类持续释放组合物允许保护酸敏感性活性成分(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐免受胃酸性环境的影响，并在高于5.5的pH下溶解，一般是在肠中，例如在小肠的十二指肠、空肠和/或回肠中并且/或者在结肠中溶解。肠溶衣防止活性(Z)-内昔芬在胃中与(E)-内昔芬相互转化，并且药物(Z)-内昔芬例如在给药后2小时、给药后3小时、给药后4小时、给药后5小时、给药后6小时、给药后7小时、给药后8小时等以较慢的速率在肠中释放。基于本文所公开的配制物的(Z)-内昔芬惊人地减少了相互转化，在(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的施用中提供了意想不到的益处。

[0225] 作为非限制性实例，本公开提供了固体剂型形式的本公开的持续释放组合物，如包肠溶衣的延迟释放片剂。如上所述的片剂形式的持续释放组合物用作核心(以下称为“核心”、“核心片剂”或“片剂核心”，可互换使用)，该核心基本上被至少一层功能性包衣覆盖。换句话讲，本公开的包肠溶衣的延迟释放片剂具有核心，该核心包含(i)(Z)-内昔芬或其盐或多晶型物，(ii)至少一种持续释放剂和(iii)至少一种润滑剂，并且该核心基本上被至少一层功能性包衣覆盖。

[0226] 在一些实施方案中，功能性包衣包含至少一种控释剂，如靶向肠(例如，十二指肠)或结肠或两者的延迟释放剂。本公开提供到功能性包衣可还包含另外的的赋形剂，如增塑剂、抗粘着剂等。向功能性包衣中添加延迟释放剂提供了令人惊讶的有利结果，导致(Z)-内昔芬向(E)-内昔芬的转化显著降低。用包含延迟释放剂的包衣包覆组合物(例如，片剂)的令人惊讶的优势证明此类包衣可更有效地促进(Z)-内昔芬的递送。此外，令人惊讶地发现包含延迟释放剂的涂层提供更一致、更缓慢的释放。

[0227] 在某些实施方案中，本公开的功能性包衣包含至少一种控释剂如延迟释放剂、至少一种增塑剂和至少一种抗粘着剂/抗粘附剂。在一些实施方案中，包肠溶衣的延迟释放片剂可包覆有至少两种包衣，其中至少一种包衣是包含延迟释放剂、至少一种增塑剂和至少一种抗粘着剂/抗粘附剂的功能性包衣。

[0228] 因此，在一些实施方案中，本公开的包含(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物包含核心(例如，核心片剂)，所述核心基本上用至少一层包衣溶液所制的功能性包衣包覆。包衣溶液包含至少一种控释剂，如延迟释放剂、至少一种增塑剂和至少一种抗粘着剂/抗粘附剂。本领域技术人员将认识到，本文所公开的核心片剂可包封在片剂、囊片或胶囊等中，并进一步用本文所公开的包衣溶液包覆以制备其他固体剂型如片剂包片剂、囊片包片剂、胶囊包片剂等。在这种情况下，持续释放组合物如片剂包片剂、囊片包片剂、胶囊包片剂等将基本上用至少一层如本文所述的功能性包衣包覆。包含在其他包衣片剂、囊片和胶囊内的包衣片剂因此可提供(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的脉冲式释放。

[0229] 本领域技术人员还将认识到，与本文所述的核心片剂一样，也可使用持续释放组合物的其他固体剂型如小片剂、球剂、珠、颗粒剂、丸剂、药丸等作为用于制备包肠溶衣的延迟释放片剂、囊片和胶囊的核心。此类持续释放组合物的实例包括但不限于持续释放肠溶片剂、肠溶小片剂、肠溶囊片、肠溶珠、肠溶球剂、肠溶颗粒剂、肠溶丸剂、肠溶药丸、肠溶片剂包片剂、肠溶胶囊包片剂等，并且用于使(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐延迟释放到小肠或结肠或两者中。可商购获得的延迟释放胶囊，如可从Capsugel获得的那些(例如，VCaps® Plus肠溶胶囊)，可用于制备包肠溶衣的延迟释放胶囊并且涵盖在本公开之内。在一些实施方案中，肠溶延迟释放胶囊可以是基于非动物的胶囊，如羟丙甲纤维素胶囊(例如，可商购获得的自胶凝Vcaps、VCaps Plus、肠溶VCaps，其他使用Xcellodose、ENCODE结肠递送技术和Capsugel的EnTrinsicTM药物递送技术制成的肠溶胶囊)。也可利用本领域中已知的且可商购获得的用于配制口服固体剂型的肠溶形式的其他技术(例如，Qualicaps，USA，Nutrascience，USA等)。

[0230] 本公开提供到核心的功能性包衣可用包衣溶液进行，所述包衣溶液包括但不限于至少一种控释剂，如延迟释放剂。在一些实施方案中，功能性包衣溶液可包含增塑剂、抗粘着剂等。在一些实施方案中，核心的功能性包衣可用包衣溶液进行，所述包衣溶液包括但不限于至少一种控释剂如延迟释放剂、至少一种增塑剂和至少一种抗粘着剂/抗粘附剂。本文所提供的包衣溶液可作为膜如薄膜施加在一系列固体剂型包括粒子、珠、球剂、颗粒剂、丸剂、片剂、小片剂、药丸、多微粒和胶囊(具有硬壳和软壳)上，囊封核心(例如，即刻释放胶囊)以使用本文所述的持续释放组合物制备包肠溶衣的延迟释放固体剂型。

[0231] 当在根据75RPM USP桨式方法且使用pH 1.2与37℃的模拟胃液(2小时)和pH 6.8与37℃的模拟肠液(24小时)作为测试介质进行的溶解测试中，持续释放组合物如包肠溶衣的延迟释放片剂显示在3小时时溶解百分比的范围为约0％至约35％，在12小时时为约35％至约55％，且在24小时时为约65％至约85％时，所述至少一层功能性包衣提供相对于核心(例如，核心片剂)重量约1％至约60％、约2％至约40％、约5％至约30％和约6％至约20％的重量增加。

[0232] 当在根据75RPM USP桨式方法且使用pH 1.2与37℃的模拟胃液(2小时)和pH 6.8与37℃的模拟肠液(24小时)作为测试介质进行的溶解测试中，持续释放组合物如包肠溶衣的延迟释放片剂显示在2小时时的溶解百分比为NMT约5％，在3小时时为NLT约60％，在6小时时为NLT约95％且在12小时时为约100％时，所述至少一层功能性包衣提供相对于核心(例如，核心片剂)重量约1％至约60％、约2％至约40％、约5％至约30％和约6％至约20％的重量增加。

[0233] 当在根据75RPM USP桨式方法且使用pH 1.2与37℃的模拟胃液(2小时)和pH 6.8与37℃的模拟肠液(24小时)作为测试介质进行的溶解测试中,持续释放组合物如包肠溶衣的延迟释放片剂显示在3小时时的溶解百分比为NMT约10%,在6小时时为NLT约30%,在9小时时为NLT约50%且在14小时时为NLT约80%时,所述至少一层功能性包衣提供相对于核心(例如,核心片剂)重量约1%至约60%、约2%至约40%、约5%至约30%和约6%至约20%的重量增加。

[0234] 片剂重量还将根据治疗剂(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的剂量、所用持续释放剂的类型和量以及附加材料的存在、类型和量等因素而变化。对于约0.5mg至约200mg的治疗剂剂量;片剂重量可在每片约10mg至约2000mg的范围内。在一些实施方案中,片剂重量在50mg至500mg的范围内。在一些实施方案中,包肠溶衣的延迟释放片剂具有约101mg至160mg、90mg至110mg或约105mg至约120mg范围内的片剂重量。对于口服剂型形式的本公开的持续释放组合物的延时或延迟释放药物制剂,可使用酸不溶性聚合物(例如,聚甲基丙烯酸酯)作为包衣溶液中的延迟释放剂。

[0235] 对于包肠溶衣的持续释放制剂,纤维素聚合物如单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、乙酸纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、偏苯三酸乙酸纤维素和羧甲基纤维素钠;丙烯酸聚合物和共聚物,优选地是由丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和/或甲基丙烯酸乙酯形成,以及以商品名EUDRAGIT®(Evoniks,Rohm Pharma;Westerstadt,Germany)商购获得的其他甲基丙烯酸树脂,包括甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)(EUDRAGIT® L30D-55)和L100-55(在pH 5.5及以上可溶)。EUDRAGIT®1,100D(在pH 6.0及以上可溶)、EUDRAGIT®S(在pH7.0及以上可溶,由于酯化程度较高)和EUDRAGIT®NE、RL和RS(具有不同渗透性和可延展性程度的水不溶性聚合物);乙烯基聚合物和共聚物如聚乙烯吡咯烷酮、乙酸乙烯酯、邻苯二甲酸乙酸乙烯酯、乙酸乙烯酯巴豆酸共聚物和乙烯-乙酸乙烯酯共聚物;可酶降解的聚合物,如偶氮聚合物、果胶、壳聚糖、淀粉酶和瓜尔胶;玉米醇溶蛋白和紫胶。

[0236] 在某些实施方案中,延迟释放剂是pH敏感性聚合物,如聚甲基丙烯酸酯。在一些实施方案中,延迟释放剂是甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)USP-NF(EUDRAGIT® L30D-55)。在一些实施方案中,延迟释放剂是甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:2)。

[0237] 本公开还提供到不同延迟释放剂的组合或混合物可用于单层功能性包衣中。在一些实施方案中,也可将使用不同延迟释放剂或聚合物的多层(例如,两层或更多层)包衣施加至核心。

[0238] 当获得在至少2小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少7小时、至少8小时、至少9小时、至少10小时、至少12小时、至少14小时、至少16小时、至少18小时、至少24小时、至少48小时或至少72小时内以持续方式释放(Z)-内昔芬或其多晶型物盐的包肠溶衣的延迟释放剂型(如包肠溶衣的延迟释放片剂)形式的持续释放组合物时,延迟释放剂如甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)USP-NF(EUDRAGIT®L30D-55)以为核心(例如,核心片剂)重量的约0.1%至约35%、约5%至约35%或约8%至约20%w/w的量存在于至少

一层功能性包衣中。

[0239] 当在根据75RPM USP桨式方法且使用pH 1.2与37℃的模拟胃液(2小时)和pH 6.8与37℃的模拟肠液(24小时)作为测试介质进行的溶解测试中,本公开的持续释放组合物如延迟释放片剂显示在3小时时的溶解百分比的范围为约0%至约35%,在12小时时为约35%至约55%,且在24小时时为约65%至约85%时,延迟释放剂以为核心片剂的约0.1%至约30%、约5%至约25%或约8%至约14%w/w的量存在于至少一层包衣中。在一些实施方案中,延迟释放剂以相对于核心片剂的重量基于w/w计为约0.1%至约20%范围内的量存在于至少一层包衣中。

[0240] 当在根据75RPM USP桨式方法且使用pH 1.2与37℃的模拟胃液(2小时)和pH 6.8与37℃的模拟肠液(24小时)作为测试介质进行的溶解测试中,本公开的持续释放组合物如延迟释放片剂显示在2小时时的溶解百分比为NMT约5%,在3小时时为NLT约70%,且在12小时时为NLT约95%和约100%时,延迟释放剂以为核心片剂的约0.1%至约30%、约5%至约25%或约8%至约14%w/w的量存在于至少一层包衣中。在一些实施方案中,延迟释放剂以相对于核心片剂的重量基于w/w计为约0.1%至约20%范围内的量存在于至少一层包衣中。

[0241] (Z)-内昔芬或其多晶型物盐的这种从本公开的持续释放组合物中的释放一般是在给药后约2小时在肠中开始。

[0242] 添加至少一种增塑剂来控制制备为固体剂型如包肠溶衣的延迟释放片剂或胶囊壳或囊片的持续释放组合物的柔软性或柔韧性,并因此可改善固体剂型上的包衣的pH敏感性材料的机械性质。

[0243] 合适的增塑剂包括石油(例如,石蜡加工油、环烷加工油和芳香加工油)、角鲨烯、角鲨烷、植物油(例如,橄榄油、山茶油、蓖麻油、妥尔油和花生油)、矿物油、硅油、二元或邻苯二甲酸酯(例如,邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯和邻苯二甲酸二甲酯和邻苯二甲酸二辛酯)、液体橡胶(例如,聚丁烯和液体异戊二烯橡胶)、液体脂肪酸酯(例如,肉豆蔻酸异丙酯ISM)、月桂酸己酯、癸二酸二乙酯和癸二酸二异丙酯、柠檬酸酯(如柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸乙酰基三丁酯和柠檬酸乙酰基三乙酯)、三醋精、丙二醇、二甘醇、聚乙二醇、聚丙二醇、其他聚环氧乙烷山梨聚糖酯、邻苯二甲酸酯、山梨糖醇、水杨酸乙二醇酯、crotaminton、甘油、PLASACRYL™T20或它们的混合物。

[0244] 在一些实施方案中,功能性包衣中的所述至少一种增塑剂是柠檬酸三乙酯。在一些实施方案中,所述至少一种增塑剂(例如,柠檬酸酯如柠檬酸三乙酯)以为核心片剂的重量的约0.01%至约5%、约0.1%至约4%、约0.2%至约2%或约0.5%至约1.5%w/w范围内的量存在。

[0245] 本公开提供到所述至少一层功能性包衣包括至少一种抗粘着剂/抗粘附剂。抗粘着剂/抗粘附剂包含在用于包衣的包衣溶液中以防止片剂粘附到冲头表面并防止粘附到机器定量器、捣固针等上。示例性的抗粘着剂包括滑石、单硬脂酸甘油酯、胶体二氧化硅、高岭土或它们的任何组合。

[0246] 将滑石作为抗粘着剂添加到功能性包衣中提供了令人惊讶的有利结果,导致(Z)-内昔芬向(E)-内昔芬的转化显著降低。用包含滑石的包衣包覆组合物(例如,片剂)的令人惊讶的优势证明此类包衣可更有效地促进(Z)-内昔芬的递送。此外,令人惊讶地发现包含延迟释放剂的涂层提供更一致、更缓慢的释放。

[0247] 持续释放组合物(例如,包肠溶衣的延迟释放片剂)包含以为核心的约0.1%至约10%w/w、1%至约8%或约2%至约6%w/w范围内的量存在的至少一种抗粘着剂。

[0248] 本文和实施例2和实施例3中提供了示例性的包肠溶衣的延迟释放片剂。

[0249] 包肠溶衣的延迟释放片剂形式的示例性持续释放组合物包含核心片剂,其中所述核心片剂包含:约0.01%至约40%或约0.5mg至约200mg的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐、羟丙甲纤维素、微晶纤维素和硬脂酸镁;所述核心片剂基本上包封在至少一层功能性包衣中,其中所述至少一层功能性包衣包含甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(范围为2:1至1:2)、柠檬酸三乙酯和滑石。

[0250] 包肠溶衣的延迟释放片剂形式的示例性持续释放组合物包含核心片剂,其中所述核心片剂包含:(i)约0.01%至约40%的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐;(ii)约0.1%至约99%的羟丙甲纤维素;(iii)约1%至约99%的微晶纤维素;和(iv)约0.01%至约5%的硬脂酸镁;所述核心片剂基本上包封在至少一层功能性包衣中;其中所述至少一层功能性包衣包含:(i)约5%至约40%的甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)(聚甲基丙烯酸酯甲基丙烯酸共聚物分散体,30%固体);其中所述至少一层功能性包衣有助于相对于平均核心片剂重量约2%至约20%的重量增加。这些量以基于核心片剂重量的重量百分比表示。在一些实施方案中,前述持续释放组合物具有1:5的药物((Z)-内昔芬或其多晶型物或盐)与持续释放剂的比率。

[0251] 包肠溶衣的延迟释放片剂形式的示例性持续释放组合物包含核心片剂,其中所述核心片剂包含:(i)约0.01%至约40%的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐;(ii)约5%至约60%的羟丙甲纤维素;(iii)约10%至约90%的微晶纤维素;和(iv)约0.01%至约5%的硬脂酸镁;所述核心片剂基本上包封在至少一层功能性包衣中;其中所述至少一层功能性包衣包含:(i)约5%至约40%的甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)(聚甲基丙烯酸酯甲基丙烯酸共聚物分散体,30%固体);其中所述至少一层功能性包衣有助于相对于平均核心片剂重量约2%至约20%的重量增加。这些量以基于核心片剂重量的重量百分比表示。

[0252] 包肠溶衣的延迟释放片剂形式的示例性持续释放组合物包含核心片剂,其中所述核心片剂包含:(i)约0.01%至约40%的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐;(ii)约5%至约60%的羟丙甲纤维素;(iii)约10%至约90%的微晶纤维素;和(iv)约0.01%至约5%的硬脂酸镁;所述核心片剂基本上包封在至少一层功能性包衣中;其中所述至少一层功能性包衣包含:(i)约0.1%至约20%的甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)(聚甲基丙烯酸酯甲基丙烯酸共聚物分散体,30%固体),(ii)约0.01%至约5%的柠檬酸三乙酯,和(iii)约1%至约10%的滑石;其中所述至少一层功能性包衣有助于相对于平均核心片剂重量约2%至约20%的重量增加。这些量以基于核心片剂重量的重量百分比表示。

[0253] 包肠溶衣的延迟释放片剂形式的示例性持续释放组合物包含核心片剂,其中所述核心片剂包含:(i)0.5mg、1mg、2mg、4mg、5mg、6mg、8mg、10mg、20mg或40mg的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐;(ii)约0.1%至约99%或约5%至约60%的羟丙甲纤维素;(iii)约1%至约99%或约10%至约90%的微晶纤维素;和(iv)约0.01%至约5%的硬脂酸镁;所述核心片剂基本上包封在至少一层功能性包衣中;其中所述至少一层功能性包衣包含:(a)约0.1%至约20%的甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)(聚甲基丙烯酸酯甲基丙烯酸共聚物分散体,30%固体),(b)约0.01%至约5%的柠檬酸三乙酯,和(c)约1%至约10%的滑石;其中所

述至少一层功能性包衣有助于相对于平均核心片剂重量约2％至约20％的重量增加。(ii)至(iv)和(a)至(c)的所有组分的量以基于核心片剂重量的重量百分比表示。在根据75RPM USP桨式方法且使用pH 1.2与37℃的模拟胃液(2小时)和pH 6.8与37℃的模拟肠液(24小时)作为测试介质进行的溶解测试中，这种包肠溶衣的延迟释放片剂(i)至少2小时、至少3小时、至少4小时、至少6小时、至少7小时、至少8小时、至少9小时、至少10小时、至少12小时、至少14小时、至少16小时、至少18小时、至少24小时、至少48小时或至少72小时的时间段内提供(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放。

[0254] 在一些实施方案中，在根据75RPM USP桨式方法且使用pH 1.2与37℃的模拟胃液(2小时)和pH 6.8与37℃的模拟肠液(24小时)作为测试介质进行的溶解测试中，这种包肠溶衣的延迟释放片剂显示在3小时时的溶解百分比为约0％至约30％，在12小时时为约30％至约50％，且在12小时后为约65％至约85％。

[0255] 在一些实施方案中，在根据75RPM USP桨式方法且使用pH 1.2与37℃的模拟胃液(2小时)和pH 6.8与37℃的模拟肠液(24小时)作为测试介质进行的溶解测试中，这种包肠溶衣的延迟释放片剂显示溶解百分比：(i)在3小时时为约0％至35％，在12小时时为约35％至约55％，且在24小时时为约65％至85％；(ii)在3小时时为NMT 30％，12小时时为NMT 50％，且在24小时时为NLT 80％；或(iii)在24小时后为至少20％至30％。

[0256] 在一些实施方案中，在根据75RPM USP桨式方法且使用pH 1.2与37℃的模拟胃液(2小时)和pH 6.8与37℃的模拟肠液(24小时)作为测试介质进行的溶解测试中，这种包肠溶衣的延迟释放片剂显示溶解百分比在2小时时为NMT约为5％，在3小时时为NLT约70％，在6小时时为NLT约95％，且在12小时时为约100％。

[0257] 在一些实施方案中，在根据75RPM USP桨式方法且使用pH 1.2与37℃的模拟胃液(2小时)和pH 6.8与37℃的模拟肠液(24小时)作为测试介质进行的溶解测试中，这种包肠溶衣的延迟释放片剂显示溶解百分比在2小时时为NMT约为5％，在3小时时为NMT约10％，在6小时时为NLT约30％，在9小时时为NLT约50％，且在14小时时为NLT约80％。

[0258] 在一些实施方案中，在根据75RPM USP桨式方法且使用pH 1.2与37℃的模拟胃液(2小时)和pH 6.8与37℃的模拟肠液(24小时)作为测试介质进行的溶解测试中，这种包肠溶衣的延迟释放片剂显示溶解百分比在3小时时为NMT约为10％，在6小时时为NLT约30％，在9小时时为NLT约50％，且在14小时时为NLT约80％。

[0259] 本公开的持续释放组合物，包括包肠溶衣的延迟释放片剂的功能性包衣可还包括药学上可接受的赋形剂。药学上可接受的赋形剂可以是制剂技术领域常规使用的任何添加剂，如本文所述的填充剂、稳定剂、助流剂、表面活性剂、遮光剂、甜味剂、着色剂、调味剂、抗氧化剂、防腐剂、还原剂、螯合剂等。药学上可接受的赋形剂以制剂技术领域常规使用的量使用。另外，也可将这些药学上可接受的赋形剂中的两种或更多种以适当的比率混合使用。在一方面，本公开提供到持续释放组合物在释放治疗剂(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐后使受试者在口服施用后持续暴露于治疗剂，每剂至少约2小时至约270小时。在一些实施方案中，持续释放组合物使受试者持续暴露于释放的治疗剂(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐，持续至少2小时、至少4小时、至少6小时、至少8小时、至少10小时、至少12小时、至少14小时、至少18小时、至少20小时、至少24小时、至少36小时、至少48小时、至少72小时、至少96小时、至少120小时、至少160小时、至少180小时、至少200小时、至少220小时、至少250小时和至少

270小时。

[0260] 药代动力学特征

[0261] 在一方面，包含治疗剂(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的本公开的持续释放组合物在口服施用后可在受试者中提供与参考产品胶囊相比增强的药代动力学。

[0262] 本文提供了单剂量的本公开的包肠溶衣的延迟释放片剂形式的持续释放片剂的示例性药代动力学参数。虽然本文所公开的PK参数一般是平均血浆参数，但本公开规定血清的PK参数通常为血浆PK参数的1.1至1.倍。作为非限制性实例，对于某些实施方案，由受试者摄入的单口服剂量的持续释放组合物(例如，以包肠溶衣的延迟释放片剂的形式)可提供或能够达到为等效单口服剂量的胶囊的AUC_{last}的至少约40％、至少约45％、至少约50％、至少约55％、至少约60％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％和至少约90％的平均血浆AUC_{last}(h*ng/mL)。在某些实施方案中，由处于空腹状态的受试者口服摄入的单剂量的本公开的包肠溶衣的延迟释放片剂可提供或能够达到为空腹状态下的等效单口服剂量的胶囊的平均血浆AUC_{last}的至少70％的平均血浆AUC_{last}。

[0263] 类似地，在某些实施方案中，由受试者摄入的单口服剂量的持续释放组合物(例如，为包肠溶衣的延迟释放片剂的形式)可提供或能够达到为等效单口服剂量的胶囊的C_{max}的至少约30％、至少约35％、至少约40％、至少约45％、至少约50％、至少约55％、至少约60％、至少约65％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％和至少约90％的平均血浆C_{max}(ng/mL)。在某些实施方案中，单剂量的口服摄入的本公开的包肠溶衣的延迟释放硬性片剂可提供或能够达到为口服摄入的等效单剂量的胶囊的C_{max}的至少约45％的平均血浆C_{max}(ng/mL)。

[0264] 本公开提供到单口服剂量的持续释放组合物，如由受试者摄入的本公开的包肠溶衣的延迟释放片剂可提供或能够达到大于等效单口服剂量的参考产品胶囊的平均血浆T_{max}(h)的平均血浆T_{max}(h)。作为非限制性实例，由空腹状态的受试者摄入的单口服剂量的包肠溶衣的延迟释放片剂的平均血浆T_{max}(h)大于等效单口服剂量的胶囊的平均血浆T_{max}(h)。类似地，在某些实施方案中，单口服剂量的本公开的持续释放组合物(例如，为包肠溶衣的延迟释放片剂的形式)可具有为等效单口服剂量的参考产品胶囊的平均血浆T_{max}(h)的至少0.1倍、至少0.5倍、至少1倍、至少1.5倍、至少2倍、至少2.5倍、至少约3倍、至少约3.5倍、至少约4倍、至少约4.5倍、至少5倍、至少约5.5倍、至少约6倍、至少约6.5倍、至少约7倍、至少约7.5倍、至少约8倍、至少8.5倍、至少9倍倍、至少9.5倍和至少10倍的T_{max}(h)。因此，本公开的持续释放组合物达到它们的平均血浆C_{max}的时间显著晚于参考产品胶囊(参见表15)。表14中提供了在单剂量的持续释放组合物和参考产品胶囊之后随时间变化的平均血浆浓度。在某些实施方案中，包肠溶衣的延迟释放硬性片剂形式的本公开的持续释放组合物可具有为参考产品胶囊的至少约6至约10倍的平均血浆T_{max}(h)。

[0265] 在一些实施方案中，本公开的持续释放组合物(例如，包肠溶衣的延迟释放片剂)可在口服施用持续组合物的受试者的血浆或血清中产生为至少约4小时、至少约5小时、至少约6小时、至少约7小时、至少约8小时、至少约9小时、至少约10小时、至少约11小时、至少约12小时、至少约13小时、至少约14小时、至少约15小时、至少约16小时、至少约17小时、至少约18小时、至少约19小时、至少约20小时、至少约21小时、至少约22小时、至少约23小时、至少约24小时、至少约26小时、至少约28小时、至少约30小时、至少约32小时、至少约34小

时、至少约36小时、至少约38小时、至少约40小时、至少约42小时、至少约44小时、至少约46小时、至少约48小时、至少约50小时、至少约55小时、至少约60小时、至少约65小时、至少约70小时、至少约75小时或至少约80小时的治疗剂(例如,(Z)-内昔芬)平均T_{max}。在一些实施方案中,持续释放组合物可在口服施用持续组合物的受试者的血浆或血清中产生为4小时至80小时、5小时至80小时、6小时至80小时、7小时至80小时、8小时至80小时、9小时至80小时、10小时至80小时、15小时至80小时、24小时至80小时、36小时至80小时、48小时至80小时、4小时至70小时、5小时至70小时、6小时至70小时、7小时至70小时、8小时至70小时、9小时至70小时、10小时至70小时、15小时至70小时、24小时至70小时、36小时至70小时、48小时至70小时、4小时至60小时、5小时至60小时、6小时至60小时、7小时至60小时、8小时至60小时、9小时至60小时、10小时至60小时、15小时至60小时、24小时至60小时、36小时至60小时、48小时至60小时、4小时至55小时、5小时至55小时、6小时至55小时、7小时至55小时、8小时至55小时、9小时至55小时、10小时至55小时、15小时至55小时、24小时至55小时、36小时至55小时或48小时至55小时的治疗剂平均T_{max}。

[0266] 此外,上述持续释放组合物如包肠溶衣的延迟释放片剂与胶囊相比更高的T_{max}和药物释放特性表明,治疗剂((Z)-内昔芬或其多晶型物或盐)从口服施用的持续释放组合物到受试者血液的释放速率和吸收速率或摄取速率(如在本公开中可互换使用)与胶囊中治疗剂的释放速率和吸收速率相比也较慢。

[0267] 在某些实施方案中,本公开提供到在向受试者口服施用单剂量的持续释放组合物后,持续释放组合物(例如,为持续释放片剂如包肠溶衣的延迟释放片剂的形式)能够达到如在表14、表15和表17中所公开的一个或多个药代动力学参数和平均血浆浓度。在一些实施方案中,本公开的持续释放组合物在单剂量后的中值T_{max}为约65至75小时。在至少一个实施方案中,本公开的持续释放组合物在单剂量施用后的中值T_{max}为约73小时。

[0268] 本文提供了多剂量(例如,14次的每日一次剂量)的本公开的包肠溶衣的延迟释放片剂形式的持续释放片剂的示例性药代动力学参数。

[0269] 作为非限制性实例,对于某些实施方案,当将持续释放组合物和胶囊以多次等效剂量口服给予(作为非限制性实例,持续14天,1mg,每天一次)受试者时,持续释放组合物(例如,为持续释放片剂如包肠溶衣的延迟释放片剂的形式)可提供或能够达到为胶囊的AUC_{last}的至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%和至少约90%的平均血浆AUC_{last}(h*ng/mL)。在某些实施方案中,当将持续释放组合物和胶囊以多次等效剂量口服给予(例如,持续14天,4mg,每天一次)处于空腹状态的受试者时,本公开的包肠溶衣的延迟释放硬性片剂形式的持续释放组合物可提供或能够达到为胶囊的平均血浆AUC_{last}的至少60%的平均血浆AUC_{last}。

[0270] 作为非限制性实例,对于某些实施方案,当将持续释放组合物和胶囊以多次等效剂量口服给予(作为非限制性实例,持续14天,1mg,每天一次)受试者时,持续释放组合物(例如,为持续释放片剂如包肠溶衣的延迟释放片剂的形式)可提供或能够达到为胶囊的AUC_{tau}的至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约70%、至少约75%、和至少约80%、至少约85%和至少约90%的平均血浆AUC_{tau}(h*ng/mL)。在某些实施方案中,当将持续释放组合物和胶囊以多次等效剂量口服给予(作为非限制性实例,持续14天,4mg,每天一次)处于空腹状态的受试者时,本公开的包肠溶衣的延迟释放片剂形式的本

公开的持续释放组合物可提供或能够达到为胶囊的AUC_{tau}的至少约50％的平均血浆AUC_{tau}(h*ng/mL)。

[0271] 类似地，在某些实施方案中，当将持续释放组合物和胶囊以多次等效剂量口服给予(作为非限制性实例，持续14天，1mg，每天一次)受试者时，本公开的持续释放组合物(例如，为持续释放片剂如包肠溶衣的延迟释放片剂的形式)可提供或能够达到为胶囊的C_{max}的至少约30％、至少约35％、至少约40％、至少约45％、至少约50％、至少约55％、至少约60％、至少约65％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％和至少约90％的平均血浆C_{max}(ng/mL)。在某些实施方案中，当将持续释放组合物和胶囊以多次等效剂量口服给予(作为非限制性实例，持续14天，4mg，每天一次)处于空腹状态的受试者时，例如本公开的包肠溶衣的延迟释放片剂形式的本公开的持续释放组合物可提供或能够达到为胶囊的C_{max}的至少约45％的平均血浆C_{max}(ng/mL)。

[0272] 类似地，在某些实施方案中，当将持续释放组合物和胶囊以多次等效剂量口服给予(作为非限制性实例，持续14天，1mg，每天一次)受试者时，本公开的持续释放组合物(例如，为持续释放片剂如包肠溶衣的延迟释放片剂的形式)可提供或能够达到为胶囊的剂量的C_{min}的至少约40％、至少约45％、至少约50％、至少约55％、和至少约60％的平均血浆C_{min}(ng/mL)。

[0273] 在某些实施方案中，当将持续释放组合物和胶囊以多次等效剂量口服给予(作为非限制性实例，持续14天，4mg，每天一次)处于空腹状态的受试者时，本公开的包肠溶衣的延迟释放片剂形式的本公开的持续释放组合物可提供或能够达到为胶囊的C_{min}的至少45％的平均血浆C_{min}(ng/mL)。

[0274] 本公开提供到当将持续释放组合物和胶囊以多次等效剂量口服给予(作为非限制性实例，持续14天，1mg，每天一次)受试者时，本公开的持续释放组合物(例如，持续释放片剂，如包肠溶衣的延迟释放片剂)可提供或能够达到基本上等于或小于参考产品胶囊的平均血浆$C_{平均}$(ng/mL)的平均血浆$C_{平均}$(ng/mL)。作为非限制性实例，当将持续释放组合物和胶囊以多次等效剂量口服给予(作为非限制性实例，持续14天，4mg，每天一次)处于空腹状态的受试者时，包肠溶衣的延迟释放片剂形式的持续释放片剂的平均血浆$C_{平均}$(ng/mL)小于参考产品胶囊的平均血浆$C_{平均}$(ng/mL)(参见表16)。在某些实施方案中，当将持续释放组合物和胶囊以多次等效剂量口服给予(作为非限制性实例，持续14天，1mg，每天一次)受试者时，本公开的持续释放组合物可提供或能够达到为胶囊的$C_{平均}$的至少约40％、至少约45％、至少约50％、至少约55％、和至少约60％的平均血浆$C_{平均}$(ng/mL)。在某些实施方案中，当将持续释放组合物和胶囊以多剂量口服给予(作为非限制性实例，持续14天，4mg，每天一次)处于空腹状态的受试者时，本公开的包肠溶衣的延迟释放片剂形式的本公开的持续释放组合物可提供或能够达到为胶囊的$C_{平均}$的至少45％的平均血浆$C_{平均}$(ng/mL)。

[0275] 在多剂量的本公开的持续释放组合物后达到(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的稳态水平的平均时间为约14天。在稳态下，与参考产品胶囊相比，本公开的持续释放组合物在给药间间隔内表现出较小的波动。

[0276] 本公开的组合物(例如，包含(Z)-内昔芬的组合物)可在受试者体内产生内昔芬的平均浓度稳态(Css)。在一些实施方案中，组合物可在受试者体内产生1ng/mL至10ng/mL、5ng/mL至15ng/mL、10ng/mL至20ng/mL、15ng/mL至25ng/mL、20ng/mL至30ng/mL、25ng/mL至

35ng/mL、30ng/mL至40ng/mL、35ng/mL至45ng/mL、40ng/mL至50ng/mL、45ng/mL至60ng/mL、50ng/mL至70ng/mL、60ng/mL至80ng/mL、70ng/mL至90ng/mL、80ng/mL至100ng/mL、90ng/mL至110ng/mL、100ng/mL至120ng/mL、110ng/mL至130ng/mL、120ng/mL至140ng/mL或130ng/mL至150ng/mL的平均浓度稳态(Css)。在一些实施方案中,组合物可在受试者体内产生每mg向受试者施用的内昔芬1ng/mL至10ng/mL、5ng/mL至15ng/mL、10ng/mL至20ng/mL、15ng/mL至25ng/mL、20ng/mL至30ng/mL、25ng/mL至35ng/mL或30ng/mL至40ng/mL的平均浓度稳态(Css)。

[0277] 在某些实施方案中,本公开提供到在向受试者或在稳态下口服施用多剂量后,持续释放组合物(例如,为持续释放片剂如包肠溶衣的延迟释放片剂的形式)能够达到如表16或表17中所示的一个或多个药代动力学参数。在其他实施方案中,本公开的持续释放组合物在多剂量后或在稳态下的中值T_{max}为3至5小时。在至少一个实施方案中,本公开的持续释放组合物在多剂量后或在稳态下的中值T_{max}为4小时。

[0278] 本公开提供到在一些实施方案中,当以单剂量和/或多剂量口服给药时,来自本公开的持续释放组合物如包肠溶衣的延迟释放片剂的治疗剂的相对生物利用度与口服施用于受试者的等效单剂量或多剂量的参考产品胶囊相比,其范围为约至少40%至约至少90%。在某些实施方案中,在受试者中单剂量和/或多剂量的口服摄入的本公开的包肠溶衣的延迟释放片剂可提供或能够达到与等效的单次或多次口服剂量的胶囊相比至少约60%至至少约90%的相对生物利用度。包肠溶衣的延迟释放片剂形式的持续释放组合物具有治疗剂生物利用度和改善的药代动力学参数(如,如本文所公开的治疗剂((Z)-内昔芬或其多晶型物或盐)的更长的血浆和血清T_{max}和低波动率以及血管舒缩副作用的较低频率和/或强度(参见实施例8))可能是对于长期用于乳腺病症,例如用于治疗和预防乳腺病症,例如治疗和预防乳腺癌、预防乳腺密度增加、降低乳腺密度以及通过降低乳腺密度来揭示乳腺癌,并且供受试者继续使用以及获得依从性来说合乎需要的。

[0279] 因此,本公开提供到治疗剂((Z)-内昔芬或其多晶型物或盐)在2小时后以受控的持续方式被吸收且系统性可用。本公开还提供到在0.1mg至8mg的剂量范围内,持续释放组合物显示出血浆和血清中峰值药物浓度与AUC曲线(如AUC_{inf})的剂量比例性。

[0280] 在一方面,本公开提供到与他莫昔芬相比,本公开的持续释放组合物及其药代动力学有利地减少了副作用如血管舒缩症状(潮热、盗汗、“觉得热”的感觉、睡眠障碍等)。本公开提供到少于50%、少于45%少于40%、少于35%、少于30%和少于25%的口服施用本公开的持续释放组合物的受试者经历如血管舒缩症状(如潮热、盗汗、觉得热的感觉、睡眠障碍等)等副作用,而服用他莫昔芬的受试者有78%报告经历过潮热(Mortimer等人Breast Cancer Res Treat.2008年4月;108(3):421-426)。在一些实施方案中,少于50%的摄入持续释放片剂的受试者经历血管舒缩症状如潮热、盗汗等。在一些实施方案中,少于30%的摄入持续释放片剂的受试者经历血管舒缩症状如潮热、盗汗等。在某些实施方案中,口服施用的本公开的持续释放组合物在受试者中以为给药天数的小于约25%、小于约20%、小于约15%、小于约10%、小于约9%、小于约8%、小于约7%、小于约6%、小于约5%、小于约4%、小于约3%、小于约2%和小于约1%的天数的频率引起血管舒缩症状。在至少一个实施方案中,口服施用本公开的持续释放组合物导致受试者以为给药天数的小于约25%的天数的频率经历此类血管舒缩症状。

[0281] 在另一方面，本公开提供到本公开的持续释放组合物为受试者提供对(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的更长时间的受控暴露。在一些实施方案中，在治疗剂(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐从持续释放组合物中释放后，受试者在每剂约2小时至约270小时范围内的时间段内暴露于治疗剂。

[0282] 在另一方面，本公开涉及制备本公开的持续释放组合物的方法。本公开的持续释放组合物的固体剂型的制备可通过干压缩、干法制粒或湿法制粒来进行。为了降低(Z)-内昔芬在溶液相中与非活性(E)-内昔芬异构体相互转化的可能性，优选直接干压缩或干法制粒。

[0283] 在本发明的一个实施方案中，将(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐和持续释放剂与粘合剂混合，粘合剂在本文中也被定义为片剂基质。在一个实施方案中，粘合剂具有约10μm至约500μm，如25μm和150μm之间的平均粒度。该尺寸范围内的粒子对于直接压缩过程特别有用。在一个实施方案中，将组分例如作为干粉掺混在一起，并送入装置的模腔中，向该模腔施加压力以形成片剂。可使用任何合适的压制装置，包括但不限于常规的一体式或旋转式压片机。在一个实施方案中，片剂可通过使用旋转式压片机(例如，如从Fette America Inc.,Rockaway,N.J.或Manesty Machines LTD,Liverpool,UK商购获得的那些)压制形成。一般来讲，将计量体积的掺混混合物填充到旋转式压片机的模腔(其中掺混混合物通过重力进料或从进料器机械进料)，并且模腔作为“模台”的一部分从填充位置旋转到压实位置。在压实位置，掺混混合物在上冲头和下冲头之间被压实，接着由下冲头将所得片剂从模腔中推出，接着由固定的“引离”棒引导至注入斜槽。

[0284] 在一个实施方案中，片剂可以是由基本上不含水溶性聚合物粘合剂和水合聚合物的粉末制成的直接压缩衣的片剂核心。如本文所用，“基本上不含”的意思是小于5％，如小于1％，如小于0.1％，如完全不含(例如，0％)。该组合物有利于最大限度地减少加工和材料成本，并提供最佳的片剂物理和化学稳定性。

[0285] 实施例1提供了关于制备包含(Z)-内昔芬游离碱的持续释放片剂(核心)的方法的进一步细节。表2中提供了通过所公开的方法生产的包含4％(4mg)(Z)-内昔芬游离碱的非限制性示例性片剂核心。表3中提供了通过这些方法生产的某些示例性持续释放片剂(核心片剂)的特征。

[0286] 作为非限制性实例，如表1和表5中提供的包含0.5mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、20mg和40mg(Z)-内昔芬片剂的持续释放片剂可使用本文所公开的方法制备。本领域技术人员将认识到可基于本公开制备包含0.5mg至200mg持续释放固体剂型(核心)的另外的持续释放片剂。

[0287] 表1.示例性持续释放片剂(核心)

[0288]

核心片剂配制物–组分和功能性				
API	**持续释放剂**	**粘合剂**	**润滑剂**	**总配制物重量(mg)**

[0289]

(Z)-EDX (mg)	羟丙甲纤维素(K15M) (mg)	微晶纤维素 (MCC，mg)	硬脂酸镁 (mg)	
0.5	2 - 5	93.5 – 96.5	1	100
1	4 - 10	88 - 94	1	100
2	8 - 20	77 - 89	1	100
5	20 - 50	44 - 74	1	100
5	20 – 50	143 - 173	2	200
6	24 - 60	33 - 69	1	100
6	24 – 60	132 - 168	2	200
8	40 - 80	71	1	100
8	40 – 80	110 - 150	2	200
	羟丙甲纤维素(K100M) (mg)	MCC (mg)	硬脂酸镁 (mg)	
10	20 - 100	88 - 168	2	200
20	20 - 120	58 - 158	2	200
40	40 – 100	58 - 118	2	200
	羟丙甲纤维素 K4M (mg)	MCC (mg)	硬脂酸镁 (mg)	
20	20 -100	78 - 158	2	200
40	20 - 80	78 - 138	2	200

[0290] 在至少一个实施方案中，本文提供了一种制备用于持续释放(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的包肠溶衣的延迟释放片剂形式的持续释放组合物的方法，所述方法包括制备固体剂型如片剂的步骤，其中所述固体剂型如核心片剂的制备包括以下步骤：

[0291] a.将以下物质组合：(i)(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐，(ii)至少一种持续释放剂(如羟丙甲纤维素)，(iii)至少一种粘合剂(如微晶纤维素)，和(iv)至少一种润滑剂(如硬脂酸镁)，以提供组分混合物；

[0292] b.将步骤(a)的组分混合物掺混，使得(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐均匀分散在组分混合物中，以提供掺混混合物；以及

[0293] c.干压缩掺混混合物以形成固体剂型如片剂(例如，核心片剂)。

[0294] 在一些实施方案中，所述方法包括以下步骤：(a)将以下物质组合并掺混：(i)(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐，(ii)至少一种持续释放剂(如羟丙甲纤维素)，和(iii)至少一种粘合剂(如微晶纤维素)，以形成组分混合物；(b)将至少一种润滑剂如硬脂酸镁添加到组分混合物中，并进一步掺混以提供掺混混合物；以及(c)干压缩所述掺混混合物以形成固体剂型如片剂(例如，核心片剂)。

[0295] 在某些实施方案中，通过在固体剂型上包覆功能性包衣溶液将固体剂型形式的持续释放组合物基本上包封在至少一层功能性包衣中，其中所述包衣溶液是通过将至少一种

控释剂如延迟释放剂(作为非限制性实例,聚(甲基丙烯酸酯)聚合物如甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)(聚甲基丙烯酸酯甲基丙烯酸共聚物分散体,30%固体)与稀释剂或溶剂组合以形成包衣溶液而制备的。

[0296] 在某些实施方案中,(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐与持续释放剂的比率的范围为1:10至10:1。在一些实施方案中,(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐与持续释放剂的比率的范围为2:6至6:2。在某些实施方案中,(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐与持续释放剂的比率为1:5。

[0297] 在某些实施方案中,通过在固体剂型上包覆功能性包衣溶液将固体剂型形式的持续释放组合物基本上包封在至少一层功能性包衣中,其中所述包衣溶液是通过将至少一种控释剂如延迟释放剂(作为非限制性实例,聚(甲基丙烯酸酯)聚合物如甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)(聚甲基丙烯酸酯甲基丙烯酸共聚物分散体,30%固体)、至少一种增塑剂(如柠檬酸三乙酯)和至少一种抗粘着剂/抗粘附剂(如滑石)组合以形成包衣溶液而制备的。

[0298] 在至少一个实施方案中,本文提供了一种制备用于持续释放(Z)-内昔芬或其盐或多晶型物的包肠溶衣的延迟释放片剂的方法,所述方法包括以下步骤:

[0299] a.制备固体剂型如片剂,其中固体剂型如核心片剂的制备包括以下步骤:(1)将以下物质组合:(i)(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐,(ii)至少一种速率释放控制剂(如羟丙甲纤维素),(iii)至少一种粘合剂(如微晶纤维素)和(iv)至少一种润滑剂(如硬脂酸镁),以提供组合混合物;(2)将步骤(a)的组合混合物掺混,使得(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐均匀分散在组合混合物中;以及(3)将组合混合物干压缩以提供核心片剂;以及

[0300] b.将至少一种控制延迟释放剂(作为非限制性实例,聚(甲基丙烯酸酯)聚合物如甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)(聚甲基丙烯酸酯甲基丙烯酸共聚物分散体,30%固体)、至少一种增塑剂(如柠檬酸三乙酯)和至少一种抗粘着剂/抗粘附剂(如滑石)组合以形成包衣溶液;以及

[0301] c.用包衣溶液基本上包覆步骤(a)的核心片剂以形成至少一层功能性包衣。

[0302] 实施例2和实施例3提供了使用在实施例1中制备并在表1和表2中公开的核心制备包肠溶衣的延迟释放片剂的方法的进一步细节。表4中提供了用以制备至少一层功能性包衣的包衣溶液。类似地,可制备包含0.5mg至200mg(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的包肠溶衣的延迟释放片剂。

[0303] 本领域技术人员将进一步认识到,本文所公开的持续释放组合物可包含一种或多种本领域中已知且本文所公开的赋形剂,这些赋形剂以适于所需配制物或制剂的任何组合形式存在。另外的赋形剂一般可见于:Remington的The Science and Practice of Pharmacy,Meade Publishing Co.,United States Pharmacopeia/National Formulary;和Handbook of Pharmaceutical Excipients,第3版,A.H.Kibbe编辑,出版商:American Pharmaceutical Association,Washington D.C.,ISBN:0-917330-96-X,或Handbook of Pharmaceutical Excipients(第4版),Raymond C Rowe编辑--出版商:Science and Practice。本领域技术人员将能够基于他或她在本领域的技能和知识以及本文所公开的内容,选择制备配制物所必需的合适赋形剂和与施用途径相容的适当剂型。在所有情况下,最终剂型都不应超过微生物纯度和质量标准,并在制造和储存条件下保持稳定。

[0304] 本文所公开的方法和组合物在工业上是可扩展的并且满足将此类持续释放组合物施用于受试者所需的标准。剂量单位的一致性将符合USP<905>标准。

[0305] 对于本文所公开的片剂配制物，由于水活度(Aw)小于0.75，因此不需要测试总需氧菌平板计数(TAC)和USP指示生物。出版物“Microbial Bioburden on Oral Solid Dosage Form,”Jose E.Martinez著,Pharmaceutical Technology,2002年2月,第58至70页，以引用方式整体并入本文。

[0306] 此外，由于本文所公开的组合物的配制物也具有小于0.75的水活度，因此不应进行详细的微生物测试。TAC是对原材料、加工中材料或成品中存在的总活需氧微生物的估计。根据最新的USP 42<61>，“非无菌产品的微生物检验:微生物计数测试”对样品进行分析。

[0307] 为本发明组合物的配制物建立了在警戒和行动水平下的可接受口服固体剂型TAC，分别为10^3cfu g/mL和1X 10^4cfu g/mL。2X 10^4cfu g/mL的TAC被认为是不可接受的。可接受的酵母和霉菌组合计数(TYMC)为NMT 10^2CFU/g。1g中不存在大肠杆菌(根据USP<1111>)被认为是可接受的。

[0308] 本公开提供到本公开的持续释放组合物在环境温度下稳定至少1个月、至少3个月、至少6个月、至少9个月、至少12个月、至少18个月、至少2年、至少3年、至少4年和至少5年。本公开提供到本公开的持续释放组合物中的(Z)-内昔芬及其多晶型物和盐在环境温度下稳定至少1个月、至少3个月、至少6个月、至少9个月、至少12个月、至少18个月、至少2年、至少3年、至少4年和至少5年。在至少一个实施方案中，持续释放片剂和包肠溶衣的延迟释放片剂形式的持续释放组合物在环境温度下稳定至少1年。在至少一个实施方案中，持续释放片剂和包肠溶衣的延迟释放片剂形式的持续释放组合物中的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐在环境温度下稳定至少1年。本公开提供到本公开的持续释放组合物在25℃/60％RH(相对湿度)和40℃/75％RH(相对湿度)下稳定至少1个月、至少3个月、至少6个月、至少9个月、至少12个月、至少18个月、至少2年、至少3年、至少4年和至少5年。本公开提供到本公开的持续释放组合物中的(Z)-内昔芬及其多晶型物和盐在25℃/60％RH和40℃/75％RH下稳定至少1个月、至少3个月、至少6个月、至少9个月、至少12个月、至少18个月、至少2年、至少3年、至少4年和至少5年。

[0309] 本文所公开的包含(Z)-内昔芬及其多晶型物和盐的持续释放组合物可用于制备用于治疗有需要的受试者的药物。

[0310] 在一方面，本公开提供到，无论作用机制或任何其他理论如何，患有或有风险患有对(Z)-内昔芬及其多晶型物和盐易感的病症的受试者可通过本公开的持续释放组合物来治疗。在一些实施方案中，所述病症是激素依赖性病症。在一些实施方案中，所述病症是精神或心境障碍，如抑郁症、躁狂症、轻躁狂症或双相障碍。这种精神或心境障碍可能有或没有精神病特征。这种精神或心境障碍可能是激素非依赖性或激素依赖性的。

[0311] 本公开的持续释放组合物可通过口服施用于有需要的受试者来使用。在某些实施方案中，向受试者口服施用持续释放片剂形式的本公开的持续释放组合物。在其他实施方案中，向受试者口服施用如本文所公开的包肠溶衣的延迟释放片剂形式的本公开的持续释放组合物。

[0312] 本公开的持续释放组合物可用作首选疗法，用作新辅助疗法(首选疗法)的一部分

或用作辅助疗法方案的一部分，其目的在于改善或治愈患有或有风险患有如激素依赖性病症或精神或心境障碍等病症的受试者。在一些实施方案中，持续释放组合物可在“机会窗口”期间使用，其中新诊断的患有此类病症的患者从诊断时起到手术当天接受所述组合物。作为非限制性实例，需要乳房切除术或乳房肿瘤切除术的新诊断的患有ER+和HER2阴性(HER2-)1期或2期侵袭性乳腺癌的患者可从诊断时起到手术当天接受本公开的持续释放组合物至少14天。在一些实施方案中，机会窗口可以是在患者被诊断患有癌症之后并且在患者接受手术以去除癌症之前。即使患者从未接受过手术，也可在诊断和手术之间的机会窗口内施用治疗。例如，本公开的组合物可在癌症诊断之后但在患者被预测、安排或推荐进行手术以去除癌症之前施用于患者。在一些实施方案中，机会窗口可在乳房X线照片中识别出乳房疾患(例如，癌症、病变或致密型乳房)时开始。施用组合物可通过延迟手术或减少或消除手术需要来扩大机会窗口，从而扩大机会窗口。在一些实施方案中，施用包含内昔芬的组合物可延长癌症诊断后的机会窗口。延长的机会窗口可提供更多时间来获取影像学研究、肿瘤标本和血液样品。

[0313] 在一些实施方案中，机会之窗(例如，癌症诊断和手术切除癌症之间的窗口)可延长至少5天、至少10天、至少15天、至少20天、至少25天、至少30天、至少60天、至少90天、至少120天、至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月、至少13个月、至少14个月、至少15个月、至少16个月、至少17个月、至少18个月、至少1年、至少1.2年、至少1.4年、至少1.6年、至少1.8年、至少2年、至少2.5年、至少3年、至少3.5年、至少4年、至少4.5年或至少5年。在一些实施方案中，机会窗口可在施用本公开的组合物(例如，包含内昔芬的组合物)之后无限期地延长。

[0314] 在某些实施方案中，所述病症是乳腺病症。在一些实施方案中，所述病症是激素依赖性乳腺病症。在其他实施方案中，所述病症是激素依赖性生殖道病症。在其他实施方案中，受试者患有激素依赖性乳腺病症和激素依赖性生殖道病症两者。在一些实施方案中，激素依赖性病症是良性乳腺病症、增生、异型、非典型导管增生、非典型小叶增生、乳腺密度增加、男性乳腺发育症、DCIS、LCIS、乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、子宫癌、宫颈癌、阴道癌或外阴癌。

[0315] 在一些实施方案中，乳腺病症是乳腺密度增加。例如，乳腺病症为BI-RAD B级(以前的II级)、C级(以前的III级)或D级(以前的IV级)乳腺密度。向乳腺密度增加(B级、C级或D级)的受试者施用本公开的持续释放组合物可降低在受试者中观察到的乳腺密度的量或严重程度。持续释放组合物诱导受试者的乳腺密度降低是有利的，因为它不仅降低了导致乳腺密度增加的乳腺癌的独立危险因素，而且还揭示了之前无法检测到的乳腺病症如乳腺癌。因此，在一些实施方案中，其乳腺癌被增加的乳腺密度掩蔽的受试者可通过本公开的持续释放组合物进行治疗，从而降低受试者的乳腺密度并揭示乳腺癌。

[0316] 在一些实施方案中，激素依赖性乳腺病症或激素依赖性生殖道病症是性早熟。在其他实施方案中，激素依赖性乳腺病症或激素依赖性生殖道病症是麦昆-奥尔布赖特综合征。

[0317] 在一些实施方案中，乳腺病症是男性乳腺发育症。在一些实施方案中，男性乳腺发育症继发于基础疾病或源于使用某些药物(如外源性雌激素、抗雄激素如比卡鲁胺、氟他

胺、非那雄胺、度他雄胺)、抗高血压药如螺甾内酯、5α还原酶抑制剂、抗逆转录病毒药如蛋白酶抑制剂(例如,沙奎那韦、茚地那韦、奈非那韦、利托那韦、洛匹那韦)、逆转录酶抑制剂(司他夫定、齐多夫定、拉米夫定)和胃肠药物如H2组胺受体阻断剂(例如,西咪替丁)。因此,在一些实施方案中,受试者还患有选自前列腺癌、肝硬化和肝病、男性性腺功能减退症、甲状腺功能亢进、肾衰竭以及在正经历血液透析或I型糖尿病的患者中出现的基础疾病。在某些实施方案中,受试者患有前列腺癌为基础疾病,其中受试者患有或有风险患有男性乳腺发育症。将本公开的持续释放组合物施用于患有或有风险患有男性乳腺发育症的受试者可减少男性乳腺发育症或降低发展男性乳腺发育症的风险。持续释放组合物诱导的男性乳腺发育症减少可导致该病症的至少一种症状如乳房肿胀(乳腺组织体积)、不适或疼痛的减少。这种持续释放组合物还可改善受试者的身心健康,包括抑郁症。

[0318] 在某些实施方案中,乳腺癌是DCIS、LCIS、ILC、IDC、MIC、炎性乳腺癌、ER阳性(ER+)乳腺癌、HER2+乳腺癌、BRCA1+乳腺癌、BRCA2+乳腺癌、腺样囊性(腺囊性)癌、低级腺鳞癌、髓样癌、粘液(或胶样)癌、乳头状癌、小管癌、化生性癌或微乳头状癌。在至少一个实施方案中,单个乳腺癌肿瘤可以是前述的组合,或是侵袭性癌和原位癌的混合。

[0319] 本公开考虑了本文所公开的持续释放组合物在肿瘤发展和进展的各个阶段的用途,包括治疗晚期和/或侵犯性瘤,例如,无法通过局部治疗方式如手术或放射疗法治愈的受试者的明显疾病,转移性疾病或局部晚期疾病。因此,在一些实施方案中,乳腺癌是癌前期、早期癌症、非转移性癌症、转移前癌症或局部晚期癌症。在至少一个实施方案中,乳腺病症是转移性癌症。在一些实施方案中,受试者还患有前列腺癌。

[0320] 本公开的持续释放组合物的施用可减少任何激素依赖性病症的发展。在患有乳腺癌的受试者中,向患有乳腺癌的受试者施用例如口服施用本公开的持续释放组合物可减轻或改善疾病症状,减轻疾病负担,降低癌症生长速率,减小肿瘤体积或大小,减少或预防肿瘤新血管形成、肿瘤逃逸和转移,减少疾病的生物标志物如BRCA-1、BRCA-2、ER、PR、Her2、uPA、PAI、Tf、p53、Ki-67、细胞角蛋白、癌症肿瘤抗原和通过Mammaprint、OncotypeDx、PAM50、EndoxPredict、MammoStrat和本领域中已知的其他诊断和预测测试来测量的其他生物标志物。例如,施用本公开的组合物(例如,包含(Z)-内昔芬的组合物)可在施用内昔芬后与施用内昔芬之前的水平相比,将肿瘤中Ki-67生物标志物的水平降低至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。在一些实施方案中,可在从受试者收集的组织(例如,乳腺组织、癌性组织、非癌性组织或活检组织)中测量生物标志物(如,BRCA-1、BRCA-2、ER、PR、Her2、uPA、PAI、Tf、p53、Ki-67、细胞角蛋白或癌症肿瘤抗原)的水平。在一些实施方案中,可在从受试者收集的流体(例如,血液、血浆、导管内流体、母乳、尿液或唾液)中测量生物标志物的水平。在一些实施方案中,可将在用内昔芬治疗之后从受试者收集的组织或流体中的生物标志物的水平与在施用内昔芬之前从受试者收集的组织或流体中的生物标志物的水平进行比较。在一些实施方案中,可将在用内昔芬治疗之后从受试者收集的组织或流体中的生物标志物的水平与来自正常受试者(例如,非患病个体)的类似组织或流体中的生物标志物的水平的平均值或预期值进行比较。在一些实施方案中,可将在施用内昔芬之前从受试者收集的组织或流体中的生物标志物的水平与来自未患病个体的类似组织或流体中的生物标志物的水平的

平均值或预期值进行比较。在一些实施方案中，生物标志物的水平的平均值或预期值可来自生物标志物水平数据库。

[0321] 与抗癌药物如他莫昔芬或内昔芬的即刻释放型式相比，将本公开的持续释放组合物施用于患有如乳腺癌或乳腺密度增加等乳腺病症的受试者可发生较少的副作用如血管舒缩作用，例如潮热、盗汗、头痛、口干等。他莫昔芬虽然对乳腺癌或乳腺密度降低有效，但会引起血管舒缩症状，频率可达每天25次以上，每天都会发生，强度可达轻度、中度或重度。多达78％的服用他莫昔芬的受试者忍受潮热(Mortimer等人)。潮热事件的数量乘以每个事件的严重程度(使用1表示轻度，2表示中度，3表示重度)得出一个耐受评分(“耐受性评分”)。例如，一名女性在2天内出现潮热事件，其中5次轻度事件和2次严重事件的评分将为1乘以5加上2乘以3，总分11。这个数字越高，对药物的耐受性就越低。结果是，虽然他莫昔芬可预防超过50％的乳腺癌，但由于耐受性低导致对治疗方案的依从性低，可能受益于他莫昔芬或内昔芬的女性中只有不到5％的女性实际服用该药物。这表明对耐受性提高的药物的巨大医疗需求尚未得到满足。一段时间以来，SSRI被施用于服用他莫昔芬的女性以减轻血管舒缩症状，但SSRI仅仅是通过抑制他莫昔芬的活性代谢物，即乳腺癌治疗和/或复发所必需的内昔芬的形成来减轻症状。

[0322] 在一方面，本公开提供到与口服施用他莫昔芬胶囊的受试者相比，口服施用本公开的持续释放(Z)-内昔芬组合物如持续释放片剂的受试者在给药天数期间经历血管舒缩症状(如潮热、盗汗、冷汗、觉得热的感觉等)的频率较低(例如，更少的天数或更少的事件)。在另一方面，本公开提供到与施用他莫昔芬的那些受试者相比，较少的施用此类持续释放组合物的受试者经历血管舒缩症状。在另一方面，本公开提供到口服施用持续释放组合物的受试者所经历的血管舒缩症状的强度比施用他莫昔芬的受试者所经历的血管舒缩症状的强度更轻。

[0323] 本公开提供到，观察到与服用他莫昔芬的受试者的耐受性评分相比，服用持续释放组合物的受试者的耐受性评分较低，即得到改善。

[0324] 基于本文所公开的持续释放组合物的体外释放特性和本文所公开的药代动力学特性，摄入持续释放片剂(例如，为包肠溶衣的延迟释放片剂形式的那些)的受试者以缓慢的速率将治疗剂(Z)-内昔芬及其多晶型物和盐吸收到他们的血液中。不希望受任何作用机制或任何其他理论的束缚，本公开提供到摄入本公开的持续释放组合物(例如，为持续释放片剂的形式)的受试者所经历的耐受性评分的改善和/或血管舒缩症状的减少归因于新型持续释放组合物以及包肠溶衣的延迟释放片剂的理想的药代动力学特性。

[0325] 本文提供了通过口服施用本公开的持续释放组合物来治疗患有病症的受试者的方法，其中所述组合物能够达到表14-表17中公开的一个或多个药代动力学参数。

[0326] 本公开提供到口服施用本公开的持续释放组合物的受试者以小于25％、小于20％、小于15％、小于10％和小于5％给药天数的频率经历血管舒缩作用(如潮热、盗汗或觉得热的感觉)。在某些实施方案中，口服施用本公开的持续释放组合物的受试者以小于25％给药天数的频率经历血管舒缩作用。在至少一个实施方案中，口服施用本公开的持续释放组合物的受试者以小于5％给药天数的频率经历血管舒缩作用。因此，本文提供了通过口服施用本公开的持续释放组合物来治疗患有病症的受试者的方法，其中所述受试者在摄入持续释放组合物后以小于25％给药天数的频率经历血管舒缩作用(如潮热、盗汗或觉得热的

感觉)。例如,如果受试者已每天一次施用本公开的持续释放组合物持续100天,那么受试者将在受试者摄入组合物日子里的25天内经历血管舒缩症状(例如,潮热)。

[0327] 施用或摄入持续释放(Z)-内昔芬片剂的受试者经历血管舒缩症状(潮热、觉得热的感觉和盗汗等)的百分比(约25%)也低于施用他莫昔芬的受试者所报告的经历潮热的百分比(约78%)。本领域技术人员将容易理解,因血管舒缩症状减轻或减少所带来的持续释放组合物(如本公开的持续释放(Z)-内昔芬片剂)的耐受性的改善有利地促进患有病症如乳腺病症的受试者对治疗方案的更大依从性。

[0328] 向有患乳腺癌或乳腺癌复发风险的受试者施用本公开的持续释放组合物可防止乳腺癌的发展或复发,例如它可延迟(或延长)复发时间。因此,持续释放组合物可用于预防和治疗。尽管存在严重的不良反应、较差的患者依从性和由于受试者血浆内昔芬水平低造成的耐药性,当前对此类乳腺癌病症的治疗选择仍是他莫昔芬。这些受试者在被给予他莫昔芬后可能出于多种原因而具有较低的内昔芬水平,这些原因有如具有例如在CYP2D6、CYP3A4或CYP2C9中的CYP基因突变,使其无法将他莫昔芬代谢为其活性代谢产物即内昔芬,或雌激素受体功能较低或功能失调,阻止(或降低)他莫昔芬的充分摄取,以及尚未确定的其他原因。在口服20mg他莫昔芬的受试者中,报告的血浆他莫昔芬的治疗水平≥30nM((Lyon等人Genet Med.2012Dec;14(12):990-1000)。尽管存在受试者体内低血浆内昔芬的机制,但本公开的持续释放组合物可用于其中受试者具有低内昔芬或受试者患有或有风险患有激素依赖性病症的任何疾患。因此,本公开的组合物在治疗他莫昔芬耐受性的激素依赖性病症(包括激素依赖性乳腺病症或激素依赖性生殖道病症)中可能尤其重要。

[0329] 在某些实施方案中,本文提供了药物组合物对其特别有用的患者群体。本公开的持续释放组合物在治疗患有激素依赖性病症(包括激素依赖性乳腺病症和激素依赖性生殖道病症)的他莫昔芬难治性受试者中也特别重要。因此,在一些实施方案中,本文所公开的持续释放组合物可用于治疗患有或有风险患有激素依赖性病症的他莫昔芬难治性或他莫昔芬耐受性的受试者。在一些实施方案中,将包含内昔芬盐如(Z)-内昔芬葡糖酸盐、(Z)-内昔芬柠檬酸盐或(Z)-内昔芬盐酸盐的持续释放组合物以本文所公开的剂量施用于此类受试者将是有利的。在一些实施方案中,将持续释放组合物口服施用于受试者。

[0330] 此外,Donneyong等人已表明,他莫昔芬和选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)药物如氟西汀(Prozac)和帕罗西汀(Paxil)之间存在药物相互作用,并且其对乳腺癌受试者有害(Donneyong等人BMJ2016;354:i5014)。SSRI药物SSRI是抗抑郁药,可降低或停止服用SSRI药物的受试者体内他莫昔芬向内昔芬的肝代谢。因此,在某些实施方案中本文提供了正在或即将接受SSRI药物(药物如西酞普兰(Celexa)、依他普仑(Lexapro)、氟西汀(Prozac)、帕罗西汀(Paxil,Pexeva)、舍曲林(Zoloft)、维拉佐酮(Viibryd)等)治疗的患者群体,这些患者群体将受益于用本公开的组合物进行的治疗。

[0331] 本文所公开的持续释放组合物也适于治疗患有或有风险患有如精神或心境障碍(如抑郁症、躁狂症、轻躁狂症、双相障碍和精神分裂性障碍)等病症的受试者,无论受试者是否正在接受SSRI药物治疗。这种精神障碍可能有或没有精神病特征。研究表明,女性生殖事件和激素治疗可能会影响女性双相障碍和精神分裂性障碍的病程(Gogos A、Sbisa AM、Sun J、Gibbons A、Udawela M、Dean B.A Role for Estrogen in Schizophrenia: Clinical and Preclinical Findings Int J Endocrinol.2015;2015:615356.doi:

10.1155/2015/615356.电子版2015年9月27日.PubMed PMID:26491441;PubMed Central PMCID:PMC4600562)。此外,研究表明,初产妇在分娩后的几个月内患产后精神障碍的风险会增加(Munk-Olsen,T等人JAMA.2006年12月6日;296(21):2582-9)。特别地,已知分娩与患双相障碍的女性的情感发作有关(Meinhard N.等人Nord J Psychiatry.2014年2月;68(2):81-7)。Ahmad等人和其他人的初步研究表明他莫昔芬及其代谢物内昔芬可能具有抗躁狂活性。因此,本公开提供到本公开的持续释放组合物可口服施用于患有精神或心境障碍如抑郁症、躁狂症、轻躁狂症、双相障碍或精神分裂性障碍的受试者。口服施用的本文所公开的持续释放组合物使受试者的血浆内昔芬维持在大于30nM的稳态水平,例如,在30nM至80nM范围内的水平或30nM至300nM范围内的水平。在一些实施方案中,血浆稳态内昔芬水平维持在>40nM。

[0332] 维持大于30nM的这种血浆内昔芬稳态水平是有利的,因为在血浆内昔芬水平低于30nM时激素依赖性病症(尤其是乳腺癌)的再次发生(复发)的可能性降低。对于他莫昔芬代谢不良(血浆内昔芬水平低于16nM)、他莫昔芬代谢能力中等(血浆内昔芬水平低于27nM)的受试者,用本文所公开的组合物给药特别有利。对于患有精神或心境障碍(如抑郁症、躁狂症、轻躁狂症、双相障碍和精神分裂性障碍)的受试者,以及正在或即将接受抗抑郁药物如SSRI药物(如西酞普兰(Celexa)、依他普仑(Lexapro)、氟西汀(Prozac)、帕罗西汀(Paxil,Pexeva)、舍曲林(Zoloft)、维拉佐酮(Viibryd)等)治疗的受试者,例如,患有或可能患有精神或心境障碍如抑郁症的受试者,这也是有利的。

[0333] 虽然≥30nM的血浆内昔芬对于治疗和预防患有或有风险患有激素依赖性病症如乳腺癌的受试者的此类病症是理想的,但在某些情况下,受试者体内较低的血浆(Z)-内昔芬水平是理想的,例如用于治疗、预防致密型乳腺(即,乳腺密度)的发展和进展。虽然致密型乳腺(即,乳腺密度增加或高)是一种常见的乳腺病症,仅在美国就有40%-50%的40-74岁女性有致密型乳腺(这本身就是除了掩蔽现有乳腺肿瘤和癌症的存在以及阻止对其的检测之外,独立的乳腺癌危险因素),并且虽然美国约有34个州的法律要求医生向受试者提供书面信函,告知他们高乳腺密度状况,但目前还没有批准用于治疗或预防乳腺密度的(发展或进展)的药物。在一方面,本公开提供到本公开的持续释放组合物可以有效降低乳腺密度的量施用于有致密型乳腺(BIRAD B-D级)的受试者。在另一方面,可施用持续释放组合物以防止高乳腺密度的发展或防止密度发展到更高级别的乳腺密度。在另一方面,本公开提供到本公开的持续释放组合物可施用于有患乳腺密度掩蔽的乳腺癌风险的受试者,从而降低乳腺密度并揭示乳腺癌。因此,本文提供了一种用于降低受试者的乳腺密度的方法,所述方法包括以下步骤:(a)通过以下步骤确定受试者是否具有增加的乳腺密度:(i)对受试者的乳房进行或已进行乳房X线摄影;(ii)对受试者乳腺中的致密型组织体积进行或已进行定量以将受试者的乳腺密度分级为A级、B级、C级或D级之一,其中如果受试者具有C级或D级致密型乳腺,则受试者被确定为具有增加的乳腺密度并有患乳腺癌的风险;以及(b)向受试者口服施用一定量的本公开的持续释放组合物,从而降低受试者的乳腺密度。在一些实施方案中,持续释放组合物的施用揭示了受试者中乳腺癌的存在。

[0334] 施用的量是有效降低乳腺密度和/或揭示乳腺癌的任何量。在一些实施方案中,这样的量可以是使受试者的血浆(Z)-内昔芬水平维持在2nM至300nM范围内的任何量,用于治疗和预防乳腺密度增加或致密型乳腺向更高级别的乳腺密度发展。在一些实施方案中,口

服施用本公开的持续释放组合物的受试者中的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的血浆水平可维持在2nM至25nM、10nM至30nM、5至15nM或10nM至20nM的范围内。在一些实施方案中,在向受试者口服施用持续释放组合物后(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的血浆水平可维持在≥30nM至300nM的范围内。向此类受试者口服施用的组合物可降低、防止乳腺密度发展为更高级别的乳腺密度或阻止乳腺密度进展为更高级别的乳腺密度,揭示潜在的乳腺癌,并且/或者降低发展乳腺癌的独立危险。在一些实施方案中,施用于受试者的持续释放组合物是能够达到表14、表15、表16和表17中的任何一者或多者的一个或多个参数的包肠溶衣的延迟释放片剂。

[0335] 在某些实施方案中,可监测受试者对治疗的反应。例如,可通过对受试者的乳房进行或已进行乳房X线摄影并比较治疗前后受试者乳房中的乳腺密度和/或肿瘤大小来确定乳腺密度或肿瘤大小的变化(如果可检测到任何变化的话)。因此,所述治疗方法还包括以下步骤:对受试者的乳房进行或已进行乳房X线摄影,以及确定或已确定受试者的乳腺密度或乳腺肿瘤大小与在开始用持续释放组合物治疗之前定量的受试者的乳腺密度或乳腺肿瘤大小相比是否显示减少、增加或没有变化。主治健康专业人员可根据观察到的变化调整治疗方案。作为非限制性实例,健康专业人员可在密度或肿瘤大小增加时施用更高剂量的持续释放组合物,或者在受试者的乳腺密度或肿瘤大小减小时降低剂量。在一些实施方案中,健康专业人员可开始治疗以维持受试者体内较低的血浆(Z)-内昔芬水平。在另一方面,本文提供了治疗患有或有风险患有对(Z)-内昔芬易感的病症的受试者的方法,其中受试者在施用他莫昔芬后以≥50%的受试者给药天数的频率经历血管舒缩症状。此类受试者可受益于本公开的持续释放组合物的口服施用,例如表现为以小于受试者给药天数的50%的降低的频率经历血管舒缩症状。例如,如果向受试者每天给予一次持续释放组合物,持续14天,受试者可能在给予受试者该药物的日子里少于7天(即,在6天或更短时间)内经历血管舒缩症状。在一些实施方案中,摄入本公开的持续释放组合物的受试者所经历的血管舒缩症状的频率可降低至小于受试者药物给药天数的25%。因此,本文提供了治疗患有或有风险患有对(Z)-内昔芬易感的病症的受试者的方法,其中受试者在摄入他莫昔芬后以大于50%受试者给药天数的频率经历血管舒缩症状,所述方法包括施用本公开的持续释放组合物,从而将受试者经历血管舒缩症状的频率降低至小于受试者给药天数的50%。在一些实施方案中,摄入本公开的持续释放组合物的受试者可能以小于25%给药天数的频率经历血管舒缩症状。在一些实施方案中,受试者摄入的本公开的持续释放组合物能够达到表14、表15、表16和表17中的任何一者或多者的一个或多个参数。在一些实施方案中,可监测受试者的从持续释放组合物中释放的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的个别药代动力学参数以确定受试者体内来自持续释放组合物的治疗剂(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的一个或多个药代动力学参数如吸收速率、T_{max}、生物利用度。主治健康专业人员可通过确定受试者体内药物的药代动力学参数并使用药物的吸收速率、生物利用度、T_{max}以确定适合施用于受试者的最佳持续释放组合物,从而开出具有适合受试者的药物释放特性的持续释放组合物。

[0336] 在另一方面,本文提供了治疗患有或有风险患有乳腺病症的受试者的方法,所述方法包括以下步骤:(a)向受试者口服施用本公开的持续释放组合物;(b)从受试者获得或已获得生物样品如全血、血浆和/或血清;(c)在一段时间内例如至少6小时、至少12小时、至少24小时、至少48小时、至少72小时、至少120小时、至少7天或至少14天测量或已测量(Z)-

内昔芬;以及(d)如果受试者以大于50%给药天数的频率经历血管舒缩症状,则向受试者口服施用本公开的不同的持续释放组合物,其中所述持续释放组合物能够达到表14、表15、表16和表17中的任何一者或多者的一个或多个参数。

[0337] 受试者是否为他莫昔芬难治性可以通过向受试者给予他莫昔芬的初始剂量并确定受试者的血浆内昔芬稳态水平来确定。给予他莫昔芬的受试者的血浆内昔芬稳态水平用作他莫昔芬难治性受试者的生物标志物。血浆内昔芬水平(急性状态和/或稳态)可以通过从受试者获得测试样品来确定,测试样品可以是在向受试者给予他莫昔芬后从受试者采集的血液样品。血浆或血清可以从血液样品中获得,以测试生物标志物内昔芬水平。初始剂量可包括每天施用他莫昔芬持续至少1天、2天、3天、15天、1周、2周、4周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月或6个月。还可每天向受试者施用包含他莫昔芬的第一组合物,持续至少1天、2天、3天、15天、1周、2周、4周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、1年、2年、3年、4年、5年或10年。

[0338] 受试者的血浆内昔芬稳态水平可通过测量测试样品中的内昔芬来确定。将受试者的血浆内昔芬稳态水平与参考血浆内昔芬水平进行比较。对于本公开的目的,参考血浆水平为30nM。如果确定受试者的血浆内昔芬水平低于30nM,则将受试者定义为他莫昔芬难治性。患有或可能有风险患有激素依赖性病症的这种他莫昔芬难治性受试者通过向所述受试者施用本文所公开的包含(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物进行治疗。在一些实施方案中,口服施用于这样的受试者的持续释放组合物包含(Z)-内昔芬游离碱。在一些实施方案中,口服施用于这样的受试者的持续释放组合物包含内昔芬的多晶型形式,如形式I、形式II或形式III。在其他实施方案中,口服施用于这样的受试者的持续释放组合物包含选自由(Z)-内昔芬D-葡糖酸盐、(Z)-内昔芬L-葡糖酸盐、(E)-内昔芬D-葡糖酸盐、(E)-内昔芬L-葡糖酸盐或它们的组合组成的组的内昔芬葡糖酸盐。在其他实施方案中,包含(Z)-内昔芬盐的持续释放组合物是(Z)-内昔芬盐酸盐或(Z)-内昔芬柠檬酸盐。本公开还考虑定期或根据需要确定或监测受试者的血浆内昔芬水平。如有必要,已被施用他莫昔芬初始剂量的受试者可根据测试结果,通过持续口服施用包含(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物来调整其血浆内昔芬稳态水平。

[0339] 在一些实施方案中,受试者的他莫昔芬难治性状态可通过确定受试者的他莫昔芬-代谢物谱,将其与对照或正常受试者中观察到的参考他莫昔芬-代谢物谱进行比较来确定。与参考他莫昔芬-代谢物谱相比,在受试者的他莫昔芬-代谢物谱中的血浆内昔芬水平较低的受试者被施用包含(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物。此类组合物可包含合成制备的内昔芬。

[0340] 可通过本领域中已知的任何方法测量血浆内昔芬。可基于受试者的基因、DNA、RNA、蛋白质、他莫昔芬-代谢物谱或它们的组合来确定测试样品中的血浆内昔芬水平。他莫昔芬-代谢物谱可至少包括他莫昔芬、4-OHT、N-脱甲基他莫昔芬和/或内昔芬。在一些实施方案中,通过高效液相色谱法(HPLC)、高效液相色谱质谱法(HPLC-MS)、气相色谱质谱法(GC-MS)、液相色谱质谱法(LC-MS)、液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS)、免疫组织化学(IHC)、聚合酶链反应(PCR)、定量PCR(qPCR)等来测量测试样品中的血浆内昔芬水平和/或他莫昔芬-代谢物谱。在一些实施方案中,基于受试者的基因组成预测他莫昔芬-代谢物谱。在一些实施方案中,受试者的CYP基因型包括但不限于对CYP2D6、CYP3A4、CYP2C9基因的分析。在一

些实施方案中，可分析受试者的雌激素受体水平。在其他实施方案中，血浆内昔芬的测定可由第三方实验室进行。

[0341] 因此，本文提供了通过向受试者口服施用包含(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物来维持有需要的受试者的血浆内昔芬水平大于30nM的方法。在一些实施方案中，受试者的血浆内昔芬水平维持在大于30nM的稳态水平。在一些实施方案中，受试者的血浆内昔芬水平维持在30nM至5000nM(例如，40nM至4000nM、50nM至3000nM、60nM至2000nM、30nM至300nM或30nm至80nM)范围内的稳态水平。在一些实施方案中，受试者的血浆内昔芬水平维持在>40nM的稳态水平。

[0342] 在另一个方面，可对受试者的测试样品中的生物标志物谱进行测试，生物标志物谱可以指示或监测激素依赖性病症。此类生物标志物在本领域中是已知的，并且作为非限制性实例包括，生物标志物，如CYP2D6、BRCA-1、BRCA-2、ER、PR、Her2、uPA、PAI、Tf、p53、Ki-67、细胞角蛋白、癌症肿瘤抗原和通过Mammaprint、OncotypeDx、PAM50、EndoxPredict、MammoStrat以及其他诊断和预测测试来测量的其他生物标志物。可向具有指示受试者患有或有风险患有激素依赖性病症或的生物标志物谱的受试者口服施用本文所公开的持续释放组合物。在一方面，本公开提供了一种治疗患有或有风险患有激素依赖性病症的受试者的方法，所述方法包括确定受试者的他莫昔芬难治性或他莫昔芬耐受性状态以及向受试者施用本文所述的持续释放组合物。

[0343] 可在受试者中测量生物标志物的水平。例如，可在受试者中测量Ki-67、雌激素受体、孕酮受体、增殖细胞核抗原、磷酸化组蛋白(phosphor-histone)H3、p16、p12、β-半乳糖苷酶、末端脱氧核苷酰转移酶dUTP缺口末端标记、RNA序列或它们的组合中的一者或多者的水平。在一些实施方案中，可在施用本公开的组合物之前测量水平。在一些实施方案中，可在施用本公开的组合物之后测量水平。可将施用组合物之后的生物标志物水平与施用组合物之前的生物标志物水平进行比较。可通过本领域中已知的任何方法测量生物标志物的水平。例如，可通过免疫组织化学、荧光原位杂交(FISH)、蛋白质印迹(Western plot)、定量PCR、定量逆转录PCR、质谱法或色谱法来测量生物标志物的水平。

[0344] 在一些方面，本文提供了治疗他莫昔芬难治性或他莫昔芬耐受性的受试者的方法，所述方法包括向受试者口服施用包含(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物。

[0345] 在本文所公开的一些实施方案中是治疗患有或有风险患有激素依赖性病症的他莫昔芬难治性受试者的方法，所述方法包括向受试者施用包含(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物，其中受试者具有小于30nM、小于25nM、小于20nM、小于15nM、小于10nM、小于5nM或小于1nM的血浆内昔芬水平。在某些实施方案中，包含(Z)-内昔芬盐的持续释放组合物是(Z)-内昔芬葡糖酸盐、(Z)-内昔芬盐酸盐或(Z)-内昔芬柠檬酸盐。在其他实施方案中，口服施用包含至少90％(Z)-内昔芬或其盐的持续释放固体剂型。在其他实施方案中，口服施用包含至少90％的内昔芬的多晶型物形式I、形式II或形式III的持续释放固体剂型。

[0346] 本文还提供了治疗他莫昔芬难治性或他莫昔芬耐受性的受试者的方法，所述方法包括：(a)确定或已确定从受试者获得的测试样品中的血浆内昔芬水平；(b)比较或已比较或已确定测试样品中的血浆内昔芬水平与参考血浆内昔芬水平；(c)确定或已确定测试样

品中的血浆内昔芬水平与参考血浆内昔芬水平相比有所降低；(d)向受试者施用包含(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物。包含(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物的口服施用将受试者的血浆内昔芬水平维持在大于30nM的稳态水平。在一些实施方案中，受试者的血浆内昔芬水平维持在30nM至约300nM范围内的稳态水平。本文提供了治疗患有或有风险患有激素依赖性病症的受试者的方法，所述方法包括：(a)向受试者施用包含他莫昔芬的第一组合物；(b)确定或已确定从受试者获得的测试样品中的血浆内昔芬水平；(c)确定或已确定测试样品中的血浆内昔芬水平与参考血浆内昔芬水平相比有所降低；以及(d)向受试者口服施用本文所公开的持续释放组合物。可每天向受试者施用包含他莫昔芬的第一组合物，持续至少1天、2天、3天、15天、1周、2周、4周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、1年、2年、3年、4年、5年或10年。在一些实施方案中，包含(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物的口服施用将受试者的血浆内昔芬维持在大于30nM的水平。在其他实施方案中，包含(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物的口服施用将受试者的血浆内昔芬维持在30nM至5000nM(例如，40nM至4000nM、50nM至3000nM、60nM至2000nM、30nM至300nM或30nM至80nM)范围内的水平。在一些实施方案中，向受试者口服施用包含(Z)-内昔芬D-葡糖酸盐、(Z)-内昔芬L-葡糖酸盐、(E)-内昔芬D-葡糖酸盐、(E)-内昔芬L-葡糖酸盐或它们的组合的持续释放组合物。在其他实施方案中，包含(Z)-内昔芬盐的持续释放组合物是(Z)-内昔芬盐酸盐或(Z)-内昔芬柠檬酸盐。在一些实施方案中，向受试者口服施用包含本文所公开的内昔芬的多晶型物形式I、形式II或形式III的持续释放组合物。

[0347] 本文提供了治疗患有或有风险患有激素依赖性病症、心境障碍或对(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐易感的任何病症的受试者的方法，所述方法包括：(a)向受试者给予具有包含他莫昔芬的第一组合物；(b)确定或已确定从受试者获得的测试样品中受试者的他莫昔芬-代谢物谱；(c)基于受试者的他莫昔芬-代谢物谱，确定受试者的血浆内昔芬水平与参考他莫昔芬-代谢物谱中的参考血浆内昔芬水平相比有所降低；以及(d)向受试者口服施用包含(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物。在某些实施方案中，包含(Z)-内昔芬的持续释放组合物是(Z)-内昔芬葡糖酸盐、(Z)-内昔芬盐酸盐或(Z)-内昔芬柠檬酸盐。在一些实施方案中，持续释放组合物包含内昔芬的多晶型物形式I、形式II或形式III。

[0348] 本文提供了用于调节正在针对激素依赖性病症进行治疗的受试者的血浆内昔芬水平的方法，所述受试者具有一种或多种CYP2D6或CYP3A4突变或先前已被施用他莫昔芬的初始剂量，并且其血浆内昔芬水平低于参考血浆内昔芬水平，所述方法包括：(a)在他莫昔芬初始剂量后测量受试者的血浆内昔芬水平；(b)将受试者的血浆内昔芬水平与参考血浆内昔芬水平进行比较；(c)向受试者口服施用包含(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物，以将受试者的血浆内昔芬水平维持在大于30nM的水平。在一些实施方案中，包含(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物的口服施用将受试者的血浆内昔芬维持在30nM至5000nM(例如，40nM至4000nM、50nM至3000nM、60nM至2000nM、30nM至300nM或30nM至80nM)范围内的水平。在一些实施方案中，受试者的血浆内昔芬水平维持在稳态水平。可每天向受试者施用他莫昔芬的初始剂量，持续至少1天、2天、3天、15天、1周、2周、4周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月或6个月。

[0349] 在一方面，本公开考虑了一种治疗患有或有风险患有激素依赖性病症的受试者的

方法，所述方法包括切除受试者的乳腺组织或向受试者施用放射疗法，并口服施用包含本文所公开的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物。在另一方面，本公开考虑了一种治疗患有或有风险患有激素依赖性病症风险的受试者的方法，所述方法包括在切除受试者的乳腺组织或向受试者施用放射疗法之前口服施用本文所公开的持续释放组合物。

[0350] 待施用于受试者的剂量通常将为单位剂型。每种剂量单位形式中的内昔芬范围的实例为0.01mg至200mg。剂量一般应是有效量，并且以摩尔计，由剂量配制物在活性游离药物代谢释放时产生的药理活性(Z)-内昔芬游离形式是等同的，以达到其所需的药理和生理效果。在一些实施方案中，以0.01mg至200.0mg的剂量向受试者口服施用包含(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物。在其他实施方案中，以1mg至200.0mg的剂量向受试者口服施用包含(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物。在一些实施方案中，以每单位剂量0.01mg、0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1.0mg、1.5mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、8mg、10mg、20mg、40mg、50mg、100mg或200mg的剂量向受试者口服施用包含(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物。在某些实施方案中，以每单位剂量0.5mg 1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、8mg、10mg、20mg、40mg、50、100mg或200mg的剂量口服施用包含至少90％(Z)-内昔芬(w/w)的内昔芬的持续释放组合物。在一些实施方案中，以0.01至20mg范围内的剂量口服施用包含内昔芬葡糖酸盐的持续释放组合物。在一些实施方案中，每单位剂量0.5mg、1mg、2mg 4mg、6mg、8mg、10mg、20mg、40mg、50mg、100mg和200mg口服施用包含(Z)-内昔芬D-葡糖酸盐的持续释放组合物。在一些实施方案中，口服施用包含1mg(Z)-内昔芬D-葡糖酸盐的持续释放组合物。在其他实施方案中，口服施用包含1mg(Z)-内昔芬L-葡糖酸盐的持续释放组合物。在一些实施方案中，口服施用包含2mg(Z)-内昔芬D-葡糖酸盐和(E)-内昔芬D-葡糖酸盐的持续释放组合物。在某些实施方案中，以每单位剂量0.5mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、8mg、10mg、20mg、40mg、50mg、100mg或200mg的剂量口服施用包含至少90％(w/w)的内昔芬多晶型物如多晶型形式I、形式II或形式III的持续释放组合物。在一些实施方案中，以0.01至20mg范围内的剂量口服施用包含内昔芬多晶型形式如形式I、形式II或形式III的持续释放组合物。

[0351] 可以每天0.5mg至2mg、1mg至3mg、2mg至4mg、3mg至5mg、4mg至5mg、5mg至8mg、5mg至10mg、8mg至12mg、10mg至14mg、12mg至15mg、14mg至16mg、15mg至18mg、16mg至20mg、18mg至25mg、20mg至30mg、25mg至40mg、30mg至50mg、40mg至60mg、50mg至70mg、60mg至80mg、70mg至90mg、80mg至100mg、90mg至125mg、100mg至150mg、125mg至175mg或150mg至200mg内昔芬的剂量向受试者施用包含内昔芬的组合物。可向受试者施用包含内昔芬的组合物，持续1至14、7至14、7至21、7至28、7至35、7至40、7至42、7至49、7至50、14至21、14至28、14至35、14至40、14至42、14至49、14至50、21至28、21至35、21至40、21至42、21至49、21至50、40至50、40至60、40至70、40至80或40至90、40至100天。在一些实施方案中，可每天一次、两次或三次向受试者施用包含内昔芬的组合物。在一些实施方案中，可每1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天向受试者施用包含内昔芬的组合物。

[0352] 乳腺癌生长率研究表明，通过对乳腺癌受试者进行乳房X线摄影筛查，年龄在50至59岁的女性中，第25个百分位数的乳腺癌生长率表明对于受试者暴露于速效治疗剂的需求未得到满足(Weeden-Fekjaer等人Breast Cancer Research200810:R41)。能够进一步降低癌症生长速率、肿瘤体积或大小、疾病负担等的抗癌治疗剂如(Z)-内昔芬的以持续方式增

加的生物利用度和吸收是非常需要的。

[0353] 在一方面，本公开提供了一种治疗患有或有风险患有激素依赖性病症的受试者的方法，所述方法包括口服施用包含(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物，其中包含(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物显示药物(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐受试者体内在约4小时至约24小时或更长时间的时间段内从持续释放组合物中持续释放。在一些实施方案中，本公开的持续释放组合物在约2小时至约72小时的时间段内以持续方式释放(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐。在一些实施方案中，本公开的持续释放组合物在至少2小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少7小时、至少8小时、至少9小时、至少10小时、至少12小时、至少14小时、至少16小时、至少18小时、至少24小时、至少48小时和至少72小时的时间段内以持续方式释放(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐。本公开提供到在这些方法中，(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐在给药后约2小时在肠中释放(例如，由受试者摄入)

[0354] 在一方面，本公开提供了一种治疗患有或有风险患有激素依赖性病症的受试者的方法，所述方法包括口服施用包含(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物，其中在根据75rpm USP II桨式方法，使用pH 1.2与37℃的模拟胃液(2小时)和pH 6.8与37℃的模拟肠液(24小时)，利用来自受试者的测试样品(如受试者的血液、血清、血浆等)进行的溶解测试中，包含(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物显示溶解百分比在3小时时为约0％至30％，在12小时时为约30％至约50％，且在12小时后为约65％至约85％。在一些实施方案中，持续释放组合物在根据USP II桨式方法进行的溶解测试中显示出溶解百分比：

[0355] a.在3小时时为约0％至约35％，在12小时时为约35％至约55％，且在24小时时为约65％至约85％；

[0356] b.在3小时时为约0％至约30％，在12小时时为约40％至约50％，且在24小时时为约70％至约80％；

[0357] c.在3小时时为NMT约30％，在12小时时为NMT约50％，且在24小时时为NLT约80％；

[0358] d.在2小时时为NMT约5％，在3小时时为NMT约10％，在6小时时为NLT约30％，在9小时时为NLT 50％，且在14小时时为NLT约80％；

[0359] e.在2小时时为NMT约5％，在3小时时为NLT约60％，在6小时时为NLT约90％，且在12小时时为约100％；或

[0360] f.在24小时后为至少10％、至少20％、至少30％或至少40％。

[0361] 在一些实施方案中，持续释放组合物包含治疗剂，其中：所述治疗剂是(Z)-内昔芬游离碱、(Z)-内昔芬的多晶型物、(Z)-内昔芬的盐或它们的组合；并且所述治疗剂具有选自以下的至少一个溶解百分比参数：在3小时时溶解百分比范围为约0％至约35％；在12小时时溶解百分比范围为约35％至约55％；或在24小时时溶解百分比范围为约65％至约85％，其中溶解百分比是通过75rpm USP桨式方法在0-2小时在pH 1.2和37℃的模拟胃液中并且在2小时后在pH 6.8和37℃的模拟肠液中测量的。在一些实施方案中，所述组合物包含所述溶解百分比参数中的至少两者。在一些实施方案中，组合物包含所有三个溶解百分比参数。

[0362] 在一些实施方案中，持续释放片剂或包肠溶衣的延迟释放片剂形式的持续释放组合物在根据USP II桨式方法进行的溶解测试中显示出溶解百分比：

[0363] a.在3小时时为约0％至约35％，在12小时时为约35％至约55％，且在24小时时为约65％至约85％；

[0364] b.在3小时时为约0％至约30％，在12小时时为约40％至约50％，且在24小时时为约70％至约80％；

[0365] c.在3小时时为NMT 30％，在12小时时为NMT约50％，且在24小时时为NLT约80％；

[0366] d.在2小时时为NMT约5％，在3小时时为NMT约10％，在6小时时为NLT约30％，在9小时时为NLT约50％，且在14小时时为NLT约80％；

[0367] e.在2小时时为NMT约5％，在3小时时为NLT约60％，在6小时时为NLT约90％，且在12小时时为约100％；或

[0368] f.在24小时后为至少10％、至少20％、至少30％或至少40％。

[0369] 医疗保健专业人员，如主治医师，可基于受试者体内持续释放组合物的药代动力学特性来调整给药方案。

[0370] 在另一方面，本公开提供了一种治疗有需要的受试者的方法，所述方法包括每天一次、每天两次、每2天、每3天、每4天、每5天、每6天、或每7天、每周两次或每周一次口服施用包含(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的持续释放组合物。

[0371] 在一方面，本公开的持续释放组合物可单独使用，或在联合疗法中使用。例如，本文所公开的持续组合物可与一种或多种“另外的治疗剂”联合使用，作为首选疗法、新辅助疗法或辅助疗法的一部分。例如，可将包含内昔芬的组合物作为新辅助疗法施用以减少肿瘤细胞增殖。本公开的一方面是，本公开的持续释放组合物可与其他疗法如手术和放射联合使用，作为新辅助疗法或辅助疗法。在一些实施方案中，本公开的组合物可作为新辅助疗法施用以在进行手术之前减小肿瘤大小或肿瘤细胞活性。在一些实施方案中，可基于新辅助疗法(例如，包括内昔芬)的结果来修改包括其他疗法的治疗方法。在一些实施方案中，在使用本公开的组合物(例如，包含内昔芬)的治疗获得有利结果后，可减少或消除辅助疗法。例如，等待癌症(例如，乳腺癌)手术的患者在用包含内昔芬的组合物治疗后可能不再需要手术。在一些实施方案中，组合物(例如，包含内昔芬的组合物)可用作乳房X线摄影的辅助。例如，可在乳房X线照片识别出乳腺病症或潜在乳腺病症(例如，BIRADS 3、BIRADS 4、BIRADS 5或BIRADS 6分级，或BIRADS B、BIRADS C或BIRADS D分级)之后或同时用口服施用的内昔芬组合物治疗患者。在一些实施方案中，乳房X线照片可在内昔芬治疗之后或同时进行，以监测乳腺病症或潜在乳腺病症的状态。

[0372] 持续释放组合物的联合可起到改善治疗剂功效的作用，并且因此可用于改善标准的癌症疗法。例如，当受试者患有前列腺癌并且正在接受比卡鲁胺或恩杂鲁胺疗法来治疗前列腺癌时，该受试者可能由于该疗法而发展出男性乳腺发育症。可将本文所公开的组合物作为联合疗法施用于患有前列腺癌的受试者，以预防和/或治疗男性乳腺发育症。作为另一个实例，患有ER+/Her2+阳性乳腺癌的受试者将接受与曲妥珠单抗或其他肿瘤药物如抗肿瘤药或免疫疗法的联合疗法，并且本文所公开的持续释放组合物可用于治疗患有ER+/Her2+阳性乳腺癌的这种受试者。因此，在一些实施方案中，组合物还包含以下物质作为另外的治疗剂：比卡鲁胺、恩杂鲁胺，或抗癌药物如曲妥珠单抗、阿特朱单抗(Tecentriq)、阿培利西(alpelisib)(Piqray)、奥拉帕尼(Lynparza)、他拉唑帕尼(Talzenna)、瑞博西尼(ribociclib)(Kisqali)、来那替尼(neratinib)(Nerlynx)；抗肿瘤药如卡培他滨

(Xeloda)、卡铂(Paraplatin)、顺铂(Platinol)、环磷酰胺(Neosar)、多西他赛(Docefrez，Taxotere)、多柔比星(Adriamycin)、聚乙二醇化脂质体多柔比星(Doxil)、表柔比星(Ellence)、氟尿嘧啶(5-FU,Adrucil)、吉西他滨(Gemzar)、甲氨蝶呤(多个品牌名称)、紫杉醇(Taxol)、蛋白结合的紫杉醇(nab-paclitaxel或Abraxane)、长春瑞滨(Navelbine)、艾日布林(Halaven)、伊沙匹隆(Ixempra)；免疫检查点抑制剂(如PD1、PD-L1和CTLA4抑制剂)和ATP结合盒蛋白抑制剂。

[0373] 在另一方面，本文所公开的持续释放组合物可包含增加受试者体内(Z)-内昔芬的生物利用度的治疗剂。P-糖蛋白(P-gp,ABCB1)是在脑、肝和小肠中，以及癌细胞中表达的高效药物外排泵，它影响药代动力学并对许多抗癌药物产生治疗耐受性。因此，在一些实施方案中，组合物还包含ATP结合盒(ABC家族)转运蛋白的抑制剂，如乳腺癌耐受性蛋白(BCRP蛋白)和P-gp的抑制剂。BCRP蛋白和P-Gp的几种抑制剂在本领域中是已知的。例如，BCRP蛋白的抑制剂包括环孢菌素、奥美拉唑、泮托拉唑、沙奎那韦和他克莫司。

[0374] P-gp抑制剂的非限制性实例包括第一代抑制剂，如维拉帕米、环孢菌素A、利血平、奎尼丁、育亨宾、他莫昔芬和托瑞米芬，第二代抑制剂，如右维拉帕米、右尼古地平、伐斯泊达(valspodar)(PSC 833)和富马酸多非喹达(MS-209)，第三代P-gp抑制剂，如环丙基二苯并环庚烷zosuquidar(LY335979)、拉尼喹达(R101933)、米托坦(NSC-38721)、比立考达(VX-710)、依克立达(GF120918/GG918)、ONT-093、他立喹达(XR9576)和HM30181以及抗P-gp单克隆抗体，如MRK-16)。

[0375] 本公开另外提供了包含一种或多种本文所公开的持续释放组合物的治疗性药盒，用于治疗患有或有风险患有激素依赖性病症的受试者。本公开的药盒可包括本文所公开的持续释放组合物、用于容纳该组合物的密封容器和该持续释放组合物的使用说明。在一方面，本公开的药盒可包括第二或另外的治疗剂。这种第二或另外的治疗剂可以是比卡鲁胺、恩杂鲁胺，或抗癌药物如曲妥珠单抗；抗肿瘤药如卡培他滨(Xeloda)、卡铂(Paraplatin)、顺铂(Platinol)、环磷酰胺(Neosar)、多西他赛(Docefrez，Taxotere)、多柔比星(Adriamycin)、聚乙二醇化脂质体多柔比星(Doxil)、表柔比星(Ellence)、氟尿嘧啶(5-FU，Adrucil)、吉西他滨(Gemzar)、甲氨蝶呤(多个品牌名称)、紫杉醇(Taxol)、蛋白结合的紫杉醇(Abraxane)、长春瑞滨(Navelbine)、艾日布林(Halaven)、伊沙匹隆(Ixempra)；免疫检查点抑制剂(如PD1、PD-L1和CTLA4抑制剂)和ATP结合盒(ABC转运蛋白)抑制剂，如P-gp抑制剂。

[0376] 在另一方面，本公开涉及一种用于在有需要的受试者中治疗患有或有风险患有雌激素依赖性病症的受试者的药盒，所述药盒包含：(a)本文所公开的持续释放组合物；和(b)用于容纳持续释放组合物的密封容器；以及c)持续释放组合物的使用说明。

[0377] 在另一方面，本公开涉及一种用于在有需要的受试者中治疗患有或有风险患有雌激素依赖性病症的受试者的药盒，所述药盒包含：(a)本文所公开的持续释放组合物；和(b)用于容纳持续释放组合物的密封容器；和c)持续释放组合物的使用说明，其中所述药盒包含第二或另外的治疗剂，所述治疗剂选自由以下组成的组：比卡鲁胺、恩杂鲁胺，和抗癌药物如曲妥珠单抗、阿特朱单抗(Tecentriq)、阿培利西(Piqray)、奥拉帕尼(Lynparza)、他拉唑帕尼(Talzenna)、瑞博西尼(Kisqali)、来那替尼(Nerlynx)；抗肿瘤药如卡培他滨(Xeloda)、卡铂(Paraplatin)、顺铂(Platinol)、环磷酰胺(Neosar)、多西他赛(Docefrez，

Taxotere)、多柔比星(Adriamycin)、聚乙二醇化脂质体多柔比星(Doxil)、表柔比星(Ellence)、氟尿嘧啶(5-FU,Adrucil)、吉西他滨(Gemzar)、甲氨蝶呤(多个品牌名称)、紫杉醇(Taxol)、蛋白结合的紫杉醇(Abraxane)、长春瑞滨(Navelbine)、艾日布林(Halaven)、伊沙匹隆(Ixempra);检查点抑制剂如PD1、PD-L1和CTLA4抑制剂;和ATP结合盒转运蛋白抑制剂。

[0378] 在另一方面,本公开涉及一种根据包含在包含根据本文所述的任何方法制备的组合物的药盒中的使用说明将所述组合物施用于有需要的受试者的方法。

[0379] 包括包含具有如本公开中公开的期望药代动力学参数的(Z)-内昔芬或其盐或多晶型物的持续释放组合物的持续释放组合物的有利方面对于本领域技术人员将是显而易见的,因为本文所公开的持续释放组合物在较长时间内维持治疗浓度,它们的使用很可能根据需要避免高血液浓度,减少副作用如血管舒缩症状(例如,潮热)和/或毒性,方式为减慢药物释放并允许在延迟的时间段内缓慢且稳定的吸收,避免或最大限度地减少每日一次剂量之间的血中含量低谷,最大限度地减少通常在慢性给药时观察到的药物积累,最大限度地减少总药物的使用,最大限度地减少局部和系统性副作用,提高耐受性和患者依从性,提高(Z)-内昔芬的生物利用度和治疗功效。

[0380] 编号的实施方案

[0381] 以下实施方案列举了本文所公开的特征组合的非限制性排列。还设想了特征组合的其他排列。特别地,这些编号的实施方案中的每一项被设想为依赖于每个前述或接着的编号的实施方案或与其相关,而与它们的列出顺序无关。1.一种包含治疗剂的持续释放组合物,其中:所述治疗剂是(Z)-内昔芬游离碱、(Z)-内昔芬的多晶型物、(Z)-内昔芬盐或它们的组合;并且所述治疗剂具有选自以下的至少两个溶解百分比参数:在3小时时不超过35%的溶解百分比;在12小时时35%至55%范围内的溶解百分比;或在24小时时65%至85%范围内的溶解百分比,如通过75rpm USP桨式方法在0至2小时在pH 1.2和37℃的模拟胃液中并且在2小时后在pH 6.8和37℃的模拟肠液中所测量的。2.如实施方案1所述的持续释放组合物,其中所述治疗剂具有所述溶解百分比参数中的至少三者。3.如实施方案1-2中任一项所述的持续释放组合物,所述持续释放组合物包含0.01mg至200mg的所述治疗剂。4.如实施方案1-3中任一项所述的持续释放组合物,所述持续释放组合物包含0.5mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、8mg、10mg、20mg或40mg的所述治疗剂。5.如实施方案1-4中任一项所述的持续释放组合物,其中所述治疗剂是(Z)-内昔芬游离碱。6.如实施方案1-5中任一项所述的持续释放组合物,其中大于90重量%、大于95重量%或大于99重量%的所述治疗剂是(Z)-内昔芬的形式I、(Z)-内昔芬的形式II、(Z)-内昔芬的形式III或它们的组合。7.如实施方案1-6中任一项所述的持续释放组合物,所述持续释放组合物还包含至少一种持续释放剂、至少一种粘合剂和至少一种润滑剂。8.一种持续释放组合物,所述持续释放组合物包含:选自由(Z)-内昔芬游离碱、(Z)-内昔芬的多晶型物、(Z)-内昔芬的盐以及它们的组合组成的组的治疗剂;至少一种持续释放剂;至少一种粘合剂;和至少一种润滑剂。9.如实施方案1-8中任一项所述的持续释放组合物,其中所述持续释放组合物包含0.5mg、1mg、2mg、4mg、5mg、6mg、10mg、20mg或40mg的(Z)-内昔芬的形式I、(Z)-内昔芬的形式II、(Z)-内昔芬的形式III或它们的组合中的任一者。10.如实施方案1-9中任一项所述的持续释放组合物,其中所述(Z)-内昔芬的盐选自由以下组成的组:乙酸盐、槟榔碱、苄星、苯甲酸、苯磺酸盐、

苯并磺酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、丁基溴、柠檬酸盐、樟磺酸盐、克立咪唑、氯普鲁卡因、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、乙二胺、甲酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰对氨基苯肿酸盐、已基间苯二酚盐、海巴明盐、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘甲酸盐、羟乙磺酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、葡甲胺、甲磺酸盐、甲基溴、甲基溴、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、甲磺酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸、硝酸盐、草酸盐、巴莫酸盐、泛酸盐、高氯酸盐、磷酸盐、二磷酸盐、哌嗪、普鲁卡因、多聚半乳糖醛酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺酸盐、硫酸、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、三乙基碘、三氟乙酸盐、铝、钡、铋、锂、镁、钾、锌以及它们的任何组合。11.如实施方案7-10中任一项所述的持续释放组合物,其中所述至少一种持续释放剂的粘度在1000mPa.s至150,000mPa.s的范围内。12.如实施方案7-11中任一项所述的持续释放组合物,其中所述至少一种持续释放剂在25℃下的粘度在1000mPa.s至10,000mPa.s、10,000mPa.s至70,000mPa.s、70,000mPa.s至150,000mPa.s或它们的任何组合的范围内。13.如实施方案7-12中任一项所述的持续释放组合物,所述持续释放组合物包含0.1％至99％w/w、1％至95％w/w、5％至90％w/w、5％至80％w/w、5％至70％w/w或5％至60％w/w的所述至少一种持续释放剂。14.如实施方案7-13中任一项所述的持续释放组合物,其中所述至少一种持续释放剂是羟丙甲纤维素。15.如实施方案7-14中任一项所述的持续释放组合物,所述持续释放组合物包含1％至99％w/w、5％至95％w/w、10％至90％w/w、15％至85％w/w、20％至80％w/w或20％至85％w/w的所述至少一种粘合剂。16.如实施方案7-15中任一项所述的持续释放组合物,其中所述至少一种粘合剂是微晶纤维素。17.如实施方案7-16中任一项所述的持续释放组合物,所述持续释放组合物包含0.01％至5％w/w、0.2％至2％w/w或0.5％至1.5％w/w的所述至少一种润滑剂。18.如实施方案7-17中任一项所述的持续释放组合物,其中所述至少一种润滑剂是硬脂酸镁。19.如实施方案1-18中任一项所述的持续释放组合物,其中所述持续释放组合物是持续释放片剂或包肠溶衣的延迟释放片剂。20.如实施方案19所述的持续释放组合物,其中所述持续释放片剂用包含至少一种延迟释放剂的包衣溶液包衣,并且其中所述持续释放片剂用作基本上包封在至少一层所述包衣溶液中的核心片剂,从而形成功能性包衣以提供所述包肠溶衣的延迟释放片剂。21.如实施方案19所述的持续释放组合物,其中所述持续释放片剂用包衣溶液包衣,所述包衣溶液包含:至少一种延迟释放剂;至少一种增塑剂;和至少一种抗粘着剂,其中所述持续释放片剂用作基本上包封在至少一层所述包衣溶液中的核心片剂,从而形成功能性包衣以提供所述包肠溶衣的延迟释放片剂。22.如实施方案20-21中任一项所述的持续释放组合物,其中所述至少一种延迟释放剂以为所述功能性包衣的0.1％至30％w/w、5％至25％w/w或8％至14％w/w的量存在于所述至少一层中功能性包衣中。23.如实施方案20-21中任一项所述的持续释放组合物,其中所述延迟释放剂以为所述核心片剂重量的0.1％至30％w/w、5％至25％w/w或8％至14％的量存在于所述至少一层中功能性包衣中。24.如实施方案20-23中任一项所述的持续释放组合物,其中所述至少一种延迟释放剂是聚(甲基)丙烯酸酯。25.如实施方案20-24中任一项所述的持续释放组合物,其中所述至少一种延迟释放剂包含比率为约1:1w/w的甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物。26.如实施方案20-24中任一项所述的持续释放组合物,其中所述至少一种延迟释放剂包含比率为2:1至1:2的甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物。27.如实施方案21-26中任一项所述的持续释放组合物,其中所述至少一种增塑剂以为核心片剂重量的0.01％至5％w/w、0.1％至4％w/w、0.2％至2％w/w或0.5％

至1.5%w/w的量存在。28.如实施方案21-26中任一项所述的持续释放组合物，其中所述至少一种增塑剂以为所述功能性包衣的0.01%至5%w/w、0.1%至4%w/w、0.2%至2%w/w或0.5%至1.5%w/w的量存在。29.如实施方案21-28中任一项所述的持续释放组合物，其中所述至少一种增塑剂是柠檬酸三乙酯。30.如实施方案21-29中任一项所述的持续释放组合物，其中所述至少一种抗粘着剂以为核心片剂重量的0.1%至10%w/w、1%至8%w/w或2%至6%w/w的量存在。31.如实施方案21-29中任一项所述的持续释放组合物，其中所述至少一种抗粘着剂以为所述功能性包衣的0.1%至10%w/w、1%至8%w/w或2%至6%w/w的量存在。32.如实施方案21-31中任一项所述的持续释放组合物，其中所述抗粘着剂是滑石。33.如实施方案21-32中任一项所述的持续释放组合物，其中所述至少一层功能性包衣提供相对于核心片剂重量1%至60%、2%至40%、5%至30%或6%至20%的重量增加。34.如实施方案21-33中任一项所述的持续释放组合物，其中所述功能性包衣包含相对于核心片剂重量1%至60%w/w、2%至40%w/w、5%至30%w/w或6%至20%w/w的重量增加。35.如实施方案21-34中任一项所述的持续释放组合物，其中所述核心片剂具有60mg至500mg的重量。36.如实施方案21-35中任一项所述的持续释放组合物，其中所述核心片剂具有100mg至160mg、90mg至110mg或100mg至120mg的重量。37.如实施方案21-36中任一项所述的持续释放组合物，其中所述核心片剂具有2.75mm至3.75mm的厚度。38.如实施方案21-37中任一项所述的持续释放组合物，其中所述核心片剂具有3mm至3.5mm的厚度。39.如实施方案21-38中任一项所述的持续释放组合物，其中所述核心片剂具有4Kp至16Kp或10Kp至16Kp的硬度。40.如实施方案21-39中任一项所述的持续释放组合物，其中所述核心片剂具有约13Kp的硬度。41.如实施方案1至40中任一项所述的持续释放组合物，所述持续释放组合物为包肠溶衣的延迟释放片剂的形式，所述片剂包含：包封在至少一层功能性包衣中的核心片剂，其中所述核心片剂包含：0.01mg至200mg治疗剂；0.1%至99%w/w羟丙甲纤维素；1%至99%w/w微晶纤维素；和0.01%至5%w/w硬脂酸镁；所述功能性包衣，其中所述功能性包衣包含：0.1%至20%w/w的比率为约1:1的甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物；0.01%至5%w/w柠檬酸三乙酯；和1%至10%w/w滑石，其中所述至少一层功能性包衣有助于相对于平均核心片剂重量2%至20%的重量增加。42.如实施方案41所述的持续释放组合物，其中所述核心片剂包含5%至60%w/w羟丙甲纤维素。43.如实施方案41或实施方案42所述的持续释放组合物，其中所述核心片剂包含10%至90%w/w微晶纤维素。44.如实施方案41-43中任一项所述的持续释放组合物，其中所述持续释放组合物包含0.5mg、1mg、2mg、4mg、5mg、6mg、8mg、10mg、20mg或40mg的所述治疗剂。45.如实施方案41-43中任一项所述的持续释放组合物，其中所述持续释放组合物包含0.5mg至1mg、1mg至2mg、2mg至3mg、3mg至4mg、4mg至5mg、5mg至6mg、6mg至7mg、7mg至8mg、8mg至9mg、9mg至10mg、10mg至20mg或20mg至40mg的所述治疗剂。46.如实施方案41-45中任一项所述的持续释放组合物，其中所述持续释放组合物在至少2小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少7小时、至少8小时、至少9小时、至少10小时、至少12小时、至少14小时、至少16小时、至少18小时、至少24小时、至少48小时或至少72小时的时间段内提供所述治疗剂的持续释放。47.如实施方案41-46中任一项所述的持续释放组合物，其中所述持续释放组合物在至少3小时至72小时或至少6小时至48小时的时间段内提供所述治疗剂的持续释放。48.如实施方案41-47中任一项所述的持续释放组合物，其中如通过75rpm USP桨式方法在0-2小时在pH1.2和37℃的模拟胃液中并且在2小时后在pH 6.8

和37℃的模拟肠液中所测量，所述持续释放组合物显示溶解百分比在3小时时不超过30％，在12小时时为30％至50％，且在12小时时为65％至85％。49.如实施方案41-48中任一项所述的持续释放组合物，其中如通过75rpm USP桨式方法在0-2小时在pH 1.2和37℃的模拟胃液中并且在2小时后在pH 6.8和37℃的模拟肠液中所测量，所述持续释放组合物的溶解百分比：在3小时时不超过35％，在12小时时为35％至55％，且在24小时时为65％至85％；在3小时时不超过30％，在12小时时不超过50％，且在24小时时不小于80％；在2小时时不超过5％，在3小时时不超过10％，在6小时时不小于30％，在9小时时不小于50％，且在14小时时不小于80％；在2小时时不超过5％，在3小时时不小于60％，在6小时时不小于90％，且在12小时时为100％；或在24小时后为至少10％、至少20％、至少30％或至少40％。50.如实施方案19-49中任一项所述的持续释放组合物，其中所述包肠溶衣的延迟释放片剂的重量为101mg至160mg，或105mg至120mg。51.如实施方案1-50中任一项所述的持续释放组合物，所述持续释放组合物还包含药学上可接受的赋形剂。52.如实施方案1-51中任一项所述的持续释放组合物，其中所述持续释放组合物在环境温度、25℃/65％RH或40℃/75％RH下稳定至少1个月、至少3个月、至少6个月、至少9个月、至少12个月、至少18个月、至少2年、至少3年、至少4年和至少5年。53.如实施方案1-52中任一项所述的持续释放组合物，其中所述持续释放组合物中的所述治疗剂在环境温度、25℃/65％RH或40℃/75％RH下稳定至少1个月、至少3个月、至少6个月、至少9个月、至少12个月、至少18个月、至少2年、至少3年、至少4年和至少5年。54.如实施方案19-53中任一项所述的持续释放组合物，所述持续释放组合物的总杂质水平为所述包肠溶衣的延迟释放片剂或所述核心片剂的重量的小于5％w/w。55.一种表1、表2、表5、表6或表7中公开的持续释放组合物。56.一种持续释放组合物，所述持续释放组合物包含包封在至少一层功能性包衣中的核心片剂，其中所述核心片剂包含：0.01mg至200mg的选自由(Z)-内昔芬游离碱、(Z)-内昔芬的多晶型物和(Z)-内昔芬的盐或它们的组合组成的组的治疗剂；0.1％至99％w/w羟丙甲纤维素；1％至99％w/w微晶纤维素；和0.01％至5％w/w硬脂酸镁。57.如实施方案56所述的持续释放组合物，其中所述核心片剂包含5％至60％w/w羟丙甲纤维素。58.如实施方案56或实施方案57所述的持续释放组合物，其中所述核心片剂包含10％至90％w/w微晶纤维素。59.如实施方案56-58中任一项所述的持续释放组合物，其中所述功能性包衣包含：0.1％至20％w/w的比率为2:1至1:2的甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物；0.01％至5％w/w柠檬酸三乙酯；和1％至10％w/w滑石。60.如实施方案59所述的持续释放组合物，其中甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物的比率为约1:1。61.如实施方案56-60中任一项所述的持续释放组合物，其中所述至少一层功能性包衣有助于相对于平均核心片剂重量2％至20％的重量增加。62.如实施方案1-61中任一项所述的持续释放组合物，其中如通过75rpm USP桨式方法在0-2小时在pH 1.2和37℃的模拟胃液中并且在2小时后在pH 6.8和37℃的模拟肠液中所测量，所述持续释放组合物在3小时时的溶解百分比的范围为5％至35％、10％至15％、20％至25％、30％至35％、5％至30％、5％至25％、5％至20％、5％至15％、5％至10％、10％至15％、15％至20％、20％至25％、25％至30％或30％至35％。63.如实施方案1-62中任一项所述的持续释放组合物，其中如通过75rpm USP桨式方法在0-2小时在pH 1.2和37℃的模拟胃液中并且在2小时后在pH 6.8和37℃的模拟肠液中所测量，所述持续释放组合物在12小时时的溶解百分比的范围为35％至55％、40％至55％、45％至55％、50％至55％、35％至50％、35％至45％、35％至40％、35％至40％、40％至

45％、45％至50％或50％至55％。64.如实施方案1-63中任一项所述的持续释放组合物，其中如通过75rpm USP桨式方法在0-2小时在pH 1.2和37℃的模拟胃液中并且在2小时后在pH 6.8和37℃的模拟肠液中所测量，所述持续释放组合物在24小时时的溶解百分比的范围为65％至85％、70％至85％、75％至85％、80％至85％、65％至80％、65％至75％、65％至70％、65％至70％、70％至75％、75％至80％或80％至85％。65.如实施方案1-64中任一项所述的持续释放组合物，其中如通过75rpm USP桨式方法在0-2小时在pH 1.2和37℃的模拟胃液中并且在2小时后在pH 6.8和37℃的模拟肠液中所测量，所述持续释放组合物的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的溶解百分比在2小时时为小于5％，且在3小时时范围为5％至80％、10％至75％、20％至70％、30％至65％、5％至75％、5％至70％、5％至60％、5％至65％、5％至60％、10％至55％、5％至50％、30％至80％、25％至75％、35％至80％或不小于70％。66.如实施方案1-65中任一项所述的持续释放组合物，其中如通过75rpm USP桨式方法在0-2小时在pH 1.2和37℃的模拟胃液中并且在2小时后在pH 6.8和37℃的模拟肠液中所测量，所述持续释放组合物的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的溶解百分比在2小时时为小于5％，且在6小时时范围为70％至99％、75％至95％、85％至95％、90％至95％、75％至90％、85％至90％、75％至85％、80％至99％、85％至99％、90％至99％、95％至99％或不小于95％。67.如实施方案1-66中任一项所述的持续释放组合物，其中如通过75rpm USP桨式方法在0-2小时在pH 1.2和37℃的模拟胃液中并且在2小时后在pH 6.8和37℃的模拟肠液中所测量，所述持续释放组合物的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的溶解百分比在2小时时为小于5％，且在12小时时范围为70％至99％、75％至95％、85％至95％、90％至95％、75％至90％、85％至90％、75％至85％、80％至99％、85％至99％、90％至99％、95％至99％或为100％。68.如实施方案1-67中任一项所述的持续释放组合物，其中如通过75rpm USP桨式方法在0-2小时在pH 1.2和37℃的模拟胃液中并且在2小时后在pH 6.8和37℃的模拟肠液中所测量，所述持续释放组合物的(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的溶解百分比在2小时时为小于5％，且在72小时时范围为55％至100％、60％至99％、75％至90％、80％至85％、55％至99％、65％至99％、70％至99％、75％至99％、80％至99％、90％至99％、80％至95％或75％至95％。69.如实施方案1-68中任一项所述的持续释放组合物，其中如通过75rpm USP桨式方法在0-2小时在pH 1.2和37℃的模拟胃液中并且在2小时后在pH 6.8和37℃的模拟肠液中所测量，所述持续释放组合物的溶解百分比在3小时时为NMT约10％，在6小时时为NLT约30％，在9小时时为NLT约50％，且在14小时时为NLT约80％。70.如实施方案1-69中任一项所述的持续释放组合物，其中所述持续释放组合物在2小时时的溶解百分比为NMT约5％。71.如实施方案1-70中任一项所述的持续释放组合物，其中在口服施用后所述持续释放组合物使所述受试者在每剂至少3小时至270小时的时间段内持续暴露于所述治疗剂。72.如实施方案1-71中任一项所述的持续释放组合物，其中在向受试者口服施用后单剂量的所述持续释放组合物能够达到表15的一个或多个药代动力学参数。73.如实施方案1-72中任一项所述的持续释放组合物，其中在向受试者口服施用多剂量后或在稳态下所述持续释放组合物能够达到表16的一个或多个药代动力学参数。74.如实施方案1-73中任一项所述的持续释放组合物，其中如与参考产品相比时通过AUC的降低所测量，单剂量的所述持续释放组合物提供至少70％的口服生物利用度，或者其中如与所述参考产品相比时通过AUC的降低所测量，多剂量的所述持续释放组合物提供至少40％的口服生物利用度。75.一种持续释放组合物，所述持续释放

组合物包含基本上包封在至少一层功能性包衣中的核心片剂,其中所述核心片剂包含:选自由(Z)-内昔芬游离碱、(Z)-内昔芬的多晶型物、(Z)-内昔芬的盐以及它们的组合组成的组的治疗剂;至少一种持续释放剂;至少一种粘合剂;和至少一种润滑剂;并且其中在向受试者口服施用单剂量后,所述持续释放组合物能够达到表15的一个或多个药代动力学参数;其中在向受试者口服施用多剂量后或在稳态下,所述持续释放组合物能够达到表16的一个或多个药代动力学参数;其中在口服施用后所述持续释放组合物使所述受试者在每剂至少4小时至270小时的时间段内持续暴露于所述治疗剂;其中如与参考产品相比时通过AUC的降低所测量,单剂量的所述持续释放组合物提供至少70%的口服生物利用度;其中如与所述参考产品相比时通过AUC的降低所测量,多剂量的所述持续释放组合物提供至少40%的口服生物利用度;或者其中在向受试者口服施用后,所述受试者以小于25%给药天数的频率经历血管舒缩症状。76.如实施方案1-75中任一项所述的持续释放组合物,其中所述核心片剂包含:0.01mg至200mg的(Z)-内昔芬游离碱作为所述治疗剂;0.1%至99%w/w羟丙甲纤维素作为所述至少一种持续释放剂;1%至99%w/w微晶纤维素作为所述至少一种粘合剂;和0.01%至5%w/w硬脂酸镁作为所述至少一种润滑剂;其中所述功能性包衣包含:0.1%至20%w/w的比率为2:1至1:2的甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物;0.01%至5%w/w柠檬酸三乙酯;和1%至10%w/w滑石。77.如实施方案1-76中任一项所述的持续释放组合物,其中在向受试者施用所述持续释放组合物后,所述受试者以小于5%给药天数的频率经历血管舒缩症状(如潮热、盗汗、口干、觉得热的感觉、冷汗等)。78.如实施方案1-77中任一项所述的持续释放组合物,其中所述组合物还包含另外的治疗剂。79.如实施方案78所述的持续释放组合物,其中所述另外的治疗剂选自由以下组成的组:比卡鲁胺、恩杂鲁胺,或抗癌药物如曲妥珠单抗、阿特朱单抗(Tecentriq)、阿培利西(Piqray)、奥拉帕尼(Lynparza)、他拉唑帕尼(Talzenna)、瑞博西尼(Kisqali)、来那替尼(Nerlynx);抗肿瘤药如卡培他滨(Xeloda)、卡铂(Paraplatin)、顺铂(Platinol)、环磷酰胺(Neosar)、多西他赛(Docefrez,Taxotere)、多柔比星(Adriamycin)、聚乙二醇化脂质体多柔比星(Doxil)、表柔比星(Ellence)、氟尿嘧啶(5-FU,Adrucil)、吉西他滨(Gemzar)、甲氨蝶呤(多个品牌名称)、紫杉醇(Taxol)、蛋白结合的紫杉醇(nab-paclitaxel或Abraxane)、长春瑞滨(Navelbine)、艾日布林(Halaven)、伊沙匹隆(Ixempra);免疫检查点抑制剂(如PD1、PD-L1和CTLA4抑制剂)和ATP结合盒蛋白抑制剂。80.一种制备用于持续释放(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的包肠溶衣的延迟释放片剂形式的持续释放组合物的方法,所述方法包括以下步骤:(a)组合、掺混并干压(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐、至少一种持续释放剂、至少一种粘合剂和至少一种润滑剂,以形成核心片剂;(b)将至少一种延迟释放剂、至少一种增塑剂和至少一种抗粘着剂/抗粘附剂组合,以形成包衣溶液;以及(c)用步骤(b)的所述包衣溶液基本上包覆步骤(a)的所述核心片剂,以形成至少一层功能性包衣。81.如实施方案80所述的方法,其中通过将所述包衣溶液喷涂在所述核心片剂上来进行包衣。82.一种制备用于释放治疗剂的持续释放组合物的方法,所述方法包括以下步骤:将以下物质组合并混合:选自(Z)-内昔芬游离碱、(Z)-内昔芬的多晶型物、(Z)-内昔芬的盐以及它们的组合的治疗剂;至少一种持续释放剂;至少一种粘合剂;和至少一种润滑剂;以及干压缩所述治疗剂、至少一种持续释放剂、至少一种粘合剂和至少一种润滑剂,以形成核心片剂。83.如实施方案80-82中任一项所述的方法,其中所述持续释放组合物中的(E)-内昔芬的百分比为平均核心片剂重量的小于5%、

小于4%、小于3%、小于2.5%或小于2%w/w。84如实施方案80-83中任一项所述的方法，其中所述包肠溶衣的延迟释放片剂的总杂质水平小于5%w/w。85.如实施方案80-84中任一项所述的方法，其中所述核心片剂的总杂质水平小于5%w/w。86.如实施方案80-85中任一项所述的方法，其中所述包肠溶衣的延迟释放片剂：总需氧微生物计数不超过103cfu/g；酵母菌和霉菌总组合计数不超过102CFU/g；且按照USP<1111>大肠杆菌水平为每1g中检测不到。87.如实施方案80-86中任一项所述的方法，其中所述至少一种持续释放剂是羟丙甲纤维素。88.如实施方案80-87中任一项所述的方法，其中所述至少一种粘合剂是微晶纤维素。89.如实施方案80-88中任一项所述的方法，其中所述至少一种润滑剂是硬脂酸镁。90.如实施方案81-89中任一项所述的方法，所述方法还包括：将以下物质组合并混合：至少一种延迟释放剂；至少一种增塑剂；和至少一种抗粘着组分或抗粘附组分，从而形成包衣溶液；以及用所述包衣溶液基本上包覆所述核心片剂，从而形成至少一层功能性包衣。91.如实施方案90所述的方法，其中所述至少一种延迟释放剂是聚(甲基丙烯酸酯)聚合物。92.如实施方案90-91中任一项所述的方法，其中所述至少一种延迟释放剂是比率为1:2至2:1的甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物。93.如实施方案92所述的方法，其中甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物的比率为约1:1。94.如实施方案90-93中任一项所述的方法，其中所述至少一种增塑剂是柠檬酸三乙酯。95.如实施方案90-94中任一项所述的方法，其中所述至少一种抗粘着组分是滑石。96.一种治疗有需要的受试者的病症的方法，所述方法包括向所述有需要的受试者口服施用实施方案1-79中任一项所述的持续释放组合物。97.一种治疗患有病症的受试者或有患所述病症的风险的受试者的方法，所述方法包括向所述受试者口服施用实施方案1-79中任一项所述的持续释放组合物。98.如实施方案96-97中任一项所述的方法，其中所述持续释放组合物为包肠溶衣的延迟释放片剂或持续释放片剂的形式。99.如实施方案96-98中任一项所述的方法，其中所述病症是激素依赖性病症。100.如实施方案99所述的方法，其中所述激素依赖性病症是乳腺病症。101.如实施方案96-100中任一项所述的方法，其中所述病症是乳腺病症。102.如实施方案100-101中任一项所述的方法，其中所述乳腺病症是良性乳腺病症、增生、异型、非典型导管增生、非典型小叶增生、乳腺密度增加、男性乳腺发育症、DCIS、LCIS、乳腺癌、性早熟或麦昆-奥尔布赖特综合征。103.如实施方案96-99中任一项所述的方法，其中所述病症是抑郁症、躁狂症、轻躁狂症、双相障碍或精神分裂性障碍。104.如实施方案96-103中任一项所述的方法，其中所述受试者是他莫昔芬难治的或他莫昔芬耐受性的。105.如实施方案96-104中任一项所述的方法，其中所述受试者正在或将用选自由西酞普兰、依他普仑、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林和维拉佐酮组成的组的SSRI药物治疗。106.如实施方案96-105中任一项所述的方法，其中向所述受试者施用如实施方案1-79中任一项所述的持续释放组合物与另外的治疗剂或治疗的组合，并且其中口服施用所述持续释放组合物。107.如实施方案96-106中任一项所述的方法，其中与摄入他莫昔芬相比，受试者在摄入所述持续释放组合物后经历更少的选自潮热、盗汗、觉得热的感觉或它们的组合的血管舒缩作用。108.如实施方案96-107中任一项所述的方法，其中受试者在小于5%给药天数经历选自潮热、盗汗、觉得热的感觉或它们的组合的血管舒缩作用。109.如实施方案96-108中任一项所述的方法，其中所述受试者在施用所述剂量后暴露于所述治疗剂持续至少180天，如通过受试者的全血、血浆、血清或它们的组合中的(Z)-内昔芬水平所测量。110.如实施方案96-109中任一项所述的方法，其中在向受试者施用单剂量的所述持续释放组合物

后,所述持续释放组合物能够达到表15中提供的一个或多个药代动力学参数。111.如实施方案96-110中任一项所述的方法,其中在向所述受试者施用多剂量的所述持续释放组合物后或在稳态下,所述持续释放组合物能够达到表16或表17中提供的一个或多个药代动力学参数。112.一种治疗有患乳腺癌风险的受试者的方法,所述方法包括以下步骤:a.通过以下步骤确定所述受试者是否具有增加的乳腺密度:(i)对所述受试者的乳房进行或已进行乳房X线摄影;(ii)对所述受试者乳腺中的致密型组织体积进行或已进行定量以将所述受试者的乳腺密度分级为A级、B级、C级或D级之一,其中如果所述受试者具有C级或D级致密型乳腺,则所述受试者被确定为具有增加的乳腺密度并有患乳腺癌的风险;以及b.向所述受试者口服施用一定量的实施方案1-79中任一项所述的持续释放组合物。113.一种用于降低受试者的乳腺密度的方法,所述方法包括以下步骤:a.通过以下步骤确定所述受试者是否具有增加的乳腺密度:(i)对所述受试者的乳房进行或已进行乳房X线摄影;(ii)对所述受试者乳腺中的致密型组织体积进行或已进行定量以将所述受试者的乳腺密度分级为A级、B级、C级或D级之一,其中如果所述受试者具有B级、C级或D级致密型乳腺,则所述受试者被确定为具有增加的乳腺密度并有患乳腺癌的风险;以及b.向所述受试者口服施用一定量的实施方案1-79中任一项所述的持续释放组合物,从而降低所述受试者的乳腺密度。114.如实施方案113所述的方法,其中所述持续释放组合物的施用揭示所述受试者中乳腺癌的存在。115.一种治疗有需要的受试者的乳腺癌的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含内昔芬的持续释放组合物并随后从所述受试者手术移除乳腺癌组织,由此治疗所述受试者的乳腺癌。116.一种治疗有需要的受试者的乳腺癌的非手术方法,所述方法包括向所述受试者施用包含内昔芬的持续释放组合物而不从所述受试者手术移除乳腺癌组织,由此治疗所述受试者的乳腺癌。117.如实施方案115-116中任一项所述的方法,其中所述包含内昔芬的持续释放组合物是实施方案1-75中任一项所述的持续释放组合物。118.如实施方案115-117中任一项所述的方法,其中所述乳腺癌是侵袭性乳腺癌。119.如实施方案115-118中任一项所述的方法,其中所述乳腺癌是转移性乳腺癌。120.如实施方案115-119中任一项所述的方法,其中治疗所述乳腺癌包括降低所述受试者中的Ki-67水平。121.如实施方案120所述的方法,其中如与施用所述持续释放组合物之前所述受试者中的Ki-67水平相比,所述受试者中的Ki-67水平降低至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%或至少70%。122.如实施方案115-121中任一项所述的方法,其中所述施用包括口服施用。123.如实施方案115-122中任一项所述的方法,其中在所述受试者等待手术以移除乳腺癌组织时向所述受试者施用持续释放组合物。124.如实施方案115-123中任一项所述的方法,其中在向所述受试者施用所述持续释放组合物之前,所述受试者的一种或多种生物标志物的水平相对于正常受试者的所述生物标志物的水平有统计学上显著的改变,其中所述生物标志物选自由以下组成的组:Ki-67、雌激素受体、孕酮受体、增殖细胞核抗原、磷酸化组蛋白H3、p16、p12、β-半乳糖苷酶、末端脱氧核苷酸转移酶dUTP缺口末端标记和RNA序列,或它们的组合。125.如实施方案115-124中任一项所述的方法,其中所述受试者的一种或多种生物标志物的水平相对于施用内昔芬前有统计学上显著的改变,其中所述生物标志物选自由以下组成的组:Ki-67、雌激素受体、孕酮受体、增殖细胞核抗原、磷酸化组蛋白H3、p16、p12、β-半乳糖苷酶、末端脱氧核苷酸转移酶dUTP缺口末端标记和RNA序列,或它们的组合。126.如实施方案115-125中任一项所述的方法,所述方法还包括在所述受试者中检测选自由以下组成的组的生

物标志物的水平:Ki-67、雌激素受体、孕酮受体、增殖细胞核抗原、磷酸化组蛋白H3、p16、p12、β-半乳糖苷酶、末端脱氧核苷酸转移酶dUTP缺口末端标记和RNA序列,或它们的组合。127.如实施方案115-126中任一项所述的方法,其中所述内昔芬包括(Z)-内昔芬。128.如实施方案96-127中任一项所述的方法,其中每天向所述受试者施用所述持续释放组合物,持续14天至40天、10天至50天、10天至40天、10天至35天、10天至30天、10天至25天、12天至50天、12天至40天、12天至35天、12天至30天、12天至25天、12天至45天、12天至30天、14天至30天、14天至50天、14天至40天、14天至35天、14天至30天、14天至25天、16天至50天、16天至40天、16天至35天、16天至30天、16天至25天、18天至50天、18天至40天、18天至35天、18天至30天、18天至25天。129.如实施方案96-128中任一项所述的方法,其中每天向所述受试者施用1mg至4mg、2mg至4mg、2mg至6mg、2mg至8mg、1mg至10mg、1mg至12mg、1mg至16mg、2mg至10mg、2mg至12mg、2mg至16mg、3mg至10mg、3mg至12mg、3mg至16mg、4mg至10mg、4mg至12mg或4mg至16mg的所述持续释放组合物。130.如实施方案115-129中任一项所述的方法,其中所述乳腺癌是雌激素受体阳性和人表皮生长因子受体2阴性的。131.一种用于治疗受试者的病症的药盒,所述药盒包括实施方案1-79中任一项所述的持续释放组合物和使用说明。

[0382] 实施例

[0383] 实施例1

[0384] 持续释放片剂(核心)的制备

[0385] 使用下表中列出的组分和数量制备含有4mg(Z)-内昔芬游离碱的片剂。

[0386] 表2.

[0387]

	核心片剂配制物–组分和功能性					
	持续释放剂–HPMC/羟丙甲纤维素 2208 (USP-NF) (gm)			粘合剂 (g)	润滑剂 (g)	重量(g)
样品编号	Methocell K4M	Methocell K15M	Methocel l K100M	MCC	硬脂酸镁	
1	20	0	0	75	1	100
2	20	0	0	75	1	100
3	0	15	0	80	1	100
4	0	0	10	85	1	100
5	10	10	0	75	1	100
6	10	0	10	75	1	100
7	0	10	10	75	1	100
8	0	20	0	75	1	100
9	0	20	0	75	1	100
10	0	20	0	75	1	100
11	0	20	0	75	1	100
12	0	20	0	75	1	100
13	0	0	20	75	1	100
14	0	0	20	75	1	100

[0388]

15	40	0	0	55	1	100
16	0	40	0	55	1	100
17	0	0	40	55	1	100
18	0	20	0	174	2	200

[0389] 以上表2中提供的所有实例均使用4g(Z)-内昔芬作为API制备而成。

[0390] 筛分和混合.使表2中列出的不同组分通过60-80目筛网。如表2中所公开的将所需量的API((Z)-内昔芬)、在20℃下2％水溶液中1,000至150,000mPa.s范围内的各种粘度的速率控制持续释放剂(羟丙甲纤维素2208)(例如,Methocell™K4M(约2.5K至5K cP)、K15M(约13K-25K cP)和K100M(约75K至140K cP),可从ColorCon商购获得)和微晶纤维素PH101(可从DFE Pharma商购获得)称重并在V-Blender中掺混大约10分钟。接着,将如上所公开的所需量的润滑剂硬脂酸镁(购自Sigma Aldrich)添加到掺混混合物中并进一步掺混2分钟。

[0391] 制片.可通过直接压缩、干法制粒或湿法制粒对掺混混合物进行制片。为了降低活性(Z)-内昔芬异构体特别是在溶液相中与非活性(E)-内昔芬异构体相互转化的可能性,采用直接压缩法制备片剂。收集掺混混合物并使用压片机(压片机Manesty B3B-16站式旋转压机)和冲压机(制造商Natoli(下和上))直接干压缩以形成具有持续释放剂的骨架片。测试所得骨架片的硬度和脆碎度(目标硬度为13Kp,目标脆碎度为NMT 1.0％)、含量均一度和溶解度。下面表3提供了示例性片剂参数。

[0392] 表3-片剂参数

[0393]

	冲头尺寸	压力(吨)	平均核心片剂重量(n=3)	片剂硬度(N)	片剂外径(mm)	片剂高度(mm)
样品编号						
1	6	3.2	108.44±1.39	16.5	5.68	6.38

[0394]

	冲头尺寸	压力(吨)	平均核心片剂重量(n=3)	片剂硬度(N)	片剂外径(mm)	片剂高度(mm)
样品编号						
2	7	5	102.7±0.57	140	6.41	4.19
3	7	5	102.79±1.52	22	6.41	4.19
4	7	5	103.88±2.55	45.3	6.41	4.19
5	7	5	104.98±1.8	43	6.41	4.19
6	7	5	101.81±0.76	51.6	6.41	4.19
7	7	5	103.44±0.19	53.8	6.41	4.19
8	7	5	104.98±0.76	47.6	6.41	4.19
9	7	5	100.0±1.38	139	6.41	4.19
10	7	5	100±1.38	130	6.41	4.19
11	7	5	105.2±0.34	150	6.41	4.19
12	7	5	102.5±1.13	80	6.41	4.19
13	7	5	99.94±0.56	42.8	6.41	4.19
14	7	5	105.2±0.34	153.3	6.41	4.19
15	7	5	101.83±0.87	150	6.41	4.19
16	7	5	99.96±0.32	143.3	6.41	4.19
17	7	5	98.76±1.35	137	6.41	4.19
18	8	5	101.83±0.87	130	8.14	4.54

[0395] 实施例2

[0396] 包肠溶衣的延迟释放片剂的制备

[0397] 为了制备使用来自以上实施例1中的片剂核心制成的延迟释放片剂的包衣，如下所述制备含有作为靶向肠的延迟释放剂的控释剂的功能性包衣#1的水性悬浮液。

[0398] 包衣溶液#1是使用Eudragit L30-D55(30％固体)制备的，这是一种耐酸性聚(甲基)丙烯酸酯聚合物，作为延迟释放剂，目的是在pH值5.5以上时在肠中释放。Eudragit L30-D55(30％固体)可作为溶液从Evonik商购获得。将包衣溶液通过60目筛网过滤到另一容器中并连续搅拌以避免沉降。将喷涂机泵预运行并启动雾化空气以达到以下目标参数：入口温度55℃±10℃，出口温度33℃±℃，锅速20rpm，泵速15％±5％，和模式空气15％±5％psi，雾化空气15％±5％psi。

[0399] 将实施例1中所示的核心片剂(例如，样品9)装入包衣锅中并加热至38℃。使用喷涂机，用功能性包衣溶液对片剂核心进行包衣，以实现将片剂核心基本上包封在功能性包衣内。使用蠕动泵将包衣分散体输送到喷雾嘴。在包衣过程中使用磁力搅拌器连续混合包衣溶液以防止沉降。缓慢搅拌包衣溶液以避免产生气泡。在片剂床达到所需温度后，用包衣溶液对片剂进行喷涂。进行至少一轮包衣过程，以获得相对于片剂核心重量的三个目标重量增加(1.5％、6％和8％)。

[0400] 使用在溶解试验中通过实施例5中公开的方法用USP 1桨式方法(模拟胃液与聚山梨醇酯PS80在pH 1.2下2小时+模拟肠液在pH 6.8下22小时)测量的经过验证的检测方法，目标包衣效率是“在pH 1.2下在2小时内检测不到药物释放”。

[0401] 使通过该方法获得的功能性包衣片剂在包衣锅中的片剂床中风干，初始干燥时间为15±3分钟，温度为35±2℃。收集十(10)个片剂并在最初一轮包衣后测试片剂的实际重量增加。继续包衣过程以确保实现目标重量增加，接着在35±2℃下以10±5分钟的最终干燥时间进行干燥。例如，对包肠溶衣的延迟释放片剂包衣直至相对于片剂核心重量功能性包衣重量增加为1.5%(n=3)、6%(n=3)和8%(n=3)。

[0402] 结果表明，重量增加1.5%的包衣片剂在2小时后显示出至少60%的(Z)-内昔芬释放。对于两组片剂，重量增加6%和8%的包衣片剂在2小时前未显示释放，并且累积(Z)+(E)-内昔芬释放分别为58.81%和58.56%，且24小时时累积(Z)-内昔芬释放约为30%。

[0403] 实施例3

[0404] 包肠溶衣的延迟释放片剂的制备

[0405] 为了制备使用来自以上实施例1的片剂核心制成的延迟释放片剂的包衣，使用以下表4中指示的组分和比例制备功能性包衣的水性悬浮液。

[0406] 表4.包衣溶液#2

[0407]

包衣组分	功能性	取的重量(g)
聚(甲基)丙烯酸酯聚合物(耐酸)，目的是在pH值5.5以上时在肠中释放(例如Eudragit L30-D55 (30%固体))	延迟释放聚合物	29.77
柠檬酸三乙酯	增塑剂	0.89
滑石	抗粘着剂/抗粘附剂	4.47
注射用纯化水USP	溶剂	33.34

[0408] 作为非限制性实例，通过将水添加到容器中的如表4中所示的量的可商购获得的Eudragit L30 D 55(甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1))中来制备功能性包衣溶液(聚甲基丙烯酸酯聚合物包衣悬浮液)。将柠檬酸三乙酯和滑石添加到容器中并充分混合约60分钟以形成均一溶液。接着将包衣溶液通过60目筛网过滤到另一容器中并连续搅拌以避免沉降。将喷涂机泵预运行并启动雾化空气以达到以下目标参数：入口温度55℃±10℃，出口温度33℃±℃，锅速20rpm，泵速15%±5%，和模式空气15%±5%psi，雾化空气15%±5%psi。

[0409] 将实施例1中获得的核心片剂(例如，表2的样品9、10、11和12)装入包衣锅中并加温至38℃。使用喷涂机，用功能性包衣溶液对片剂核心进行包衣，以实现将片剂核心基本上包封在功能性包衣内。使用蠕动泵将包衣分散体输送到喷雾嘴。在包衣过程中使用磁力搅拌器连续混合包衣溶液以防止沉降。缓慢搅拌包衣溶液以避免产生气泡。在片剂床达到所需温度后，用包衣溶液对片剂进行喷涂。进行至少一轮包衣过程，以获得相对于片剂核心重量的三个目标重量增加(6%、8%和12.5%)。

[0410] 使用在溶解试验中测量的经过验证的检测方法(实施例4)，目标包衣效率是“在pH 1.2下在2小时内检测不到药物释放”。

[0411] 使通过该方法获得的功能性包衣片剂在包衣锅中的片剂床中风干，初始干燥时间

为15±3分钟，温度为35±2℃。收集十(10)个片剂并在最初一轮包衣后测试片剂的实际重量增加。继续包衣过程以确保实现目标重量增加，接着在35±2℃下以10±5分钟的最终干燥时间进行干燥。例如，对样品9片剂包衣直至相对于片剂核心重量功能性包衣重量增加为6％(n＝3)、8％(n＝3)和12.5％(n＝10)。

[0412] 表5.

[0413]

组分		**量/片剂(mg)**							
组分/片剂编号		1a	1b	2a	2b	3	4	5	6
核心片剂	**(Z)-内昔芬(API)(mg)**	1		2		4	8	10	20
	HPMC/羟丙甲纤维素2208 USP，NF－Methocel l K4M (USP，NF) (*SR剂*)	0	0	0	0	0	0	0	20
	HPMC/羟丙甲纤维素2208 USP，NF－Methocel l K15M (USP，NF) (*SR剂*)	20	5	20	10	20	20	0	0
	HPMC/羟丙甲纤维素2208 USP，NF－Methocel l K100M	0	0	0	0	0	0	20	0

[0414]

组分		量/片剂(mg)							
组分/片剂编号		1a	1b	2a	2b	3	4	5	6
	(USP，NF) (*SR剂*)								
	MCC – Pharmacell 101 (USP，NF) (*粘合剂*)	78	93	77	87	75	71	69	59
	硬脂酸镁–(*润滑剂*)	1	1	1	1	1	1	1	1
	总片剂核心重量	100	100	100	100	100	100	100	100
包衣									
	聚甲基丙烯酸酯聚合物 (Eudragit L30-D55，30%固体) (USP，NF) (*延迟释放聚合物*)	4.0	7.8	5.9	7.8	7.81	12	16	20
	柠檬酸三乙酯 (USP，NF) (*增塑剂*)	0.5	0.78	0.6	0.78	0.78	0.91	1.2	1.5
	滑石 (USP，NF) (*抗粘着剂/抗粘附剂*)	0.6	3.9	2.1	3.9	3.91	6	8	10
	水(*稀释剂*)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
包衣片剂总重		105.1	112.48	108.6	112.48	**112.50**	118.91	125.2	131.5

[0415] 表5中所示的示例性包衣片剂1b、2b和3是使用上述方法制备和包衣的。表5的包衣片剂1b、2b和3的包衣片剂重量为约112mg，相对于核心片剂重量而言重量增加为约12.5％。

获得的包衣片剂1b、2b和3为白色至灰白色片剂，没有可见缺陷。包衣片剂的硬度范围为约5Kp至约16Kp。

[0416] 将样品片剂(包衣片剂3)储存在LDPE袋中用于散装包装(双袋硅胶小袋)，接着储存在HDPE深色(UV黑色)瓶中用于运输和稳定性测试。在溶解试验中测试这些含有(Z)-内昔芬的包肠溶衣片剂的药物释放特性(实施例4)。

[0417] 如上所述制备的片剂，例如表5的包衣片剂No.1b、2b和3，其颜色为灰白色至白色，没有可见缺陷。核心片剂重量均一度范围为90-110mg(100±10％)，平均为101.89(n＝50)。厚度范围为3.0至3.5mm(3.25±7.5％)，平均为3.23mm(n＝10)。掺混均一度至少为NMT5％，平均为4.08(n＝6)。脆碎度为NMT 1.0％，且片剂硬度范围为10-16Kp。还制备了硬度范围为5至16Kp的其他核心片剂。

[0418] 包衣片剂重量均一度范围为106.8至118.2mg(112±5％)，平均为114.3mg，并且如在给药后至少2小时不存在药物(Z)-内昔芬峰值所指示的，使用经过验证的测定得知成本效益为“在pH 1.2中在至少两小时内检测不到药物释放”。在酸性pH值中在至少2小时内几乎没有检测到药物释放，这预示着药物在胃酸性环境中受到保护，并且随后(Z)-内昔芬在肠中释放。

[0419] 标准

[0420] 剂量单位的一致性符合USP<905>标准。

[0421] 表5的示例性包衣片剂No.3显示包衣片剂3中的总需氧微生物计数(TAMC)为<10菌落形成单位(CFU)/g，且酵母和霉菌总组合计数(TYMC)为<10CFU/g。每1g中不存在大肠杆菌。制备持续释放片剂(核心)和包肠溶衣的延迟释放片剂形式的持续释放组合物的方法是可扩展的。包衣片剂1-2和4-6可如所公开的那样制备。

[0422] 实施例4

[0423] 未包衣片剂的体外溶解-USP I

[0424] 根据USP程序药物释放总章<711>进行体外溶解测试，以研究使用实施例1中公开的未包衣的和包肠溶衣的(延迟释放)片剂获得的(Z)-内昔芬溶解特性。

[0425] A.磷酸盐缓冲液.根据USP方法1对含有4mg(Z)-内昔芬的测试片剂样品1至17进行体外溶解测试，按照USP方法在37℃、50rpm下在磷酸盐缓冲液相6.8中进行六(6)至二十五(25)小时，以模拟肠液(不含酶或胆汁)，并且在某些实验中在聚山梨醇酯80(PS-80)存在下进行。在不同时间点测量(Z)-内昔芬和(E)-内昔芬到介质中的释放，以确定未包衣片剂中的(Z)-内昔芬是否持续较长时间。

[0426] 将1000mL的0.05M磷酸盐缓冲液pH 6.8添加到溶解物中，同时将浴温维持在37±0.5℃。一旦缓冲介质达到37℃±0.5，制备并添加片剂形式的样品组合物。在不同时间点取样品等分试样(测试介质)以测试未包衣片剂(核心)的溶解和(Z)-内昔芬的释放。向容器中加入等量的调节后的6.8pH缓冲液以维持吸收条件。

[0427] 通过高效液相色谱法(HPLC)与紫外检测器分析从未包衣片剂释放到测试介质中的(Z)-内昔芬和(E)-内昔芬。

[0428] 仪器参数

[0429] 仪器:Vankel VK 7000

[0430] 类型:II型桨

[0431] 温度程序:37℃

[0432] 浴液体积:1000mL

[0433] 桨速:50RPM

[0434] 采样体积:3mL[每次采样后更换相同数量]

[0435] 采样时间点:不同时间点-一般为0、0.5、1、2、2.5、3、4、6、8、9、12、14、22和26小时。并未对所有测试的样品组合物研究了所有时间点。

[0436] 分析设备和参数:使用配备自动采样器和DAD检测器的Agilent1100液相色谱仪的高效液相色谱法。色谱柱:Phenomenex 2.6μm Phenyl Hexyl 100A 150mm X 4.6μm。流速0.75mL/min。检测:UV@243nm。进样体积:20μL。运行时间:10分钟。流动相A:10mM甲酸铵和0.03%甲酸的水溶液。流动相B:10mM甲酸铵的甲醇溶液。稀释剂:甲醇。

[0437] 下面表6公开了测试介质中10%、20%、50%和70%的累积溶解百分数和(Z)-内昔芬从示例性未包衣片剂样品(核心)中释放的近似时间(以小时计)。

[0438] 表6.

[0439]

样品编号 (未包衣片剂)	药物释放/溶解%，磷酸盐缓冲液，pH 6.8，50 RPM 37℃ (n=2) (USP I)			
	10%	20%	50%	70%
1	0.5	2	4	7
3	0.25	0.5	2	5
4	0.25	0.5	2	5
5	0.5	2	4	7
2	3	6	>12	>12
9	1	3	10	19
10	1	3	9	19
11	1.5	3.5	9	15
14	1	3.5	>12	>12
15	3	6	14	25

[0440]

16	4	8	15	20
17	6	12	>25	>25
对照	1.5	3	5	>8
	药物释放/累积溶解%，磷酸盐缓冲液 + 0.5% PS-80，pH 6.8，50 RPM 37°C (n=2) (USP I)			
2	2.5	6	15	24
5	0.5	1	4	7
6	<0.25	0.5	3	6
7	<0.25	0.25	0.5	1
8	0.5	1	3	6
9	2	3	11	16
13	0.25	0.5	3	6
14	1	3	15	23
15	3	6	15	25
16	3.5	7	14	21
17	7	12	24	>24

[0441] 结果代表多个单独的实验。

[0442] *对照:含纯(Z)-内昔芬的由可从美国Capsugel商购获得的DRcap制备的耐肠溶性延迟释放胶囊(“胶囊”、“参考产品”、“含API胶囊”或“DRCap”在本文中可互换使用)。

[0443] 表7显示了在12小时和24小时时未包衣片剂(核心)样品的近似溶解百分比和(Z)-内昔芬释放。

[0444] 表7

[0445]

样品编号 未包衣片剂(核心)	**(Z)-内昔芬释放/累积溶解%**	
	12 小时	24 小时
2	39.17%	89.00% 63.11%
5	94.74%	
6	90.73%	
8	93.76%	
9	51.80%	79.93%
10	~58%	78.31%

[0446]

样品编号 未包衣片剂(核心)	(Z)-内昔芬释放/累积溶解%	
11	~58%	86.33%
13	91.07%	
14	41.66%	77.87%
15	38.10%	73.07%
16	38.80%	74.06%
17	19.73%	49.53%
对照	8 小时时为 60%	

[0447] 表6和表7中显示的结果代表多个单独的实验。

[0448] *对照:含纯(Z)-内昔芬的由可从美国Capsugel商购获得的DRcap制备的耐肠溶性延迟释放胶囊(“胶囊”、“含API胶囊”、“参考产品”或“DRCap”在本文中可互换使用)。下面描述制备胶囊的方法。

[0449] 表6和表7中公开的体外溶解测试结果表明,未包衣片剂以持续方式在4至24小时范围内的较长时间段内将(Z)-内昔芬释放到测试介质(磷酸盐缓冲液pH 6.8±PS-80,50RPM,37℃)中,并且在某些情况下某些样品持续时间超过24小时。因此,本公开的组合物,特别是在实施例1中举例说明的那些组合物,本身用作持续释放片剂,并且也适合用作核心片剂。

[0450] 样品7在测试介质中立即释放其(Z)-内昔芬,起即刻释放(Z)-内昔芬片剂的作用。本领域技术人员将理解,当如本公开所公开的用至少一层包衣基本上包覆组合物样品7时,该样品是一种新型的包肠溶衣的延迟释放片剂,其可用于治疗有需要的受试者。

[0451] 图1显示了与对照(含包封的纯(Z)-内昔芬游离碱的由来自Capsugel,Lonza Company,USA的可商购获得的DRcap制备的耐肠溶性延迟释放胶囊,在本文中互换称为“胶囊”、“DR胶囊”、“含API胶囊”“含API DR胶囊”或“参考产品”)相比,从表6的含有4mg(Z)-内昔芬游离碱的未包衣持续释放片剂(核心)(样品9和16)释放的(Z)-内昔芬的量(累积溶解%)。

[0452] 结果显示,(Z)-内昔芬从本公开的未包衣片剂中的释放比对照(延迟释放含API胶囊)更慢且更持久。对照(胶囊中延迟释放API)在8小时内释放约2.4mg(Z)-内昔芬和约0.5mg(E)-内昔芬,而表6的示例性未包衣持续释放片剂样品9和16分别在约8小时和约16小时释放约2.4mg。在24小时时检测不到(E)-内昔芬。

[0453] B.模拟液.对含有4mg(Z)-内昔芬的未包衣测试片剂进行体外溶解测试,依据USP方法1(750mL模拟胃液(SGF)酸相两小时,添加250mL不含酶的模拟肠液(缓冲相)将pH值从1.2转换为pH 6.8,并将研究再延长八(8)至二十二(22)小时。在不同时间点测量(Z)-内昔芬和(E)-内昔芬到介质中的释放,以确定未包衣片剂中的(Z)-内昔芬是否持续较长时间。

[0454] 通过高效液相色谱法(HPLC)与紫外检测器分析从未包衣片剂释放到测试介质中的(Z)-内昔芬和(E)-内昔芬。

[0455] 分析设备和参数:使用配备自动采样器和DAD检测器的Agilent1100液相色谱仪的高效液相色谱法。色谱柱:Phenomenex 2.6μm Phenyl Hexyl 100A 150mm X 4.6μm。流速:

0,75mL/min。检测:UV@243nm。进样体积:20μL。运行时间:10分钟。流动相A:10mM甲酸铵和0.03%甲酸的水溶液。流动相B:10mM甲酸铵的甲醇溶液。稀释剂:甲醇。

[0456] 下面表8公开了测试介质中10%、20%、50%和70%的累积溶解百分数和(Z)-内昔芬从示例性未包衣片剂样品(核心)中释放的近似时间(以小时计)。

[0457] 表8.

[0458]

样品	(Z)-内昔芬溶解%，模拟液(1.2 pH 下 2 小时 +pH 6.8 下 22 小时) 50 RPM @ 37°C (USP I) (小时)			
	10%	20%	50%	70%
14	4	22	>25*	>25*
15	8	24	>24*	>24*
	(Z+E)-内昔芬溶解%，模拟液(1.2 pH 下 2 小时 +pH 6.8 下 22 小时) 50 RPM @ 37°C (USP I)			
	10%	20%	50%	70%
14	1.5	5	>25*	>25*
15	2	6	>24*	>24*

[0459] *结果是外推的。

[0460] 实施例5

[0461] 包衣片剂的体外溶解测试

[0462] 对目标重量增加为1.5%、6%和8%的用功能性肠溶衣包覆的含有4mg(Z)-内昔芬的测试片剂进行体外溶解测试,依据USP方法1(750mL模拟胃液(SGF)酸相两小时,添加250mL不含酶的模拟肠液(缓冲相)将pH值从1.2转换为6.8,并将研究再延长八(8)至二十二(22)小时。在不同时间点测量(Z)-内昔芬和(E)-内昔芬到介质中的释放,以确定包肠溶衣的片剂中的(Z)-内昔芬是否(1)延迟释放,(2)持续较长时间段,或(3)两者皆有。

[0463] 通过高效液相色谱法(HPLC)与紫外检测器分析从未包衣片剂释放到测试介质中的(Z)-内昔芬和(E)-内昔芬。

[0464] 分析设备和参数:使用配备自动采样器和DAD检测器的Agilent1100液相色谱仪的高效液相色谱法。色谱柱:Phenomenex 2.6μm Phenyl Hexyl 100A 150mm X 4.6μm。流速:0,75mL/min。检测:UV@243nm。进样体积:20μL。运行时间:10分钟。流动相A:10mM甲酸铵和0.03%甲酸的水溶液。流动相B:10mM甲酸铵的甲醇溶液。稀释剂:甲醇。

[0465] 表9中显示的示例性结果公开了来自示例性未包衣延迟释放片剂样品(核心)在测试介质中的近似累积溶解百分比。

[0466] 表9.示例性的包肠溶衣的片剂的药物释放特性

[0467]

样品编号(包衣片剂)	(Z)-内昔芬释放/累积溶解%，SIF¶– USP I，50 RPM 37℃						
	pH 1.2			pH 6.8			
时间(h)	1	2		3		12	24
9＋1.5%包衣(包衣溶液 1)	20%	25%		30%		52%	60%
9＋6%包衣	ND£	ND		8%		54%	68%
9＋8%包衣	ND	ND		8%		55%	72%
11 硬度 120N＋8%包衣	ND	ND		20%		65%	72.44%
12 硬度 80N＋8%包衣	NT♯	ND		8%		42%	94.54%
	pH 1.2			pH 6.8			
时间(h)	2	2.5	3	6	9	12	24
对照 DR-胶囊中(Z)-EDX	15%	33%	40%	66%	74%	76%	77%
对照(Z+E)释放	29%	46%	54%	82%	92%	96%	99.99%

[0468] ¶SIF＝模拟胃液加PS-80 pH 1.2(2小时)+不含酶或胆盐的模拟肠液pH 6.8(22小时)

[0469] £ND＝未检测；

[0470] ♯NT＝未测试

[0471] 表9中所示的结果表明，本公开的包肠溶衣的延迟释放片剂形式的持续释放组合物保护(Z)-内昔芬免受胃延迟释放中将存在的酸性环境的影响，并且能够以持续方式在延长的时间段内例如至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少7小时、至少8小时、至少9小时、至少10小时、至少12小时、至少18小时和至少24小时内将(Z)-内昔芬靶向释放到哺乳动物的肠中。本公开的包肠溶衣的延迟释放片剂还能够在24小时后释放至少20％、至少30％和至少40％的活性药物。结果显示本公开的包肠溶衣的延迟释放片剂具有(Z)-内昔芬的持续释放。

[0472] 此外，在持续释放片剂如实施例1中公开的那些片剂上的包衣，在释放到SIF测试介质中时，在减少(Z)-内昔芬向(E)-内昔芬的转化方面具有惊人的优势，因为在用于测量内昔芬异形体的验证测定中检测到的(E)-内昔芬非常少(<3％)。本领域普通技术人员不会预测到，本发明的持续释放组合物的配制物将减少SIF测试介质中(Z)-内昔芬向(E)-内昔芬的转化。

[0473] 将来自在核心片剂上具有功能性包衣的喷涂包衣的样品9片剂的(Z)-内昔芬在模拟肠液(n＝2)中的溶解与未包衣片剂进行比较，结果显示在图2中。用含有8％延迟试剂聚合物的包衣溶液进行功能性包衣，导致相对于核心片剂重量增加了约12％。结果表明，当如

实施例3中所述用至少一层功能性包衣对持续释放片剂(核心)进行包肠溶衣时，不仅无法通过验证测定检测到(Z)-内昔芬(这表明直到2小时后才发生药物释放)，而且(Z)-内昔芬的释放速率缓慢且持续时间范围为2小时至约24小时。此外，包衣片剂中至少20％至至少40％的活性(Z)-内昔芬可在24小时后释放(图2和表9)。在模拟液(pH 1.2的模拟胃液2小时+pH 6.8的模拟肠液22小时)中对具有低硬度(样品12)和高硬度(样品11)的示例性包衣片剂进行比较，结果显示在图3中。

[0474] 图4显示了与对照即含有纯(Z)-内昔芬游离碱的含API胶囊相比，从含有4mg(Z)-内昔芬游离碱的包肠溶衣的延迟释放片剂形式的持续释放组合物中释放的(Z)-内昔芬的量(mg)。结果表明，不同硬度的片剂可用于制备显示(Z)-内昔芬持续释放的包肠溶衣的延迟释放片剂，例如，用具有表4的包衣溶液No.2的功能性包衣包覆的核心片剂9和12。结果显示，与从对照含API胶囊中释放的(Z)-内昔芬相比，(Z)-内昔芬从本公开的包肠溶衣的延迟释放片剂中的释放更慢且更持久。含API胶囊在8小时内释放约2.4mg(Z)-内昔芬，而包肠溶衣的延迟释放片剂分别在约12小时和约240小时释放约2.4mg。

[0475] 因此，本公开的包肠溶衣的延迟释放片剂以持续方式在延长的时间段内例如在至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少7小时、至少8小时、至少9小时、至少10小时、至少12小时、至少18小时和至少24小时内将(Z)-内昔芬释放到模拟将在哺乳动物的胃和肠中出现的环境的测试介质中。

[0476] 表10.

[0477]

	平均累计释放%			
时间(小时)	pH	E-内昔芬	Z-内昔芬	(E + Z)-内昔芬
0	1.2	0.00	0.00	0.00
2	1.2	0.00	0.00	0.00
3	6.8	0.00	17.16 ± 2.45	17.16 ± 2.45
5	6.8	0.00	32.19 ± 3.43	32.19 ± 3.43
8	6.8	0.00	46.67 ± 3.88	46.67 ± 3.88
11	6.8	1.29 ± 1.18	61.77 ± 1.59	63.06 ± 1.23
14	6.8	2.73 ± 0.39	72.18 ± 1.82	74.91 ± 2.02
24	6.8	4.68 ± 0.62	99.65 ± 3.09	104.33 ± 3.39

[0478] 图5和表10显示包肠溶衣的延迟释放片剂形式的示例性持续释放组合物保护(Z)-内昔芬不在胃和肠中转化为其非活性形式，即(E)-内昔芬，使得大部分释放的内昔芬以活性形式(Z)-内昔芬释放，如使用USP II方法(SIF介质:1.2pH 2小时和pH 6.8pH 22小时)测量的。

[0479] 实施例6

[0480] 包肠溶衣的延迟释放片剂的体外溶解

[0481] 使用USP装置II(桨)在桨速50RPM 37±0.5℃下对本公开的一系列包肠溶衣的延迟释放测试片剂进行体外溶解测试。对于每个测试，将1000mL培养基(0.05M磷酸盐缓冲液，pH 6.8)添加到溶解浴中并维持在37±0.5℃。一旦介质达到37±0.5℃，就将测试片剂添加到介质中。在不同时间点对样品进行等分以测量片剂溶解并测定介质中释放的内昔芬(Z)

和(E)异形体的水平。将等量的调节后的pH6.8缓冲液回添到容器中以维持吸收条件。

[0482] 仪器参数

[0483] 仪器:Vankel VK 7000

[0484] 桨型:II型

[0485] 温度程序:37℃

[0486] 浴液体积:1000mL

[0487] 桨速:50、75、100RPM

[0488] 采样体积:3mL(每次采样后更换相同量)

[0489] 采样时间点:一般为0.5小时、1小时、2小时、2.5小时、3小时、6小时、9小时、12小时、22小时、24小时

[0490] 通过高效液相色谱法(HPLC)与紫外检测器分析从包肠溶衣的延迟释放片剂释放到介质中的药物(Z)-内昔芬和(E)-内昔芬。

[0491] 分析设备和参数:使用配备自动采样器和DAD检测器的Agilent1100液相色谱仪的高效液相色谱法。色谱柱:Phenomenex 2.6μm Phenyl Hexyl 100A 150mm X 4.6μm。流速:0,75mL/min。检测:UV@243nm。进样体积:20μL。运行时间:10分钟。流动相A:10mM甲酸铵和0.03%甲酸的水溶液。流动相B:10mM甲酸铵的甲醇溶液。稀释剂:甲醇。

[0492] 包肠溶衣的延迟释放片剂形式的示例性持续释放组合物(使用表4的包衣溶液制备以功能性包覆核心片剂(样品9))的溶解曲线显示在图6中。

[0493] 结果显示使用USP II(桨式)方法(75RPM,SIF介质1.2pH(2小时),6.8pH(22小时)),硬度为13Kp的包肠溶衣的延迟释放片剂形式的含有4mg(Z)-内昔芬游离碱的示例性持续释放组合物释放(Z)-内昔芬,如图6中所示。包肠溶衣的延迟释放片剂显示出更持续的(Z)-内昔芬释放,即使与对照(延迟释放胶囊中的4mg纯(Z)-内昔芬游离碱的延迟释放配制物(DR-Cap或含API胶囊))相比亦是如此。

[0494] (Z)-内昔芬在3小时、8小时和14小时从包衣片剂的溶解百分比为15.5±3.92、47.17±2.6和70.45±10.72。观察到(E)-内昔芬的量小于1%,这表明从片剂中释放的基本上所有的内昔芬都以(Z)-内昔芬形式存在。

[0495] 来自另一个示例性包肠溶衣的延迟释放片剂的结果显示,在3小时、8小时、14小时和26小时从包衣片剂释放的(Z)-内昔芬百分数分别为15.50±3.92%、47.17±7.26%和48%,相比之下在同一时间从DR胶囊释放的(Z)-内昔芬分别约为40%、72%和7.45±10.72%94.37+11.14。(E)-内昔芬在时间点0至11小时内在测试介质中无法检测到,并且直到26小时仍然低于3%。

[0496] 实施例7

[0497] 强降解测试和稳定性

[0498] 通过将25mg样品放入单独的琥珀闪烁小瓶中使(Z)-内昔芬(参考产品)和本公开的含有(Z)-内昔芬游离碱的包肠溶衣的延迟释放片剂和安慰剂经受酸、碱、热和氧化强降解条件,并且如下所述制备和测试酸、碱、热和氧化应激。

[0499] 表11

[0500]

类型	条件	受应激样品制备
酸	0.5N HCl 27 小时	向每个小瓶中添加 3 mL 的 O.5N HCl，并使反应在室温下进行 27 小时。接下来，将 3 mL 的 0.5N NaOH 添加到小瓶中以中和溶液。将溶液用甲醇稀释，并通过 HPLC-UV 测量稀释溶液中的(Z)-内昔芬
碱	0.5N NaOH 27 小时	向每个小瓶中添加 3 mL 的 O.5N NaOH，并使反应在室温下进行 27 小时。接下来，将 3 mL 的 0.5N HCl 添加到小瓶中以中和溶液。将溶液用甲醇稀释，并通过 HPLC-UV 测量稀释溶液中的(Z)-内昔芬
热	105°C 51 小时	将小瓶在烘箱中在 105°C下加热 51 小时。51 小时后，将小瓶从烘箱中取出并冷却至室温。使用甲醇将样品转移到容量瓶中，进一步稀释样品并充分混合。通过 HPLC-UV 测量稀释溶液中的(Z)-内昔芬
氧化	50% H_2O_2 51 小时	向小瓶中添加 3 mL 的 50% H_2O_2，并使反应在室温下进行 51 小时。接下来，将 3 mL 蒸馏水添加到小瓶中的溶液中。用甲醇稀释该溶液并充分混合。(Z)-内昔芬。

[0501] 表12.色谱保留时间

[0502]

样品	保留时间	拖尾因子	分解
(Z)-内昔芬API	15.117	1.88	1.04
片剂	15.946	0.89	3.61
安慰剂	无峰	无峰	无峰

[0503] 表13.结果-强降解和稳定性

[0504]

类型	条件	(Z)-内昔芬API降解%	安慰剂降解%	片剂降解%
酸	0.5N HCl 27小时	无降解	无降解	13.98%
碱	0.5N NaOH 27小时	0.12%	无降解	64.35%
热	105℃ 51小时	无降解	NA	NA*
氧化	50% H2O2 51小时	74.04%	NA	NA*

[0505] *NA＝不可用

[0506] 结果表明,在以上表12中使用的强降解条件中,除氧化条件外,并不能使片剂中的(Z)-内昔芬API充分降解。暴露于50％H_2O_2 51小时导致(Z)-内昔芬API显著降解。

[0507] 稳定性.持续释放组合物(例如,为包肠溶衣的延迟释放片剂的形式)、安慰剂和API在40℃±2℃/75％±5％RH和25±2℃/60％±5％RH下稳定至少3个月。在0、1、2、3、6个月的时间点测定40℃±2℃/75％±5％RH下包肠溶衣的延迟释放片剂、安慰剂和API的稳定性,并且在0、1、3、6、9、12、18和24个月的时间点测定环境温度(25±2℃/60％±5％RH)下的稳定性。释放测试将被视为时间点0,并将在其余时间点进行。将在其余时间点进行微生物计数测试(MET)。

[0508] 实施例8

[0509] 健康女性志愿者中的(Z)-内昔芬的I期、随机、双盲、安慰剂对照、

[0510] 安全性和药代动力学研究

[0511] 该研究的主要目的是确定并比较健康女性志愿者中的单次口服剂量的先前研究的口服(Z)-内昔芬胶囊与包肠溶衣的延迟释放(Z)-内昔芬片剂(“片剂”)形式的持续释放组合物的药代动力学。根据A部分(单次施用剂量,SAD)的结果,开始在A组(胶囊)和B组(片剂)或单独的B组中进行多剂量施用(MAD)。该研究的次要目的是评估每个口服组的安全性和耐受性,并使用问卷调查评估和比较与(Z)-内昔芬(胶囊)或包肠溶衣的延迟释放(Z)-内昔芬相关的副作用。

[0512] 将筛选时年龄≥18岁且≤65岁(含)的总共24名健康女性受试者随机分配并以双盲方式分为两组(每组n＝12),每天口服施用一次研究药物。第1组受试者接受4mg(Z)-内昔芬胶囊(n＝9)或安慰剂胶囊(n＝3),而第2组受试者接受4mg(Z)-内昔芬片剂(n＝9)或安慰剂片剂(n＝3)。两组均在研究的SAD阶段给药。审查两组的安全性和PK结果,以确定第1组和第2组是否都将在研究的MAD阶段给药,或者是否仅第2组(片剂)将在MAD阶段给药。如果SAD PK结果显示胶囊和片剂等效,则只有片剂组2将在MAD阶段给药。然后受试者在MAD中接受14次日剂量。不要求受试者随餐服用药物。

[0513] 在开始给药前28天内筛选健康女性。

[0514] 受试者在第1天入住临床设施,持续达3天。在第1天施用第一剂研究药物(活性物或安慰剂)。在完成所有安全性评估和PK分析用采样后,受试者在第2天从临床设施离开。第

2天至第25天为无研究药物或暂停每日给药。在一组或两组开始MAD方案之前，对安全性总结和给药后第6天的PK数据进行分析(盲法)和审查。

[0515] 每位参与者在研究的第4、6和15天返回临床设施进行PK抽血和安全性评估。

[0516] MAD方案从第26天开始。根据安全性和PK审查的结果，从第26天开始，将在研究的MAD部分中对第1组或者第1组和第2组给药。基于安全性和PK审查，从第26天开始，在研究的该部分中对第1组和第2组给药。研究的MAD部分的受试者开始连续14天(第26至39天)每天口服施用研究药物。为受试者提供研究药物，并指示他们每天早上空腹自我给药。

[0517] 在第26天和第32天施用剂量之前，受试者前往临床设施进行PK抽血和安全性评估。

[0518] 第39天是研究药物施用的最后一天。在第39天，每名受试者返回临床设施，然后施用剂量，并被限制在设施内直到第40天，以便收集血液用于PK和安全性评估。受试者在第40天离开，并在研究第42、44和46天返回，以便收集血液用于PK和安全性评估。

[0519] 向每位参与者提供一份研究日记，以记录研究药物施用(日期和时间)和不良事件。

[0520] 评估受试者的病史，包括评估研究中的任何不良事件和伴随药物的使用。

[0521] 研究评估包括获取受试者的病史，包括评估研究中的任何不良事件和伴随药物的使用；身高和体重；身体检查；周期性生命体征(体温、心率、呼吸频率、血压)；周期性12导联ECG。实验室测试包括血液学、凝血、尿液分析、血清化学、病毒学、违禁药物筛查、酒精呼气测试和妊娠测试。

[0522] 评估治疗安全性的具体评估包括以下：不良事件的频率和类型、临床实验室检测、12导联ECG和生命体征。使用改良的FACT-ES®评分问卷来评估症状学。

[0523] 药代动力学：

[0524] SAD：第1-2天(禁闭期间)：如下抽血以进行PK分析：第1天给药前，以及研究药物施用后(给药后)0.5、1、2、3、4、6、8、10、12和24小时(第2天)。

[0525] 在第4、6、15和22天的日施用暂停期间收集安全性和PK样品。

[0526] MAD：第26天给药前和第32天给药前：收集安全性和PK样品。第39-40天禁闭期期间：如下抽血以进行PK分析：第39天给药前，以及研究药物施用后(给药后)0.5、1、2、3、4、6、8、10、12和24小时(第40天)。在第41天(第39天给药后48小时)、第42天(第39天给药后72小时)、第44天(第39天给药后120小时)和第46天(第39天给药后168小时)收集血液样品用于PK分析。使用Phoenix WinNonlin 8.1测定药代动力学参数。PK参数计算中使用的所有时间均为最近一次治疗施用后的实际经过时间，给药前数据除外，给予其的标称时间为0.00小时。

[0527] 一名参与者在研究的SAD部分结束时因非药物相关原因退出研究并完成研究结束访视。该参与者被另一名仅完成MAD阶段研究的参与者取代。

[0528] 结果：如上文所述进行研究，结果提供如下。

[0529] 药代动力学.图15中显示了在研究的单次施用剂量(SAD)方案或阶段中每种配制物的单剂量后随时间的平均血浆(Z)-内昔芬浓度。结果表明，(Z)-内昔芬从4mg片剂(硬度13Kp)中释放出来，并在受试者的血液中主要以(Z)-内昔芬的形式出现，如通过经过验证的HPLC-MS方法所检测的，在24小时至72小时之间达到峰值，并且在120小时，即给药后5天时

仍然存在，其水平与给药后约8小时的水平相当(图15)。(Z)-内昔芬在270小时(大约5个(Z)-内昔芬半衰期)和测量时间段结束时的336小时时可检测到(图15)。对受试者的生物样品、从受试者血液中分离的血清和血浆进行了(Z)-内昔芬和(E)-内昔芬的测试。在研究的所有时间都检测不到(E)-内昔芬水平(数据未显示)。平均血清(Z)-内昔芬浓度始终为时间点匹配的平均血浆浓度的约1.1倍。

[0530] 在连续14天每天一次(Z)-内昔芬给药后(即，在研究第39天的最后一次给药后)，随时间的平均血浆和平均血清(Z)-内昔芬浓度显示在图16A和图16B中。血浆(Z)-内昔芬水平在第26天(给药后600小时)到多次施用剂量(MAD)阶段开始时低于检测水平(图16A)。对受试者的生物样品、从受试者血液中分离的血清和血浆进行了(Z)-内昔芬和(E)-内昔芬的测试。在研究的所有时间都检测不到(E)-内昔芬水平(数据未显示)。因此，结果显示受试者在施用单次口服片剂剂量后约3小时开始暴露于(Z)-内昔芬，持续时间延长至超过270小时，在给药后约72小时达到峰值。从胶囊中释放的(Z)-内昔芬出现在血液中(如在血清和血浆中所测试)，在6至12小时内达到峰值，其水平高于来自片剂的(Z)-内昔芬，胶囊可能更快地溶解。平均血清(Z)-内昔芬浓度始终为时间点匹配的平均血浆浓度的约1.2倍。在研究第32、39和40天测定个体血浆和血清谷浓度(前一次给药后约24小时)，并且片剂和胶囊的平均血浆谷浓度显示在图17的线性浓度刻度上，表明片剂配制物在给药间隔内在稳态下的平均血浆浓度波动(22.6%)小于胶囊(40.7%)。

[0531] 表14.4mg片剂(13Kp硬度)和4mg胶囊中(Z)-内昔芬的持续释放和摄取-单次施用剂量(n＝9)-均数±SD

[0532]

	片剂(13 Kp 硬度)		胶囊§	
时间(小时)	血清(ng/mL)	血浆(ng/mL)	血清(ng/mL)	血浆(ng/mL)
给药前	ND‡	ND	ND	ND
0.5	ND	ND	ND	ND
1	ND	ND	0.32 ± 0.21	0.29 ± 0.2
2	ND	ND	1.74 ± 1.29	1.58 ± 1.19
3	0.08 ± 0.17	0.07 ± 0.15	3.39 ± 2.32	3.18 ± 2.27
4	0.31 ± 0.34	0.28 ± 0.3	4.81 ± 2.83	4.41 ± 2.63
6	1.16 ± 0.78	1.02 ± 0.69	5.69 ± 2.8	5.17 ± 2.63
8	1.4 ± 1	1.26 ± 0.91	5.89 ± 2.87	5.37 ± 2.68
10	1.54 ± 1	1.38 ± 0.93	6.22 ± 3.14	5.53 ± 2.81
12	1.63 ± 0.84	1.39 ± 0.72	5.5 ± 3.23	4.93 ± 2.98
24	2.63 ± 0.69	2.4 ± 0.64	4.77 ± 2.51	4.41 ± 2.58
72	2.71 ± 1.11	2.47 ± 1.04	2.79 ± 1.68	2.5 ± 1.46
120	1.46 ± 0.55	1.31 ± 0.55	1.44 ± 1.03	1.32 ± 0.97

[0533]

	片剂(13 Kp 硬度)		胶囊§	
时间(小时)	血清(ng/mL)	血浆(ng/mL)	血清(ng/mL)	血浆(ng/mL)
336	0.07 ± 0.09	0.05 ± 0.09	0.099 ± 0.17	0.09 ± 0.16

[0534] ǂND＝低于定量下限(LOQ＝0.1ng/mL)

[0535] §胶囊.≥90％的(Z)-内昔芬游离碱按照WO2019051416A1(Methods for making and using endoxifen)中公开的方法制备。

[0536] 简而言之,将(Z)-内昔芬游离碱作为干燥的白色至灰白色粉末配制成稳定的自由流动的粉末,并以含API胶囊口服固体剂型的形式整齐地填充到胶囊中。使用Xcellodose技术(Capsugel)将为至少90％(Z)-内昔芬的4mg内昔芬整齐地填充在VCaps®Plus肠溶胶囊中。AIC的大小为0,颜色为瑞典橙色。VCaps®Plus肠溶胶囊(Capsugel)由无麸质、非动物自胶凝产品羟丙甲纤维素(纤维素的甲基和羟丙基混合醚)制成,水分含量低,适用于对水分敏感的成分,如(Z)-内昔芬。通过Cole等人的方法(Cole等人,Int.Journal of Pharmaceutics卷23183-95,2002),为胶囊包上设计用于实现肠靶向(GI和结肠上段)的肠溶衣。将Eudragit FS D30用作用于结肠靶向释放的肠溶衣,并且将Eudragit L30 D55用作用于上消化道靶向释放的肠溶衣。

[0537] 对具有5Kp片剂硬度的包肠溶衣的延迟释放片剂形式的持续释放片进行单独研究的结果显示出相似的缓慢且延长的(Z)-内昔芬释放特性以及平均血清中浓度,如使用经过验证的HPLC-UV方法在血清和血浆中测量的(数据未显示)。

[0538] 表15(Z)-内昔芬药代动力学参数总结ǂ-单次施用剂量(n＝9)均数±SD

[0539]

	片剂(4 mg)		胶囊(4 mg)	
	血清	血浆	血清	血浆
C_{max} (ng/mL)	3.09 ± 1.03	2.82 ± 0.97	6.79 ± 3.36	6.22 ± 3.18
T_{max} (h)	50.13 ± 28.43	50.13 ± 28.43	7.33 ± 2.83	6.45 ±2.79
AUC_{last} (h*ng/mL)	367 ± 196	312 ± 173	494 ± 359	453 ± 338
$AUC_{0\text{-}168h}$ (h*ng/mL)	403 ± 114	362 ± 135	458 ± 259	417 ± 244

[0540] ǂ使用Phoenix WinNonlin 8.1测定的药代动力学参数。A1

[0541] 本研究和体外药物释放测试研究的结果表明,与摄入胶囊的受试者相比,摄入片剂的受试者的血液吸收速度更慢且更持久。与胶囊配制物相比,片剂配制物的系统性暴露降低,血浆C_{max}和$AUC_{0\text{-}last}$的几何平均比(置信区间)分别为0.50(0.33-0.74)和0.77(0.47-1.25)。

[0542] 本研究的结果与在12名年龄≥18岁且≤65岁的健康女性志愿者中进行的类似研

究中观察到的结果相似,其中12名受试者中有9名接受了单剂量的具有5Kp片剂硬度的活性4mg包肠溶衣的延迟释放片剂,3名受试者接受了安慰剂(数据未显示)。

[0543] 通过经过验证的HPLC-MS方法使用受试者的血浆和血清测量第1组(胶囊,参考产品)和第2组(片剂)受试者血流中(Z)-内昔芬的出现并测定药代动力学参数,每组从如上所述,在研究的MAD阶段从第26天开始施用14次的每日一次剂量的活性治疗剂或安慰剂。结果提供如下。

[0544] 表16.片剂和胶囊的多次施用剂量(14次日剂量)的药代动力学参数总结(n=9)-均数±SD

[0545]

	片剂		胶囊	
	血清	血浆	血清	血浆
C_{min} (ng/mL)	11.54 ± 2.7	9.83 ± 2.73	23.04 ± 7.88	19.62 ± 6.96
C_{max} (ng/mL)	14.41 ± 3.17	12.24 ± 2.76	33.52 ± 11.89	28.96 ± 11.79
T_{max} (h)	5.13 ± 3.47	7.02 ± 7.12	5.34 ± 2.66	6.45 ± 2.97
$C_{平均}$(ng/mL)	13.09 ± 3.19	11.10 ± 2.87	27.19 ± 10.61	23.29 ± 9.75
AUC_{tau} (h*ng/mL)	314 ± 77	266 ± 69	653 ± 255	559 ± 234
AUC_{last} (h*ng/mL)	1383 ± 442	1181 ± 406	2397 ± 1146	2043 ± 1016
Kel (hr^{-1})	0.013 ± 0.002	0.014 ± 0.002	0.013 ± 0.003	0.013 ± 0.003
$t_{1/2}$ (h)	55.03 ± 11.68	52.26 ± 11.85	54.10 ± 11.32	53.81 ± 10.48
CL/F (L/h)	13.30 ± 2.71	15.75 ± 3.33	7 ± 2.92	8.27 ± 3.55
V_z/F (L)	1068 ± 406	1205 ± 506	529 ± 181	621 ± 217
波动(%)	22.8 ± 8.8	22.6 ±11.2	39.6 ± 8.9	40.7 ± 11.9
AI_AUC	3.94 ±0.71	3.68 ± 0.85	5.69 ± 1.83	5.3 ± 1.65
AI_C_{max}	4.93 ± 1.3	4.58 ± 1.16	6.01 ± 2.49	5.77 ± 2.49

[0546] 研究的MAD阶段的药代动力学结果(均数±SD)显示在表16中。

[0547] 图16A和图16B以线性和半对数刻度显示了MAD阶段各组的平均血浆(Z)-内昔芬浓度。达到血浆和血清(Z)-内昔芬稳态水平的时间约为14天。MAD阶段的结果表明,多剂量施用(14次,每天每一次4mg剂量)可维持受试者血液中约13ng/mL(Z)-内昔芬(>30nM)(图16A和图16B)。

[0548] 使用最小二乘线性回归分析计算来自片剂和胶囊的血浆和血清中药物的相对生物利用度。使用血浆进行的生物利用度研究的结果显示在下面表17中。与片剂配制物相比,片剂配制物的系统性暴露降低,血浆C_{max}和AUC_{tau}的几何平均比(置信区间)分别为0.44(0.35;0.56)和0.50(0.30;0.65)。

[0549] 表17.片剂(测试产品)和胶囊(参考产品)的相对生物利用度比较

[0550]

参数(单位)	LS 均数ǂ片剂(测试产品)	LS 均数胶囊(参考产品)	比率(片剂/胶囊)
单剂量(血浆)			
C_{max} (ng/mL)	2.68	5.4	0.5
AUC_{last} (h*ng/mL)	279	365	0.77
多剂量-血浆(14 次日剂量)			
C_{max} (ng/mL)	12	27.3	0.44
AUC_{last} (h*ng/mL)	1135	1848	0.61
AUC_{tau} (h*ng/mL)	260	520	0.5

[0551] ǂLS均数＝最小二乘均数。

[0552] 总体而言,该研究的PK结果表明,片剂配制物中(Z)-内昔芬的释放出乎意料地延长,即持续地释放,片剂达到最大血浆浓度的中位时间(SAD＝73.12小时;MAD＝4小时)显著大于胶囊配制物(SAD＝6小时;MAD＝4小时),并且在单剂量和多剂量施用后显著降低了系统性暴露。片剂在每日一次(Z)-内昔芬给药后约14天达到近似稳态水平,与胶囊施用相比,片剂配制物在给药间间隔内显示出较小的浓度波动,如表16中所示。血浆(Z)-内昔芬浓度与血清浓度高度相关,单剂量和多剂量施用下的平均血清浓度通常为时间点匹配的平均血浆浓度的1.1至1.2倍。与在血浆和血清(Z)-内昔芬浓度之间观察到的差异一致,单次和多次给药下的血清暴露PK参数(例如,C_{max}和AUC)为对应参数值的1.1至1.2倍。

[0553] 安全性.在接受片剂的受试者中,没有出现意外或严重的不良事件,没有出现临床显著的不良安全信号,也没有出现临床显著的不良事件。以胶囊或片剂形式施用的(Z)-内昔芬之间,以及(Z)-内昔芬和安慰剂之间的安全性没有明显差异。没有受试者因皮疹和刺激或其他不良反应或副作用而退出研究或被从研究中逐出。

[0554] 耐受性.在整个研究过程中,每名受试者对该片剂的耐受性都很好,一些受试者在研究的MAD阶段期间在他们的每日报告中报告说,他们出现了轻微的血管舒缩症状(潮热、盗汗、冷汗、“觉得热”的感觉等)以及头痛和恶心。

[0555] 在该研究的单剂量施用阶段,18名受试者中有2名(11%)在服用(Z)-内昔芬后(2名受试者在服用胶囊后)报告潮热,没有受试者在服用(Z)-内昔芬片剂后报告潮热。一名服用安慰剂的受试者报告了潮热。在该研究的多剂量研究施用阶段,18名受试者中有4名(22%)在服用(Z)-内昔芬后(1名受试者在服用片剂后,3名受试者在服用胶囊后)报告潮热,6名受试者中有2名(33%)在服用安慰剂后报告潮热。在这项研究期间服用片剂和胶囊的受试者的潮热强度是轻微的。服用片剂或胶囊的受试者没有出现中等或高强度的潮热。

[0556] 在研究的多剂量施用阶段,19名受试者中有2名(11%)在服用(Z)-内昔芬后(2名受试者在服用胶囊后)报告盗汗,没有受试者在服用(Z)-内昔芬片剂或安慰剂后报告盗汗。因此,结果表明,这些受试者的血管舒缩症状的强度和频率低于摄入他莫昔芬后经历轻微、中等和高强度的血管舒缩症状的受试者的报告百分比(78%)(Mortimer等人)。服用他莫昔芬的受试者所报告的经历的中等至高强度的血管舒缩症状如潮热,是惊人的且令人惊讶

的。本领域技术人员无法预测持续释放片剂的这种定性效应。

[0557] 不希望受任何作用机制或任何其他理论的束缚，本公开显示本公开的持续释放片剂是包含(Z)-内昔芬或其多晶型物或盐的组合物的开发中的重大改进，改进在于减轻施用此类持续释放片剂的受试者的血管舒缩症状和耐受性。

[0558] 实施例9

[0559] 双相障碍受试者中持续释放(Z)-内昔芬游离碱的I期、随机、双盲、活性对照、安全性和药代动力学研究

[0560] 一项随机双盲对照研究将在患有心境障碍的身体健康的受试者中进行，并将在指定时间内给予不同水平的(Z)-内昔芬，并评估其心境有效性。该研究的主要目的是确定和比较至少两种固定口服剂量的包肠溶衣的延迟释放片剂形式的持续释放口服(Z)-内昔芬游离碱组合物(“片剂”)和延长释放双丙戊酸(Depakote)(1000mg)(“对照”)的药代动力学，并且评估包肠溶衣的延迟释放(Z)-内昔芬在双相障碍、BPD I、当前有躁狂或混合发作的患者、诊断为BPD I的患者中的功效和安全性。

[0561] 将选择根据DSM-IV-TR展现急性躁狂或混合发作(伴有或不伴有精神病特征)的18至65岁(包括两者)的身体健康的男性和女性受试者进行研究。对于BPD I，最后一次摄入药物将在随机分组之前的2-7天内，这取决于个别药物的血浆半衰期。除服用苯二氮䓬(仅劳拉西泮/地西泮)外，所有治精神病药物应在随机分组前至少2天停用。将采取适当避孕措施的有生育潜力的男性患者和有生育潜力的女性患者纳入研究。将选择在筛选时和随机分组(基线)时杨氏躁狂评级量表(Young Mania Rating Scale;YMRS)总评分为20分且临床总体印象-疾病严重程度(CGI-S)量表评分为4分的患者。

[0562] 在随机进入3周的双盲治疗阶段之前，受试者将在签署书面知情同意书后进行筛选，并进行1周的清除期。进入研究的患者将以随机化和双盲方式接受随机分配2:1(内昔芬:双丙戊酸)，持续21天。内昔芬将作为两种固定剂量的包肠溶衣的持续释放片剂(2mg/天和4mg/天)和1,000mg双丙戊酸钠持续释放片剂口服给予，用于治疗BPD I。

[0563] 研究评估包括获取受试者的病史，包括评估研究中的任何不良事件和伴随药物的使用;身高和体重;身体检查;周期性生命体征(体温、心率、呼吸频率、血压);周期性12导联ECG。实验室测试包括血液学、凝血、尿液分析、血清化学和生物标志物分析(例如，CYP2D6、BRCA1/2、Ki-67、他莫昔芬代谢物等)。评估治疗安全性的具体评估包括以下:不良事件的频率和类型、临床实验室检测、12导联ECG和生命体征。使用改良的FACT-ES®评分问卷来评估症状学。

[0564] 药代动力学

[0565] 绘制每个剂量群组的平均和个体(Z)-内昔芬血清浓度-时间曲线，并以线性和对数刻度显示浓度的方式以图形呈现。将测定每名参与者的药代动力学参数，并使用描述性统计学(算术均数、标准偏差、变异系数、样品大小、最小值、最大值和中值)按群组总结。此外，将计算AUC和C_{max}的几何均数。将使用线性模型进行分析，以评估剂量比例性(在单剂量和多剂量后)、时间依赖性和累积(口服多剂量)，以及稳态的达到(多剂量)。

[0566] 为第一剂量和最后剂量测定的参数包括达到最大浓度的时间(T_{max})、最大浓度(C_{max})、药物施用后0至24小时的浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-24h})、终末消除速率常数(kel)、终末半衰期($t_{1/2}$)、终末清除率(CL/F)和分布容积(V_d/F)。在第1天，还测定了第一剂量从时

间0至无穷的浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-inf})。

[0567] 将使用非房室方法测定药代动力学参数。药代动力学参数的描述性统计学包括均数、标准偏差(SD)和变异系数(CV)、最小值(min)和最大值(max)。将评估药代动力学参数的剂量相关趋势。

[0568] 将绘制每个剂量群组的平均和个体内昔芬血清浓度-时间曲线。将测定每名受试者的药代动力学参数,并使用描述性统计学(算术均数、SD、CV、样本大小[N]、最小值、最大值和中值)按群组总结。此外,计算了AUC和C_{max}的几何均数。将使用线性模型进行分析,以评估剂量比例性(单剂量(口服)和多剂量(局部和口服)后)。将使用SAS v9.3和Phoenix WinNonLin 7.0或更高版本对药代动力学参数进行统计分析。

[0569] 安全性终点将按剂量群组总结,并跨群组合并对照。治疗引发AE将使用最新版本的MedDRA按系统器官类(SOC)和首选术语进行编码,从逐字术语分类。AE和SAE的发生率和频率将根据SOC和首选术语,并按严重程度和关系按群组总结。AE的持续时间将与所采取的行动和结果一起确定并包含在列表中。生命体征、ECG和安全实验室参数将在每个预定时间点使用描述性统计学进行总结。将对给药后评估和基线测量值进行比较。将总结实验室异常的发生率。

[0570] 实施例10

[0571] 口服内昔芬治疗乳腺癌的2期临床试验

[0572] 进行了(Z)-内昔芬治疗乳腺癌的2期临床试验。在进行乳房切除术或乳房肿瘤切除术之前,向患有侵袭性乳腺癌的受试者口服施用(Z)-内昔芬。评估了术前口服(Z)-内昔芬治疗对通过Ki-67表达水平测量的临床反应的影响。Ki-67表达水平被用作受试者中肿瘤细胞增殖的量度。本研究的目的是确定口服施用的内昔芬对乳腺癌肿瘤细胞增殖的影响。

[0573] 还评估了口服施用的(Z)-内昔芬的继发效应,即术前(Z)-内昔芬治疗对雌激素受体和孕酮受体表达水平的影响。此外,评估了以4毫克/天施用持续最少14至40天的(Z)-内昔芬在乳腺癌患者中的安全性和耐受性,并对Ki-67、ER和PgR表达变化与(Z)-内昔芬血液浓度进行了相关性研究。其他探索性目标包括评估术前(Z)-内昔芬治疗对PCNA(S期)、磷酸化组蛋白H3(M期)、p16和p21(衰老)、β-半乳糖苷酶(衰老)和TUNEL(细胞凋亡)标志物的影响,并使用RNA序列识别肿瘤RNA表达变化。

[0574] 选择已接受侵袭性乳腺癌诊断需要乳房切除术或乳房肿瘤切除术的受试者,其中癌症为雌激素受体(ER)阳性和人表皮生长因子受体2(HER2)阴性的。

[0575] 表18.临床试验入组标准总结

[0576]

纳入标准
女性，18 岁或以上
组织学证实的侵袭性乳腺癌(1 期或 2 期，ER+低级别)
病理性侵袭性乳腺癌诊断，需要乳房切除术或乳房肿瘤切除术
新诊断的，未接触过他莫昔芬
计划在使用研究药物开始治疗后不少于 15 天内接受乳房切除术或乳房肿瘤切除术治疗侵袭性乳腺癌
雌激素受体阳性活检，在进入前不超过 3 个月获得的活检标本确定(经 IHC 确定≥1%的细胞);
HER2 阴性(经免疫组织化学和/或荧光原位杂交(FISH)确定)
东部肿瘤协作组(ECOG)评分为 0-1，估计预期寿命为至少 12 个月
中性粒细胞绝对计数(ANC) ≥ 1500/μL
血小板≥100,000/μL
血红蛋白≥9.0 g/dL
肌酐≤正常上限的 2 倍
胆红素≤正常上限的 2 倍
转氨酶(天冬氨酸转氨酶(AST)/血清谷氨酸草酰乙酸转氨酶(SGOT)和丙氨酸转氨酶(ALT)/血清谷氨酸丙酮酸转氨酶(SGPT))≤正常上限的 2.5 倍
有生育潜力的女性必须在施用药物后 7 天内妊娠测试(尿液或血清)呈阴性，并同意在研究持续时间内使用可接受的避孕方法以避免怀孕
同意采集活检材料
能够理解并签署知情同意书

[0577] 如果受试者有以下情况将被排除在研究之外:被诊断为患有炎性乳腺癌,患有IV期乳腺癌,被诊断为患有HER2阳性疾病,有可触及的淋巴结或临床怀疑腋窝淋巴结阳性,同时接受过另一种抗雌激素药物治疗,需要研究乳房中是否有溃疡和真菌感染等感染,有凝血功能障碍、出血体质或血小板减少症,目前正在使用抗凝剂,有肝功能分级(Child-Pugh)C级或更严重的肝损,之前对乳房或胸壁进行过放射治疗,已知对研究中的任何药物严重过敏,怀孕或在哺乳期,有肾功能受损,有心脏功能受损或心脏问题史,营养状况不佳,骨髓受抑制,有严重感染,有腹水,有胸腔积液,有肝病,血清学阳性或已知的由乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、自身免疫性肝病或硬化性胆管炎引起的活动性疾病,血清学阳性或已知的由HIV感染引起的活动性疾病,入组前28天内有过大手术或明显创伤,同时参加实验性药物研究,同时化疗,血栓栓塞事件史,或研究者认为志愿者不适合这项研究的任何其他原因。

[0578] 该研究考虑了计划进行乳房切除术或乳房肿瘤切除术的患有ER阳性的侵袭性乳腺癌的受试者。在开始给药前28天内对同意该研究的受试者进行筛选。潜在的受试者被要求同意从活检材料中获得组织切片,用于他们的免疫病理学诊断。活检材料用于确定Ki-

67、ER、PgR和探索性标志物的基线表达水平。

[0579] 选择了由六名受试者组成的初始组。受试者在开始治疗前2天内去一次临床设施以进行研究评估。为受试者提供研究药物，并要求他们每天自我给药。向每名受试者提供一份研究日记，以记录研究药物施用(日期和时间)和任何不良事件。所有受试者接受4毫克/天(Z)-内昔芬的每日口服剂量，直到他们计划手术的前一天，并且持续至少14天。指示受试者在早上以空腹状态服用每一剂量，空腹状态定义为在研究药物前至少8小时至研究药物后1小时不进食。指示受试者用一整杯(约240mL)非碳酸室温水(如果需要，可额外加水)自我口服施用(Z)-内昔芬。对水的摄入量没有限制。连续剂量间隔24(±2)小时施用。如果错过了预定剂量，则可在该预定剂量后6小时服用该剂量。

[0580] 每位受试者在预定手术前一周的某一天返回临床设施进行安全评估。在乳房切除术(或乳房肿瘤切除术)期间获得的肿瘤组织中测量Ki-67、ER、孕酮受体(PgR)和其他探索性标志物的表达，并与这些标志物在开始研究治疗之前获得的术前基线活检材料中的表达进行比较。药效动力学探索性标志物包括增殖细胞核抗原(PCNA，S期)、磷酸化组蛋白H3(M期)、p16和p12(衰老)、β-半乳糖苷酶(衰老)、末端脱氧核苷酸转移酶dUTP缺口末端标记(TUNEL，细胞凋亡)，并评估RNA序列。使用标准免疫病理学技术测量Ki-67、ER、PgR表达，并使用已建立的实验室测定测量探索性标志物。在研究治疗施用的第14天给药前在所采血液中测量血液内昔芬水平。绘制个体和平均血清和血浆内昔芬浓度。

[0581] 六名受试者的组的初步结果显示，在这些受试者中如通过Ki-67水平(这是公认的乳腺癌细胞活性的标准度量)测量的肿瘤细胞增殖的统计学显著的降低为69％的平均降低。已显示较低的Ki-67水平可增加无病生存期(DFS)。在该研究中在手术前接受口服内昔芬的患者的肿瘤中69％的Ki-67降低被认为是很大的并且具有潜在的临床意义。每位患者的Ki-67降低超过50％，平均Ki-67降低为69％。三分之二的患者在服用内昔芬之前具有高或非常高的Ki-67水平(高意味着约14％至约25％，而非常高意味着超过40％)，所有患者在内昔芬治疗后Ki-67水平都较低(定义为低于约14％)。治疗时间范围为16-40天，平均22天。没有安全性或耐受性问题，包括血管舒缩性症状如潮热和盗汗，这些通常是服用他莫昔芬的患者的耐受性挑战。

[0582] 表19.接受口服内昔芬的受试者的Ki-67水平的初步结果

[0583]

受试者	CYP2D6型	CYP2D6表型解读	服用4 mg内昔芬的天数	内昔芬前Ki-67%	手术日期	内昔芬后Ki-67%	Ki-67%降低
R1001	*1/*2	正常代谢物	21	5%	5/23/2019	2%	60%
R1002	*1/*4	低正常代谢物	23	20%	11/21/2019	8%	60%
R1003	*2/*6	低正常代谢物	17	90%	1/3/2020	12%	87%
R1004	*2/*4	低正常代谢物	17	22%	2/14/2020	2%	91%

[0584]

受试者	CYP2D6型	CYP2D6表型解读	服用4 mg内昔芬的天数	内昔芬前Ki-67%	手术日期	内昔芬后Ki-67%	Ki-67%降低
R1005	MyDNA待定结果	TBD	40	25%	3/26/2020	**10%**	60%
R1006	*1/*4	低正常代谢物	16	12%	3/5/2020	5%	58%
		平均值	**22.3**			**平均值**	**69%**

[0585] 随后的结果显示,在给药22天内,六名受试者如通过Ki-67测量的肿瘤细胞增殖的平均降低为约74%。降低具有统计学显著性(p=0.031)。所有六名受试者(100%的受试者)在口服施用内昔芬治疗后出现显著的Ki-67降低。在初始活检和手术之间的机会窗口中,每位患者的Ki-67降低超过50%。平均总体Ki-67降低为74%。六名受试者中有四名在服用内昔芬之前具有高或非常高的Ki-67水平,而在使用内昔芬治疗后具有低的Ki-67水平。低定义为<14%,高定义为约14%-40%,而非常高定义为>40%。治疗后,所有六名患者的Ki-67水平均低于25%。Ki-67是ER+乳腺癌患者的预测总体生存期的独立预后值,而25%的临界值与最大死亡风险和最低表达率相关。

[0586] 实施例11

[0587] (Z)-内昔芬的安全性、耐受性和药代动力学

[0588] 在健康女性志愿者中评估(Z)-内昔芬的安全性、耐受性和药代动力学(协议AG-1001-AU-001)。参与者用口服(Z)-内昔芬(1mg、2mg和4mg)治疗,每天一次,共十五剂(第1天和第8-21天)。

[0589] 当作为单剂量施用,接着每天施用持续14天时,(Z)-内昔芬耐受性良好。在任何接受(Z)-内昔芬的受试者中没有临床显著的安全性信号,并且在任何安全性和耐受性终点中通常没有剂量相关或治疗相关的趋势。常出现的可能与接受(Z)-内昔芬的参与者有关的且仅在这些参与者中报告的不良事件(AE)包括上呼吸道感染、潮热、腹胀、口干和月经延迟。

[0590] 在研究中所使用的三种剂量水平下(Z)-内昔芬的浓度最大值(峰值)(C_{max})和曲线下面积(24h)(AUC_{24h})存在剂量比例性。按剂量水平计算,平均半衰期($t_{1/2}$)在42小时和53小时之间。每天一次给药约7天后,似乎达到稳态。表20总结了使用口服施用的内昔芬进行的临床研究。

[0591] 表20.口服施用的内昔芬的临床研究总结

[0592]

化合物	剂量		群体	患者数量	(Z)-内昔芬		结果	来源
	毫克/天	方案			暴露(患者-天数)	血浆(nM)		
内昔芬柠檬酸盐	0.5	单剂量	正常女性受试者	8	32	3.8	没有严重或显著的不良事件。没有异常的实验室参数、生命体征或EKG测量值。在0.5 mg剂量下一名受试者的一次不良事件(腹泻)被判断为与研究药物“无关”。	Ahmad等人2010
	1	单剂量		8		10.7		
	2	单剂量		8		18.3		
	4	单剂量		8		40.1		
内昔芬柠檬酸盐	2	28天	转移性乳腺癌患者	6	504	66	“发现高达8 mg的内昔芬是安全的。”	Ahmad等人2012
	4	28天		6		205		
	8	28天		6		362		

[0593]

化合物	剂量		群体	患者数量	(Z)-内昔芬		结果	来源
	毫克/天	方案			暴露(患者-天数)	血浆(nM)		
内昔芬氯化物	20	2; 3 x 28 天	芳香酶抑制剂难治性转移性乳腺癌	2	140	390	第 2 组潮热(1 名患者; 第一周期)	Goetz 等人 2013
	40	2; 6 x 28 天		2	224	660	无; 病情稳定(1)	
	60	1; 2; 2; 5; 8; 14 x 28 天		6	896	1,010	第 4 组甘油三酯(1 pt); 第 3 组血栓栓塞事件(1 pt); 第 2 组潮热、贫血和低白蛋白血症	
	80	2; 6; 10 x 28 天		3	504	1,610	第 2 组潮热	
	100	1; 2; 8 x 28 天		3	308	2,480	第 2 组恶心(1 pt); 第 2 组易怒(1 pt)	
	120	1; 2; 4 x 28 天		3	196	2,180	第 2 组嗜睡、感觉异常和外周感觉神经病变(1)	
内昔芬氯化物	20 ->160	45 个月的研究持续时间	芳香酶抑制剂难治性转移性乳腺癌	41		3,600 (160 次剂量)	本报告是研究 3 的延续。未观察到最大耐受剂量。1 DLT，一种 PE，在第 1 周期中在 60 mg 下观察到。在 10 名患者中注意	Goetz 等人 2015

[0594]

化合物	剂量		群体	患者数量	(Z)-内昔芬		结果	来源
	毫克/天	方案			暴露(患者-天数)	血浆(nM)		
							到部分反应和稳定病情。总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇降低了约50%。	
内昔芬柠檬酸盐	4和8	21天	患有双相疾病的男性和女性	84	1764	46和93	10%出现恶心、头痛和失眠	Ahmad等人2016

[0595] 将稳态平均浓度(AUC_{tau}/tau)与已公布值进行比较。

[0596] 表21.稳态平均浓度的比较

[0597]

(Z)-内昔芬剂量	平均血浆(Z)-内昔芬Css的已公布文献结果		平均血清(Z)-内昔芬Css的研究结果		Css研究(血清)/文献(血浆)比率%
	ng/mL	nM	ng/mL	nM	
1 mg	12.4	33.1	19.1	51.1	154%
2 mg	18.6	49.8	38	101.7	204%
4 mg	56.8	152.1	85.1	227.9	150%
8 mg	96.8	259.2	-	-	-

[0598] 尽管本文中已经示出并描述了本发明的优选实施方案,但对于本领域技术人员显而易见的是,这些实施方案仅以示例的方式提供。本领域技术人员在不脱离本发明的情况下现将想到多种变型、变化和替换。应当理解,可将本文所述的本发明实施方案的各种替代方案用于实施本发明。以下权利要求旨在限定本发明的范围,并由此涵盖这些权利要求范围内的方法和结构及其等效物。

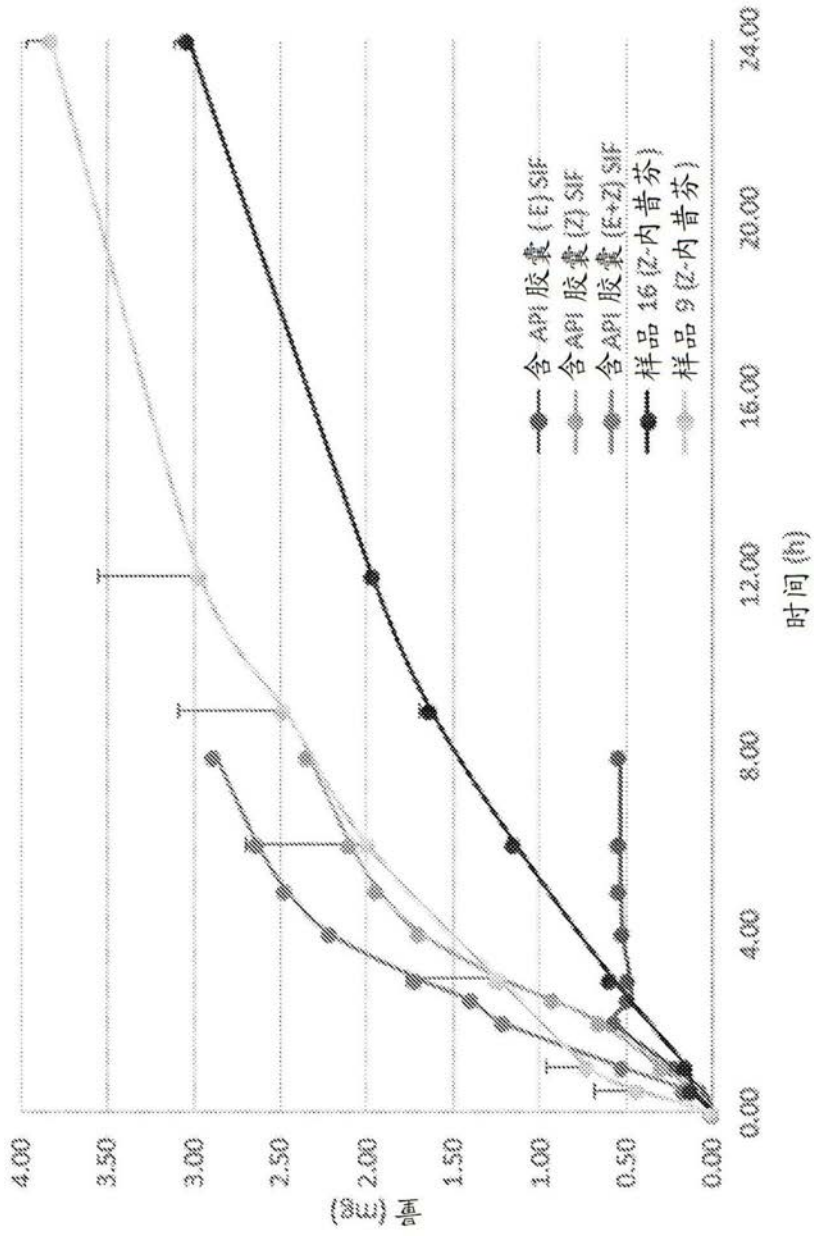

含API胶囊(E)SIF
含API胶囊(Z)SIF
含API胶囊(E+Z)SIF
样品16(Z-内昔芬)
样品9(Z-内昔芬)
时间(h)
量(mg)
0.00
4.00
8.00
12.00
16.00
20.00
24.00
0.000
0.500
1.000
1.500
2.000
2.500
3.000
3.500
4.000

图1

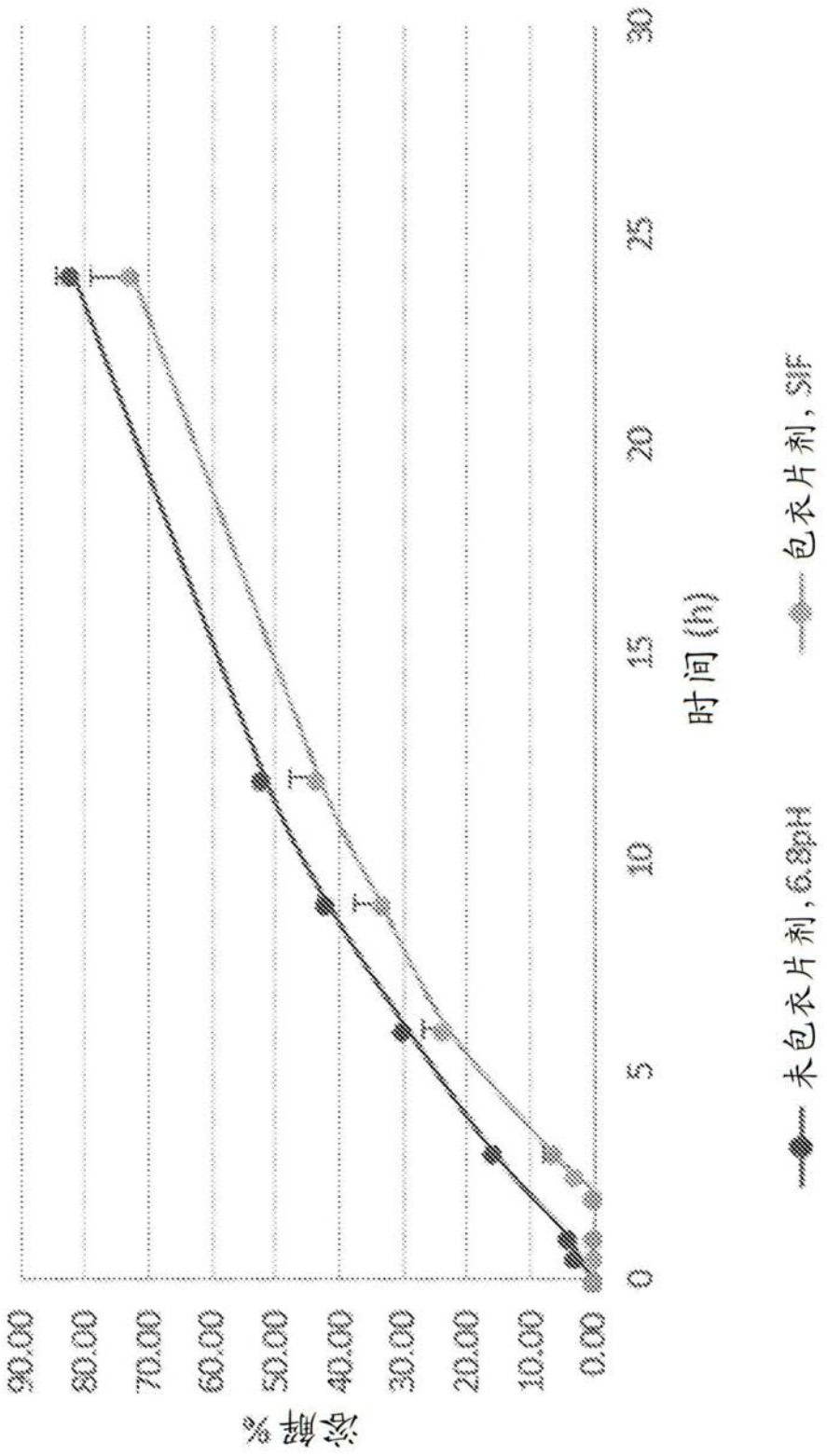

溶解%
90.00
80.00
70.00
60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
0
5
10
15
20
25
30
时间(h)
未包衣片剂,6.8pH
包衣片剂,SIF

图2

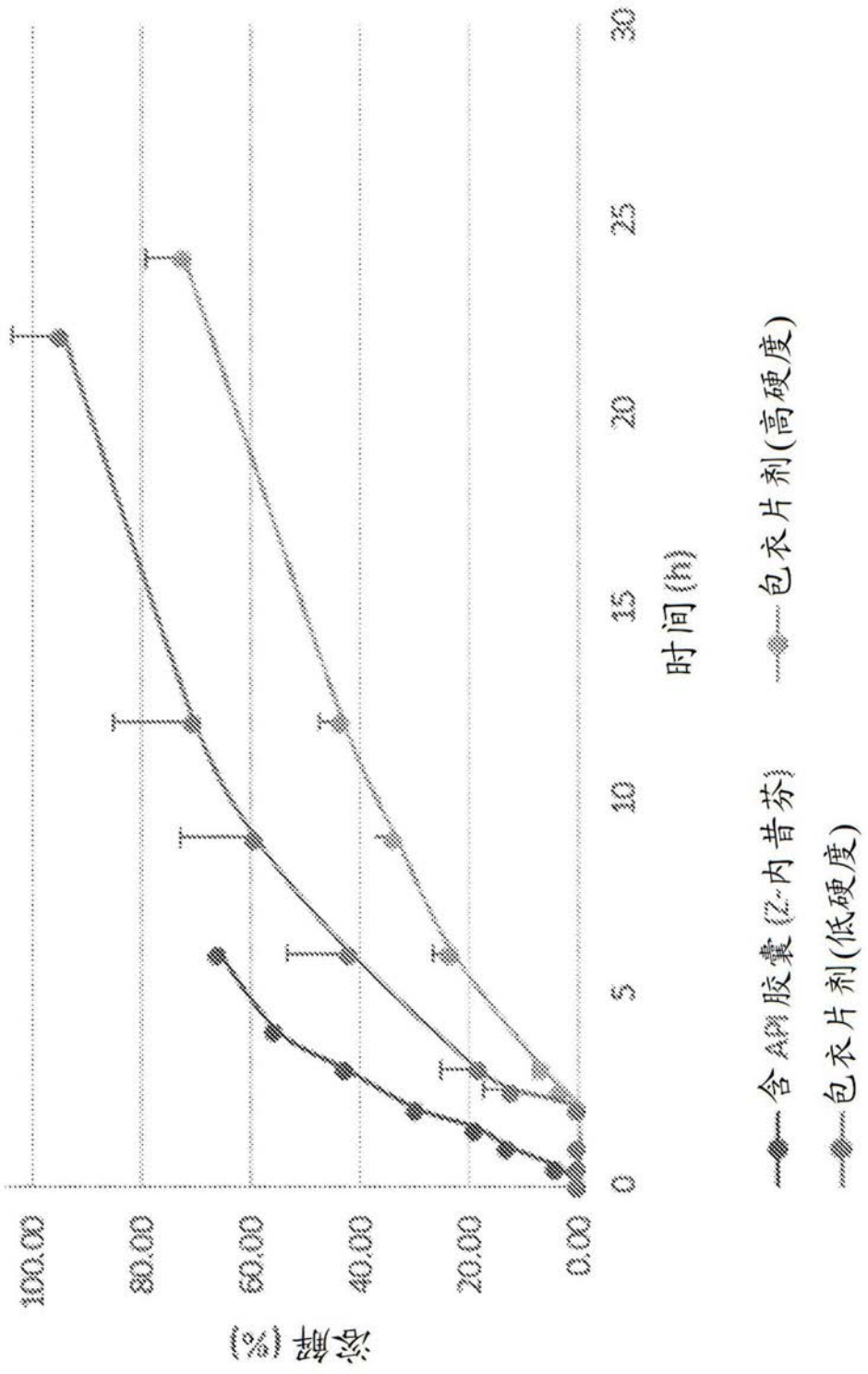

溶解 (%)
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
0
5
10
15
20
25
30
时间(h)
含API胶囊(Z-内昔芬)
包衣片剂(高硬度)
包衣片剂(低硬度)

图3

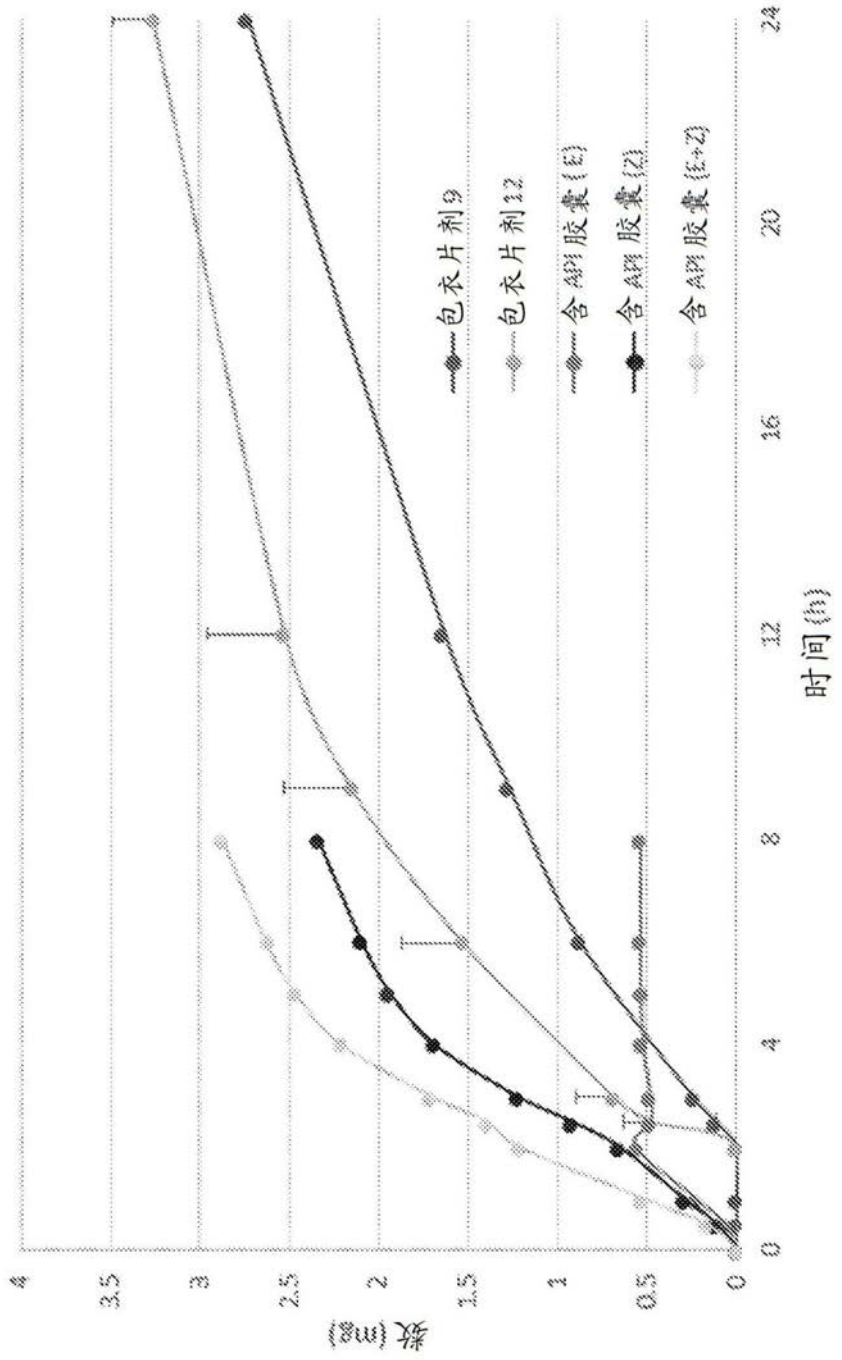

药 (mg)
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
4
8
12
16
20
24
时间(h)
包衣片剂9
包衣片剂12
含API胶囊(E)
含API胶囊(Z)
含API胶囊(E+Z)

图4

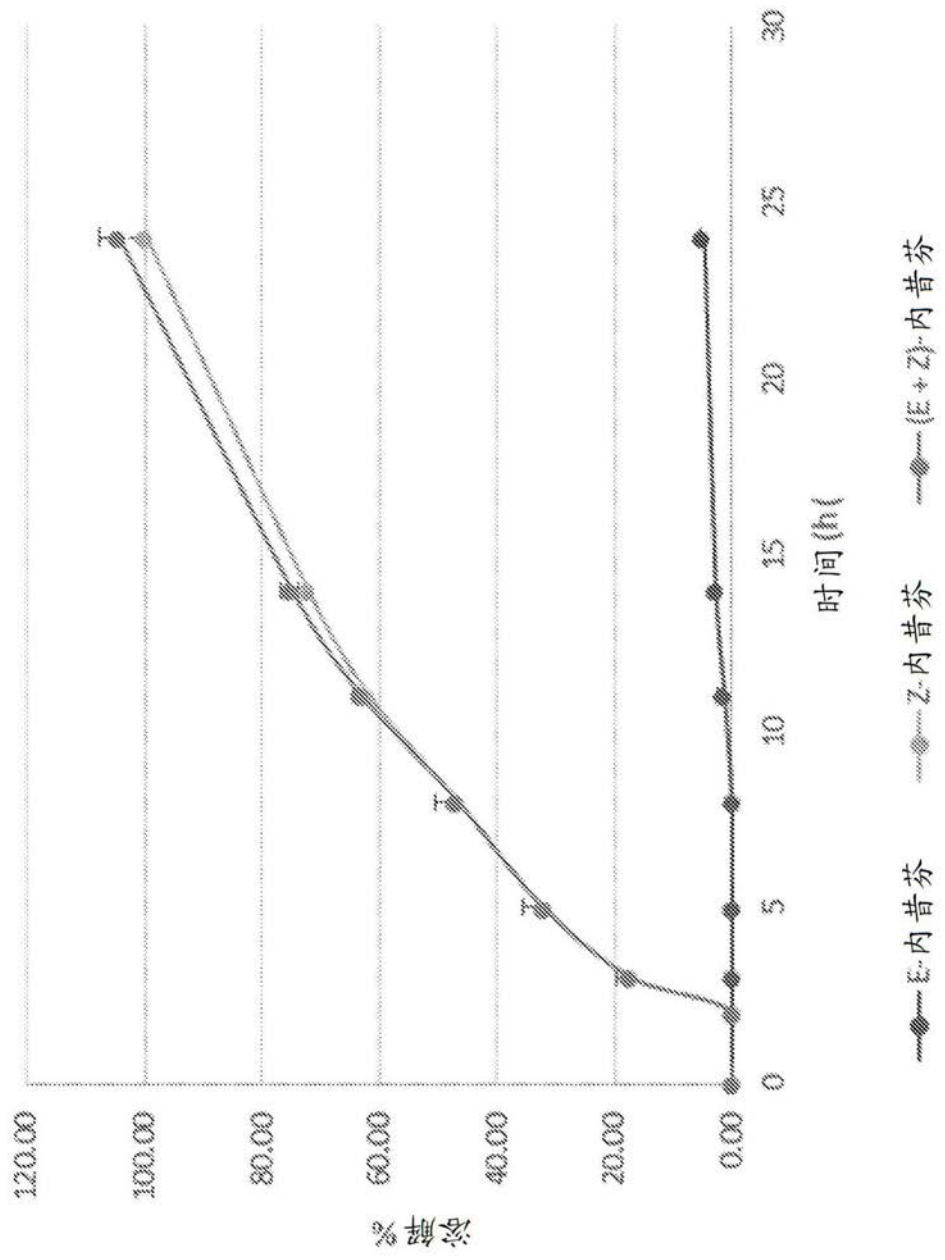

溶解%
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
0
5
10
15
20
25
30
时间(h)
E-内昔芬
Z-内昔芬
(E+Z)-内昔芬

图5

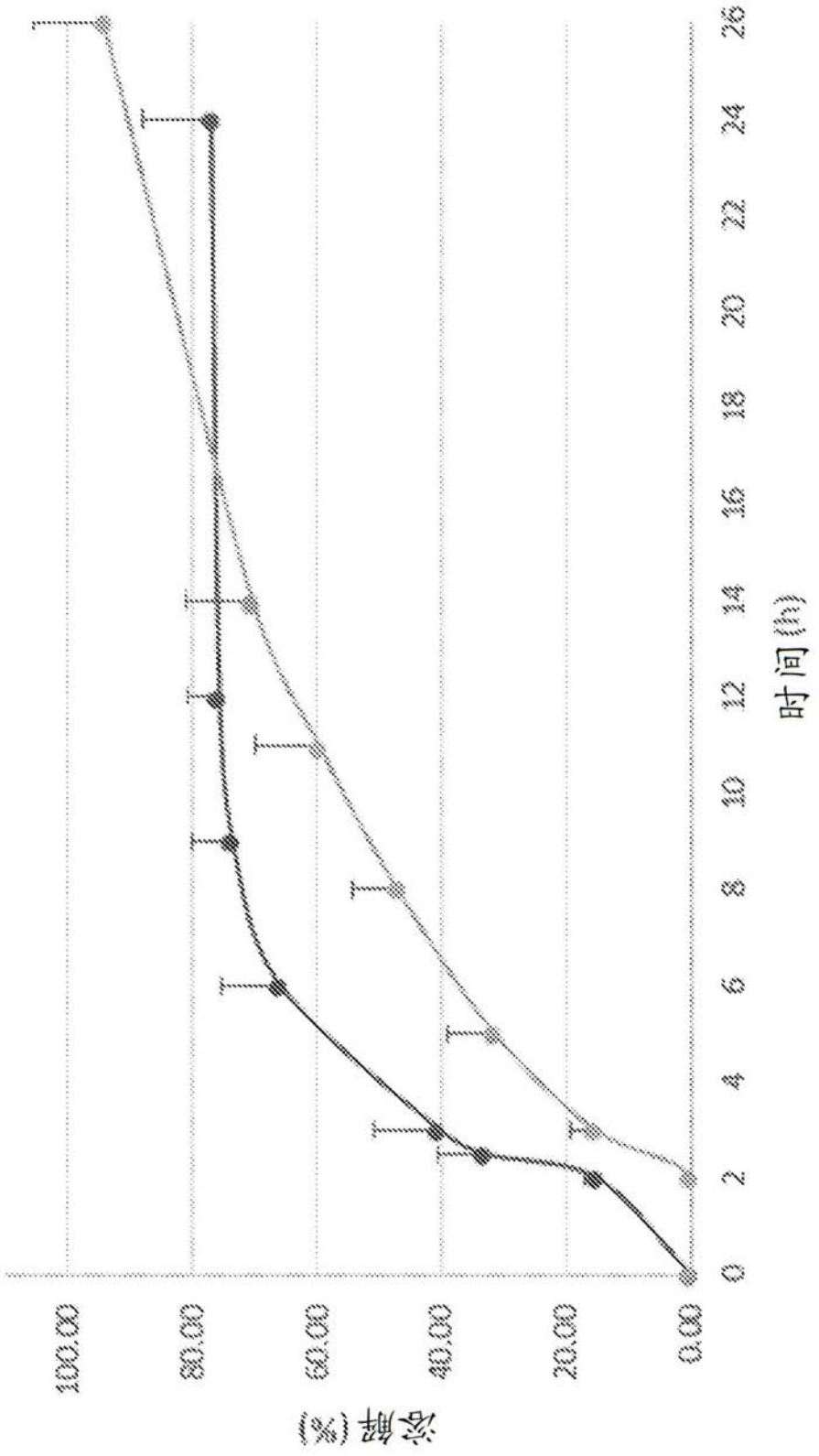

溶解(%)
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
0.00
时间(h)
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26

图6

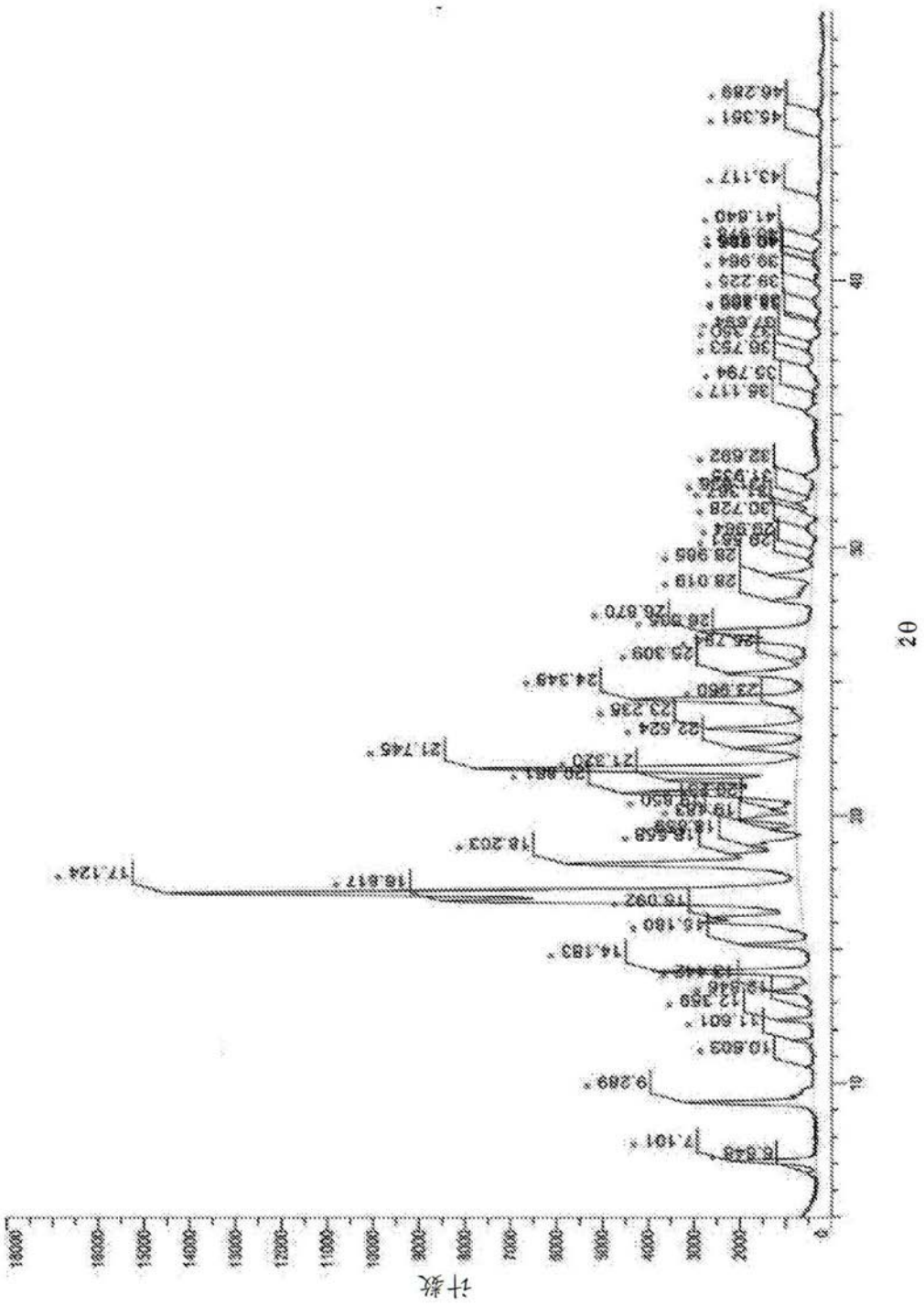


图7

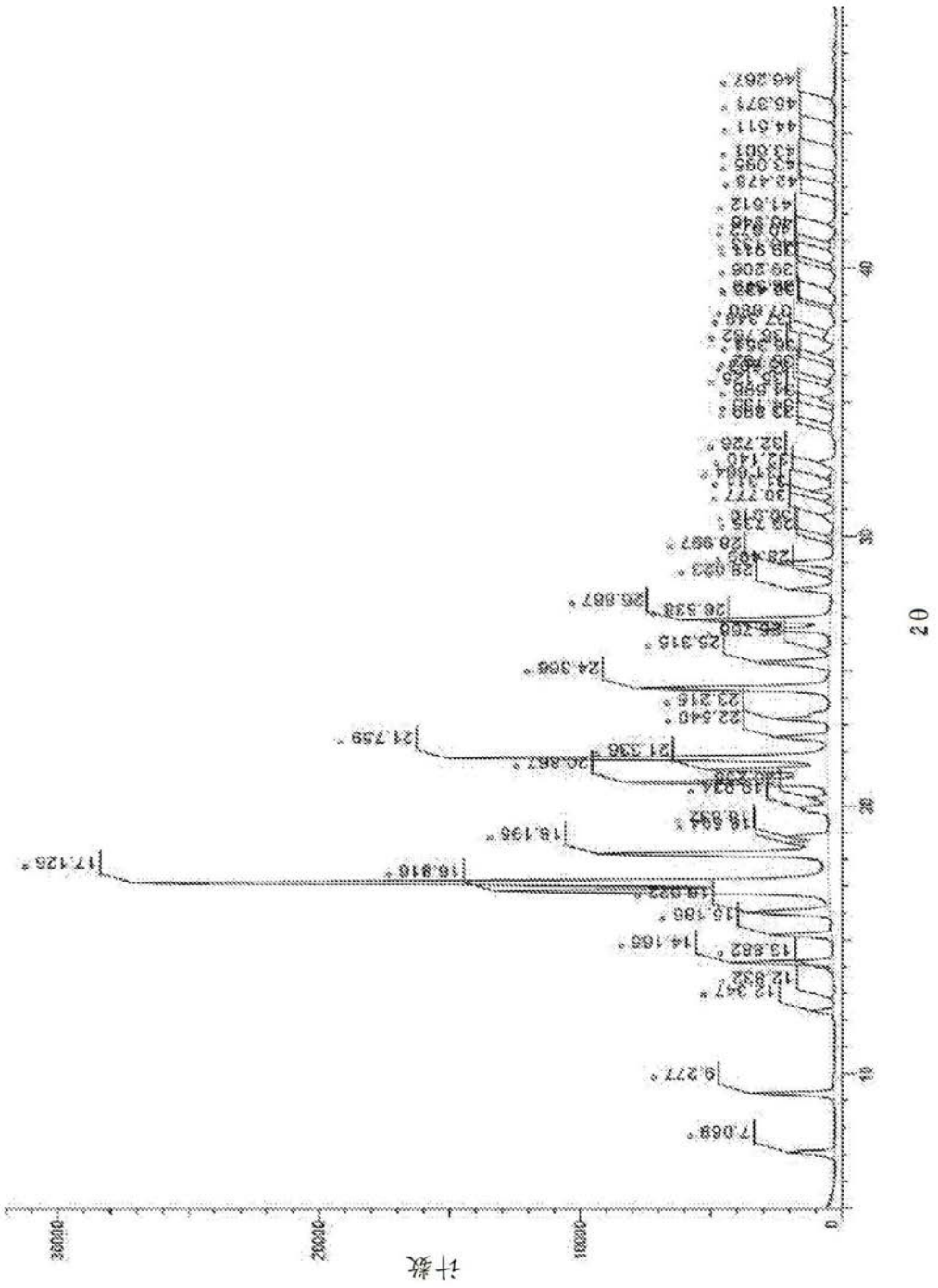

计数
2θ
0
10000
20000
30000
40
30
20
10
7.068°
9.277°
12.932°
13.347°
13.662°
14.166°
15.186°
16.810°
17.126°
18.194°
18.894°
19.824°
20.867°
21.336°
21.759°
22.540°
23.316°
24.366°
25.315°
26.338°
26.807°
28.023°
28.450°
28.987°
32.726°
32.140°
33.998°
38.318°
39.206°
41.612°
42.478°
43.096°
43.881°
44.611°
46.371°
46.267°

图8

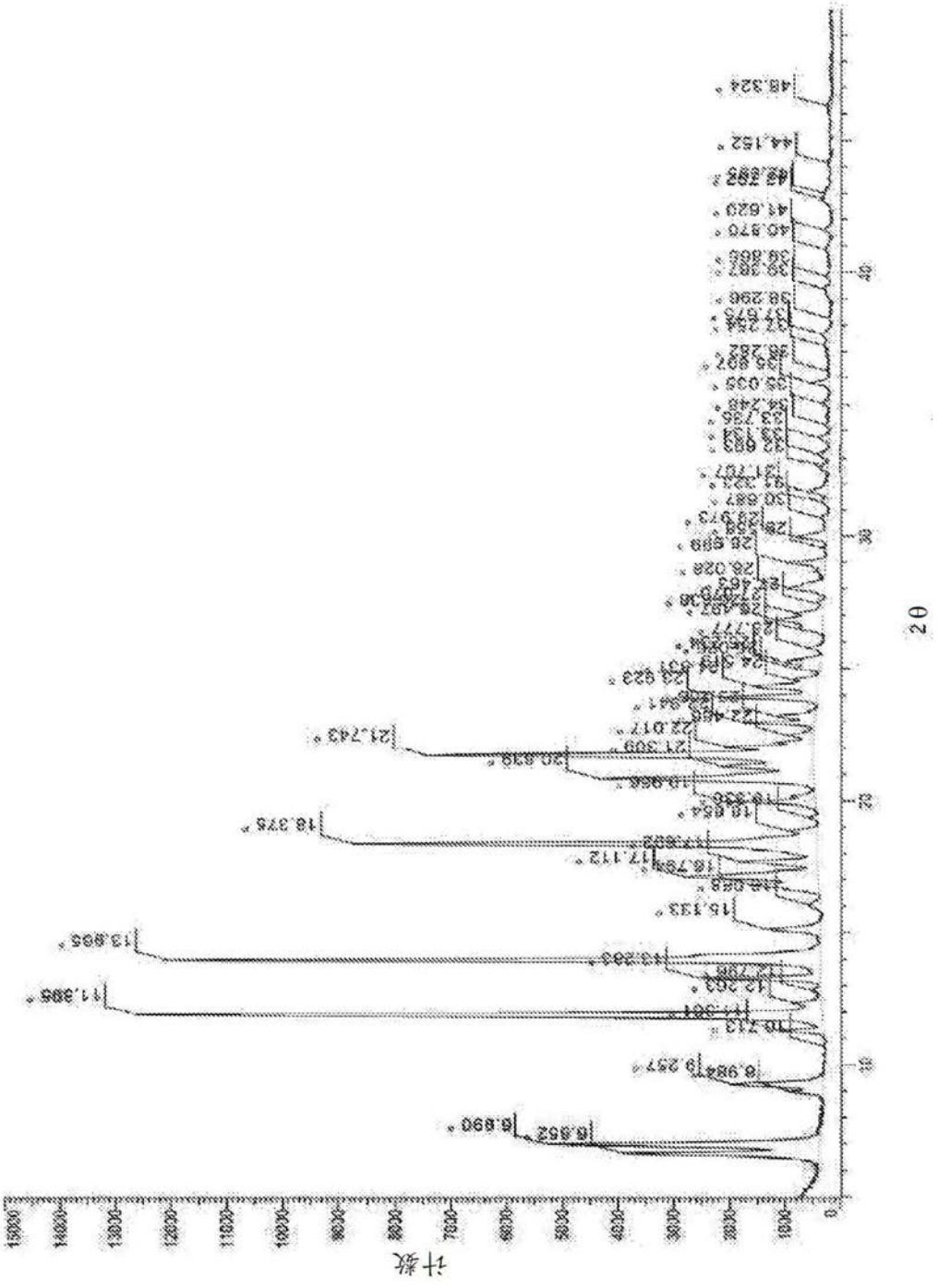

计数
2θ
6.862
6.890
9.257
11.305
13.205
13.895
15.133
18.375
21.743
48.324

图9

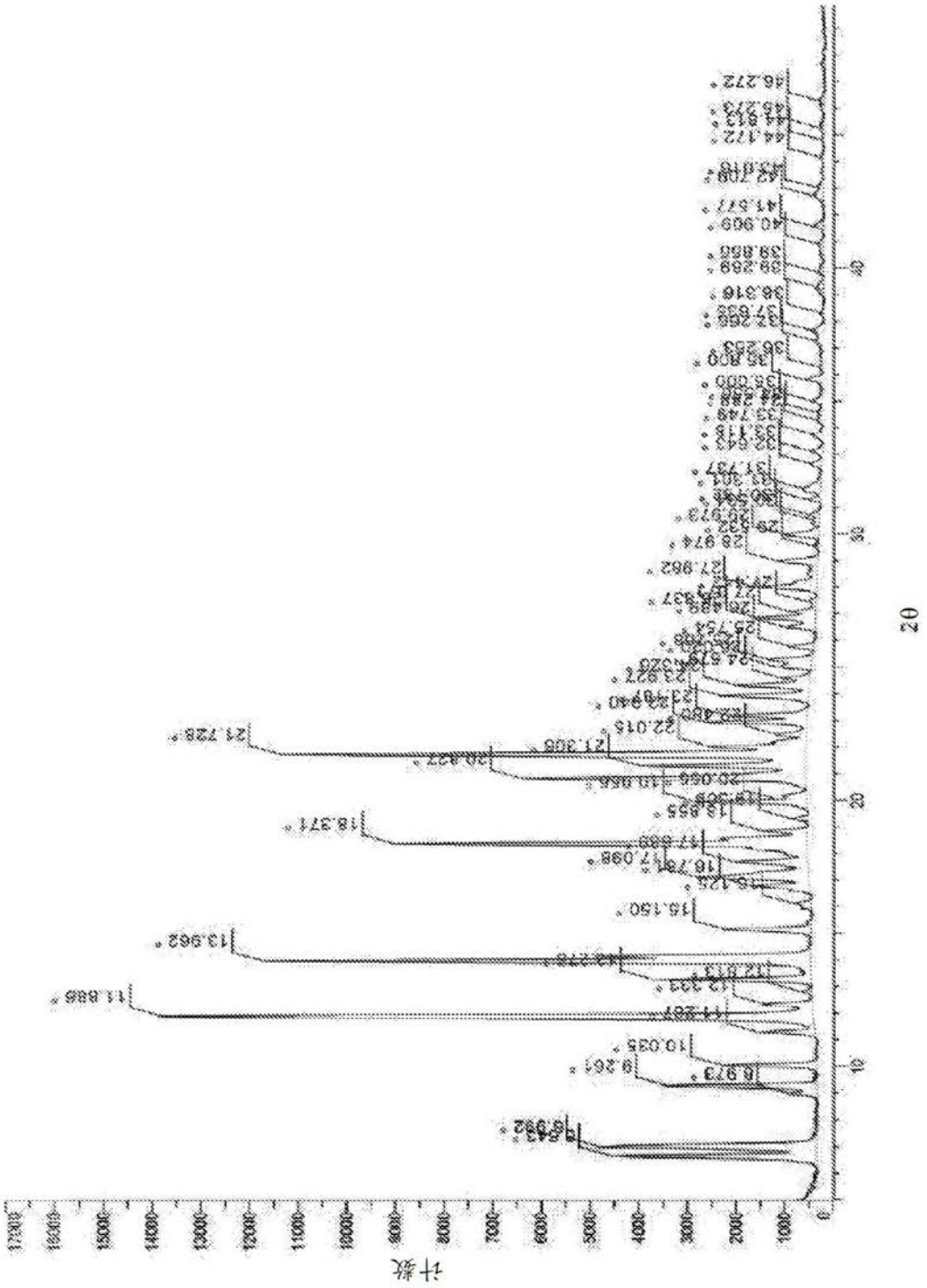


图10

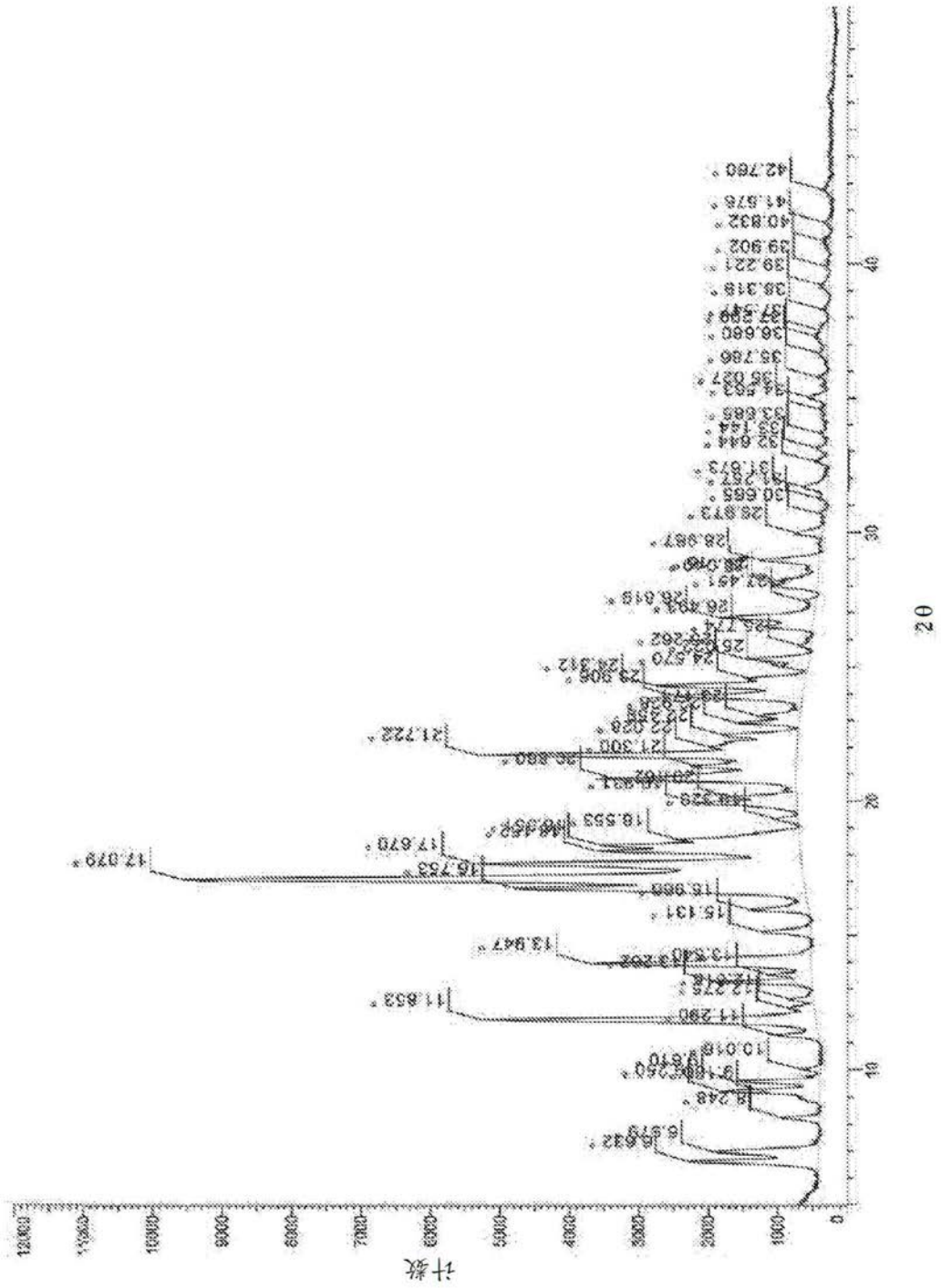

计数
2θ
42.780°
41.576°
40.832°
39.902°
39.221°
38.318°
37.299°
36.660°
35.766°
35.037°
34.563°
33.685°
33.154°
32.644°
31.873°
30.665°
28.873°
28.987°
26.019°
24.570°
24.312°
21.722°
21.300°
18.553°
17.670°
17.079°
16.753°
15.131°
13.947°
11.653°
11.280°
10.018°
8.248°
6.342°

图11

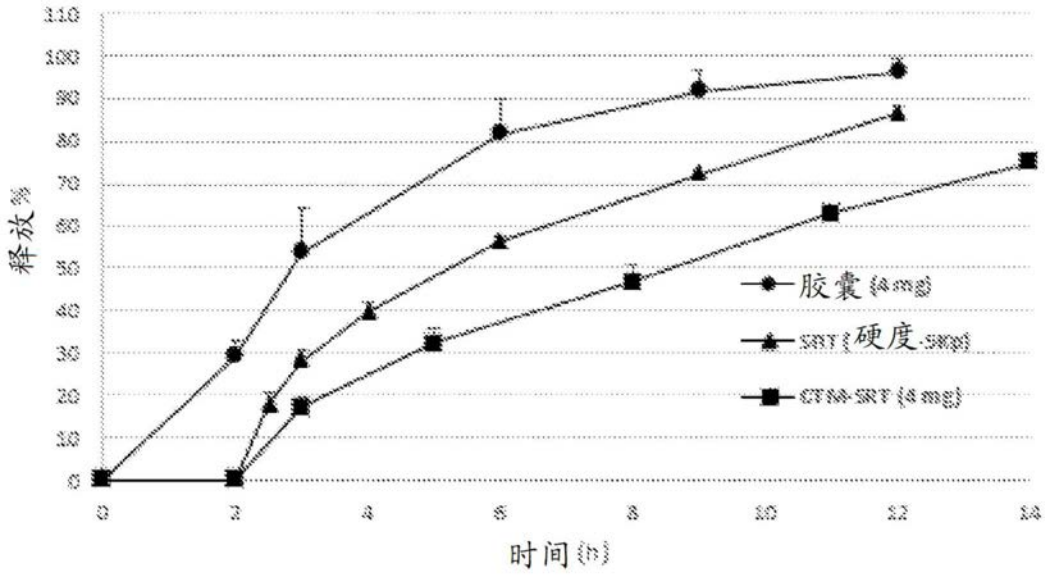

释放%
时间(h)
胶囊(4 mg)
SRT(硬度-5KP)
CTM-SRT(4 mg)

图12

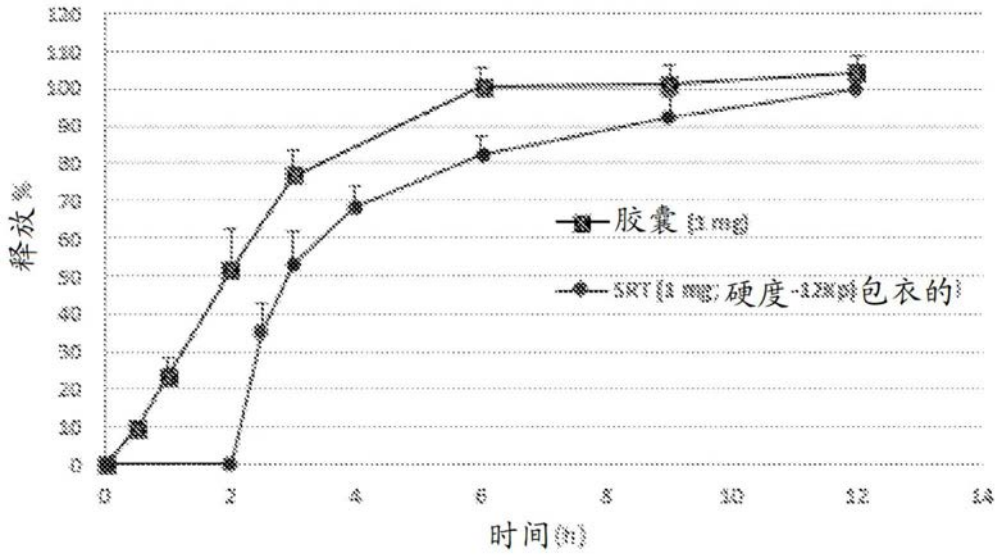

释放%
时间(h)
胶囊(3 mg)
SRT(3 mg;硬度-12KP)包衣的

图13

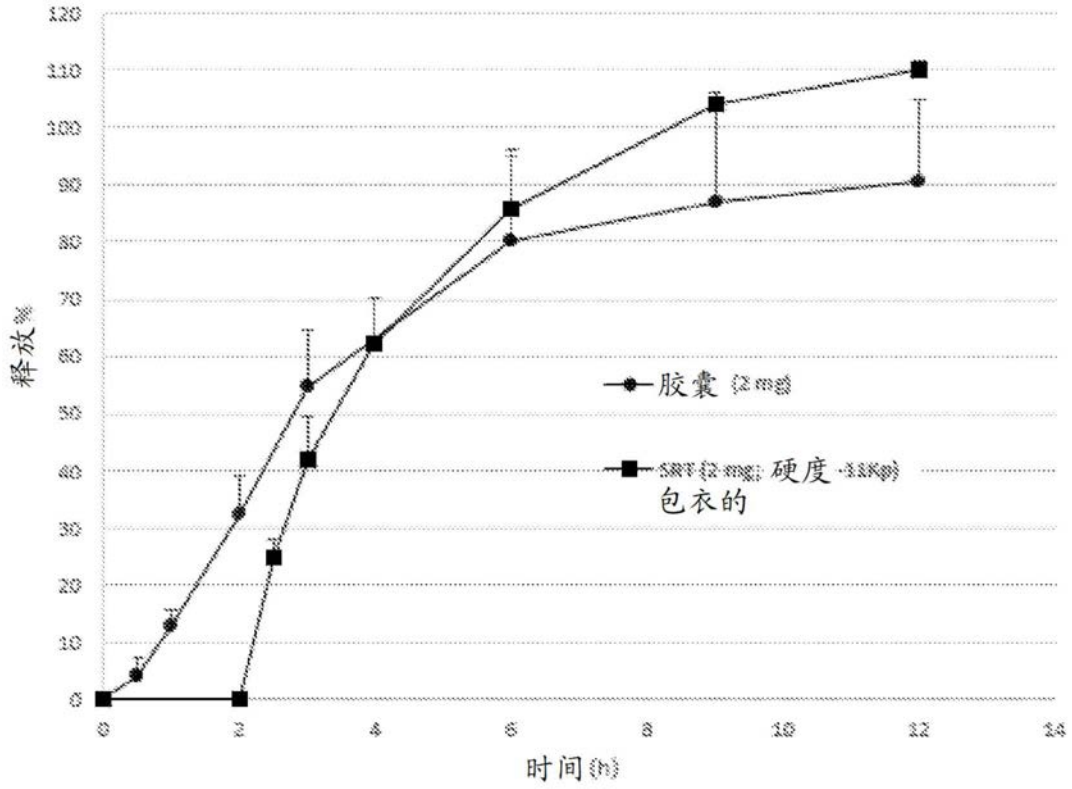

120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
释放%
0
2
4
6
8
10
12
14
时间(h)
胶囊(2mg)
SRT(2mg;硬度:11Kg)
包衣的

图14

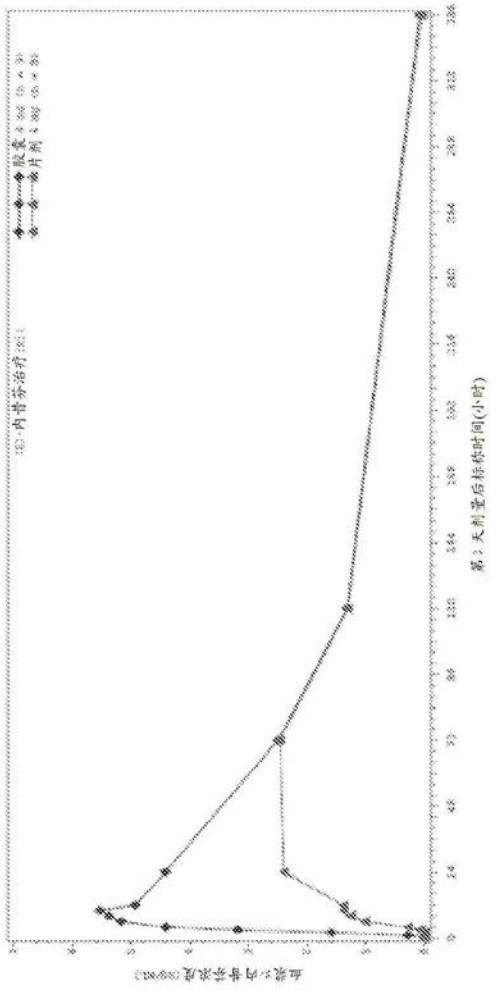


图15A

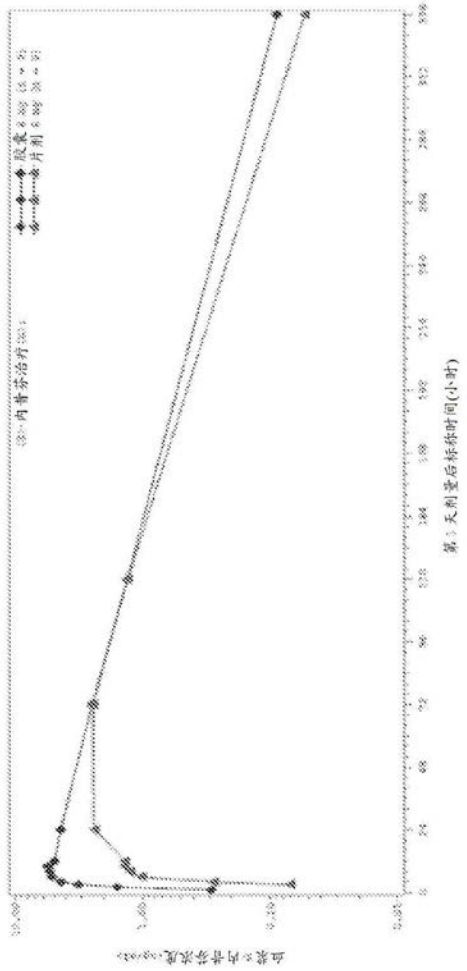


图15B

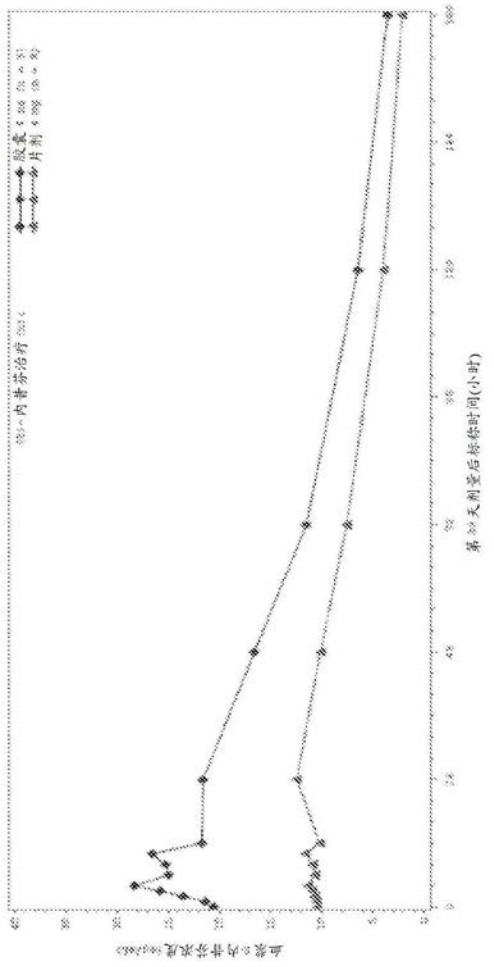


图16A

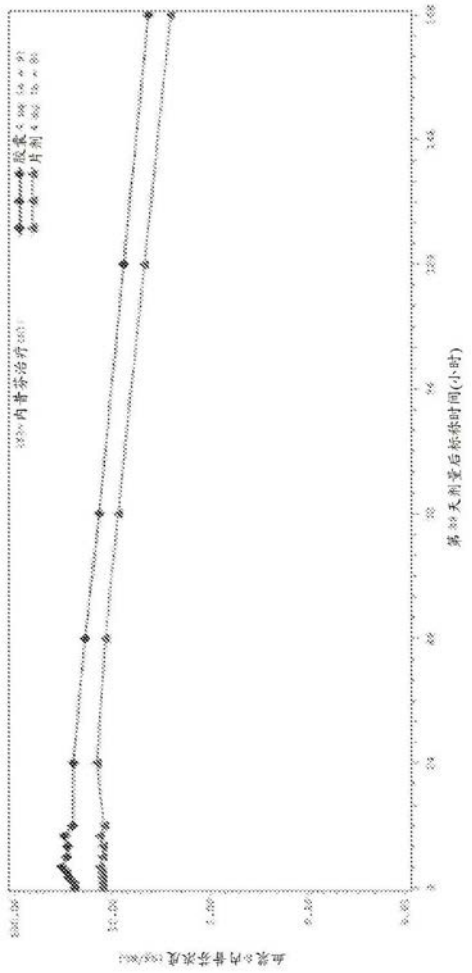


图16B

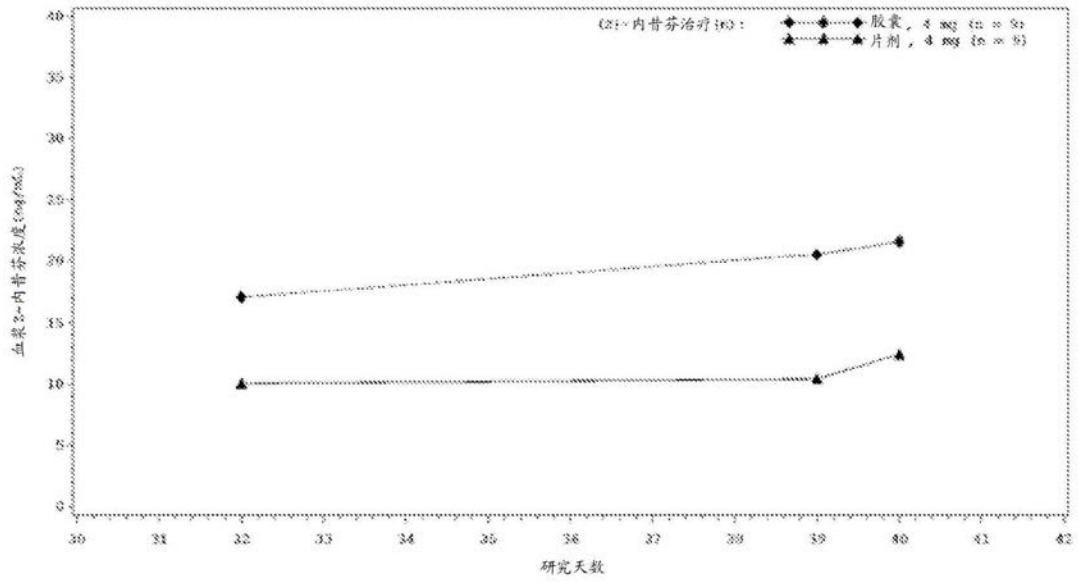


图17