



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102215818 A

(43) 申请公布日 2011. 10. 12

(21) 申请号 200980146266. 4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 11. 13

A61K 9/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/565 (2006. 01)

08105842. 2 2008. 11. 21 EP

A61K 9/70 (2006. 01)

09075321. 1 2009. 07. 17 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 05. 19

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2009/008080 2009. 11. 13

(87) PCT申请的公布数据

W02010/057594 EN 2010. 05. 27

(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 I · 泰赖拜希 A · 丰克

K · 迪芬巴赫 M · 舍费尔斯

S · 盖奈拉尔

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 王磊 过晓东

权利要求书 1 页 说明书 21 页

(54) 发明名称

药物递送系统

(57) 摘要

本发明涉及薄水溶性膜(糯米纸囊剂)形式的药物递送系统,其包含雌激素受体 β (ER- β)选择性激动剂。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。

1. 一种单位剂型,其包含薄水溶性膜基质,其中
 - a) 所述膜基质包含至少一种水溶性基质聚合物;
 - b) 所述膜基质包含雌激素受体 β (ER- β) 选择性激动剂或其衍生物;并且
 - c) 所述膜基质的厚度小于 300 μm 。
2. 如权利要求 1 所述的单位剂型,其中所述膜基质包含作为 ER- β 选择性激动剂的 8 β -或 9 α -取代的雌-1,3,5(10)-三烯或其衍生物。
3. 如权利要求 1 或 2 所述的剂型,其中所述 ER- β 选择性激动剂为以下化合物中之一:
9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、
17 β -氟-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、
18 α -加碳-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、
16 α -氟-8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇、
8 β -乙烯基-16 α -氟-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇、
16 β -氟-8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇、
8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇,或其衍生物。
3. 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材料、合成聚合物、树胶、蛋白质、淀粉、葡聚糖及其混合物。
4. 如权利要求 2 所述的剂型,其中所述纤维素材料选自羧甲基纤维素、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。
5. 如前述权利要求中任一项所述的剂型,其中所述膜基质包含高达 5000 μg 、优选高达 3000 μg 、最优选高达 1500 μg 的 ER- β 选择性激动剂或其衍生物。
6. 如前述权利要求中任一项所述的剂型,其中所述膜基质的厚度小于 200 μm ,或小于 100 μm 。
7. 如前述权利要求中任一项所述的剂型,其中所述膜基质的表面积为 2-10 cm^2 ,或 3-7 cm^2 ,或 4-6 cm^2 。
8. 如前述权利要求中任一项所述的剂型,其中所述膜基质的重量在 5-200mg 的范围内,或在 10-100mg 的范围内,或在 10-50mg 的范围内。
9. 如前述权利要求中任一项所述的剂型,其中所述膜基质的弹性模量 $< 200\text{MPas}$,或 $< 150\text{MPas}$,或 $< 100\text{MPas}$ 。
10. 如前述权利要求中任一项所述的剂型,其中所述膜基质的% - 伸长率 $> 15\%$,或 $> 20\%$ 。
11. 如前述权利要求中任一项所述的剂型,其中所述剂型包含吸收促进剂。
12. 如权利要求 11 所述的剂型,其中所述吸收促进剂溶于或分散于所述膜基质中。
13. 如权利要求 1-12 中任一项所述的剂型,其中所述膜基质还包含孕激素。
14. 如权利要求 1-14 中任一项所定义的单位剂型,其用作药物。

药物递送系统

发明领域

[0001] 本发明涉及薄水溶性膜（糯米纸囊剂（wafer））形式的药物递送系统，其含有雌激素受体 β (ER- β) 选择性激动剂，具体地，作为雌激素受体 β (ER- β) 选择性激动剂的 8β -或 9α -取代的雌-1,3,5(10)-三烯，特别是选自以下化合物的 ER- β 选择性激动剂：

[0002] 9α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、

[0003] 17β -氟- 9α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、

[0004] 18α -加碳- 9α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、

[0005] 16α -氟- 8β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇、

[0006] 8β -乙烯基- 16α -氟-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇、

[0007] 16β -氟- 8β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇、

[0008] 8β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇，或其衍生物。

[0009] 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)。

[0010] 发明背景

[0011] 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、甚至透皮贴剂。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。

[0012] 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、咀嚼或硬塞 (choking) 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。

[0013] 因此，需要具有改善的患者顺应性的可靠递送系统，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。

[0014] 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。这在给予高效力药物如类固醇激素时尤其有意义。降低例如类固醇激素的剂量而仍然获得该类固醇激素在血流中的临床相关浓度不仅由于需要更少量的药物而使得制药工业中的节约成为可能，而且使得向患者给予的类固醇激素的总量更低。显然，这可以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予类固醇激素如雌激素的重要性，其中鼓励发起人 (sponsor) 研究能够以最低可能暴露量实现药效的剂量给药方案和药物递送系统 (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)。

[0015] 创造高活性药物的新剂型的另一目的在于实现不同患者中所得药物血清水平的低个体间变异性 (variability)，以保证相当的药物剂量在不同患者中会引起相当的效果。如果给定药物的治疗窗，即提供期望的治疗效果的药物血清水平与导致不可接受的副作用的血清水平之间的差异较小，这是特别重要的。

[0016] US 4,800,087 中记载了矫味咀嚼药物组合物。

[0017] US 2006/0105038 中记载了矫味口服崩解片剂 (ODT)。

[0018] WO 00/30617 中记载了矫味包衣系统。

[0019] WO 03/030883 中记载了矫味糯米纸囊剂。

[0020] 选择性雌激素代表对雌激素 / 孕激素组合产品的更新选择。到目前为止，将选择性雌激素理解为对脑、骨和血管系统具有雌激素样作用的化合物，这是因为它们的抗子宫 (anti-uterotrophic) (即，抗雌激素) 部分作用，但对子宫内膜不具有增生作用。

[0021] 优选 ER- β 的雌激素受体调节剂，特别是 ER- β 选择性激动剂还对脑功能、膀胱、肠和心血管系统具有有益的作用，而在相同剂量范围内没有肝雌激素作用或对子宫内膜及乳房的刺激作用。因此，ER- β 激动剂代表选择性雌激素疗法及热潮和情绪波动治疗的新选择。推测而言，热潮的发生来源于雌激素下降和绝经的发作引起的下丘脑体温调节设定点的不稳定性 (Stearns V, Ullmer L, Loepez JF, Smith Y, Isaacs C, Hayes DF (2002) Hot flushes. The Lancet 360:1851-1861)。

[0022] 专利申请 WO 01/77139 A1 描述了作为药物活性成分的 8 β -取代的雌三烯，它们的制备，它们的治疗用途和包含所述化合物的药物分散形式，与对大鼠子宫的雌激素受体制备物 (preparation) 的亲合力相比，所述化合物具有在体外对大鼠前列腺的雌激素受体制备物更高的亲合力，其中 R⁸ 表示具有高达 5 个碳原子的直链或支链的，任选地部分或完全卤化的烷基或烯基、乙炔基或丙-1-炔基。

[0023] 专利文件 WO 03/104253 A2 涉及作为药物活性成分的新通式 (I) 的 9 α -取代的雌三烯，其中 R⁹ 代表包含 2-6 个碳原子的直链或支链的，任选地部分或完全卤化的烯基，或乙炔基或丙-1-炔基，与对大鼠子宫的雌激素受体制备物的亲合力相比，所述化合物具有在体外对大鼠前列腺的雌激素受体制备物更高的亲合力，并且与对子宫的作用相比，优选在体内对卵巢具有优先的作用。

[0024] 专利文件 PCT/EP2008/059115 涉及通式 I 的 8 β -取代的雌-1,3,5(10)-三烯衍

生物、它们作为药物活性成分的用途、它们的制备、它们的治疗用途以及包含该新化合物的药物分散形式,与对大鼠子宫的雌激素受体制备物的亲和力相比,所述化合物具有在体外对大鼠前列腺的雌激素受体制备物更高的亲和力,并且与对子宫的作用相比,优选在体内对卵巢具有优先的作用。

[0025] 在以上引用的文件中报道了用于体外和体内鉴定选择性 ER- β 活性的常规测试,例如在 W003/104253A2 中的第 18 至 23 页。

[0026] 其他用于鉴定选择性 ER- β 活性的常规试验方法如下:

[0027] 确定雌激素受体- α 和- β 活性的体外细胞测定。

[0028] 缩写:

[0029] DMEM 达尔伯克氏改良伊格尔培养基 (Dulbecco's modified Eagle medium)

[0030] DNA 脱氧核糖核酸

[0031] FCS 胎牛血清

[0032] HEPES 4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸

[0033] PCR 聚合酶链式反应

[0034] 借助于重组细胞系,鉴定了人雌激素受体- α 和- β (ER α 和 ER β) 的调节剂,并定量了本文所述物质的活性。这些细胞最初来源于仓鼠卵巢上皮细胞 (中国仓鼠卵巢,CHO K1, ATCC;美国典型培养物保藏中心,VA 20108, USA)。

[0035] 将建立的嵌合体体系用于 CHO K1 细胞系中,其中将人类固醇激素受体的配体结合结构域与酵母转录因子 GAL4 的 DNA-结合结构域融合。将以该方式产生的 GAL4-类固醇激素受体嵌合体与报道基因构建体 (reporter construct) 共转染并稳定地表达于 CHO 细胞中。

[0036] 克隆:

[0037] 为了产生 GAL4-类固醇激素受体嵌合体,将来自载体 pFC2-dbd (来自 stratagene) 的 GAL4 DNA-结合结构域 (氨基酸 1-147) 与雌激素受体 α (ER α , Genbank 登录号 NM00125, 氨基酸 282-595) 和雌激素受体 β (ER β , Genbank 登录号 AB006590, 氨基酸 223-530) 的 PCR-扩增的配体-结合结构域克隆至载体 pIRES2 (来自 Clontech) 中。报道基因构建体包含胸苷激酶启动子上游的 5 个拷贝的 GAL4 结合位点,这导致 GAL4-雌激素受体嵌合体通过特异性激动剂活化并结合后萤火虫萤光素酶 (萤火虫 (Photinus pyralis)) 的表达。

[0038] 测定步骤:在 DMEM/F12 培养基,10% FCS,1% Hepes,1%青霉素/链霉素,1mg/ml G418 和 5 μ g/ml 嘌呤霉素中,常规培养 ER α 和 ER β 细胞的储用培养物。在测定的前一天,将 ER α 和 ER β 细胞接种于 96-(或 384) 孔微量滴定板中的 Opti-MEM 培养基 (Optimem, 来自 Invitrogen, 2.5%活性碳纯化的 Hyclone 的 FCS,1% Hepes) 中,并保持在细胞培养箱中 (96%湿度,5% v/v CO₂, 37°C)。在测定的当天,将待测试的物质加入上述培养基中并添加至细胞中。如果意图研究测试物质可能的拮抗性质,则在添加测试物质后 10 至 30 分钟,添加雌激素受体激动剂 17- β 雌二醇 (来自 Sigma),但在研究激动性质时,不额外添加 17- β 雌二醇。进一步孵育 5 至 6 小时后,将细胞用萤光素/曲拉通 (Luciferin/Triton) 缓冲液裂解,并在摄像机的帮助下,测量萤光素酶的活性。作为物质浓度的函数的测量的相对光单位形成 S 形刺激曲线。在 GraphPad PRISM (版本 3.02) 计算机程序的帮助下,计算 EC₅₀ 和

值。

[0039] 专利文件 W001/77139A1、W003/104253A2 和 PCT/EP2008/059115 以引用的方式并入本申请中。

[0040] 发明概述

[0041] 在第一方面,本发明涉及一种包含薄水溶性膜基质的单位剂型,其中

[0042] a) 所述膜基质包含至少一种水溶性基质聚合物;

[0043] b) 所述膜基质包含 ER- β 选择性激动剂或其衍生物;并且

[0044] c) 所述膜基质的厚度小于 300 μm 。

[0045] 在另一方面,本发明涉及一种包含薄水溶性膜基质的单位剂型,其中

[0046] a) 所述膜基质包含至少一种水溶性基质聚合物;

[0047] b) 所述膜基质包含选自以下化合物的 8 β -或 9 α -取代的雌-1,3,5(10)-三烯:

[0048] 9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、

[0049] 17 β -氟-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、

[0050] 18 α -加碳-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、

[0051] 16 α -氟-8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇、

[0052] 8 β -乙烯基-16 α -氟-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇、

[0053] 16 β -氟-8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇、

[0054] 8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇,或其衍生物;并且

[0055] c) 所述膜基质的厚度小于 300 μm 。

[0056] 根据本发明的另一方面,所述膜基质包含 5-5000 μg 、特别是 10-3000 μg 、更特别是例如 25-1500 μg 的选自以下化合物的 8 β -或 9 α -取代的雌-1,3,5(10)-三烯:

[0057] 9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、

[0058] 17 β -氟-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、

[0059] 18 α -加碳-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、

[0060] 16 α -氟-8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇、

[0061] 8 β -乙烯基-16 α -氟-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇、

[0062] 16 β -氟-8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇、

[0063] 8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇,或其衍生物。

[0064] 在另一方面,本发明涉及用作药物的本发明的单位剂型。

[0065] 在另一方面,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血管舒缩症状(特别是热潮和盗汗)、泌尿生殖器萎缩症状、睡眠障碍、记忆问题、焦虑、抑郁和其他情绪障碍、骨矿物质密度降低、骨质疏松症和骨折增加的风险或发生率。

[0066] 本发明还涉及一种具有改善的可接受性的糯米纸囊剂,所述可接受性是长期治疗中给予的药物递送系统的最重要的特征。

[0067] 根据本发明,可以经由口内途径,将单位剂型(以糯米纸囊剂的形式)给予雌性哺乳动物,并且仍然产生血流中临床相关的血清水平,所述单位剂型含有低剂量的作为 ER- β 选择性激动剂的 8 β -或 9 α -取代的雌-1,3,5(10)-三烯。

[0068] 8 β -或 9 α -取代的雌-1,3,5(10)-三烯的给予的剂量和所得血清水平的个体

间变异性与口服给药相比可以显著地降低。具有所述活性成分的降低的个体间变异性的 ER- β 选择性激动剂的使用特别有益,因为其允许避免对抗治疗 (opposed treatment)。对抗治疗是指连续或周期地共给予通常在常规激素替代疗法中施用的孕激素以抵消雌激素诱导的雌激素受体 α (ER- α) 介导的子宫内膜增生。当使用本发明的糯米纸囊剂时,并非绝对需要对抗治疗,因为血清水平的个体间差异小于期望的治疗性 ER- β 介导的活性相对于不期望的 ER- α 介导的子宫内膜 - 刺激活性的选择性。

[0069] 有趣的是,这种期望效果比不期望效果的有利比率不能通过常规标准口服片剂来实现。因此,由于明显降低的剂量和降低的血清水平的个体间变异性而允许省去孕激素的共给药,所以与其他施用形式相比,认为 8 β -或 9 α -取代的雌-1,3,5(10)-三烯的糯米纸囊剂表现出相当高的安全性。

[0070] 8 β -或 9 α -取代的雌-1,3,5(10)-三烯血清水平的低个体间变异性和所得的 ER- β 介导的治疗效果允许在大量患者中给予相同的最低有效剂量,并且可以充分地降低不期望的副作用的可能性。

[0071] 本发明的另一目的是提供一种单位剂型,其含有降低剂量的 8 β -或 9 α -取代的雌-1,3,5(10)-三烯,特别是

[0072] 9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、

[0073] 17 β -氟-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、

[0074] 18 α -加碳-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、

[0075] 16 α -氟-8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇、

[0076] 8 β -乙烯基-16 α -氟-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇、

[0077] 16 β -氟-8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇、

[0078] 8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇,或其衍生物;

[0079] 与标准口服治疗相比,所述单位剂型仍然产生患者血流中作为活性成分的 8 β -或 9 α -取代的雌-1,3,5(10)-三烯的临床相关浓度。

[0080] 本发明的另一目的是提供一种施用于口腔的单位剂型,与标准口服治疗相比,所述单位剂型产生较少的副作用,但其仍然有效地治疗、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。

[0081] 本发明还涉及一种施用于口腔的单位剂型,与标准口服治疗相比,所述单位剂型对妇科作用更好地耐受,但其仍然有效地治疗、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。

[0082] 通过限定有利的厚度和弹性,本发明提供了一种能够赋予改善的患者可接受性的具有改善的口感和味道的糯米纸囊剂。

[0083] 本发明还提供了一种施用于口腔的单位剂型,其利用减少的剂量提供了与口服制剂相当的平均血清水平,但其中患者顺应性更高。

[0084] 由以下说明和所附的权利要求,本发明的其他方面将显而易见。

[0085] 发明详述

[0086] 本文中,术语“活性成分”是指包含在本发明剂型中的任何药物活性化合物,特别是作为 ER β 激动剂的 8 β -或 9 α -取代的雌-1,3,5(10)-三烯,更特别是选自包含以下化合物的组的化合物:

- [0087] 9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、
[0088] 17 β -氟-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、
[0089] 18a-加碳-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、
[0090] 16 α -氟-8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇、
[0091] 8 β -乙烯基-16 α -氟-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇、
[0092] 16 β -氟-8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇、
[0093] 8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇,或其衍生物。

[0094] 此外,当在本文中使用时,术语“其衍生物”具体是指8 β -或9 α -取代的雌-1,3,5(10)-三烯的对于药物化学家来说是显而易见的那些酯,即基本上无毒并且可以有利地影响鉴定的化合物的药物动力学性质的那些酯,例如可口性、吸收、分布、代谢和排泄。通常,本发明涉及的化合物的酯在如上定义的8 β -或9 α -取代的雌-1,3,5(10)-三烯的3位或17位。药学可接受的酯的具体实例包括戊酸酯、乙酸酯、丙酸酯、庚酸酯、十一酸酯、苯甲酸酯、环戊丙酸酯(cypionate)、硫酸酯和氨基磺酸酯。

[0095] 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活性成分以及溶于或分散于所述水溶性聚合物中的其他辅助组分,或者由水溶性聚合物和活性成分以及溶于或分散于所述水溶性聚合物中的其他辅助组分组成。在具体实施方案中,至少一种活性成分完全溶于所述水溶性聚合物中。

[0096] 本文中所用的术语“水溶性聚合物”是指至少部分溶于水,特别是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℃)下和其他温度下,如高于室温的温度下可以是水溶性的或水溶胀性的。而且,所述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。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%或更高的水分吸收的水溶胀性聚合物同样有用。由这样的水溶性聚合物形成的本发明的单位剂型特别地具有足够的水溶性,以在与体液,特别是唾液接触时溶解。根据本发明的实施方案,水溶性聚合物为粘膜粘附性聚合物。这会允许活性成分,特别是ER- β 选择性激动剂的跨粘膜递送,并通过避免首过代谢以确保分子的有效吸收。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%。

[0097] 水溶性基质聚合物(构成水溶性膜基质的主要部分)可以选自纤维素材料、合成聚合物、树胶、蛋白质、淀粉、葡聚糖及其混合物。

[0098] 适合于本文所述目的的纤维素材料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。特别优选的纤维素材料为羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素,特别是羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0099] 合成聚合物的实例包括通常用作药物的即释(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。合成聚合物的其他实例包括聚丙烯酸和聚丙烯酸衍生物。

[0100] 水溶性树胶的实例包括阿拉伯树胶(gum arabic)、黄原胶、黄蓍胶、阿拉伯胶、鹿角菜胶、瓜尔胶、角豆胶、果胶、藻酸盐及其组合。

[0101] 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。

[0102] 有用的淀粉的实例包括胶化淀粉、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。

[0103] 本发明可用的其他水溶性聚合物包括糊精、葡聚糖及其组合；以及壳多糖、壳聚糖(chitosin)及其组合；聚葡萄糖和果糖低聚物。

[0104] 在本发明一实施方案中，8 β -或9 α -取代的雌-1,3,5(10)-三烯为9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇或其衍生物。

[0105] 如上所示，本发明的单位剂型包含低剂量的8 β -或9 α -取代的雌-1,3,5(10)-三烯，特别是选自包含以下化合物的组的化合物：

[0106] 9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、

[0107] 17 β -氟-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、

[0108] 18 α -加碳-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、

[0109] 16 α -氟-8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇、

[0110] 8 β -乙烯基-16 α -氟-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇、

[0111] 16 β -氟-8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇、

[0112] 8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇，或其衍生物，即5-5000 μ g的剂量。在本发明令人感兴趣的实施方案中，膜基质包含10-3000 μ g的ER- β 选择性激动剂，例如25-1500 μ g的ER- β 选择性激动剂。

[0113] 可以包含在膜基质中的ER- β 选择性激动剂剂量的实例包括约10、12.5、15、20、25、30、40、50、60、62.5、70、80、90、100、120、150、180、200、250、270、300、350、360、400、450、500、540、600、625、700、800、875、900、1000、1100、1250、1500、1750、2000、2500或3000 μ g的ER- β 选择性激动剂的剂量。可以包含在膜基质中的ER- β 选择性激动剂剂量的具体实例为约15、20、25、30、40、50、60、62.5、70、75、80、90、100、120、150、180、200、250、270、300、500、625、875或1000 μ g的ER- β 选择性激动剂的剂量。

[0114] 上述剂量的实例具体是指上述明确命名的化合物，更特别是17 β -氟-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇。

[0115] 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类固醇骨架的3或7位未被酯化的ER- β 选择性激动剂的剂量。如果使用ER- β 选择性激动剂的药学可接受的酯，则应当理解，应当使用治疗上等同于未被酯化的ER- β 选择性激动剂的规定剂量的剂量。当已知ER- β 选择性激动剂的有效剂量时，确定这些其他形式的药理学/治疗上等同剂量对于本领域技术人员而言是常规的。

[0116] 换言之，如果使用ER- β 选择性激动剂的药学可接受的酯，则应当理解，应当使用与未被酯化的ER- β 选择性激动剂的规定剂量等摩尔的剂量，条件是所述未被酯化的ER- β 选择性激动剂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“ER- β 选择性激动剂衍生物X的治疗等同量”：

[0117] 剂量_{ER- β 激动剂} $\times$ (MW_{ER- β 衍生物X}/MW_{ER- β 激动剂})

[0118] 其中MW表示所关注的ER- β 选择性激动剂的分子量。应当理解，如果ER- β 选择性激动剂以其衍生物形式使用，则应当将ER- β 选择性激动剂的全部上述间隔和剂量转换成对应的间隔和剂量（利用上述公式）。然而，应当理解，只有在ER- β 选择性激动剂与所

关注的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,如果所关注的 ER- β 激动剂衍生物的吸收不同于 ER- β 选择性激动剂的吸收,则实现给定剂量的 ER- β 选择性激动剂的平均血清水平所要求的 ER- β 激动剂衍生物的量对于确定治疗等同量是决定性的。

[0119] Timmer 和 Geurts 的文章提供了在雌激素的情况下,如何确定等同剂量的指导(参见“Bioequivalence assessment of three different estradiol formulations in postmenopausal women in an open, randomized, single-dose, 3-way cross-over”,于 European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 24(1):47-53, 1999 中)。

[0120] 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,膜是实心且结实的,但仍然是柔韧的,并且不需要特殊的包装。如上所述,膜是薄的,并可以在患者的口袋、钱包或小笔记本中携带。

[0121] 可以将膜施用于雌性哺乳动物的舌下或舌上、上腭、内颊或任何口腔粘膜组织。膜可以是矩形、椭圆形、圆形的,或者视需要可以应用切割成舌、腭或内颊形状的特殊形状。膜快速水合,并且会粘附到施用部位上。然后,膜快速崩解并溶解以释放 ER- β 选择性激动剂用于口腔粘膜吸收。

[0122] 关于本发明的单位剂型的大小,将水溶性膜形成基质制成干燥的膜,其通常的厚度小于 300 μm , 特别小于 250 μm , 优选小于 200 μm , 例如小于 150 μm 。更具体地,厚度小于 125 μm , 例如小于 100 μm 。换言之,厚度通常在 10-300 μm 的范围内,特别是在 15-250 μm 的范围内,特别是在 20-200 μm 的范围内,例如在 25-150 μm 的范围内。根据本发明的其他实施方案,厚度在 25-125 μm 的范围内,例如在 25-100 μm 的范围内,如在 30-90 μm 的范围内,特别在 40-80 μm 的范围内。具体的实例包括以下厚度:约 30 μm 、约 40 μm 、约 50 μm 、约 60 μm 、约 70 μm 、约 80 μm 、约 90 μm 或约 100 μm 。具体的实例包括以下厚度:约 40 μm 、约 50 μm 、约 60 μm 、约 70 μm 或约 80 μm 。

[0123] 膜基质的表面大小(表面积)通常在 2-10 cm^2 的范围内,例如在 2-9 cm^2 的范围内,如在 2-8 cm^2 的范围内,更特别在 2-7 cm^2 的范围内,特别是在 4-6 cm^2 的范围内。表面积的具体且优选的实例包括以下表面积:约 3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5 或 7 cm^2 。

[0124] 膜基质的总重量通常在 5-200mg 的范围内,例如在 5-150mg 的范围内,如在 10-100mg 的范围内。更特别地,膜基质的总重量在 10-75mg 的范围内,例如在 10-55mg 的范围内。膜基质重量的实例包括以下重量:约 15mg、约 20mg、约 25mg、约 30mg、约 40mg、约 50mg 或约 55mg。

[0125] 在本发明的令人感兴趣的实施方案中,所述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诸如肽的高分子量药物中的有效性。这样的吸收促进剂可以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、改变细胞蛋白或改变表面粘蛋白。最常用的吸收促进剂包括氮酮(azone)、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-月桂醚、抑酶肽、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、甘胆酸钠、甘氨酸胆酸钠、月桂基硫酸钠、十二烷

基硫酸钠、水杨酸钠、牛磺胆酸钠和牛磺脱氧胆酸钠、亚砷。吸收促进剂在膜基质中的量通常为对应于膜基质的 0.1-50 重量%，例如膜基质的 1-20 重量%，如膜基质的 1-10 重量%。吸收促进剂通常包含于膜基质中，即吸收促进剂通常溶于或分散于膜基质中。

[0126] 除了水溶性基质聚合物和 ER- β 选择性激动剂（以及任选存在的一种或多种吸收促进剂）以外，本发明的单位剂型可以包含各种不同的辅助组分，如矫味剂 (taste-masking agent)；感官剂 (organoleptic agent)，例如甜味剂和调味剂，消泡剂和消沫剂；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。这样的不同辅助组分包含于膜基质中，并且通常溶于或分散于膜基质中。

[0127] 合适的甜味剂包括天然甜味剂和人工甜味剂。合适的甜味剂的具体实例包括，例如：

[0128] 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、莫内甜蛋白、蛇菊苷以及甘草皂苷；

[0129] b) 水溶性人工甜味剂，例如可溶性糖精盐，即糖精钠盐或钙盐；环氨酸盐 (cyclamate salt)；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；

[0130] c) 基于二肽的甜味剂，例如 L-天冬氨酸来源的甜味剂，如 L-天冬氨酰-L-苯丙氨酸甲酯（天冬甜素）、L- α -天冬氨酰-N-(2,2,4,45 四甲基-3-硫杂环丁基)-D-丙氨酰胺水合物、L-天冬氨酰-L-苯基甘油和 L-天冬氨酰-L-2,5-二氢苯基甘氨酸的甲酯、L-天冬氨酰-2,5-二氢-L-苯丙氨酸、L-天冬氨酰-L-(1-环己烯 (cyclohexylen))-丙氨酸等；

[0131] 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[®]** 的产品说明的已知普通糖（蔗糖）的氯化衍生物；以及

[0132] e) 基于蛋白质的甜味剂，例如 *thauratococcus danielli* (奇异果甜蛋白 (Thauratin) I 和 II)。

[0133] 通常，使用有效量的甜味剂来提供特定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。该量通常为膜基质的约 0.01 重量%至约 20 重量%，特别为膜基质的约 0.05 重量%至约 10 重量%。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存在的调味油所实现的风味水平无关。

[0134] 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、精油树脂和提取物，以及它们的组合。调味油的非限定性实例包括：留兰香油、肉桂油、薄荷油、丁子香油、月桂油、麝香草油、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、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的薄荷、人工香草、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剂，包括乙酸肉桂酯、

肉桂醛、柠檬醛、二乙基乙缩醛、乙酸二氢香芹酯、甲酸丁子香酚酯、对甲基茴香醚等。醛调味剂的其他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 α 柠檬醛（柠檬、酸橙）；橙花醛，即 β 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，即胡椒醛（香草、奶油）；香草醛（香草、奶油）； α -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（樱桃、杏仁）；黎芦醛（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；它们的混合物等。

[0135] 使用的调味剂的量通常取决于偏好，由调味剂类型、个体口味和期望强度的因素确定。可以改变量以在最终产品中获得期望的效果。这样的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，使用的量为膜基质的约 0.01 重量%至约 10 重量%。

[0136] 如上所述，单位剂型还可以包含消泡剂和/或消沫剂，如二甲基硅油（simethicone），其为聚甲基硅氧烷与二氧化硅的组合。二甲基硅油充当消泡剂或消沫剂，其从膜组合物中减少或消除空气。消泡剂有助于防止空气进入组合物中，而消沫剂则有助于从组合物中除去空气。

[0137] 可以制备单位剂型并使其粘附至第二层，即支持层或背衬层（衬垫）上，单位剂型在使用前，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二甲酸乙二酯（polyethylene-terephthalate）或技术人员已知的其他合适材料组成。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。

[0138] 在本发明的另一实施方案中，本发明的单位剂型还包含其他活性药物物质，如孕激素。所述活性药物物质通常包含于膜基质中。

[0139] 因此，在更通常的方面，本发明涉及一种包含薄水溶性膜基质的单位剂型，其中

[0140] a) 所述膜基质包含至少一种水溶性基质聚合物；

[0141] b) 所述膜基质包含雌激素受体 β (ER β) 选择性激动剂，特别是作为雌激素受体 β (ER β) 选择性激动剂的 8 β -或 9 α -取代的雌-1,3,5(10)-三烯，特别是选自以下化合物的 ER β 选择性激动剂：

[0142] 9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、

[0143] 17 β -氟-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、

[0144] 18 α -加碳-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、

[0145] 16 α -氟-8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇、

[0146] 16 α -氟-8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇、

[0147] 8 β -乙烯基-16 α -氟-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇、

[0148] 8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇，或其衍生物；以及

[0149] 孕激素，特别是 16,17 羧内酯（carbrolactone）衍生物，例如选自包括以下化合物的组的屈螺酮或孕激素：左炔诺孕酮、炔诺孕酮、炔诺酮（norethindrone）（炔诺酮（norethisterone））、地诺孕素、醋酸炔诺酮（norethindrone）（炔诺酮

(norethisterone))、双醋炔诺醇、地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、异炔诺酮、烯丙雌醇、利奈孕酮、醋酸奎孕醇、美屈孕酮、诺孕烯酮、地美炔酮、炔孕酮、醋酸氯地孕酮、甲地孕酮、普美孕酮、去氧孕烯、3-酮基去氧孕烯、诺孕酯、孕二烯酮、替勃龙、醋酸环丙孕酮。

[0150] c) 所述膜基质的厚度小于 300 μm 。

[0151] 在需要对抗治疗 (opposing treatment) 的情况下, 可以使用包含雌激素受体 β (ER β) 选择性激动剂和孕激素的上述单位剂型。

[0152] 然而, 考虑到用本发明单位剂型实现的降低的血清水平的个体间变异性, 获得了期望的治疗性 ER- β 介导的活性相对于不期望的 ER- α 介导的子宫内膜刺激活性的选择性。

[0153] 然而, 应当理解, 在本发明令人感兴趣的实施方案中, 本发明的单位剂型不含有孕激素。因此, 在本发明另一令人感兴趣的实施方案中, ER- β 选择性激动剂或其衍生物是存在于单位剂型中的唯一或单独的治疗活性药物物质。

[0154] 制备

[0155] 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。

[0156] 通常, 通过将 ER- β 选择性激动剂或其衍生物溶于合适的溶剂中来制备药物溶液。该溶剂通常为相对挥发性的溶剂, 例如醇, 特别是乙醇。然后通过向诸如醇或醇与水的混合物的合适溶剂中添加水溶性基质聚合物来制备基质聚合物溶液。具体地, 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, 水溶性基质聚合物在室温下仅需温和搅拌就可以容易地溶解, 而在其他情况下, 则需要向体系施加热并剧烈搅拌。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, 或直至获得溶液。通常在 60-80 $^{\circ}\text{C}$, 例如约 70 $^{\circ}\text{C}$ 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 (包衣溶液) 可以立即或在几天内, 通常在一天内用于包衣。调节溶剂、基质聚合物等的各种量以达到约 5-50 重量%、优选 10-40 重量%、特别是 20-35 重量%的包衣溶液固体含量。

[0157] 在另一实施方案中, 可通过以下步骤直接制备包衣溶液: 将 ER- β 选择性激动剂或其衍生物添加至优选为醇、特别是乙醇的合适溶剂中, 然后添加水, 随后添加基质聚合物。然后如上所述处理混合物直至获得溶液。所得的溶液 (包衣溶液) 可以立即或在几天内, 通常在一天内用于包衣。调节溶剂、基质聚合物等的各种量以达到约 5-50 重量%、优选 10-40 重量%、特别是 20-35 重量%的包衣溶液固体含量。

[0158] 在另一实施方案中, 可通过以下步骤直接制备包衣溶液: 将 ER- β 选择性激动剂或其衍生物添加至合适的聚合物溶液中, 并将药物溶于所述聚合物溶液中。在该情况下, 根据上述方法, 通过将聚合物溶于溶剂/水混合物中来事先制备聚合物溶液。当活性组分溶于聚合物溶液后, 所得的溶液 (包衣溶液) 可以立即或在几天内, 通常在一天内用于包衣。调节溶剂、基质聚合物等的各种量以达到约 5-50 重量%、优选 10-40 重量%、特别是 20-35 重量%的包衣溶液固体含量。

[0159] 可以在任何上述步骤期间添加其他赋形剂、辅助组分和 / 或活性药物物质。

[0160] 若需要, 在将包衣溶液铺展在合适的支持物或背衬层 (衬垫) 上之前进行脱气。合适的衬垫的实例包括但不限于聚对苯二甲酸乙二酯 (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,借助于铺展箱将包衣溶液铺展在合适的衬垫上,并在室温下干燥 12-24 小时。然后制得厚度为 30-100 μm 、优选 40-80 μm 的薄膜,随后将其切割成具有期望大小和形状的一片。或者,将包衣溶液作为薄膜包衣到合适的衬垫上,并利用自动包衣和干燥设备(例如 Coatema Coating Machinery GmbH, Dormagen, Germany)在 40-120°C 的干燥温度下进行流线(in-line)干燥。然后获得透明薄膜,随后将其切割或冲压成具有期望大小和形状的一片。所述膜是透明、半透明或不透明的。

[0161] 治疗用途和给药

[0162] 应当理解,本发明的单位剂型通过口腔内给药,即将单位剂型给予至口腔,随后活性药物物质通过一处或多处口腔粘膜吸收。因此,活性成分适合于舌给药、舌下给药、颊部给药和腭给药。

[0163] 相应地,在另一方面,本发明涉及用作药物的本发明的单位剂型。

[0164] 在另一方面,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,例如血管舒缩症状(特别是热潮和盗汗)、泌尿生殖器萎缩症状、睡眠障碍、记忆问题、焦虑、抑郁和其他情绪障碍、骨矿物质密度降低、骨质疏松症或者骨折增加的风险或发生率。

[0165] 雌激素水平不足可以由自然或手术绝经、围绝经期、原发性卵巢功能衰竭或导致绝经前性腺机能减退的各种其他病理学病症引起。不论是什么原因引起的低雌激素水平导致妇女生活质量的整体下降。症状、疾病和病症从仅为不便到威胁生命。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迹象。一过性症状(transient symptom),如血管舒缩迹象和心理症状当然包括在治疗的领域内。

[0166] 血管舒缩症状包括但不限于热潮、诸如盗汗的出汗(sweating attack)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”、“中度”和“严重”。雌激素不足的心理症状包括但不限于失眠和其他睡眠障碍、记忆力差、自信丧失、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 spell)。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,有时是绝经很长时间之后相伴。预期本文所述的单位剂型可以应用于围绝经期、绝经或绝经后期中的这些和其他一过性症状。此外,如果引起雌激素不足的原因是性腺机能减退、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,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。永久效应包括身体变化,例如泌尿生殖器萎缩、乳房萎缩、心血管疾病、头发分布的变化、头发厚度的变化、皮肤状况的变化以及骨质疏松。泌尿生殖器萎缩及其相关病症,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、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的特别相关的症状。而且,本文所述的单位剂型被认为与其他和雌激素不足相关的泌尿生殖器变化、粘液产生减少、细胞群变化、糖原产生减少、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。被认为可以通过给予本文所述的单位剂型预防的其他相关变化是那些可能使阴道易受伤害或感染的变化,如渗出性分泌物(exudative discharge)、阴道炎和性交困难。此外,尿路感染和失禁是与低雌激素水平相关的其他常

见症状。本发明的其他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、头发分布的变化、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涉及降低以下症状的频率、持续性、持续时间和/或严重性:热潮、出汗、心悸、睡眠障碍、情绪变化、紧张、焦虑、记忆力差、自信丧失、性欲丧失、注意力集中困难、精力下降、动力下降、易怒、泌尿生殖器萎缩、乳房萎缩、心血管疾病、头发分布的变化、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),最特别的是热潮、出汗、心悸、睡眠障碍、情绪变化、紧张、焦虑、泌尿生殖器萎缩、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:热潮、出汗、心悸、睡眠障碍、情绪变化、紧张、焦虑、记忆力差、自信丧失、性欲丧失、注意力集中困难、精力下降、动力下降、易怒、泌尿生殖器萎缩、乳房萎缩、心血管疾病、头发分布的变化、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),最特别的是热潮、出汗、心悸、睡眠障碍、情绪变化、紧张、焦虑、泌尿生殖器萎缩、乳房萎缩以及骨质疏松的预防和治疗。

[0167] 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。

[0168] 术语“绝经前”、“围绝经期”、“绝经”和“绝经后”以它们的常用含义使用,例如,以如“The Controversial Climacteric”;P. A. van Keep et al. Ed., MTP Press (1981) 中第 9 页的定义。更具体地,术语“绝经”理解为最后一次自然的(卵巢诱导的)月经。其为单一事件,并且是由依赖于年龄的卵泡功能异常所导致的。绝经是由卵巢降低其产生性激素雌激素和黄体酮而导致的。当卵泡的数量低于特定的阈值时,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发作,并结束于绝经一年之后。可以认为围绝经期的终点在不出血的延长期之后。绝经后是开始于绝经,并持续直至死亡的阶段。

[0169] 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。

[0170] 子宫切除术是子宫的手术切除。完全子宫切除术切除子宫和宫颈。部分子宫切除术切除子宫并留下宫颈残端(也称为上宫颈(supra-cervical))。子宫切除术可以与卵巢的手术切除(卵巢切除术)同时发生。雌性性腺卵巢的切除是雌性阉割。经受了完全子宫切除术和双侧输卵管卵巢切除术(切除两个卵巢,即阉割)的妇女丧失大部分激素生成,包括多种雌激素和孕激素的生成。经历自然绝经的妇女具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”是指经受了完全或部分子宫切除术的妇女。

[0171] 本发明的单位剂型具有比口服给予的片剂明显更高的生物利用度。因此,通常实现大于 30% 的生物利用度。更具体地,通常实现 30-100% 的生物利用度,例如 40-90% 的生物利用度。在本发明令人感兴趣的实施方案中,实现大于 50% 的生物利用度,特别是大于 60% 的生物利用度。因此,这又导致以下结果:尽管与口服给药相比,给予了明显较低剂量的 ER- β 激动剂,但可以实现 ER- β 激动剂的治疗有效的血清水平。显然,实现的 ER- β 激动剂的生物利用度以及血清水平取决于本发明单位剂型的实际设计以及载药量和所施用的 ER- β 选择性激动剂或其衍生物。

[0172] 实验

[0173] 实施例 1- 糯米纸囊剂的制备

[0174] 包衣溶液的制备 - 可选方案 A

[0175] 通过在搅拌下将药物溶于 236.7g 乙醇 (96%) 中来制备含有 0.75g ER- β 选择性激动剂的药物溶液。通过将 289.25g 羟丙基纤维素 (HPC) 或羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 散布在 473.3g 水中来制备聚合物溶液。在 70℃ 下搅拌 1-2 小时后 HPC 或 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 (包衣溶液) 可以立即或在几天内, 通常在一天内用于包衣。

[0176] 包衣溶液的制备 - 可选方案 B

[0177] 通过在搅拌下将 0.75g 的 ER- β 选择性激动剂溶于 236.7g 乙醇 (96%) 中来制备包衣溶液。与 473.3g 水混合后, 加入 289.25g HPC 或 HPMC, 并在 70℃ 下搅拌 2 小时后溶解。所得溶液 (包衣溶液) 可以立即或在几天内, 通常在一天内用于包衣。

[0178] 糯米纸囊剂的制备 - 可选方案 1

[0179] 将包衣溶液脱气, 借助于铺展箱铺展到聚对苯二甲酸乙二酯 (PET) 衬垫 (例如 **Scotchpak[®]9742** 或 **Perlasic[®]LF75**) 上, 并在室温下干燥 24 小时。制得约 40 μ m 厚的透明薄膜。通过冲压 2-7cm² 大小的样品以得到糯米纸囊剂。

[0180] 糯米纸囊剂的制备 - 可选方案 2

[0181] 将包衣溶液脱气, 并作为薄膜包衣到聚对苯二甲酸乙二酯 (PET) 衬垫 (例如 **Scotchpak[®]9742** 或 **Perlasic[®]LF75**) 上, 并利用自动包衣和干燥设备 (Coatema Coating Machinery GmbH, Dormagen, Germany) 进行流线干燥。使用 40-120℃ 的干燥温度。制得约 40 μ m 厚的透明薄膜。通过冲压 2-7cm² 大小的样品以得到糯米纸囊剂。

[0182] 使用上述制备方法, 制备具有下列组成的糯米纸囊剂:

[0183] ER- β 选择性激动剂糯米纸囊剂, 25 μ g (具有羟丙基纤维素基质), 2cm²

[0184]

成分名称	量	功能
活性成分		
ER- β 选择性激动剂	0.025 mg	活性成分
其他成分		
羟丙基纤维素	9.975 mg	基质聚合物
纯净水*	足量(q.s.)	处理溶剂
乙醇 96%*	足量	处理溶剂
总质量:	10.000 mg	

[0185] * 在制备期间蒸发

[0186] ER- β 选择性激动剂糯米纸囊剂, 62.5 μ g (具有羟丙基纤维素基质), 5cm²

[0187]

成分名称	量	功能
活性成分		
ER-β 选择性激动剂	0.0625 mg	活性成分
其他成分		
羟丙基纤维素	24.9375 mg	基质聚合物
纯净水*	足量	处理溶剂
乙醇 96%*	足量	处理溶剂
总质量:	25.000 mg	

[0188] * 在制备期间蒸发

[0189] ER-β 选择性激动剂糯米纸囊剂, 150 μg (具有羟丙基纤维素基质), 3cm²

[0190]

成分名称	量	功能
活性成分		
ER-β 选择性激动剂	0.150 mg	活性成分
其他成分		
羟丙基纤维素	14.850 mg	基质聚合物
纯净水*	足量	处理溶剂
乙醇 96%*	足量	处理溶剂
总质量:	15.000 mg	

[0191] * 在制备期间蒸发

[0192] ER-β 选择性激动剂糯米纸囊剂, 250 μg (具有羟丙基纤维素基质), 5cm²

[0193]

成分名称	量	功能
活性成分		
ER-β 选择性激动剂	0.250 mg	活性成分
其他成分		
羟丙基纤维素	24.750 mg	基质聚合物
纯净水*	足量	处理溶剂
乙醇 96%*	足量	处理溶剂
总质量:	25.000 mg	

[0194] * 在制备期间蒸发

[0195] ER-β 选择性激动剂糯米纸囊剂, 625 μg (具有羟丙基纤维素基质), 5cm²

[0196]

成分名称	量	功能
活性成分		
ER-β 选择性激动剂	0.625 mg	活性成分
其他成分		
羟丙基纤维素	24.375 mg	基质聚合物
纯净水*	足量	处理溶剂
乙醇 96%*	足量	处理溶剂
总质量:	25.000 mg	

[0197] * 在制备期间蒸发

[0198] ER-β 选择性激动剂糯米纸囊剂, 875 μg (具有羟丙基纤维素基质), 7cm²

[0199]

成分名称	量	功能
活性成分		
ER-β 选择性激动剂	0.875 mg	活性成分
其他成分		
羟丙基纤维素	34.125 mg	基质聚合物
纯净水*	足量	处理溶剂
乙醇 96%*	足量	处理溶剂
总质量:	35.000 mg	

[0200] * 在制备期间蒸发

[0201] ER-β 选择性激动剂糯米纸囊剂, 1000 μg (具有羟丙基纤维素基质), 5cm²

[0202]

成分名称	量	功能
活性成分		
ER-β 选择性激动剂	1.000 mg	活性成分
其他成分		
羟丙基纤维素	24.000 mg	基质聚合物
纯净水*	足量	处理溶剂
乙醇 96%*	足量	处理溶剂
总质量:	25.000 mg	

[0203] * 在制备期间蒸发

[0204] ER-β 选择性激动剂糯米纸囊剂, 1500 μg (具有羟丙基纤维素基质), 7cm²

[0205]

成分名称	量	功能
活性成分		
ER-β 选择性激动剂	1.500 mg	活性成分
其他成分		
羟丙基纤维素	36.000 mg	基质聚合物
纯净水*	足量	处理溶剂
乙醇 96%*	足量	处理溶剂
总质量:	37.500 mg	

[0206] * 在制备期间蒸发

[0207] ER-β 选择性激动剂糯米纸囊剂, 2000 μg (具有羟丙基纤维素基质), 5cm²

[0208]

成分名称	量	功能
活性成分		
ER-β 选择性激动剂	2.000 mg	活性成分
其他成分		
羟丙基纤维素	48.000 mg	基质聚合物
纯净水*	足量	处理溶剂
乙醇 96%*	足量	处理溶剂
总质量:	50.000 mg	

[0209] * 在制备期间蒸发

[0210] ER-β 选择性激动剂糯米纸囊剂, 2500 μg (具有羟丙基纤维素基质), 7cm²

[0211]

成分名称	量	功能
活性成分		
ER- β 选择性激动剂	2.500 mg	活性成分
其他成分		
羟丙基纤维素	47.500 mg	基质聚合物
纯净水*	足量	处理溶剂
乙醇 96%*	足量	处理溶剂
总质量:	50.000 mg	

[0212] * 在制备期间蒸发

[0213] ER- β 选择性激动剂糯米纸囊剂, 3000 μ g (具有羟丙基纤维素基质), 7cm²

[0214]

成分名称	量	功能
活性成分		
ER- β 选择性激动剂	3.000 mg	活性成分
其他成分		
羟丙基纤维素	57.000 mg	基质聚合物
纯净水*	足量	处理溶剂
乙醇 96%*	足量	处理溶剂
总质量:	60.000 mg	

[0215] * 在制备期间蒸发

[0216] ER- β 选择性激动剂糯米纸囊剂, 250 μ g (具有羟丙基甲基纤维素基质), 5cm²

[0217]

成分名称	量	功能
活性成分		
ER- β 选择性激动剂	0.250 mg	活性成分
其他成分		
羟丙基甲基纤维素(HPMC)	24.750 mg	基质聚合物
纯净水*	足量	处理溶剂
乙醇 96%*	足量	处理溶剂
总质量:	25.000 mg	

[0218] * 在制备期间蒸发

[0219] ER- β 选择性激动剂糯米纸囊剂, 625 μ g (具有羟丙基甲基纤维素基质), 5cm²

[0220]

成分名称	量	功能
活性成分		
ER- β 选择性激动剂	0.625 mg	活性成分
其他成分		
羟丙基甲基纤维素(HPMC)	24.375 mg	基质聚合物
纯净水*	足量	处理溶剂
乙醇 96%*	足量	处理溶剂
总质量:	25.000 mg	

[0221] * 在制备期间蒸发

[0222] 应当理解, 可以容易地利用本文所述的步骤制备含有其他量 ER- β 选择性激动剂

和 / 或含有 ER- β 选择性激动剂衍生物的类型糯米纸囊剂。

[0223] 此外,使用化合物 17 β -氟-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇来制备上述 ER- β 选择性激动剂糯米纸囊剂,应当认为所述化合物是用于本发明单位剂型的雌激素受体 β (ER- β) 选择性激动剂的非限制性实施例。

[0224] 在本申请中,如果未不同地指定,以百分数(%)提供的任何量应当理解为重量百分数(% w/w)。

[0225] 实施例 2- 临床试验 (PK 研究)

[0226] 1. 研究纲要

[0227]

研究目标	于两个施用部位,在两种不同的聚合物基质作为糯米纸囊剂中,研究不同剂量的 ER- β 选择性激动剂的药物动力学性质和整体安全性及耐受性
研究设计	单中心,标签公开,顺序设计
研究群体	年龄 45-75 岁,健康的绝经后妇女
治疗	两种不同的 ER- β 选择性激动剂糯米纸囊剂 三种不同的 ER- β 选择性激动剂糯米纸囊剂剂量
持续时间	高达 3 个月内以 2 个研究部分评价三次单剂量治疗,每次治疗之间有至少一周的洗出(washout)期
变量	主要: 药物动力学标准变量,例如曲线下面积(AUC)、最大药物浓度(Cmax)、末端半衰期 次级: ECG、血压、脉搏、标准实验室参数、关于施用部位的应激性和耐受性的调查表,不良事件

[0228] 初步结果:12 名绝经后妇女完成了研究的第一部分并提供了初步结果。每位妇女顺序接受三种剂量的 ER- β 选择性激动剂糯米纸囊剂。与片剂相比,糯米纸囊剂导致明显较高的生物利用度和显著降低的药物血清水平的个体间变异性。在评价的剂量范围内,通过 AUC 和 Cmax 测量观察到血清水平的剂量成比例增加。

[0229] 结论:根据糯米纸囊剂剂型的初步数据,本发明人得出以下结论:与诸如口服片剂的其他给药形式相比,ER- β 选择性激动剂治疗方面有意义的药物水平可以以低得多的载药量来实现。此外,降低的血清水平的个体间变异性会降低其中实现非常高的药物血清水平的个体的数目,并因此导致潜在的药物相关副作用发病率的降低,由于个体间变异性小于期望的 ER- β 介导的作用与不期望的 ER- α 介导的子宫内膜刺激之间的预计治疗窗,所以在具有子宫的妇女中省略孕激素共给药看来是可行的,由此避免孕激素相关的副作用,如子宫出血、乳房疼痛、乳房压痛、情感障碍和孕激素相关的潜在长期安全风险。

[0230] 实施例 3- 安慰剂糯米纸囊剂的体内评价

[0231] 对于处理和给药,在人测试组 (n = 8) 中评价了还含有添加剂 (例如稳定剂、增塑剂) 的聚合物基质的安慰剂糯米纸囊剂。对于两种性质,评价了以下特性:

- [0232] 处理： - 膜厚度
 [0233] - 柔性
 [0234] 给药： - 崩解
 [0235] - 粘附（与膜）
 [0236] - 味道

[0237] 特别地，味道和崩解时间看起来是制剂长期使用时的可接受性的最相关参数。

[0238] 将膜厚度和柔性另外定量并与体内评价关联。

[0239] 通过 MiniTest 600, Erichsen, Hemer, Germany 来测量膜厚度。

[0240] 通过测量拉伸强度和伸长率 (Zwick Material Testing, Ulm, Germany) 并通过下式计算弹性模量 E 来定量机械性质：

[0241]

$$E = \frac{\text{拉伸强度}}{\text{伸长率}} = \frac{F/A}{\Delta L/L_0}$$

[0242] 其中：

[0243] E：弹性模量（杨氏模量）

[0244] F：施用于物体的力 (N)

[0245] A_0 ：施用的力所通过的初始截面面积

[0246] ΔL ：物体的长度改变量

[0247] L_0 ：物体的初始长度

[0248] 安慰剂糯米纸囊剂膜厚度的评价

[0249]

聚合物/添加剂	膜厚度, μm	太厚	好	太薄
HPMC	68 ± 3	0	8	0
HPMC + PG	52 ± 4	0	5	3
HPC (Klucel [®] EF)	46 ± 2	0	4	4
HPMC + TEC	51 ± 3	0	6	2
HPMC + γ CD	81 ± 10	5	3	0
HPMC + 没食子酸丙酯	51 ± 4	1	7	0

[0250] 安慰剂糯米纸囊剂柔性的评价

聚合物/添加剂	+++ (在所有方向上)	++ (90-180°)	+ (<90°)
HPMC	6	2	0
HPMC + PG	5	3	0
HPC (Klucel [®] EF)	8	0	0
HPMC + TEC	7	1	0
HPMC + γ CD	0	6	2
HPMC+没食子酸丙酯	6	2	0

[0252] 安慰剂糯米纸囊剂机械性质和弹性模量的确定

[0253]

聚合物/添加剂	F, N	$\Delta L/L_0$, %	E, MPa
HPMC	39.1 ± 3.0	10.8 ± 2.3	520 ± 71
HPMC + PG	25.8 ± 0.9	9.3 ± 0.3	447 ± 12
HPC (Klucel [®] EF)	6.3 ± 0.8	23.9 ± 8.1	51 ± 12
HPMC + TEC	15.5 ± 2.1	6.6 ± 0.9	385 ± 4
HPMC + γ CD	37.6 ± 3.1	9.3 ± 0.7	414 ± 14
HPMC+没食子酸丙酯	35.9 ± 1.7	10.6 ± 0.7	554 ± 35

[0254] 对于本“实施例 3”中所述的单位剂型, 聚合物 + 添加剂的组成为:

[0255] HPMC+20% PG (丙二醇)

[0256] HPMC+20% TEC (柠檬酸三乙酯)

[0257] HPMC+5% γ CD (γ -环糊精)

[0258] HPMC+2.3% 没食子酸丙酯

[0259] 在本申请中, 以百分数 (%) 提供的任何量应当理解为重量百分数 (% w/w)。所包含的添加剂的量基于总制剂提供。

[0260] 将聚合物和添加剂溶于乙醇 / 水 2 : 1 中以得到包衣溶液。根据“糯米纸囊剂的制备 - 可选方案 1”的上述步骤由该包衣溶液制备安慰剂糯米纸囊剂。

[0261] 使用 HPC 作为聚合物基质, 所得的糯米纸囊剂比含有 HPMC 作为聚合物基质的糯米纸囊剂更加柔韧, 甚至比含有增塑剂 (例如丙二醇 (PG) 或柠檬酸三乙酯 (TEC)) 的那些糯米纸囊剂更加柔韧。由机械性质的测量证实, 弹性模量显著地降低, 并且与所有其他制剂相比, HPC 糯米纸囊剂的 % - 伸长率 ($\Delta L/L_0$) 显著增加。

[0262] 给药后安慰剂糯米纸囊剂的崩解时间 (标准化为厚度为 50 μ m 的糯米纸囊剂)

[0263]

聚合物/添加剂	时间, s
HPMC	18.7
HPMC + PG	14.2
HPC (Klucel [®] EF)	28.8
HPMC + TEC	19.0
HPMC + γ CD	17.7
HPMC+没食子酸丙酯	19.1

[0264] 直至糯米纸囊剂完全崩解的时间的平均值为 20.3 秒 (S. D. : ± 5.3 秒)。添加相应量的液体添加剂 (例如增塑剂) 导致崩解时间的减少 (例如 HPMC 比 HPMC+PG)。然而, 某些聚合物也显著地延长了崩解时间 (例如 HPC)。

[0265] 给药后安慰剂糯米纸囊剂对膜的粘附

[0266]	聚合物/添加剂	非常好	良好	低
	HPMC	1	4	3
	HPMC + PG *	3	4	0
	HPC (Klucel® EF)	6	2	0
	HPMC + TEC *	2	5	0
	HPMC + γ CD	1	6	1
	HPMC+没食子酸丙酯	2	4	2

[0267] *n = 7

[0268] 给药后安慰剂糯米纸囊剂的味道

[0269]	聚合物/添加剂	令人愉悦的	可耐受的 (中性)	差	不可接受的
	HPMC	1	5	2	0
	HPMC + PG	0	6	2	0
	HPC (Klucel® EF)	3	6	0	0
	HPMC + TEC	0	0	1	7
	HPMC + γ CD	0	2	6	0
	HPMC+没食子酸丙酯	0	4	4	0

[0270] 总之,制剂的味道与聚合物基质相关。

[0271] 大多数添加剂显著地改变制剂的味道,使味道变差,或者甚至不可接受(例如柠檬酸三乙酯(TEC)、 γ -环糊精(γ CD))。

[0272] 安慰剂糯米纸囊剂体内评价结果的概述

[0273]

聚合物/添加剂	柔性	粘性	崩解时间	粘附	味道
HPMC	+	+	+	-	+
HPMC + PG	+	-	↓	+	+
HPC (Klucel® EF)	++	-	↑	++	+++
HPMC + TEC	+	+	+	+	--
HPMC + γ CD	-	+	+	+	-
HPMC+没食子酸丙酯	+	+	+	+	+

[0274] 结果的整体评价令人惊讶地表明制剂感觉的味道与它们的柔性相关。因此,膜的柔性看起来对于感觉的味道具有关键的影响。

[0275] 此外,随着制剂柔性的改善,对膜的粘附也得以改善。

[0276] 因此,由于给药期间涉及味道和对粘膜的粘附的改善而带来的较高的舒适性,所以更柔韧的膜会导致患者对于糯米纸囊剂的更高的可接受性。

[0277] 通过定义令人满意的厚度和弹性,本发明的糯米纸囊剂证实改善的口感和味道能够带来改善的患者可接受性。这特别是指以下情况:膜基质的弹性模量 $< 200\text{MPas}$,或特别地 $< 150\text{MPas}$,或更特别地 $< 100\text{MPas}$,并且% - 伸长率 $> 15\%$,或特别地 $> 20\%$ 。