



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101945646 A

(43) 申请公布日 2011. 01. 12

(21) 申请号 200980105209. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 02. 05

A61K 9/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 9/70 (2006. 01)

08002633. 9 2008. 02. 13 EP

A61K 31/565 (2006. 01)

61/028, 302 2008. 02. 13 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 08. 13

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2009/051303 2009. 02. 05

(87) PCT申请的公布数据

W02009/101021 EN 2009. 08. 20

(71) 申请人 拜耳先灵医药股份有限公司

地址 德国柏林

(72) 发明人 A · 丰克 S · 杰纳勒尔

I · 特雷贝斯 C · 祖尔特

S · 阿林希克 - 金茨 M · 舍费尔斯

T · 赫勒 K · 蒂芬巴赫

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 张晓威

权利要求书 2 页 说明书 20 页

(54) 发明名称

含雌二醇的药物递送系统

(57) 摘要

本发明涉及水溶性薄膜（糯米纸囊剂）形式的药物递送系统，其包含少量的雌二醇或其衍生物。本发明的糯米纸囊剂适合于治疗、缓解或预防由内源雌激素水平不足引起的雌性哺乳动物的身体病症。

1. 包含水溶性薄膜基质的单位剂型, 其中
  - a) 所述膜基质包含至少一种水溶性基质聚合物;
  - b) 所述膜基质包含 10-200  $\mu\text{g}$  的雌二醇, 或治疗等效量的雌二醇水合物, 或治疗等效量的药学上可接受的雌二醇酯; 并且
  - c) 所述膜基质的厚度小于 300  $\mu\text{m}$ 。
2. 如权利要求 1 所述的剂型, 其中所述水溶性基质聚合物选自纤维素质、合成聚合物、树胶、蛋白质、淀粉、葡聚糖及其混合物。
3. 如权利要求 2 所述的剂型, 其中所述纤维素质选自羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟甲基丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。
4. 如权利要求 3 所述的剂型, 其中所述纤维素质是羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素。
5. 如权利要求 4 所述的剂型, 其中所述纤维素质是羟丙基甲基纤维素。
6. 如前述权利要求中任意一项所述的剂型, 其中所述雌二醇水合物是半水合雌二醇。
7. 如权利要求 1-5 中任意一项所述的剂型, 其中所述药学上可接受的雌二醇酯选自雌二醇戊酸酯、雌二醇乙酸酯、雌二醇丙酸酯、雌二醇庚酸酯、雌二醇十一酸酯、雌二醇苯甲酸酯、雌二醇环戊丙酸酯、雌二醇硫酸酯和雌二醇氨基磺酸酯。
8. 如权利要求 7 所述的剂型, 其中所述药学上可接受的雌二醇酯是雌二醇戊酸酯。
9. 如前述权利要求中任意一项所述的剂型, 其中所述膜基质包含 10-60  $\mu\text{g}$  的雌二醇、或治疗等效量的雌二醇水合物或治疗等效量的药学上可接受的雌二醇酯。
10. 如权利要求 1-8 中任意一项所述的剂型, 其中所述膜基质包含  $> 60$ -200  $\mu\text{g}$  的雌二醇、或治疗等效量的雌二醇水合物或治疗等效量的药学上可接受的雌二醇酯。
11. 如前述权利要求中任意一项所述的剂型, 其中所述膜基质的厚度小于 200  $\mu\text{m}$ 。
12. 如权利要求 11 所述的剂型, 其中所述膜基质的厚度小于 100  $\mu\text{m}$ 。
13. 如前述权利要求中任意一项所述的剂型, 其中所述膜基质的表面积为 2-10  $\text{cm}^2$ 。
14. 如权利要求 13 所述的剂型, 其中所述膜基质的表面积为 3-7  $\text{cm}^2$ 。
15. 如权利要求 14 所述的剂型, 其中所述膜基质的表面积为 4-6  $\text{cm}^2$ 。
16. 如前述权利要求中任意一项所述的剂型, 其中所述膜基质的重量为 5-200mg。
17. 如权利要求 16 所述的剂型, 其中所述膜基质的重量为 10-100mg。
18. 如权利要求 17 所述的剂型, 其中所述膜基质的重量为 10-50mg。
19. 如前述权利要求中任意一项所述的剂型, 其中所述雌二醇、或雌二醇水合物或药学上可接受的雌二醇酯是所述单位剂型中仅有的治疗活性药物。
20. 如权利要求 1-19 中任意一项所述的剂型, 其中所述单位剂型不包含孕酮。
21. 如权利要求 1-19 中任意一项所述的剂型, 其中所述膜基质还包含孕酮。
22. 如权利要求 1-21 中任意一项所述的单位剂型, 其用作药物。
23. 如权利要求 1-21 中任意一项所述的单位剂型, 其用于治疗、缓解或预防由内源雌激素水平不足引起的雌性哺乳动物的身体病症。
24. 如权利要求 23 所述的剂型, 其中所述身体病症选自骨质疏松、头痛、恶心、抑郁、血管舒缩症状、泌尿生殖道萎缩症状、骨矿物质密度减少和增加的骨折风险或发病率。

25. 如权利要求 24 所述的剂型,其中所述血管舒缩症状选自潮热、包括盗汗在内的出汗,和心悸。

26. 如权利要求 23-25 中任意一项所述的剂型,其中所述雌性哺乳动物是绝经后妇女。

27. 如权利要求 1-20 中任意一项所述的剂型,其用于治疗、缓解或预防由内源雌激素水平不足引起的子宫切除的绝经后妇女的身体病症。

28. 如权利要求 21 所述的剂型,其用于治疗、缓解或预防由内源雌激素水平不足引起的非子宫切除的绝经后妇女的身体病症。

29. 治疗、缓解或预防由内源雌激素水平不足引起的雌性哺乳动物的身体病症的方法,所述方法包括将如权利要求 1-21 中任意一项所定义的单位剂型向有此需要的雌性哺乳动物给药。

30. 如权利要求 29 所述的方法,其中所述身体病症选自骨质疏松、头痛、恶心、抑郁、血管舒缩症状、泌尿生殖道萎缩症状、骨矿物质密度减少和增加的骨折风险或发病率。

31. 如权利要求 30 所述的方法,其中所述血管舒缩症状选自潮热、包括盗汗在内的出汗,和心悸。

32. 如权利要求 29-31 中任意一项所述的方法,其中所述雌性哺乳动物是绝经后妇女。

33. 治疗、缓解或预防由内源雌激素水平不足引起的子宫切除的绝经后妇女的身体病症的方法,所述方法包括将如权利要求 1-20 中任意一项所定义的单位剂型向有此需要的子宫切除的绝经后妇女给药。

34. 治疗、缓解或预防由内源雌激素水平不足引起的非子宫切除的绝经后妇女的身体病症的方法,所述方法包括将如权利要求 21 所定义的单位剂型向有此需要的非子宫切除的绝经后妇女给药。

## 含雌二醇的药物递送系统

### 技术领域

[0001] 本发明涉及水溶性薄膜（糯米纸囊剂（wafers））形式的药物递送系统，其包含少量的雌二醇或其衍生物。本发明的糯米纸囊剂适用于治疗、缓解或预防由内源雌激素水平不足引起的雌性哺乳动物的身体病症（physical condition）。

### 背景技术

[0002] 尽管可以将诸如雌激素的药物包含在常规标准口服片剂或胶囊剂中以提供精确而一致的剂量，但是这样的递送形式在药物的给药和制备中均具有一些不足。例如，据估计约有 50% 的人群具有片剂吞咽困难（参见 Seager, J. Pharmacol. Pharm. 1998 ;50 ; 375-382），并且诸如不会或不能吞咽片剂或胶囊剂的儿童或者老年人的患者代表了对制药工业的挑战。制药工业试图通过开发许多不同的药物递送系统来应对这一挑战，这些药物递送系统包括口腔内快速崩解片剂、摄入前在液体中崩解的片剂、液体和糖浆、口胶剂（gums）、甚至是透皮贴剂。尽管如此，这些药物递送系统中的每一种均可以具有它们自身的问题。

[0003] 透皮贴剂可能不方便也不舒服，并且生产相当昂贵。并且，通过皮肤的药物通量（drug flux）还可能引起十分复杂的剂量问题。液体对于儿童特别有用。但是液体对于成人可能是不方便的，而且其配制、包装和运输则可能相对昂贵。可以在摄入前溶解于液体中的片剂也可以是有用的。但是，由于它们需要提供液体和饮用容器，因此它们也可能非常不便。此外，即使在使用泡腾片剂时，也需要时间来崩解和 / 或溶解。最后，因为这些药物递送系统通常在玻璃杯中留下颗粒和 / 或浮渣，它们可能十分麻烦。诸如咀嚼片剂或自崩解片剂的口腔内快速崩解片剂提供了极大的方便。尽管如此，咀嚼片剂或自崩解片剂通常产生实际味道掩盖问题，因为咀嚼动作能够破坏保护性包衣。此外，咀嚼片剂或自崩解片剂通常伴有令人不快的口感。而且，对于这类固体形状物体的吞咽、咀嚼或哽塞的畏惧仍然为某些人群所担忧。此外，这类多孔且低压模制片剂的脆性 / 易碎性使得它们难以携带、储存、处理、以及向患者，特别是儿童和老年患者给药。

[0004] 因此，需要具有改善的患者顺应性的可靠的递送系统，也就是说，其易于定量给药（dosing），并且使患者可以在任何需要的地点和时间不连续地服药。水溶性膜（糯米纸囊剂）满足了这些标准。通常这样的糯米纸囊剂快速溶解在口腔的唾液中，由此释放活性成分，然后这些活性成分又可以通过舌、舌下、颊和 / 或腭途径吸收。

[0005] 制药工业一直致力于改善递送系统以更好地利用给定的药物剂量。换言之，一直需要可以在降低载药量的同时仍然产生药物在血流中的临床相关浓度的递送系统。这在给药高效力药物如甾体激素时尤其有意义。降低例如甾体激素的剂量而仍然获得该甾体激素在血流中的临床相关浓度不仅由于需要量更少的药物而使得制药工业中的节约成为可能，而且使得向患者给药的甾体激素的总量更低。显然，这可能导致更少的服药过量的情况和更少的明显副作用。在 FDA 准则中也强调低剂量给药甾体激素如雌激素的重要性，其中鼓励发起人（sponsors）研究能够以最低可能暴露量实现药效的给药时间表（dosing

schedule) 和药物递送系统 (Guidance for Industry :Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms-Recommendations for Clinical Evaluation ;U.S.Department of Health and Human Services ;Food and Drug Administration ;CDER ;January 2003)。

[0006] 创造高活性药物的新剂型的另一目的在于实现关于药物在不同患者中所得血清水平的低个体间差异,以保证同等的药物剂量在不同患者中会引起同等的效果。与所得的雌二醇水平相关的低个体间差异以及所得的雌激素效果分别使得在大量患者中给药相同的最低有效剂量成为可能。

[0007] 本发明人令人惊奇地实现了可以通过口腔内途径向雌性哺乳动物给药,并仍然产生在血流中的临床相关浓度的(糯米纸囊剂形式的)单位剂型,其包含低剂量雌二醇。

[0008] **Dören** 等人在 *Maturitas* 2001 ;38 ;23-30 中和 **Dooley** 等人在 *Drugs* 2001 ;61 ;2243-2262 中记载了雌二醇通过鼻腔途径的低剂量给药,而且之前包含雌二醇的鼻腔喷雾 (**Aerodiol®**) 已经在市场上有售。已证明 300  $\mu$ g/ 天的雌二醇的鼻内给药与标准口服疗法,即 2mg/ 天的雌二醇的口服给药同样有效,却同时表现出降低的副作用,即其在妇科上更易耐受。更具体地,据报道与标准口服疗法相比,接受(低剂量)鼻内给药雌二醇的患者的乳腺痛和撤药性出血的发病率更低,参见 **Mattson**, *Climateric* 2002 ;5(Suppl. 2) ;40-45。此外,记载了对某些绝经后妇女的某些脂质参数的有益效果,即对脂蛋白(a)、载脂蛋白 B、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的内源性水平,以及对骨质吸收、骨形成和骨矿物质密度的指标的有利作用 (**Palacios**, *Climateric* 2002 ;5(Suppl. 2) ;32-39)。并且,与标准口服疗法相比,鼻内给药雌二醇显示了明显较低的肿瘤诱导速率和降低的肿瘤生长 (**Mattson**, *Climateric* 2002 ;5(Suppl. 2) ;40-45)。此外,据发现与标准口服疗法相比,鼻内给药雌二醇的乳腺增生的发病率更低。

[0009] 鼻内吸收的雌二醇的药代动力学与口服的雌二醇的药代动力学的不同之处在于:其吸收很快;在 10-30 分钟内达到最大血浆水平,而且该水平在给药后约 2 小时回到峰值的 10%,并在给药后约 12 小时达到治疗前水平 (**Al-Azzawi**, *Climateric* 2002 ;5(Suppl. 2) ;27-31)。结果,每日鼻内给药雌二醇生成“脉冲样”曲线,其与口服给药和经皮给药后观察到的持续曲线明显不同。尽管具有“脉冲样”曲线,已证明鼻内给药少量雌二醇与标准口服疗法一样有效,并且作为进一步的益处,其引起更少的副作用。

[0010] 尽管如此,鼻内给药的一个主要问题在于高度不便的给药形式。鼻内给药可能引起局部副作用,如痒、鼻溢、打喷嚏和鼻出血,并且通常认为这种给药形式的患者顺应性差。

[0011] 发明人已发现可以通过本发明的单位剂型实现雌二醇的“脉冲样”吸收。因此,通过给药本发明的单位剂型也得到了鼻内给药雌二醇的有益性质,即副作用的降低。此外,与口服给药相比,可以显著降低雌二醇的给药剂量。由于在给药这样低剂量的雌二醇的情况下子宫内膜不增生,因而对抗治疗 (opposed treatment) (孕酮的连续性或周期性共同给药) 不是绝对必要的,因此,该降低的雌二醇剂量特别有益。

[0012] 相应地,本发明的一个目的在于提供向口腔施用的单位剂型,其提供与鼻内给药相同的有益治疗性质,但是其患者顺应性更高。

[0013] 本发明的另一目的在于提供向口腔施用的单位剂型,其产生雌二醇的“脉冲样”药代动力学曲线。

[0014] 本发明的另一目的在于提供向口腔施用的单位剂型,与鼻内给药相比,其获得了提高的生物利用度。

[0015] 本发明的另一目的在于提供单位剂型,与标准口服疗法相比,其包含降低剂量的雌二醇(或其衍生物),而其仍然产生雌二醇在患者血流中的临床相关浓度。

[0016] 本发明的另一目的在于提供单位剂型,与标准鼻内疗法相比,其包含降低剂量的雌二醇(或其衍生物),而其仍然产生雌二醇在患者血流中的临床相关浓度。

[0017] 本发明的另一目的在于提供向口腔施用的单位剂型,与标准口服疗法相比,其引起较少的副作用,而其在治疗、缓解或预防由内源雌激素水平不足引起的雌性哺乳动物的身体病症方面仍然有效。

[0018] 本发明的另一目的在于提供向口腔施用的单位剂型,与标准口服疗法相比,其在妇科上更易耐受,而其在治疗、缓解或预防由内源雌激素水平不足引起的雌性哺乳动物的身体病症方面仍然有效。

[0019] US 4,800,087 中记载了矫味咀嚼药物组合物。

[0020] US 2006/0105038 中记载了矫味口腔崩解片剂(ODTs)。

[0021] WO 00/30617 中记载了矫味包衣系统。

[0022] EP 0371466 中公开了包含雌二醇的口含片剂。

[0023] EP 1867321 中记载了用于口腔跨粘膜给药的含药纸。

[0024] WO 03/030883 中记载了矫味糯米纸囊剂。

[0025] US 2003/0068378、US 2007/0292479 和 US 2006/0222708 中记载了含甾体的糯米纸囊剂。

[0026] 发明概述

[0027] 第一方面,本发明涉及包含水溶性薄膜基质的单位剂型,其中

[0028] a) 所述膜基质包含至少一种水溶性基质聚合物;

[0029] b) 所述膜基质包含 10-200  $\mu$ g 的雌二醇,或治疗等效量的雌二醇水合物,或治疗等效量的药学上可接受的雌二醇酯;并且

[0030] c) 所述膜基质的厚度小于 300  $\mu$ m。

[0031] 另一方面,本发明涉及本发明的单位剂型,其用作药物。

[0032] 另一方面,本发明涉及本发明的单位剂型,其用于治疗、缓解或预防由内源雌激素水平不足引起的雌性哺乳动物的身体病症。这样的身体病症的实例包括但不限于骨质疏松、头痛、恶心、抑郁、血管舒缩症状、泌尿生殖道萎缩症状、骨矿物质密度减少和增加的骨折风险或发病率。

[0033] 通过以下说明及所附权利要求,会清楚本发明的其它方面。

[0034] 发明详述

[0035] 在本文中,术语“雌二醇”意指雌二醇可以是 17- $\alpha$ -雌二醇或 17- $\beta$ -雌二醇的形式。优选地,所述雌二醇是 17- $\beta$ -雌二醇的形式。术语“雌二醇”还包括雌二醇的水合形式,特别是半水合雌二醇。

[0036] 当在本文使用时,术语“药学上可接受的雌二醇酯”是指那些为药物化学工作者所清楚的雌二醇酯,即那些基本上无毒并且可以有利地影响雌二醇的诸如适口性、吸收、分布、代谢和排泄的药代动力学性质的雌二醇酯。通常,雌二醇酯在雌二醇的 3 位或 17 位。药

学上可接受的雌二醇酯的具体实例包括雌二醇戊酸酯、雌二醇乙酸酯、雌二醇丙酸酯、雌二醇庚酸酯、雌二醇十一酸酯、雌二醇苯甲酸酯、雌二醇环戊丙酸酯、雌二醇硫酸酯和雌二醇氨基磺酸酯。

[0037] 在上下文中,术语“雌二醇衍生物”和“雌二醇的衍生物”意图涵盖雌二醇的水合形式以及药学上可接受的雌二醇酯。尽管可能没有明确地举例与本发明的每一个实施方案有关的各种雌二醇衍生物(如半水合物和药学上可接受的酯),应理解在本文中无论何时做出关于“雌二醇”的表述,该表述也适用于雌二醇的半水合物形式和药学上可接受的雌二醇酯。

[0038] 本文中使用的术语“水溶性膜基质”是指薄膜,其包含水溶性聚合物和雌二醇以及溶于或分散于该水溶性聚合物中的其它辅助成分,或者由水溶性聚合物和雌二醇以及溶于或分散于该水溶性聚合物中的其它辅助成分组成。在一优选实施方案中,至少雌二醇完全溶于水溶性聚合物中。

[0039] 如本文中所用,术语“水溶性聚合物”是指至少部分溶于水,并且优选完全或大部分溶于水或者吸收水的聚合物。吸收水的聚合物通常称为“水溶胀性聚合物”。用于本发明的材料在室温(约 20℃)或其它温度,如高于室温的温度下可以是水溶性的或水溶胀性的。而且,该材料在低于大气压的压力下可以是水溶性的或水溶胀性的。期望地,该水溶性聚合物是水溶性的,或者是具有至少 20 重量%水分吸收的水溶胀性聚合物。具有 25 重量%或 25 重量%以上的水分吸收的水溶胀性聚合物同样有用。从这样的水溶性聚合物形成的本发明的单位剂型期望地具有足够的水溶性,以在与体液,特别是唾液接触时溶解。在本发明的一优选实施方案中,该水溶性聚合物为粘膜粘着性聚合物。这会使得雌二醇的跨粘膜递送成为可能,并通过避免首过代谢确保分子的有效吸收。该水溶性聚合物通常占水溶性膜基质的 50-99.9 重量%,如 75-99 重量%。

[0040] 该水溶性基质聚合物(构成水溶性膜基质的主要部分)可以选自纤维素质、合成聚合物、树胶、蛋白质、淀粉、葡聚糖及其混合物。

[0041] 适合于本文所述目的的纤维素质的实例包括羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟甲基丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素及其组合。特别优选的纤维素质为羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素,特别是羟丙基甲基纤维素。

[0042] 合成聚合物的实例包括通常用作药物的即时释放(IR)包衣的聚合物,如 PVA-PEG 共聚物,其可以以商标 Kollicoat® IR 商购得到不同的等级。合成聚合物的其它实例包括聚丙烯酸和聚丙烯酸衍生物。

[0043] 水溶性树胶的实例包括阿拉伯胶(gum arable)、黄原胶、黄蓍胶、阿拉伯胶(acacia)、鹿角菜胶、瓜尔胶、豆角胶、果胶、藻酸盐及其组合。

[0044] 有用的水溶性蛋白质聚合物包括明胶、玉米醇溶蛋白、谷蛋白、大豆蛋白、大豆蛋白分离物、乳清蛋白、乳清蛋白分离物、酪蛋白、levin、胶原蛋白及其组合。

[0045] 有用的淀粉的实例包括胶凝淀粉、改性淀粉或非改性淀粉。淀粉的来源可以不同,并包括支链淀粉、木薯淀粉、稻米、玉米、马铃薯、小麦及其组合。

[0046] 本发明可用的其它水溶性聚合物包括糊精、葡聚糖及其组合;以及几丁质、壳聚糖(chitosin)及其组合;聚葡萄糖和果糖低聚物。

[0047] 在本发明的一实施方案中,所述雌二醇是无水雌二醇或半水合雌二醇,优选半水合雌二醇。

[0048] 在本发明的另一实施方案中,将药学上可接受的雌二醇酯掺入膜基质中。这样的药学上可接受的雌二醇酯的具体实例包括雌二醇戊酸酯、雌二醇乙酸酯、雌二醇丙酸酯、雌二醇庚酸酯、雌二醇十一酸酯、雌二醇苯甲酸酯、雌二醇环戊丙酸酯、雌二醇硫酸酯和雌二醇氨基磺酸酯。在本发明的一令人感兴趣的实施方案中,该雌二醇酯是雌二醇戊酸酯。

[0049] 在某些实施方案中,本发明的单位剂型可以包含的雌二醇的剂量为 5-1000  $\mu$ g 雌二醇,如 10-750  $\mu$ g 雌二醇,例如 25-500  $\mu$ g 雌二醇。然而,从本公开内容中应理解,所述膜基质通常包含 10-200  $\mu$ g 雌二醇,如 10-60  $\mu$ g 雌二醇或 > 60-200  $\mu$ g 雌二醇。

[0050] 在本发明的一优选实施方案中,所述膜基质包含“极低”剂量的雌二醇,即 10-60  $\mu$ g 剂量的雌二醇,如 25-60  $\mu$ g 雌二醇,优选 30-50  $\mu$ g 雌二醇,更优选 40-50  $\mu$ g 雌二醇,例如 40  $\mu$ g、45  $\mu$ g、46  $\mu$ g、或 50  $\mu$ g 雌二醇。或者,该“极低”剂量的雌二醇是 10-60  $\mu$ g 雌二醇,如 10-50  $\mu$ g 雌二醇,优选 20-40  $\mu$ g 雌二醇,更优选 25-35  $\mu$ g 雌二醇,例如约 30  $\mu$ g 雌二醇。

[0051] 在本发明的另一优选的实施方案中,所述膜基质包含“很低”剂量的雌二醇,即 > 60-200  $\mu$ g 剂量的雌二醇,如 70-160  $\mu$ g 雌二醇,例如 70-150  $\mu$ g 雌二醇,优选 80-150  $\mu$ g 雌二醇,如 80-120  $\mu$ g 或 120-150  $\mu$ g 雌二醇。具体且优选的雌二醇剂量包括 80  $\mu$ g、85  $\mu$ g、90  $\mu$ g、100  $\mu$ g、115  $\mu$ g、120  $\mu$ g、150  $\mu$ g 和 160  $\mu$ g 雌二醇。

[0052] 在本发明的又一优选实施方案中,所述膜基质包含“较低”剂量的雌二醇,即 > 200-500  $\mu$ g 剂量的雌二醇,如 250-300  $\mu$ g 雌二醇,例如 260-280  $\mu$ g 雌二醇,更优选 265-275  $\mu$ g 雌二醇,例如约 270  $\mu$ g 雌二醇。

[0053] 在本发明的又一优选实施方案中,所述膜基质包含“低”剂量的雌二醇,即 > 500-1000 剂量的雌二醇,如 500-750  $\mu$ g 雌二醇。

[0054] 可以包含于所述膜基质中的雌二醇的剂量的具体实例包括约 10  $\mu$ g、12.5  $\mu$ g、15  $\mu$ g、20  $\mu$ g、30  $\mu$ g、40  $\mu$ g、45  $\mu$ g、46  $\mu$ g、50  $\mu$ g、60  $\mu$ g、70  $\mu$ g、80  $\mu$ g、85  $\mu$ g、90  $\mu$ g、100  $\mu$ g、115  $\mu$ g、120  $\mu$ g、150  $\mu$ g、160  $\mu$ g、180  $\mu$ g、200  $\mu$ g、或 270  $\mu$ g 的雌二醇的剂量。

[0055] 上述剂量优选地对应于日剂量。应当理解,指出的上述剂量是关于无水雌二醇的剂量。如果使用雌二醇水合物如半水合雌二醇,或者药学上可接受的雌二醇酯如雌二醇戊酸酯,则应当理解,应当使用治疗上等效于无水雌二醇的规定剂量的剂量。当已知无水雌二醇的有效剂量时,确定这些其它形式的药理学/治疗上等效剂量对于本领域技术人员而言是常规的。换言之,如果使用雌二醇水合物如半水合雌二醇,或药学上可接受的雌二醇酯如雌二醇戊酸酯,则应当理解,应当使用与无水雌二醇的规定剂量等摩尔的剂量,其条件是雌二醇与其衍生物的吸收是相同的,参见下文。因此,可以通过以下公式计算“雌二醇衍生物 X 的治疗等效量”:

[0056] 剂量<sub>无水雌二醇</sub>  $\times$  (MW<sub>雌二醇衍生物 X</sub>/MW<sub>无水雌二醇</sub>)

[0057] 其中 MW 表示所述雌二醇化合物的分子量。应当理解,如果没有使用无水形式的雌二醇,则应当将雌二醇的全部上述间隔和剂量(基于无水形式的雌二醇)转换成对应的间隔和剂量(利用上述公式)。举例说明,通过应用上述公式,可以容易地计算出 5-1000  $\mu$ g 剂量的无水雌二醇对应于 5.2-1033  $\mu$ g 剂量的半水合雌二醇。尽管如此,应当理解,只有

在无水雌二醇与所述衍生物的生物利用度和曲线下面积 (AUC) 相同时,才可以应用上述公式。因此,如果所述雌二醇衍生物的吸收不同于无水雌二醇的吸收,则实现给定剂量的无水雌二醇的血浆浓度所要求的雌二醇衍生物的量对于确定治疗等效量是决定性的。

[0058] 并且, Timmer 和 Geurts 的文章提供了如何确定等效剂量的指导 (参见 European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 24(1):47-53, 1999 中, “Bioequivalence assessment of three different estradiol formulations in postmenopausal women in an open, randomized, single-dose, 3-way cross-over” )。

[0059] 本发明的单位剂型最优选为薄膜的形式,其主要由于膜的大表面积而快速溶解,当暴露于潮湿的口腔环境时,其迅速地润湿。与通常柔软、脆和 / 或易碎的速溶片剂相反,该膜是实心并且结实的,但仍然是柔韧的。如上所述,该膜是薄的,并可以在患者的口袋、钱包或小笔记本中携带。

[0060] 可以将该膜施用于雌性哺乳动物的舌下或舌上、上颚、内颊或任何口腔粘膜组织。该膜可以是矩形、椭圆形、圆形的,或者可以视需要应用切割成舌、颚或内颊形状的特殊形状。该膜迅速水合,并且会粘附到施用部位上。然后,该膜快速崩解并溶解,以释放雌二醇用于口腔粘膜吸收。

[0061] 关于本发明的单位剂型的大小,将水溶性膜形成基质形成干燥的膜,其厚度小于 300  $\mu\text{m}$ , 特别小于 250  $\mu\text{m}$ , 优选小于 200  $\mu\text{m}$ , 例如小于 150  $\mu\text{m}$ 。更优选地,该厚度小于 125  $\mu\text{m}$ , 例如小于 100  $\mu\text{m}$ 。换言之,该厚度通常为 10-300  $\mu\text{m}$ , 特别是 15-250  $\mu\text{m}$ , 优选为 20-200  $\mu\text{m}$ , 例如 25-150  $\mu\text{m}$ 。更优选地,该厚度在 25-125  $\mu\text{m}$  的范围内,例如在 25-100  $\mu\text{m}$  的范围内,如在 30-90  $\mu\text{m}$  的范围内,特别是 40-80  $\mu\text{m}$ 。具体且优选的实例包括以下厚度: 为约 30  $\mu\text{m}$ 、约 40  $\mu\text{m}$ 、约 50  $\mu\text{m}$ 、约 60  $\mu\text{m}$ 、约 70  $\mu\text{m}$ 、约 80  $\mu\text{m}$ 、约 90  $\mu\text{m}$  或者约 100  $\mu\text{m}$ 。具体且特别优选的实例包括以下厚度: 约 40  $\mu\text{m}$ 、约 50  $\mu\text{m}$ 、约 60  $\mu\text{m}$ 、约 70  $\mu\text{m}$  或者约 80  $\mu\text{m}$ 。

[0062] 膜基质的表面大小 (表面积) 通常为 2-10  $\text{cm}^2$ , 例如 3-9  $\text{cm}^2$ , 如 3-8  $\text{cm}^2$ , 更优选为 3-7  $\text{cm}^2$ , 特别是 4-6  $\text{cm}^2$ 。该表面积的具体且优选的实例包括以下表面积: 约 3  $\text{cm}^2$ 、3.5  $\text{cm}^2$ 、4  $\text{cm}^2$ 、4.5  $\text{cm}^2$ 、5  $\text{cm}^2$ 、5.5  $\text{cm}^2$ 、6  $\text{cm}^2$ 、6.5  $\text{cm}^2$  或者 7  $\text{cm}^2$  的表面积。最优选地,该表面积为约 4  $\text{cm}^2$ 、4.5  $\text{cm}^2$ 、5  $\text{cm}^2$ 、5.5  $\text{cm}^2$  或者 6  $\text{cm}^2$ 。

[0063] 该膜基质的总重量通常为 5-200mg, 例如 5-150mg, 如 10-100mg。更优选地,膜基质的总重量为 10-75mg, 例如 10-50mg。膜基质重量的具体且优选的实例包括以下重量: 约 15mg、约 20mg、约 25mg、约 30mg、约 40mg 或者约 50mg。

[0064] 在本发明的另一实施方案中,该单位剂型还包含吸收促进剂。吸收促进剂已经证明了它们在递送例如通常表现出低颊部吸收速率的高分子量药物如肽中的有效性。这样的吸收促进剂可能通过多种机制来起作用,例如增加细胞膜的流动性、提取细胞间 / 细胞内脂质、改变细胞蛋白或者改变表面粘蛋白。最常用的吸收促进剂包括氮酮、脂肪酸、胆汁盐和表面活性剂,例如十二烷基硫酸钠。吸收促进剂的具体实例包括但不限于 2,3- 十二烷基醚、抑肽酶、氮酮、苯扎氯铵、西吡氯铵、溴化十六烷基三甲基铵、环糊精、硫酸葡聚糖、乙二醇、月桂酸、溶血磷脂酰胆碱、薄荷醇、磷脂酰胆碱、聚氧乙烯、聚山梨酯 80、聚氧乙烯、磷脂酰胆碱、EDTA 钠、甘氨酸钠、甘氨酸脱氧胆酸钠、十二烷基硫酸钠 (sodium lauryl sulfate)、十二烷基硫酸钠 (sodium dodecyl sulfate)、水杨酸钠、牛磺胆酸钠和牛磺脱氧胆酸钠、亚砷。如果掺入吸收促进剂,则其在膜基质中的量通常为对应于膜基质重量的 0.1-50%, 例如

膜基质重量的 1-20%，如膜基质重量的 1-10%。吸收促进剂通常包含于膜基质中，即吸收促进剂通常溶解或分散于膜基质中。尽管如此，在本发明的一优选实施方案中，该单位剂型不包含吸收促进剂。

[0065] 此外，例如在 US 2007/0292479 的 0015 段中所述，可以将雌二醇与环糊精或环糊精衍生物络合。尽管如此，在本发明的一优选实施方案中，雌二醇以非络合形式存在于该单位剂型中。

[0066] 除了水溶性基质聚合物和雌二醇，本发明的单位剂型可以包含多种不同的辅助成分，如矫味剂 (taste-masking agent)；感官剂 (organoleptic agent)，例如甜味剂和调味剂，抗泡沫剂和去泡沫剂；增塑剂；表面活性剂；乳化剂；增稠剂；粘合剂；冷却剂；唾液刺激剂 (saliva-stimulating agent)，如薄荷醇；抗微生物剂；着色剂等。这样的不同辅助成分包含于膜基质中，并且通常溶解或分散于膜基质中。

[0067] 适合的甜味剂包括天然甜味剂和人工甜味剂。适合的甜味剂的具体实例包括，例如：

[0068] a) 水溶性甜味剂，例如糖醇、单糖、二糖、低聚糖和多糖，如麦芽糖醇 (maltit)、木糖醇、甘露醇、山梨醇、木糖、核糖、葡萄糖（右旋糖）、甘露糖、半乳糖、果糖（左旋糖）、蔗糖（糖）、麦芽糖、转化糖（源自蔗糖的果糖与葡萄糖的混合物）、部分水解淀粉、玉米糖浆固体、二氢查尔酮、莫尼糖蛋白、蛇菊苷以及甘草皂苷；

[0069] b) 水溶性人造甜味剂，例如可溶性糖精盐，即糖精钠盐或钙盐；环氨酸盐；3,4-二氢-6-甲基-1,2,3-噁噻嗪-4-酮-2,2-二氧化物的钠盐、铵盐或钙盐；3,4-二氢-6-甲基-1,2,3-噁噻嗪-4-酮-2,2-二氧化物的钾盐（乙酰舒泛钾）；糖精的游离酸形式等等；

[0070] c) 二肽基甜味剂，例如 L-天冬氨酸来源的甜味剂，如 L-天冬氨酰基-L-苯丙氨酸甲酯（阿司帕坦）、L-α-天冬氨酰基-N-(2,2,4,4,5-四甲基-3-硫杂环丁基)-D-丙氨酰胺水合物、L-天冬氨酰基-L-苯基甘油和 L-天冬氨酰基-L-2,5-二氢苯基甘氨酸的甲酯、L-天冬氨酰基-2,5-二氢-L-苯丙氨酸、L-天冬氨酰基-L-(1-环己烯)-丙氨酸等；

[0071] d) 源自天然存在的水溶性甜味剂的水溶性甜味剂，例如根据 sucralose® 的产品说明已知的，普通糖（蔗糖）的氯化衍生物；以及

[0072] e) 蛋白基甜味剂，例如 thaumatococcus denielli (Thaumatococcus I 和 II)。

[0073] 通常，使用有效量的甜味剂来提供特定的组合物所期望的甜度水平，并且该量会随所选的甜味剂而不同。该量通常为膜基质重量的约 0.01% 至约 20%，优选为膜基质重量的约 0.05% 至约 10%。这些量可以用于实现期望的甜度水平，而与所用的任何任选的调味油所实现的风味水平无关。

[0074] 有用的调味剂（或风味剂）包括天然和人工调味剂。这些调味剂可以选自合成的调味油和调味香料，和 / 或源自植物、叶、花、果实等的油、油树脂和提取物，以及其组合。调味油的非限定性实例包括：留兰香油、肉桂油、薄荷油、丁香油、桂花油、百里香油、香柏叶油、肉豆蔻油、鼠尾草油以及苦杏仁油。人工、天然或合成的水果调味剂也同样有用，如香草、巧克力、咖啡、可可和包括柠檬、橙、葡萄、酸橙 (lime) 和葡萄柚在内的柠檬油，以及包括苹果、梨、桃、草莓、树莓、樱桃、李子、菠萝、杏等在内的水果香精。这些调味剂可以单独或组合使用。无论单独使用或组合使用，常用的调味剂包括诸如胡椒薄荷 (peppermint) 的薄荷 (mint)、人造香草、肉桂衍生物以及各种水果调味剂。还可以使用诸如醛和酯的调味品，

包括乙酸肉桂酯、肉桂醛、柠檬醛、乙缩醛、乙酸二氢葛缕酯 (dihydrocarvyl acetate)、甲酸丁香酚酯 (eugenyl formate)、对甲基茴香醚等。醛调味剂的其它实例包括但不限于乙醛 (苹果); 苯甲醛 (樱桃、杏仁); 肉桂醛 (肉桂); 柠檬醛, 即  $\alpha$  柠檬醛 (柠檬、酸橙); 橙花醛, 即  $\beta$  柠檬醛 (柠檬、酸橙); 癸醛 (橙、柠檬); 乙基香草醛 (香草、奶油); 天芥菜精 (heliotropine), 即胡椒醛 (香草、奶油); 香草醛 (香草、奶油);  $\alpha$ -戊基肉桂醛 (有香味的果味调味剂); 丁醛 (黄油、奶酪); 戊醛 (黄油、奶酪); 香茅醛 (改性的, 多种类型); 癸醛 (柑桔果实); C-8 醛 (柑桔果实); C-9 醛 (柑桔果实); C-12 醛 (柑桔果实); 2-乙基丁醛 (浆果果实); 己烯醛, 即反式-2 (浆果果实); 甲苯醛 (tolyl aldehyde) (樱桃、杏仁); 藜芦醛 (香草); 12,6-二甲基-5-庚烯醛, 即甜瓜醛 (甜瓜); 2-二甲基辛醛 (绿果 (greenfruit)); 以及 2-十二烯醛 (柑桔、桔子); 樱桃; 葡萄; 香精油, 如薄荷醇; 其混合物等。

[0075] 使用的调味剂的量通常取决于偏好, 由调味类型、个体口味和期望强度的因素确定。可以改变其量以在最终产品中获得期望的效果。这些改变也在本领域技术人员的能力之内, 而无需过多的实验。通常, 使用膜基质重量的约 0.01% 至约 10% 的量。

[0076] 如上所述, 该单位剂型还可能包含抗泡沫剂和 / 或去泡沫剂, 如二甲基硅油 (simethicone), 其为聚甲基硅氧烷与二氧化硅的组合。二甲基硅油充当抗泡沫剂或去泡沫剂, 其从膜组合物中减少或消除空气。抗泡沫剂有助于防止空气进入组合物中, 而去泡沫剂则有助于从组合物中除去空气。

[0077] 可以制备单位剂型并使其附着到第二层, 即支持层或背衬层 (衬垫) 上, 其在使用前, 即在进入口腔前从第二层除去。优选地, 支持或背衬材料是非水溶性的, 并且可以优选地由聚对苯甲酸乙二醇酯 (polyethylene-terephthalate) 或技术人员已知的其它适合材料组成。如果使用粘合剂, 则其应当优选为食品级粘合剂, 其为不可吸收的, 并且不改变活性成分的性质。

[0078] 在本发明的另一实施方案中, 本发明的单位剂型包含其它活性药物, 如孕酮。该其它活性药物物质通常包含于膜基质中。

[0079] 尽管如此, 应当理解在本发明的一令人感兴趣的实施方案中, 本发明的固体剂型不包含孕酮。相应地, 在本发明的另一令人感兴趣的实施方案中, 雌二醇 (或雌二醇水合物或药学上可接受的雌二醇酯) 是单位剂型中仅有的或唯一的治疗活性药物。

[0080] 虽然本公开内容主要涉及含雌二醇或其衍生物的糯米纸囊剂, 但是本发明还可以用表现出雌激素活性的其它化合物, 如炔雌醇、雌酮、美雌醇、雌三醇、雌三醇琥珀酸酯、包括马结合雌激素在内的结合雌激素, 以及植物雌激素来实施。

[0081] 相应地, 在更一般的方面上, 本发明还涉及包含水溶性薄膜基质的单位剂型, 其中

[0082] a) 所述膜基质包含至少一种水溶性基质聚合物;

[0083] b) 所述膜基质包含表现出雌激素活性的化合物, 该化合物的量对应于治疗等效量的 10-200  $\mu$ g 雌二醇; 并且

[0084] c) 所述膜基质的厚度小于 300  $\mu$ m。

[0085] 相应地, 本文中所作的涉及雌二醇、辅料等的优选量的全部表述同样适用于以上方面, 以及本发明的更为一般的方面。

[0086] 制备

[0087] 可以通过制药技术人员公知的标准方法制备本发明的单位剂型。

[0088] 通常,通过将雌二醇或其衍生物,如半水合雌二醇或雌二醇戊酸酯溶解在适合的溶剂中来制备药物溶液。该溶剂优选为相对挥发性的溶剂,例如醇,特别是乙醇。然后通过向诸如水、醇或醇与水的混合物的适合溶剂中添加水溶性基质聚合物来制备基质聚合物溶液。优选地,该溶剂为乙醇/水混合物。应当理解,溶解水溶性基质聚合物所需的时间和条件取决于所用的聚合物和溶剂。因此,在某些情况下,该水溶性基质聚合物在室温下并且仅需温和搅拌就可以容易地溶解,而在其它情况下,则需要向该系统施加热并剧烈搅拌。在一典型的实施方案中,将混合物搅拌 1-4 小时,优选约 2 小时,或者直至获得溶液。通常在 60-80°C,例如约 70°C 的温度下搅拌溶液。冷却至室温后,将药物溶液倒入基质聚合物溶液中并充分混合。所得的溶液(涂覆溶液)能够立即或在几天内用于涂覆。调节溶剂、基质聚合物等的各种量以达到约 5-50 重量%,优选为 10-40 重量%,特别是 20-35 重量%的涂覆溶液固体含量。

[0089] 在另一实施方案中,可通过以下步骤直接制备涂覆溶液:向优选醇,特别是乙醇的合适溶剂中添加雌二醇或其衍生物,如半水合雌二醇或雌二醇戊酸酯,然后加入水,随后加入基质聚合物。然后将混合物如上所述地进行加工直至获得溶液。所得的溶液(涂覆溶液)能够立即或在几天内用于涂覆。调节溶剂、基质聚合物等的各种量以达到约 5-50 重量%,优选为 10-40 重量%,特别是 20-35%的涂覆溶液固体含量。

[0090] 可以在任何上述步骤期间添加其它赋形剂、辅助成分和/或活性药物。

[0091] 若需要,在将涂覆溶液散布在适合的支持物或背衬层(衬垫)上之前进行脱气。适合的衬垫的实例包括聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)衬垫,如 Perlasic® LF75(可从 Perlen Converting 获得)、Loparex® LF2000(可从 Loparex BV 获得)和 Scotchpack® 9742(可从 3M Drug delivery Systems 获得)。在本发明的一实施方案中,借助于散布箱将涂覆溶液散布在适合的衬垫上,并在室温下干燥 12-24 小时。然后制得透明薄膜,随后将其切割成具有期望大小和形状的片。或者,将涂覆溶液作为薄膜涂覆到合适的衬垫上,并利用自动涂覆和干燥设备(例如由 Coatema Coating Machinery GmbH, Dormagen, 德国提供),且在 40-125°C,如 40-100°C 的干燥温度下进行在线干燥。然后制得透明薄膜,随后将其切割成具有期望大小和形状的片。

[0092] 治疗用途和给药

[0093] 应当理解,本发明的单位剂型通过口腔内给药,即将单位剂型给药至口腔,随后活性药物通过一处或多处口腔粘膜被吸收。因此,该活性药物适合于舌给药(lingual administration)、舌下给药、颊部给药和颞给药(palatal administration)。优选颞或舌给药,特别是舌给药。

[0094] 根据该优选实施方案,将本发明的单位剂型简单地施用到舌上,该单位剂型一般在 30 秒之内,优选 15 秒之内在舌上快速溶解。

[0095] 相应地,另一方面,本发明涉及用作药物的本发明的单位剂型。

[0096] 另一方面,本发明涉及本发明的单位剂型,其用于治疗、缓解或预防由内源雌激素水平不足引起的雌性哺乳动物的身体病症,例如骨质疏松、头痛、恶心、抑郁、血管舒缩症状、泌尿生殖道萎缩症状、骨矿物质密度减少和增加的骨折风险或发病率。

[0097] 雌激素水平不足可以由多种原因引起。例如,诸如自然绝经、围绝经期、绝经后、性

腺功能减退、阉割或原发性卵巢功能衰竭可能会引起雌激素水平不足。不论是什么原因引起的低雌激素水平导致妇女生命质量的整体下降。症状、疾病和病症从仅仅的不便到威胁生命不等。本文所述的单位剂型有效地缓解雌激素不足的生理和心理上的体征。一过性症状,如血管舒缩的体征和心理症状当然包括在治疗的领域内。

[0098] 血管舒缩症状包括但不限于潮热、出汗如盗汗,和心悸。这些血管舒缩症状可以由FDA 准则(如上引用)定义的“轻微的”、“中度的”和“严重的”。雌激素不足的心理症状包括但不限于失眠和其它睡眠病症、记忆力差、失去自信、情绪变化、焦虑、性欲丧失、注意力集中困难、犹豫不决(difficulty in making decision)、精力和动力下降(diminished energy and drive)、易怒和经常性哭泣(crying spells)。上述症状的治疗或缓解可以与妇女生命的围绝经期、或绝经后,有时是绝经很长之间之后相关。预期本文所述的单位剂型可应用于围绝经期、绝经、或绝经后期的这些和其它一过性症状。此外,如果引起雌激素不足的原因是性腺功能减退、阉割或原发性卵巢功能衰竭,则上述症状可以得到缓解。在本发明的另一实施方案中,将本文所述的单位剂型用于治疗或缓解雌激素不足的永久效应。永久效应包括身体的变化,例如泌尿生殖道萎缩、乳房萎缩、心血管疾病、头发分布、头发厚度的变化、皮肤状况的变化以及骨质疏松。泌尿生殖道萎缩及其相关病症,如阴道干燥、阴道 pH 上升和随后的菌群变化,或者导致此类萎缩的事件,如血管供应降低(decreases in vascularity)、弹性纤维碎裂、胶原纤维融合或细胞体积减小被认为是与用本文所述的单位剂型治疗或缓解特别相关的症状。而且,本文所述的单位剂型被认为与其它与雌激素不足相关的泌尿生殖道变化、粘液产生减少、细胞群变化、乳酸杆菌生长降低,或链球菌、葡萄球菌或大肠杆菌生长增加有关。被认为可通过给药本文所述的单位剂型预防的其它相关变化是那些可能使阴道易受伤害或感染的变化,如渗出性排出(exudative discharge)、阴道炎和性交困难。此外,阴道感染和失禁是与低雌激素水平相关的其它常见症状。本发明的其它实施方案包括预防或缓解与雌激素不足相关的身体变化,如皮肤的变化、头发分布、头发厚度的变化、乳房萎缩或骨质疏松。本发明的一特别令人感兴趣的实施方案是骨质疏松,最特别的是绝经后骨质疏松的预防和治疗(management)。此外,骨脱矿质、骨量及骨密度下降、骨小梁的稀疏和断裂(thinning and interruption of trabeculae),和/或由此产生的骨折或骨变形的增加被认为尤其相关。本发明组合物的一令人感兴趣的治疗用途是骨质疏松的预防性治疗。本发明的一特别令人感兴趣的实施方案涉及降低以下症状的频率、持续性、持续时间和/或严重性:潮热、出汗、心悸、睡眠病症、情绪变化、紧张、焦虑、记忆力差、失去自信、性欲丧失、注意力集中困难、精力下降、动力下降、易怒、泌尿生殖道萎缩、乳房萎缩、心血管疾病、头发分布、头发厚度的变化、皮肤状况的变化以及骨质疏松(包括骨质疏松的预防),最特别的是潮热、出汗、心悸、睡眠病症、情绪变化、紧张、焦虑、泌尿生殖道萎缩、乳房萎缩以及骨质疏松的预防和治疗。本发明的另一令人感兴趣的实施方案涉及以下症状的治疗或缓解:潮热、出汗、心悸、睡眠病症、情绪变化、紧张、焦虑、记忆力差、失去自信、性欲丧失、注意力集中困难、精力下降、动力下降、易怒、泌尿生殖道萎缩、乳房萎缩、心血管疾病、头发分布、头发厚度的变化、皮肤状况的变化以及骨质疏松(包括骨质疏松的预防),最特别的是潮热、出汗、心悸、睡眠病症、情绪变化、紧张、焦虑、泌尿生殖道萎缩、乳房萎缩以及骨质疏松。

[0099] 在本发明的优选实施方案中,本发明要治疗的雌性哺乳动物是妇女,尤其是绝经

后妇女。

[0100] 术语“绝经前”、“围绝经期”、“绝经”和“绝经后”以其常用含义使用，例如，以如“The Controversial Climateric”; P.A. van Keep 等人 Ed., MTP Press (1981) 中第 9 页的定义。更具体地，术语“绝经”被理解为最后一次自然的（卵巢引发的）月经。其为单一事件，并且是由取决于年龄的卵泡功能障碍导致的。绝经是由卵巢降低其产生性激素，即雌激素和孕酮而导致的。当卵泡的数量低于一特定的阈值时，卵巢不再能够产生成熟的卵泡和性激素。生殖能力随绝经而终止。围绝经期开始于当周期变得不规律的更年期症状的开始，并结束于绝经一年之后。可以认为围绝经期的终点是在不出血的延长期之后。绝经后期是开始于绝经，并持续直至死亡的阶段。

[0101] 在本发明的另一特别优选的实施方案中，本发明要治疗的绝经后妇女是子宫切除的绝经后妇女。

[0102] 子宫切除术是子宫的外科切除。子宫全切术切除子宫和子宫颈。次全子宫切除术切除子宫并残留子宫颈残端（也称为颈上子宫切除术）。子宫切除术可以与卵巢的外科切除（卵巢切除术）同时发生。雌性性腺即卵巢的切除是雌性阉割。经受了子宫全切术和双侧输卵管卵巢切除术（切除两个卵巢，即阉割）的妇女失去绝大部分激素生成，包括多种雌激素和孕激素的生成。正经历自然月经的妇女拥有完整的功能性雌性器官，而子宫切除的和阉割的妇女则不具有。相应地，在上下文中术语“子宫切除的妇女”是指经受了子宫全切术或次全子宫切除术的妇女。

[0103] 公知外源性雌激素刺激子宫内膜的增生。在雌激素单一疗法中，缺乏终止增生的孕酮的相反作用。不出现其间子宫内膜的顶层脱落的脱落期，并且子宫内膜增生的程度高于直到并包括前绝经期的时期内的子宫内膜增生程度。结果是增生，即子宫内膜癌的风险因素。组合疗法也称为对抗疗法 (opposed therapy)，是增加孕酮以保护子宫内膜免受增生的治疗。相应地，在本发明的另一实施方案中，特别是在治疗、缓解或预防与未经历子宫切除术的妇女（非子宫切除的妇女）的内源雌激素水平不足有关的疾病、病症或症状的实施方案中，可以在本发明的单位剂型中掺入孕酮以保护子宫内膜免受由外源性雌激素引起的不良效应。或者，可以将孕酮以单独的单位剂型，如口服片剂给药。尽管如此，如上所述，相信通过给药本文公开的剂量的雌二醇，特别是给药“极低”或“很低”剂量的雌二醇，子宫内膜不会增生，因此，共同给药孕酮不是必须的。

[0104] 类似地，在本发明的另一实施方案中，特别在治疗、缓解或预防与经受了子宫切除术的妇女（子宫切除的妇女）的内源雌激素水平不足有关的疾病、病症或症状的实施方案中，期望该单位剂型不包含孕酮。因此，根据该实施方案，优选本发明的单位剂型包含雌二醇、或雌二醇水合物或药学上可接受的雌二醇酯作为仅有的治疗活性药物。

[0105] 公知在口服给药 2mg 雌二醇之后，雌二醇的平均血清水平通常为 80-100pg/ml。一般认为该血清水平适合于缓解血管舒缩症状，如潮热。此外，公知在口服给药之后，雌二醇在吸收过程中被大量代谢，只有约 5% 的雌二醇是可生物利用的 (Kuhnz 等人, Drug Res. 1993 ;43 ;966-973)。

[0106] 如实施例提供的实验数据所示，本发明的单位剂型具有比口服给药片剂显著更高的可观的生物利用度。因此，通常会实现高于 10%，如高于 20%，例如高于 30% 的生物利用度。更具体地，通常会实现在 10-90% 范围内，如 20-80%，例如 30-80% 的生物利

用度。具体而言,如果该治疗活性物质是雌二醇或半水合雌二醇,实现在 50-80% 范围内,通常是 60-80% 的生物利用度。这又造成以下结果:与口服给药相比,尽管给药显著较低剂量的雌二醇,仍然可以实现治疗上有效的雌二醇的血清水平。类似地,如果该治疗活性物质是雌二醇酯,如雌二醇戊酸酯,则实现在 30-60% 范围内,通常是 30-50% 的生物利用度。因此,在这样的情况下,也有可能以低于口服给药的剂量实现治疗上有效的雌二醇的血清水平。因此,通过每日给药本文所述的单位剂型,可以实现在 100-1500pg/ml 范围内,如 150-1500pg/ml 的雌二醇的最高血清水平 ( $C_{\max}$ )。更具体地,可以通过给药 90  $\mu$ g 雌二醇实现在 500-800pg/ml 范围内的  $C_{\max}$  值,并且可以通过给药 118  $\mu$ g 雌二醇戊酸酯实现在 100-250pg/ml,优选 150-250pg/ml 范围内的  $C_{\max}$  值。此外,给药 150  $\mu$ g 雌二醇会产生 1000-1500pg/ml 范围内的  $C_{\max}$  值。

[0107] 最后,本发明人的经验是血清雌二醇的数值某种程度上取决于应用的实验室检测。因此,无论何时提及特定的血清雌二醇浓度时应理解,所述的雌二醇浓度是通过本文的实施例 4 所述的检测而测定的。

[0108] 本发明进一步通过以下非限定性实施例进行阐明。

[0109] 实验部分

[0110] 实施例 1- 糯米纸囊剂的制备

[0111] 涂覆溶液的准备—可选方案 A

[0112] 通过在搅拌下将药物溶于 50g 乙醇 (96%) 中来制备含有 0.558g 雌二醇的药物溶液。通过将 149.442g HPMC 散布在 100g 乙醇 (96%) 和 150g 水的混合物上来制备聚合物溶液。在 70°C 下搅拌 2 小时后 HPMC 溶解。冷却至室温后,将药物溶液倒入聚合物溶液中,并充分混合。所得溶液 (涂覆溶液) 能够立即或在几天内用于涂覆。

[0113] 涂覆溶液的准备—可选方案 B

[0114] 通过在搅拌下将 0.558g 的半水合雌二醇溶于 200g 乙醇 (96%) 中来制备涂覆溶液。在与 100g 水混合后,加入 149.442g HPMC,并在 70°C 下搅拌 2 小时后溶解。所得溶液 (涂覆溶液) 能够立即或在几天内用于涂覆。

[0115] 糯米纸囊剂的制备—可选方案 1

[0116] 将涂覆溶液脱气,借助于散布箱散布到聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) 衬垫 (Perlasic® LF75) 上,并在室温下干燥 24 小时。制得约 40  $\mu$ m 厚的透明薄膜。通过切割 5cm<sup>2</sup> 大小的样品得到糯米纸囊剂。

[0117] 糯米纸囊剂的制备—可选方案 2

[0118] 将涂覆溶液脱气,并作为薄膜涂布到聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) 衬垫 (Perlasic® LF75) 上,并利用自动涂覆和干燥设备 (Coatema Coating Machinery GmbH, Dormagen, 德国) 进行在线干燥。使用 70°C 的干燥温度。制得约 40  $\mu$ m 厚的透明薄膜。通过切割 5cm<sup>2</sup> 大小的样品得到糯米纸囊剂。

[0119] 使用上述制备方法,制备具有下列组成的糯米纸囊剂:

[0120] 半水合雌二醇糯米纸囊剂, 30  $\mu$ g (制剂 A)

[0121]

| 成分名称                   | 量         | 功能    |
|------------------------|-----------|-------|
| 活性成分                   |           |       |
| 半水合雌二醇(约 0.030 mg 雌二醇) | 0.031 mg  | 活性成分  |
| 其它成分                   |           |       |
| HPMC                   | 24.969 mg | 基质聚合物 |
| 纯净水*                   | 足量        | 处理溶剂  |
| 96%乙醇*                 | 足量        | 处理溶剂  |
| 总质量:                   | 25.000 mg |       |

[0122] \* 在制备期间蒸发

[0123] 半水合雌二醇糯米纸囊剂, 90  $\mu$ g (制剂 B)

[0124]

| 成分名称                   | 量         | 功能    |
|------------------------|-----------|-------|
| 活性成分                   |           |       |
| 半水合雌二醇(约 0.090 mg 雌二醇) | 0.093 mg  | 活性成分  |
| 其它成分                   |           |       |
| HPMC                   | 24.907 mg | 基质聚合物 |
| 纯净水*                   | 足量        | 处理溶剂  |
| 96%乙醇*                 | 足量        | 处理溶剂  |
| 总质量:                   | 25.000 mg |       |

[0125] \* 在制备期间蒸发

[0126] 半水合雌二醇糯米纸囊剂, 270  $\mu$ g (制剂 C)

[0127]

| 成分名称                   | 量         | 功能    |
|------------------------|-----------|-------|
| 活性成分                   |           |       |
| 半水合雌二醇(约 0.270 mg 雌二醇) | 0.279 mg  | 活性成分  |
| 其它成分                   |           |       |
| HPMC                   | 24.721 mg | 基质聚合物 |
| 纯净水*                   | 足量        | 处理溶剂  |
| 96%乙醇*                 | 足量        | 处理溶剂  |
| 总质量:                   | 25.000 mg |       |

[0128] \* 在制备期间蒸发

[0129] 雌二醇戊酸酯糯米纸囊剂, 30  $\mu$ g (制剂 D)

[0130]

| 成分名称                           | 量         | 功能    |
|--------------------------------|-----------|-------|
| 活性成分<br>雌二醇戊酸酯(约 0.030 mg 雌二醇) | 0.039 mg  | 活性成分  |
| 其它成分<br>HPMC                   | 24.961 mg | 基质聚合物 |
| 纯净水*                           | 足量        | 处理溶剂  |
| 96%乙醇*                         | 足量        | 处理溶剂  |
| 总质量:                           | 25.000 mg |       |

[0131] \* 在制备期间蒸发

[0132] 雌二醇戊酸酯糯米纸囊剂, 90  $\mu$ g (制剂 E)

[0133]

| 成分名称                           | 量         | 功能    |
|--------------------------------|-----------|-------|
| 活性成分<br>雌二醇戊酸酯(约 0.090 mg 雌二醇) | 0.118 mg  | 活性成分  |
| 其它成分<br>HPMC                   | 24.882 mg | 基质聚合物 |
| 纯净水*                           | 足量        | 处理溶剂  |
| 96%乙醇*                         | 足量        | 处理溶剂  |
| 总质量:                           | 25.000 mg |       |

[0134] \* 在制备期间蒸发

[0135] 雌二醇戊酸酯糯米纸囊剂, 270  $\mu$ g (制剂 F)

[0136]

| 成分名称                           | 量         | 功能    |
|--------------------------------|-----------|-------|
| 活性成分<br>雌二醇戊酸酯(约 0.270 mg 雌二醇) | 0.353 mg  | 活性成分  |
| 其它成分                           |           |       |
| HPMC                           | 24.647 mg | 基质聚合物 |
| 纯净水*                           | 足量        | 处理溶剂  |
| 96%乙醇*                         | 足量        | 处理溶剂  |
| 总质量:                           | 25.000 mg |       |

[0137] \* 在制备期间蒸发

[0138] 半水合雌二醇糯米纸囊剂, 40  $\mu$  g (制剂 G)

[0139]

| 成分名称                           | 量         | 功能    |
|--------------------------------|-----------|-------|
| 活性成分<br>半水合雌二醇(约 0.040 mg 雌二醇) | 0.041 mg  | 活性成分  |
| 其它成分                           |           |       |
| HPMC                           | 24.959 mg | 基质聚合物 |
| 纯净水*                           | 足量        | 处理溶剂  |
| 96%乙醇*                         | 足量        | 处理溶剂  |
| 总质量:                           | 25.000 mg |       |

[0140] \* 在制备期间蒸发

[0141] 半水合雌二醇糯米纸囊剂, 45  $\mu$  g (制剂 H)

[0142]

| 成分名称                           | 量         | 功能    |
|--------------------------------|-----------|-------|
| 活性成分<br>半水合雌二醇(约 0.045 mg 雌二醇) | 0.047 mg  | 活性成分  |
| 其它成分                           |           |       |
| HPMC                           | 24.953 mg | 基质聚合物 |
| 纯净水*                           | 足量        | 处理溶剂  |
| 96%乙醇*                         | 足量        | 处理溶剂  |
| 总质量:                           | 25.000 mg |       |

[0143] \* 在制备期间蒸发

[0144] 半水合雌二醇糯米纸囊剂, 50  $\mu$ g (制剂 I)

[0145]

| 成分名称                           | 量         | 功能    |
|--------------------------------|-----------|-------|
| 活性成分<br>半水合雌二醇(约 0.050 mg 雌二醇) | 0.052 mg  | 活性成分  |
| 其它成分                           |           |       |
| HPMC                           | 24.948 mg | 基质聚合物 |
| 纯净水*                           | 足量        | 处理溶剂  |
| 96%乙醇*                         | 足量        | 处理溶剂  |
| 总质量:                           | 25.000 mg |       |

[0146] \* 在制备期间蒸发

[0147] 半水合雌二醇糯米纸囊剂, 80  $\mu$ g (制剂 J)

[0148]

| 成分名称                           | 量         | 功能    |
|--------------------------------|-----------|-------|
| 活性成分<br>半水合雌二醇(约 0.080 mg 雌二醇) | 0.083 mg  | 活性成分  |
| 其它成分                           |           |       |
| HPMC                           | 24.917 mg | 基质聚合物 |
| 纯净水*                           | 足量        | 处理溶剂  |
| 96%乙醇*                         | 足量        | 处理溶剂  |
| 总质量:                           | 25.000 mg |       |

[0149] \* 在制备期间蒸发

[0150] 半水合雌二醇糯米纸囊剂, 120  $\mu$ g (制剂 K)

[0151]

| 成分名称                   | 量         | 功能    |
|------------------------|-----------|-------|
| 活性成分                   |           |       |
| 半水合雌二醇(约 0.120 mg 雌二醇) | 0.124 mg  | 活性成分  |
| 其它成分                   |           |       |
| HPMC                   | 24.876 mg | 基质聚合物 |
| 纯净水*                   | 足量        | 处理溶剂  |
| 96%乙醇*                 | 足量        | 处理溶剂  |
| 总质量:                   | 25.000 mg |       |

[0152] \* 在制备期间蒸发

[0153] 半水合雌二醇糯米纸囊剂, 150  $\mu$ g (制剂 L)

[0154]

| 成分名称                   | 量         | 功能    |
|------------------------|-----------|-------|
| 活性成分                   |           |       |
| 半水合雌二醇(约 0.150 mg 雌二醇) | 0.155 mg  | 活性成分  |
| 其它成分                   |           |       |
| HPMC                   | 24.845 mg | 基质聚合物 |
| 纯净水*                   | 足量        | 处理溶剂  |
| 96%乙醇*                 | 足量        | 处理溶剂  |
| 总质量:                   | 25.000 mg |       |

[0155] \* 在制备期间蒸发

[0156] 应当理解, 可以容易地利用本文所述的步骤制备含有其它量的雌二醇和 / 或含有雌二醇衍生物的类似糯米纸囊剂。在优选实施方案中, 向所述制剂中加入甜味剂和 / 或调味剂。

[0157] 实施例 2- 临床研究 (PK 研究)

[0158] 研究纲要

[0159] 中心和国家 一欧盟的中心

[0160] 研究目标 与通过其它施用途径给药的雌激素的施用相比, 研究施用不同糯米纸囊剂之后的雌二醇的相对生物利用度和 PK 曲线

[0161] 研究设计 单中心, 开标, 随机的交叉研究

[0162] 研究人群 11 名健康的绝经后妇女

[0163] 治疗 两种不同的雌二醇糯米纸囊剂制剂 (B 和 E) 一种雌二醇口服片剂 (Avaden<sup>®</sup>, 1mg) 一种雌二醇鼻内喷雾 (Aerodirol<sup>®</sup>, 300  $\mu$ g)

[0164] 持续时间 作为四次单剂量治疗持续至多四周, 每次治疗之间有一周的洗出 (washout) 期

[0165] 变量 与口服片剂和鼻内喷雾相比,施用膜制剂之后的雌二醇的剂量归一化的 AUC(0- $t_{last}$ )

[0166] 第二变量:

[0167] 所有药代动力学参数如  $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、AUC(0- $t_{last}$ ) 等的描述性统计

[0168] 结果

[0169] 得到了以下非剂量归一化的数据,其中所有的参数以各自 Aerodiol®值的百分比表示:

[0170]

| 制剂               | 剂量*(%) | AUC(%) | $C_{max}$ (%) |
|------------------|--------|--------|---------------|
| 糯米纸囊剂 B (半水合雌二醇) | 30     | 60     | 45            |
| 糯米纸囊剂 E (雌二醇戊酸酯) | 30     | 32     | 12            |
| Aerodiol® (鼻内)   | 100    | 100    | 100           |
| Avaden® (口服)     | 333    | 43     | 2             |

[0171] \* 作为雌二醇的对应量计算

[0172] 以上数据显示:得到了“脉冲样”的药代动力学曲线,并且本发明的剂型、尤其是包含半水合雌二醇的剂型的生物利用度(和  $C_{max}$ ) 显著高于口服给药片剂的生物利用度(和  $C_{max}$ )。

[0173] 此外,本发明的剂型仅包含 Aerodiol®剂量的 30%,其生物利用度仍然达到 Aerodiol®值的 60%。因此,本发明配制的雌二醇看来具有甚至高于通过鼻内给药的生物利用度。更具体地,本发明剂型具有两倍于鼻内给药制剂的生物利用度。因此,本发明的制剂所需的剂量仅仅是通过鼻内给药所需剂量的一半。

[0174] 实施例 3- 临床试验

[0175] 研究纲要

[0176] 中心和国家 多于 90 个中心

[0177] 美国:将近中心/患者的 50%

[0178] 其它地区:欧盟

[0179] 研究目标 与安慰剂和对照物(comparator)相比,研究五种不同强度的雌二醇糯米纸囊剂制剂的药效(降低中度至严重的潮热)和整体安全性

[0180] 研究设计 多中心,双盲法,随机,安慰剂对照,活性对照研究

[0181] 研究人群 子宫切除的绝经后妇女

[0182] 治疗 五种雌二醇糯米纸囊剂装备(arms) 安慰剂

[0183] 对照物(1-2 剂量的 Premarin®)

[0184] 持续时间 13 个周期(12 个月)

[0185] 变量 第一药效变量如 FDA 准则(如上引用)中的定义,是在第 4 周和第 12 周的

中度至严重的潮热自基线的平均变化

[0186] 第二变量：

[0187] 一外阴和阴道萎缩的症状

[0188] 一脂质、凝结和肝脏动情性 (liver estrogenicity) 的其它变量 (例如 SHBG、IGF1) 的实验室测量值

[0189] 一骨转换指标

[0190] 一X线乳腺密度 (mammographic breast density)

[0191] 一整体安全性：不良事件、顺应性、一般身体检查和妇科检查 (包括宫颈涂片检查)、生命体征和体重

[0192] 通常在三期临床研究中研究新药制剂的药效和安全性。美国 and 欧盟当局就如何设计适应症,即绝经后妇女的血管舒缩症状 (潮热) 的研究给出建议 (FDA 准则 (如上引用),以及 Guideline on clinical investigation of medical products for hormone replacement therapy of oestrogen deficiency symptoms in postmenopausal women; EMEA; The European Medicines Agency; October 2005), 包括例如：

[0193] 该研究应当以随机、双盲、安慰剂控制的设计实施 12 周的治疗持续时间。作为主要的先决条件,患者应当在开始进入该研究的治疗期之前 (在基线上) 表现出预定义的最底的每天潮热次数。仅将中度至严重的潮热归于需要治疗的范畴。

[0194] 使患者接受特别设计用于潮热纪录的日志,该日志用作治疗期之前和治疗期的研究期间的源数据。妇女将每日纪录她们经历的潮热次数及其严重程度：

[0195] 轻度：感觉热而不出汗

[0196] 中度：感觉热并出汗；能够继续活动

[0197] 严重：感觉热并出汗；引起活动的中断

[0198] 通过在第 12 周的中度至严重潮热的频率和严重性的降低,会显示所研究制剂的有效性。自基线至第 12 周的潮热的平均变化,以及所研究制剂相对于安慰剂在第 12 周的平均变化应当显示统计学显著性。假定安慰剂的应答率 (responder rate) (应答：定义为中度至严重潮热自基线至第 12 周至少有 75% 的降低) 为 25%,那么如果雌二醇的最低有效剂量显示大约 45% 的应答率,则应当认为施用含雌二醇的糯米纸囊剂在潮热的治疗中有效；大约 90% 的应答率会反映市场上使用的标准剂量的药效 (相当于例如 1mg 的口服雌二醇),而大于 90% 的应答率会相应地反映更高的剂量；半数有效的 (medium effective) 剂量会得到在最低有效剂量和标准剂量之间的应答率。如果安慰剂的应答率会得到更低或更高的百分比 (如以上所假定的),则所研究制剂的假定应答率应当做出相应的调整。

[0199] 实施例 4- 雌二醇检测

[0200] 可以通过两种不同的检测测定雌二醇：

[0201] GC/MS/MS

[0202] 使用 BondElut Certify® 固相小柱从 1.00ml 人血清中提取分析物及其氘代内标物。使用乙酸乙酯从该固相小柱中洗脱雌二醇和雌酮。使该分析物经历三个分别的衍生化步骤：(1) 与五氟苯甲酰氯反应, (2) 与 0-(2,3,4,5,6- 五氟苄基) 羟胺盐酸盐反应,以及 (3) 与 MSTFA 反应。然后通过使用 DB-17 熔融石英毛细管柱进行气相色谱来分离衍生的分析物,并通过使用负离子化学离子化的串联质谱进行检测。使用  $1/(\text{浓度})^2$  加权的最小二

乘回归方法以拟合校准数据的线性函数。

[0203] LC/MS/MS

[0204] 用 25  $\mu$  l 内标工作溶液加强 500  $\mu$  l 等分试样。通过使用 5.0ml 的 10 : 90 (v/v) 的乙酸乙酯 / 己烷进行液 - 液提取来分离出分析物。使溶剂在 40-50℃ 下在氮气流中蒸发, 并使残留物衍生化。将衍生化的分析物提取到 3.0m 的 10 : 90 (v/v) 的乙酸乙酯 / 己烷中, 蒸发溶剂, 并用 150  $\mu$  l 乙腈和 200  $\mu$  l 水复原残留物。通过高效液相色谱与串联质谱检测来分析最终提取物。