

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102006857 B

(45) 授权公告日 2013.06.26

(21) 申请号 200980105208.7

A61K 9/70(2006.01)

(22) 申请日 2009.02.10

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

08002633.9 2008.02.13 EP

08162105.4 2008.08.08 EP

08105842.2 2008.11.21 EP

WO 2005110358 A2, 2005.11.24, 全文.

DE 102006027792 A1, 2007.12.20, 全文.

DE 102006027796 A1, 2007.12.20, 全文.

CN 101321515 A, 2008.12.10, 权利要求 10, 说明书第 6 页第 14 - 15 行.

WO 03104253 A2, 2003.12.18, 全文.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2010.08.13

审查员 刘启明

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/EP2009/000904 2009.02.10

(87) PCT 申请的公布数据

W02009/100871 EN 2009.08.20

(73) 专利权人 拜耳先灵医药股份有限公司

地址 德国柏林

(72) 发明人 A·芬克 I·泰赖拜希

S·杰纳勒尔

(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

(51) Int. Cl.

A61K 9/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书31页

(54) 发明名称

具有稳定作用的药物递送系统

(57) 摘要

同时意图作为单位剂型的药物递送系统,其包含水溶性薄膜基质,其中所述膜基质包含:a)作为水溶性基质聚合物的聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物(PVA-PEG接枝共聚物);b)活性成分甙体,其中甙体骨架的6位和7位均为-CH₂-残基;并且所述膜基质的厚度小于300 μm。

1. 包含水溶性薄膜基质的单位剂型,其中所述膜基质包含
 - a) 作为水溶性基质聚合物的聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物;
 - b) 活性成分,其为选自以下的甾体雌激素:
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 -高-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、
16 α -氟-8 β -乙烯基-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;并且
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,其中所述甾体雌激素为 17 β -氟-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇。
3. 如权利要求 1 所述的单位剂型,其中所述聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物为所述剂型重量的 50% 以上。
4. 如权利要求 1 所述的单位剂型,其中所述聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物为所述剂型重量的 60% 以上。
5. 如权利要求 1 所述的单位剂型,其中所述聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物为所述剂型重量的 70% 以上。
6. 如权利要求 1 所述的单位剂型,其中所述聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物为所述剂型重量的 80% 以上。
7. 如权利要求 1 所述的单位剂型,其中所述聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物为所述剂型重量的 90% 以上。
8. 如权利要求 1 所述的单位剂型,其中所述膜基质还包含至少一种选自羧甲基纤维素、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、羟丙基甲基纤维素及其组合、合成聚合物、树胶、蛋白质、淀粉、葡聚糖的其它水溶性基质聚合物。
9. 如权利要求 1 所述的单位剂型,其包含 1-5000 μg 的所述甾体雌激素或其衍生物。
10. 如前述权利要求中任一项所述的单位剂型,其中所述膜基质的厚度小于 200 μm 。
11. 如权利要求 1-9 中任一项所述的单位剂型,其中所述膜基质的厚度小于 100 μm 。
12. 如权利要求 1 至 9 中任一项所述的单位剂型,其中所述膜基质的表面积为 2-10 cm^2 。
13. 如权利要求 1 至 9 中任一项所述的单位剂型,其中所述膜基质的表面积为 3-7 cm^2 。
14. 如权利要求 1 至 9 中任一项所述的单位剂型,其中所述膜基质的表面积为 4-6 cm^2 。
15. 如权利要求 1 至 9 中任一项所述的单位剂型,其重量为 5-200mg。
16. 如权利要求 1 至 9 中任一项所述的单位剂型,其重量为 10-100mg。
17. 如权利要求 1 至 9 中任一项所述的单位剂型,其重量为 10-50mg。
18. 如权利要求 1 至 9 中任一项所述的单位剂型,其弹性模量小于 200MPa。
19. 如权利要求 1 至 9 中任一项所述的单位剂型,其弹性模量小于 150MPa。
20. 如权利要求 1 至 9 中任一项所述的单位剂型,其弹性模量小于 100MPa。

21. 如权利要求 1 至 9 中任一项所述的单位剂型,其延伸百分比大于 15%。
22. 如权利要求 1 至 9 中任一项所述的单位剂型,其延伸百分比大于 20%。
23. 如权利要求 1 至 9 中任一项所述的单位剂型,其中所述剂型包含吸收促进剂。
24. 如权利要求 23 所述的单位剂型,其中所述吸收促进剂溶解或分散于所述膜基质中。
25. 如权利要求 1 至 9 中任一项所定义的单位剂型,其用作药物。

具有稳定作用的药物递送系统

发明领域

[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，其含有作为活性成分的至少一种甾体，其中甾体骨架的 6 位和 7 位均为 $-\text{CH}_2-$ 残基，具体而言，所述至少一种甾体为雌激素。本发明还涉及包含作为活性成分的雌激素、孕酮或其组合的药物递送系统，其中至少一种所述活性成分为甾体骨架的 6 位和 7 位均为 $-\text{CH}_2-$ 残基的甾体。

[0002] 本发明的药物递送系统还涉及糯米纸囊剂，其包含作为活性成分的雌激素，例如雌二醇、炔雌醇或雌激素受体 β (ER β) 选择性激动剂，特别是作为 ER β 选择性激动剂的 $8\beta-$ 或 $9\alpha-$ 取代的雌-1,3,5(10)-三烯，其中所述雌激素为甾体骨架的 6 位和 7 位均为 $-\text{CH}_2-$ 残基的甾体。

[0003] 本发明的药物递送系统还涉及糯米纸囊剂，其包含能够有利地用作药品的雌激素或孕酮或其组合。

[0004] 还意图作为单位剂型的本发明的药物递送系统包含作为水溶性基质聚合物的聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物（PVA-PEG 接枝共聚物，或简言之 PVA-PEG 共聚物）。本发明所涉及的递送系统为其包含的一种或多种活性成分提供了改进的稳定性。

[0005] 本发明还涉及具有改善的口感的水溶性薄膜（糯米纸囊剂）形式的药物递送系统。本发明的糯米纸囊剂特别用于甾体激素，特别是甾体性激素，如雌激素、孕酮或其组合的制剂。

[0006] 发明背景

[0007] 已知几种活性成分在环境条件（如 25°C /60%相对湿度）或加速储存条件（如 40°C /75%相对湿度）下对氧化过程具有有限的稳定性，并且进行能够导致活性成分的有效量的变化并灵敏地影响它们的生物等效性特征（bioequivalence profile）的转化。

[0008] 激素通常以极少量进行配制，由于这个原因，药物制剂中活性成分量的非常小的变化能够明显地影响所述药物产品的期望效果。雌激素和孕酮的氧化降解在本领域是公知的，并且对于相关固体制剂的保质期通常是个问题（T. Hurley 等人“Norethindrone acetate (NA) and ethinyl estradiol (EE) related oxidative transformation products in stability samples of formulated drug product: synthesis of authentic references”, *Steroids*, Vol. 67 (2002), pages 165-174; Van D. Reif 等人, “Automated Stability-Indicating High-Performance Liquid Chromatographic Assay for Ethinyl Estradiol and (Levo)norgestrel Tablets”, *Pharmaceutical Research*, Vol. 4 (1987), pages 54-58)。

[0009] 在 W096/02277A1 中，公开了用于减少 $17\alpha-$ 炔雌醇的氧化降解的方法和药物组合物，包括将雌二醇与有效量的环糊精组合，因而形成甾体的环糊精包合物。上述专利文件特别涉及含有甾体性激素的固体制剂。据报道，天然来源的以及特别是合成来源的性激素通常是药剂的高效活性成分。因此，在大部分情况下，固体制剂含有极低剂量的这些活性成分；这些活性成分的剂量通常远低于每单剂量剂型 1mg。这意味着，这些剂型的制备和储存及使用期间的稳定性通常实际上是有问题的。

[0010] 如上文所讨论的,在这些低剂量剂型的制备中,几乎不可避免地发生剂量单位中活性成分浓度的强烈波动(不充分的含量均一性),波动自身表现得越强,活性成分的量就越少。

[0011] 而且,在这些低剂量制剂的储存中,通常还观察到活性成分浓度的减少,在大部分情况下,这是因为活性成分的氧化降解反应。

[0012] 另外,在这样的低剂量下,活性成分的生物利用度受到明显的首过效应,并且表现出相当的个体间和个体内波动。

[0013] 然而,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准确和一致的剂量,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50%的人群在吞咽片剂时有困难(参见,Seager in 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满足这种挑战,包括口腔内快速崩解片剂、摄入前在液体中崩解的片剂、液体和糖浆剂、口胶剂(gum)、甚至是透皮贴剂。然而,这些药物递送系统的每一种均可以具有它们自身的问题。

[0014] 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。然而,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。另外,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。

[0015] 矫味咀嚼药物组合物记载于例如US 4,800,087中。矫味口腔崩解片剂(ODT)记载于US 2006/0105038中。矫味包衣系统记载于W000/30617中。矫味糯米纸囊剂记载于W0 03/030883中。

[0016] 含有生理活性物质和乙烯醇/聚乙二醇接枝共聚物的崩解含片记载于专利文件W02006/029787A1中;一同记载的还有制备崩解含片的方法,其特征在于在将含有生理活性物质和乙烯醇/聚乙二醇接枝共聚物的组合物制粒后,进行压片。

[0017] 文件W02005/039499A2中记载了可崩解膜,其含有高分子量和低分子量水溶性组分的混合物;以及药物活性成分或化妆品活性成分。任选地,该膜含有淀粉组分、葡萄糖组分、填充剂、增塑剂和/或保湿剂。该膜优选为粘膜附着单层的形式,其具有在口腔环境中足以快速崩解并释放活性成分而不过分地引起口腔粘膜不适的厚度。能够将单层切成任何期望的大小或形状以方便地提供可用于向口腔或其它粘膜表面给药的单位剂型,用于人类药物、化妆品或兽医应用。W02005/039499还记载了通过将组合物在例如口腔中放置足够的时间以使得膜崩解并释放活性成分来给药膜组合物的方法。并未具体公开使用聚乙烯醇-聚乙二醇共聚物的明确实例。

[0018] W02005/009386A2记载了用于在口腔中快速释放活性剂的速溶口服膜制剂,特别是包含烟碱活性成分的速溶口服膜,其实现了良好的跨口腔粘膜吸收并且为本文所公开的个体提供了烟碱成瘾缓解。该国际申请记载了包含聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物的溶解膜的实例。然而没有涉及这些制剂相对于活性成分的稳定性。

[0019] 最后,W02007/115381A2记载了诸如Kollicoat IR的聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物(PVA-PEG接枝共聚物)在配制低水溶性和低溶解速率的生物活性化合物的固体分散

体中的用途,更特别涉及改进这类低水溶性和低溶解速率的生物活性化合物,特别是低水溶性的药物如 BCS II 类或 IV 类药物化合物的溶解性和溶解速率的系统和方法。

[0020] 关于能够作为本发明的药物递送系统的一部分的活性成分,特别是在所述成分中选择性甾体雌激素的情况下,应当注意到这样的事实,即选择性雌激素代表了雌激素/孕酮组合产品的更新的替代选择。迄今已了解,由于选择性雌激素的抗子宫促进(anti-uterotrophic,即抗雌激素)的局部效应,其为对脑、骨骼和血管系统具有类雌激素作用,而对子宫内膜不具有增生作用的化合物。

[0021] 对 ER- β 优先选择的雌激素受体调节剂,特别是 ER- β 选择性激动剂也可能对脑功能、膀胱、肠和心血管系统具有有益效果,而在相同的剂量范围内对子宫内膜和乳房不具有肝雌激素效应或刺激效应。因此,ER- β 激动剂代表了选择性雌激素疗法和治疗潮热及情绪波动的新选择。潮热的发生大概源于由雌激素下降和绝经发作所导致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] WO 01/77139A1 记载了作为在体外对大鼠前列腺雌激素受体制剂的亲和力比对大鼠子宫雌激素受体制剂的亲和力更高的药物活性成分的 8 β -取代的雌三烯,其中 R⁸ 表示直链或支链的,任选地部分或完全卤代的具有至多 5 个碳原子的烷基或烯基基团、乙炔基或丙-1-炔基基团;它们的制备、它们的治疗用途以及含有所述化合物的药物分散形式。

[0023] WO 03/104253A2 涉及作为在体外对大鼠前列腺雌激素受体制剂的亲和力比对大鼠子宫雌激素受体制剂的亲和力更高,并且优选地在体内相对于子宫而优先作用于卵巢的药物活性成分的新的 9 α -取代的雌三烯,其中 R⁹ 表示直链或支链的,任选地部分或完全卤代的包含 2 至 6 个碳原子的烯基基团、或乙炔基基团或丙-1-炔基基团。

[0024] PCT/EP2008/059115 涉及通式 I 的 8 β -取代的雌-1,3,5(10)-三烯衍生物,它们作为在体外对大鼠雌激素受体制剂的亲和力比对大鼠子宫雌激素受体制剂的亲和力更高,并且在体内相对于子宫而优先作用于卵巢的药物活性成分的用途;它们的制备;它们的治疗用途以及含有该新化合物的药物分散形式。

[0025] 上述文件特别地涉及对 ER β 具有选择性的雌激素。

[0026] 在以上所引用的文件中,例如在 W003/104253A2 的第 18 至 23 页中报道了检验选择性 ER β 的体外和体内活性的常规测试。

[0027] 检验具有选择性 ER β 活性的化合物的其它常规测试如下:

[0028] 测定雌激素受体- α 和- β 活性的体外细胞测定

[0029] 缩写:

[0030] DMEM:达尔伯克氏改良伊格尔培养基(Dulbecco's modified Eagle medium)

[0031] DNA:脱氧核糖核酸

[0032] FCS:胎牛血清

[0033] HEPES:4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸

[0034] PCR:聚合酶链反应

[0035] 借助于重组细胞系,鉴定人雌激素受体- α 和- β (ER α 和 ER β) 的调节剂,并且量化本文所述物质的活性。这些细胞最初源自仓鼠卵巢上皮细胞(中国仓鼠卵巢,CHO K1, ATCC:American Type Culture Collection(美国模式培养物保藏所),VA 20108,USA)。

[0036] 在这种 CHO K1 细胞系中使用了确立的嵌合体系统,其中人甾体激素受体的配体结合域与酵母转录因子 GAL4 的 DNA 结合域相融合。将通过这种方式制备的 GAL4- 甾体激素受体嵌合体共转染并用 CHO 细胞中的报道基因构建体 (reporter construct) 稳定表达。

[0037] 克隆:

[0038] 为了产生 GAL4- 甾体激素受体嵌合体,将来自载体 pFC2-dbd(由 Stratagene 提供)的 GAL4 DNA-结合域(氨基酸 1-147)用雌激素受体 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- 扩增配体结合域克隆到载体 pIRES2(由 Clontech 提供)中。包含 5 个胸苷激酶启动子上游的 GAL4 结合位点的拷贝的报道基因构建体在激活后导致萤火虫萤光素酶(北美萤火虫 (*Photinus pyralis*)) 的表达,并通过特异性激动剂导致 GAL4- 雌激素受体嵌合体的结合。

[0039] 测定步骤:

[0040] 将 ER α 和 ER β 细胞的原培养物在 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。在测定前一天,将 ER α 和 ER β 细胞铺 (plate out) 于 96 孔(或 384 孔)微量滴定板中的 Opti-MEM 培养基 (Optimem, 由 Invitrogen 提供, 由 Hyclone 提供的 2.5% 活性炭纯化的 FCS, 1% HEPES) 上,并保存在细胞孵育箱 (96% 湿度, 5% v/v CO₂, 37°C) 中。在测定当天,将要测试的物质吸收到上述培养基中,并加入到细胞中。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 10 分钟至 30 分钟后加入雌激素受体激动剂 17- β 雌二醇(由 Sigma 提供),但是在激动性质的研究中不另外添加 17- β 雌二醇。再孵育 5 小时至 6 小时后,将细胞用萤光素 (Luciferin)/Triton 缓冲剂溶解,并借助摄像机来测量萤光素酶活性。作为物质浓度函数测量的相对光单位形成 S 形刺激曲线。借助 GraphPad PRISM (3.02 版) 计算机程序来计算 EC₅₀ 和值。

[0041] 类似的测试还记载于: Peekhaus Norbert T. 等人, ASSAY and Drug Development Technologies Volume 1, Number 6, 2003 “A β -Lactamase-Dependent Gal4-Estrogen Receptor β Transactivation Assay for the Ultra-High Throughput Screening of Estrogen Receptor β Agonists in a 3,456-Well Format” 中。

[0042] 将专利文件 W001/77139A1、W003/104253A2 和 PCT/EP2008/059115 援引加入本申请。

[0043] 本领域显然需要水溶性薄膜(糯米纸囊剂)形式的药物递送系统的药物制剂,其能够在例如其中所含的活性成分受到氧化降解影响的情况下,赋予该活性成分改进的稳定性。

[0044] 此外,特别是就长期使用的较高可接受性而言,制药领域非常期望针对口腔的其它药物制剂,特别是具有改善的口感的糯米纸囊剂。

[0045] 发明概述

[0046] 第一方面,本发明涉及包含水溶性薄膜基质的单位剂型,其中所述膜基质包含:

[0047] a) 作为水溶性基质聚合物的聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物 (PVA-PEG 接枝共聚物);

[0048] b) 活性成分甾体,其中甾体骨架的 6 位和 7 位均为 -CH₂- 残基;并且所述膜基质的厚度小于 300 μ m。

[0049] 根据实施方案的一具体形式,本发明的剂型包含作为活性成分的甾体雌激素,其中甾体骨架的 6 位和 7 位均为 $-CH_2-$ 残基,并且更特别的是,其中所述甾体雌激素在甾体骨架的 3 位处包含羟基、酯基或醚基。

[0050] 特别地,上文所定义的甾体雌激素能够选自包括其治疗可接受的衍生物在内的炔雌醇、雌二醇、雌酮、美雌醇、雌三醇、琥珀雌三醇、硫酸雌酮、 17β -硫酸雌二醇(17β -estradiol sulfate)、 17α -硫酸雌二醇(17α -estradiol sulfate)、戊酸雌二醇。

[0051] 而且,在本发明的单位剂型的另一实施方案中,所述甾体雌激素为 8β -或 9α -取代的雌-1,3,5(10)-三烯 $ER\beta$ 选择性激动剂。能够作为本发明的糯米纸囊剂的部分的所述 $ER\beta$ 选择性激动剂的具体实例是:

[0052] 9α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3, 16α -二醇、

[0053] 17β -氟- 9α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3, 16α -二醇、

[0054] $18a$ -高- 9α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3, 16α -二醇、

[0055] 16α -氟- 8β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3, 17α -二醇、

[0056] 16α -氟- 8β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3, 17β -二醇、

[0057] 16β -氟- 8β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3, 17β -二醇、

[0058] 8β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3, 17β -二醇、

[0059] 或其衍生物。

[0060] 另一方面,本发明涉及包含水溶性薄膜基质(糯米纸囊剂)的单位剂型,其中所述活性成分为甾体骨架的 6 位和 7 位均为 $-CH_2-$ 残基的甾体孕酮。

[0061] 具体而言,该甾体孕酮还可以进一步选自左炔诺孕酮、炔诺孕酮、炔诺酮(去甲脱氢羟孕酮)、地诺孕素、醋酸炔诺酮(醋炔诺酮)、双醋炔诺醇、异炔诺酮、烯丙雌醇、利奈孕醇、诺孕烯酮、炔孕酮、普美孕酮、去氧孕烯、3-酮基去氧孕烯、诺孕酯、孕二烯酮。

[0062] 在本发明的另一方面,所述膜基质包含作为活性成分的雌激素和孕酮,并且至少一种所述活性成分为甾体骨架的 6 位和 7 位均为 $-CH_2-$ 残基的甾体。

[0063] 根据实施方案的一具体形式,在本发明的糯米纸囊剂中,甾体骨架的 6 位和 7 位均为 $-CH_2-$ 残基的甾体雌激素与作为 16,17-羧内酯衍生物的孕酮例如屈螺酮相组合。

[0064] 另一方面,本发明涉及用作药物的单位剂型。

[0065] 另一方面,本发明涉及用于激素替代疗法(HRT),特别是用于治疗、缓解或预防由内源雌激素水平不足所导致的雌性哺乳动物的身体病症的单位剂型。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。

[0066] 本发明的水溶性薄膜(糯米纸囊剂)形式的药物递送系统还能够有利地用于避孕。

[0067] 从下文的描述和所附权利要求将更加清楚本发明的其它方面。

[0068] 发明详述

[0069] 本文所用的术语“活性成分”、“原料药”、“活性药品”或简单的“药物”旨在意指包含于本发明的剂型中的任何药物活性化合物。

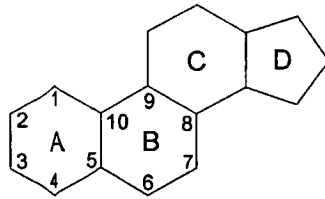
[0070] 本发明的“药物递送系统”也意图在“单位剂型”的含义之内,反之亦然。

[0071] 本发明的水溶性薄膜(糯米纸囊剂)形式的药物递送系统特别地包含作为活性化

化合物的至少一种甾体,其中甾体骨架的6位和7位均为 $-CH_2-$ 残基,这意味着6位和7位未被取代。

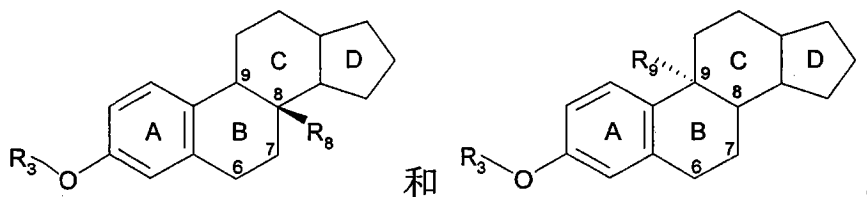
[0072] 在这方面,术语“甾体骨架”是指如下的4环体系:

[0073]



[0074] 本发明的糯米纸囊剂特别地包含作为 $8\beta-$ 或 $9\alpha-$ 取代的雌-1,3,5(10)-三烯的甾体。所述取代的甾体的骨架可以表示如下:

[0075]



[0076] 在上下文中,术语“孕酮”(有时也称为“促孕素”或“孕激素”)包括作为孕酮受体激动剂的合成激素化合物。该术语还意图包括孕酮的全部异构形式及物理形式,包括水合物、溶剂合物、盐及络合物,例如与环糊精的络合物。孕酮的具体实例包括但不限于选自16,17-羧内酯衍生物(例如屈螺酮)和左炔诺孕酮、炔诺孕酮、炔诺酮(去甲脱氢羟孕酮)、地诺孕素、醋酸炔诺酮(醋炔诺酮)、双醋炔诺醇、地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、异炔诺酮、烯丙雌醇、利奈孕醇、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、替勃龙以及醋酸环丙孕酮的孕酮。

[0077] 特别优选的孕酮是16,17-羧内酯衍生物(例如屈螺酮)和左炔诺孕酮、地诺孕素、孕二烯酮以及醋酸环丙孕酮。

[0078] 甾体骨架的6位和7位均为 $-CH_2-$ 残基的甾体孕酮包括但不限于选自包括其治疗可接受的衍生物在内的以下化合物:左炔诺孕酮、炔诺孕酮、炔诺酮(去甲脱氢羟孕酮)、地诺孕素、醋酸炔诺酮(醋炔诺酮)、双醋炔诺醇、异炔诺酮、烯丙雌醇、利奈孕醇、诺孕烯酮、炔孕酮、普美孕酮、去氧孕烯、3-酮基去氧孕烯、诺孕酯、孕二烯酮。

[0079] 如下文所讨论的,孕酮可以与环糊精络合和/或与保护剂组合。

[0080] 术语“雌激素”旨在包括表现出雌激素活性的全部天然或合成甾体化合物。这些化合物特别包括结合雌激素和植物雌激素。该术语还旨在包括雌激素的全部异构形式和物理形式,包括水合物、溶剂合物、盐和络合物,例如与环糊精的络合物。

[0081] 更具体地,甾体骨架的6位和7位均为 $-CH_2-$ 残基的甾体雌激素包括选自以下的雌激素:炔雌醇、包括雌二醇的治疗可接受的衍生物(包括酯)在内的雌二醇、雌酮、美雌醇、雌三醇、琥珀雌三醇和结合雌激素,所述结合雌激素包括共轭马结合雌激素,例如硫酸雌酮、 $17\beta-$ 硫酸雌二醇、 $17\alpha-$ 硫酸雌二醇。特别令人感兴趣的雌激素选自炔雌醇、雌二

醇、雌二醇氨基磺酸酯、戊酸雌二醇、雌二醇苯甲酸酯、雌酮、美雌醇以及硫酸雌酮。更优选地，雌激素为炔雌醇或雌二醇。最优选的雌激素为炔雌醇。

[0082] 根据本发明的一具体实施方案，根据雌激素的定义， 8β -或 9α -取代的雌-1,3,5(10)-三烯，更特别地是选自以下的化合物或其衍生物被考虑为 $ER\beta$ 选择性激动剂：

[0083] 9α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、

[0084] 17β -氟- 9α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、

[0085] $18a$ -高- 9α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、

[0086] 16α -氟- 8β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇、

[0087] 16α -氟- 8β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇、

[0088] 16β -氟- 8β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇、

[0089] 8β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇。

[0090] 而且，当在本文中使用时，术语“其衍生物”特别是指 8β -或 9α -取代的雌-1,3,5(10)-三烯的那些对于药物化学家显而易见的酯，即基本上无毒并且可以有利地影响所定义的化合物的诸如适口性、吸收、分布、代谢和排泄的药代动力学性质的那些酯。通常，本发明所涉及的化合物的酯在上文所定义的 8β -或 9α -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、硫酸酯以及氨基磺酸酯。

[0091] 在本文中使用时，术语“雌二醇的治疗可接受的衍生物”是指雌二醇的酯；雌二醇和雌二醇酯的盐，如钠盐；以及本领域已知的其它衍生物。通常，雌二醇的酯在雌二醇的3位或17位。雌二醇的代表性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、雌二醇氨基磺酸酯，以及其盐。在雌二醇酯中，特别优选雌二醇戊酸酯。

[0092] 术语“雌二醇”旨在表示可以为 $17-\alpha$ -雌二醇或 $17-\beta$ -雌二醇形式的雌二醇。优选地，雌二醇为 $17-\beta$ -雌二醇的形式。术语“雌二醇”还涵盖了雌二醇的水合形式，特别是半水合雌二醇。

[0093] 如下文所讨论的，雌激素可以与环糊精络合和/或与保护剂组合。

[0094] 本文所用的术语“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水溶性聚合中的辅助成分，或者由水溶性聚合物和活性成分以及溶于或分散于水溶性聚合中的辅助成分组成。在优选的实施方案中，至少一种活性成分完全地溶于水溶性聚合物中。

[0095] 本文所用的术语“水溶性聚合物”是指至少部分溶于水，并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°C ）或诸如超过室温的温度的其它温度下可以是水溶性或水溶胀性的。而且，在小于大气压的压力下，该材料可以是水溶性或水溶胀性的。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%的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也是可用的。

[0096] 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。在本发明的优选实施方案中，水溶性聚合物为粘膜粘着性聚合物。这会使得在甾体雌激素的情况下，作为具体实例的活性成分 $ER\beta$ 选择性激动剂能

够跨粘膜递送,并通过避免首过代谢来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 50-99.99 重量%,例如 75-99.9 重量%。

[0097] 本发明的水溶性基质聚合物(构成水溶性膜基质的主要部分)包含聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物(PVA-PEG 共聚物),其可以以商标名 Kollicoat® IR 商购得到不同的等级。所述 PVA-PEG 共聚物占本发明的水溶性膜基质的至少 50 重量%以上、或 60 重量%以上、或 70 重量%以上、或 80 重量%以上、或 90 重量%以上。

[0098] 优选地,所述 PVA-PEG 共聚物占 90 重量%以上,最优选 95 重量%以上。

[0099] 优选的 PVA-PEG 共聚物是德国 BASF 公司销售的 Kollicoat® IR,其包含 75%的聚乙烯醇单元和 25%的聚乙二醇单元。

[0100] 水溶性基质聚合物还可以包含其它水溶性基质聚合物,例如选自纤维素质、合成聚合物、树胶、蛋白质、淀粉、葡聚糖及其混合物的那些聚合物。所述其它水溶性基质聚合物通常占水溶性膜基质的 40%以下、或 30%以下、或 20%以下、或 10%以下。优选地,所述其它水溶性基质聚合物为水溶性膜基质的 30%以下。

[0101] 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。

[0102] 能够与 PVA-PEG 共聚物组合使用的其它合成聚合物的实例包括诸如聚丙烯酸和聚丙烯酸衍生物的聚合物。

[0103] 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。

[0104] 有用的水溶性蛋白聚合物包括明胶、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。

[0105] 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。

[0106] 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。

[0107] 如上文所示,在本发明的实施方案的具体形式中,本发明的单位剂型包含低剂量的,即 5-5000 μg 剂量的甾体骨架的 6 位和 7 位均为 $-\text{CH}_2-$ 残基的甾体雌激素。

[0108] 在本发明的一令人感兴趣的实施方案中,膜基质包含 10-3000 μg 的所述甾体雌激素,例如 25-1500 μg 的甾体雌激素。

[0109] 甾体骨架的 6 位和 7 位均为 $-\text{CH}_2-$ 残基的甾体雌激素可以选自包括其治疗可接受的衍生物在内的炔雌醇、雌二醇、雌酮、美雌醇、雌三醇、琥珀雌三醇、硫酸雌酮、17 β -硫酸雌二醇、17 α -硫酸雌二醇、戊酸雌二醇。在本发明非常优选的实施方案中,雌激素为炔雌醇或雌二醇,特别是炔雌醇。

[0110] 在雌二醇作为本发明实施方案的具体形式所选择的甾体雌激素的情况下,膜基质中所含雌二醇的量为约 25-400 μg ,更具体的是 30-300 μg 。单位剂型可以含有“极低”量,即 25-60 μg 的雌二醇,例如 30-50 μg 的雌二醇,优选 40-50 μg 的雌二醇,例如约 40 μg 、约 45 μg 或约 50 μg 的雌二醇。单位剂型还可以含有“很低”量,即 > 60-200 μg 的雌二醇,

例如 70–160 μg 的雌二醇, 优选 80–150 μg 的雌二醇, 例如约 80 μg 、85 μg 、90 μg 、100 μg 、115 μg 、120 μg 、150 μg 或约 160 μg 的雌二醇。

[0111] 如果本发明的这一具体实施方案的单位剂型包含炔雌醇, 则该单位剂型通常含有 10–30 μg , 例如约 15 μg 或约 20 μg 的炔雌醇。

[0112] 膜基质中可以包含的如上文所定义的 8 β - 或 9 α - 取代的雌-1,3,5(10)-三烯, 特别是选择以下的化合物或其衍生物:

[0113] 9 α - 乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α - 二醇、

[0114] 17 β - 氟-9 α - 乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α - 二醇、

[0115] 18 α - 高-9 α - 乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α - 二醇、

[0116] 16 α - 氟-8 β - 乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 α - 二醇、

[0117] 16 α - 氟-8 β - 乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β - 二醇、

[0118] 16 β - 氟-8 β - 乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β - 二醇、

[0119] 8 β - 乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β - 二醇、

[0120] 更特别的是 17 β - 氟-9 α - 乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α - 二醇或其衍生物的剂量的具体实例包括约 10 μg 、12.5 μg 、15 μg 、20 μg 、25 μg 、30 μg 、40 μg 、50 μg 、60 μg 、62.5 μg 、70 μg 、80 μg 、90 μg 、100 μg 、120 μg 、150 μg 、180 μg 、200 μg 、250 μg 、270 μg 、300 μg 、350 μg 、360 μg 、400 μg 、450 μg 、500 μg 、540 μg 、600 μg 、625 μg 、700 μg 、800 μg 、875 μg 、900 μg 、1000 μg 、1100 μg 、1250 μg 、1500 μg 、1750 μg 、2000 μg 、2500 μg 或 3000 μg 的 ER- β 选择性激动剂的剂量。膜基质可以包含的 ER- β 选择性激动剂的剂量的具体实例为约 15 μg 、20 μg 、25 μg 、30 μg 、40 μg 、50 μg 、60 μg 、62.5 μg 、70 μg 、75 μg 、80 μg 、90 μg 、100 μg 、120 μg 、150 μg 、180 μg 、200 μg 、250 μg 、270 μg 、300 μg 、500 μg 、625 μg 、875 μg 或 1000 μg 的 ER- β 选择性激动剂的剂量。

[0121] 上述剂量优选地对应于日剂量。应当理解, 上述剂量是关于甾体骨架的 3 位或 7 位处未酯化的上文所定义的雌二醇、炔雌醇或 ER β 选择性激动剂的剂量。如果使用所述活性成分的药学可接受的酯, 则应当理解, 应当使用治疗上等效于未酯化的所述活性成分的规定剂量的剂量。当已知所述活性成分的有效剂量时, 确定这样的其它形式的药理学 / 治疗等效剂量对于本领域技术人员而言是常规的。

[0122] 换句话说, 如果使用上文所定义的雌二醇、炔雌醇或 ER β 选择性激动剂的药学可接受的酯, 则应当理解, 应当使用未酯化的活性成分的规定剂量等摩尔的剂量, 其条件是未酯化的活性成分的吸收与其衍生物的吸收, 参见下文。因此, 可以通过以下公式计算“活性成分 (AI) 衍生物 X 的治疗等效量”:

[0123] 剂量_{AI} \times (MW_{AI 衍生物 X} / MW_{AI})

[0124] 其中, MW 表示所述活性成分的分子量。应当理解, 如果使用雌激素的衍生物, 则作为活性成分的雌激素的全部上述间隔和剂量应当转换为对应的间隔和剂量 (利用上述公式)。然而, 应当理解, 上述公式只能应用于雌激素与所述衍生物的生物利用度和曲线下面积 (AUC) 相同的情况。因此, 如果所述雌激素衍生物的吸收不同于雌激素本身的吸收, 则实现给定剂量的雌激素激动剂的血浆浓度所要求的雌激素衍生物的量对于确定治疗等效量是决定性的。

[0125] Timmer 和 Geurts 的文章提供了在雌激素的情况下如何确定等效剂量

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”*European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 24(1): 47-53, 1999)。

[0126] 根据本发明另一形式的实施方案,该单位剂型包含作为活性成分的孕酮。当然,本发明的单位剂型所包含的孕酮的量还取决于所选择的孕酮的药效,但是通常为基于该单位剂型所计算的0.1-30% (w/w)。通常,本发明的单位剂型所包含的孕酮的量为0.1-25% (w/w),例如0.2-20% (w/w)。

[0127] 更具体地,单位剂型可以包含0.05-0.5mg,优选0.075-0.25mg,例如0.1mg、0.125mg或0.15mg的量的去氧孕烯;0.25-2mg,优选0.75-1.5mg,例如1mg的量的双醋酸炔诺醇;0.025-0.3mg,优选0.075-0.25mg,例如0.1mg或0.15mg的量的左炔诺孕酮;0.2-1.5mg,优选0.3-1.25mg,例如0.4mg、0.5mg或1mg的量的炔诺酮(去甲脱氢羟孕酮);0.5-2mg,优选1-1.5mg,例如1mg或1.5mg的量的醋酸炔诺酮(醋炔诺酮);0.1-1mg,优选0.25-0.75mg,例如0.3mg或0.5mg的量的炔诺孕酮;0.1-0.5mg,优选0.15-0.3mg,例如0.18mg、0.215mg或0.25mg的量的诺孕酯;1-2mg,优选2mg的量的醋酸环丙孕酮;2-3mg,优选2mg的量的地诺孕素;0.05-0.1mg,优选0.06-0.075mg,例如0.075mg的量的孕二烯酮;以及2-3mg,例如2.5mg的量的替勃龙。

[0128] 如果单位剂型含有作为孕酮组分的屈螺酮,则该单位剂型通常含有0.25-4mg的屈螺酮,例如1-4mg的屈螺酮,例如约1mg、约2mg或约3mg的屈螺酮。

[0129] 如上文所讨论的,至少一种活性成分可以与环糊精络合和/或与保护剂组合。

[0130] 在本发明的一实施方案中,单位剂型含有与作为保护剂的基于二-C₁₋₄-烷基-氨基-C₁₋₄-烷基-甲基丙烯酸酯与中性甲基丙烯酸C₁₋₆-烷基酯的阳离子聚甲基丙烯酸酯共聚物组合的活性成分,该活性成分优选为屈螺酮。在本发明的更优选的实施方案中,所述阳离子聚甲基丙烯酸酯是基于甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯与中性甲基丙烯酸C₁₋₄-烷基酯的共聚物,例如基于甲基丙烯酸二甲基-氨基乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸丁酯的共聚物。特别优选的阳离子聚甲基丙烯酸酯是聚(甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸(2-二甲基氨基乙基)酯、甲基丙烯酸甲酯)1:2:1。上述阳离子聚甲基丙烯酸酯的平均分子量通常为100,000Da至500,000Da,例如平均分子量为100,000Da至300,000Da,例如平均分子量为100,000Da至250,000Da,优选的平均分子量为100,000Da至200,000Da,例如平均分子量为125,000Da至175,000Da,例如平均分子量为约150,000Da。这样的阳离子聚甲基丙烯酸酯可以以商标名 **Eudragit® E** 购自 Degussa, 德国。特别优选 **Eudragit® E100**。

[0131] 在本发明的另一实施方案中,单位剂型含有与作为保护剂的蜡组合的活性成分,该活性成分优选为屈螺酮。蜡的实例包括动物蜡,如蜂蜡、中国蜡、虫胶蜡、鲸蜡和羊毛蜡;植物蜡,如巴西棕榈蜡、杨梅蜡、小烛树蜡、蓖麻蜡、西班牙草蜡、小冠巴西棕榈蜡、米糠蜡和 大豆蜡;矿物蜡,如地蜡(ceresin wax)、褐煤蜡、地蜡(ozocerite wax)和泥煤蜡;石油蜡,如石蜡和微晶蜡;以及合成蜡,如聚乙烯蜡、Fischer-Tropsch 蜡、酯化的蜡和/或皂化的蜡、取代酰胺蜡以及聚合的 α -烯烃。特别优选的蜡是巴西棕榈蜡。

[0132] 如果活性成分与保护剂组合,则优选地以包含活性成分和保护剂的颗粒形式将其提供。所述颗粒应当在口中尽可能少地释放活性成分,而应当尽可能多地在胃和/或肠中

溶解活性成分。这可以通过例如将活性成分包埋在保护剂中来实现,而所述包埋则例如以使得活性成分以固体分散体形式存在于保护剂中的方式来实现。当保护剂是阳离子聚甲基丙烯酸酯时,该实施方案是特别优选的。或者,可以用保护剂将活性成分包衣。当保护剂是蜡是,该实施方案时特别优选的。

[0133] 包含活性成分和保护剂的颗粒的 d_{90} 粒度为小于等于 $200\ \mu\text{m}$ 。在本发明一令人感兴趣的实施方案中,颗粒的 d_{90} 粒度为小于等于 $175\ \mu\text{m}$,例如 d_{90} 粒度为小于等于 $150\ \mu\text{m}$ 。如从本文所提供的实施例可见,包含活性成分和保护剂的颗粒的粒度至少在某种程度上取决于所用的保护剂。例如,如果保护剂是阳离子聚甲基丙烯酸酯共聚物,则包含活性成分和保护剂的颗粒的 d_{90} 粒度通常为 $50\text{--}200\ \mu\text{m}$,更典型为 $50\text{--}150\ \mu\text{m}$,例如 $75\text{--}150\ \mu\text{m}$ 。 d_{90} 粒度的具体实例包括以下值:约 $50\ \mu\text{m}$ 、约 $60\ \mu\text{m}$ 、约 $70\ \mu\text{m}$ 、约 $80\ \mu\text{m}$ 、约 $90\ \mu\text{m}$ 、约 $100\ \mu\text{m}$ 、约 $110\ \mu\text{m}$ 、约 $120\ \mu\text{m}$ 、约 $130\ \mu\text{m}$ 、约 $140\ \mu\text{m}$ 以及约 $150\ \mu\text{m}$ 。类似地, d_{50} 粒度通常为 $5\text{--}80\ \mu\text{m}$,更典型为 $10\text{--}75\ \mu\text{m}$,例如 $25\text{--}60\ \mu\text{m}$ 。 d_{50} 粒度的具体实例包括以下值:约 $5\ \mu\text{m}$ 、约 $10\ \mu\text{m}$ 、约 $20\ \mu\text{m}$ 、约 $30\ \mu\text{m}$ 、约 $40\ \mu\text{m}$ 、约 $50\ \mu\text{m}$ 、约 $60\ \mu\text{m}$ 、约 $70\ \mu\text{m}$ 以及约 $80\ \mu\text{m}$ 。另一方面,如果保护剂为蜡,则粒度明显较小。因此,根据本发明的这一实施方案,包含活性成分和保护基的颗粒的 d_{90} 粒度通常为 $0.1\text{--}40\ \mu\text{m}$,例如 $0.2\text{--}30\ \mu\text{m}$,例如 $0.4\text{--}25\ \mu\text{m}$,优选为 $0.5\text{--}20\ \mu\text{m}$,例如 $0.75\text{--}15\ \mu\text{m}$,例如 $1\text{--}10\ \mu\text{m}$ 。 d_{90} 粒度的具体实例包括以下值:约 $1\ \mu\text{m}$ 、约 $2\ \mu\text{m}$ 、约 $3\ \mu\text{m}$ 、约 $4\ \mu\text{m}$ 、约 $5\ \mu\text{m}$ 、约 $6\ \mu\text{m}$ 、约 $7\ \mu\text{m}$ 、约 $8\ \mu\text{m}$ 、约 $9\ \mu\text{m}$ 、约 $10\ \mu\text{m}$ 、约 $15\ \mu\text{m}$ 、约 $20\ \mu\text{m}$ 以及约 $30\ \mu\text{m}$ 。类似地, d_{50} 粒度通常为 $0.1\text{--}10\ \mu\text{m}$,更典型为 $0.5\text{--}7.5\ \mu\text{m}$,例如 $1\text{--}6\ \mu\text{m}$ 。 d_{50} 粒度的具体实例包括以下值:约 $0.5\ \mu\text{m}$ 、约 $1\ \mu\text{m}$ 、约 $2\ \mu\text{m}$ 、约 $3\ \mu\text{m}$ 、约 $4\ \mu\text{m}$ 、约 $5\ \mu\text{m}$ 、约 $6\ \mu\text{m}$ 、约 $7\ \mu\text{m}$ 、约 $8\ \mu\text{m}$ 、约 $9\ \mu\text{m}$ 以及约 $10\ \mu\text{m}$ 。

[0134] 当在本文中使用时,术语“ d_{90} 粒度”旨在表示这样的粒度分布:根据球形颗粒的假设,至少 90% 的颗粒的从体积分布曲线计算得到的粒径小于额定值。类似地,术语“ d_{50} 粒度”旨在表示这样的粒度分布:根据球形颗粒的假设,至少 50% 的颗粒的从体积分布曲线计算得到的粒径小于额定值。

[0135] 因此,重要的是注意,本文中每当使用术语“粒度”、“粒度分布”、“粒径”、“ d_{90} ”、“ d_{50} ”等时,应当理解,与其一同使用的具体值或范围始终意指根据球形颗粒的假设,从体积分布曲线测定的。粒度分布可以通过多种技术例如激光衍射来测定,并且对本领域技术人员是已知的。颗粒可以是球形、基本上球形或非球形,例如不规则形状的颗粒或椭圆形颗粒。因为与球形颗粒相比,椭圆形颗粒或椭球体倾向于较小程度的沉淀,因此它们能够由于在膜形成基质中保持均匀性而合乎期望。当含有活性成分和保护剂的颗粒包含于糯米纸囊剂中时,可以通过如下步骤来测定其粒度分布:将膜形成基质溶解,分离受保护的颗粒,并将该受保护的颗粒干燥。可以如上所述,例如通过激光衍射来测定所得颗粒的粒度分布。

[0136] 本发明的单位剂型最优选地为薄膜的形式,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。如上文所示,该膜是薄的,并可以在患者的口袋、钱包或小笔记本中携带。

[0137] 可以将该膜应用于雌性哺乳动物的舌下或舌上、应用于上腭、应用于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、腭或内颊的任何形状的膜。该膜迅速水合,并且会粘附到施用部位上。然后,该膜快速地崩解并溶解。

例如,能够释放活性成分用于口腔粘膜吸收。

[0138] 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,其厚度通常为小于 300 μm ,特别是小于 250 μm ,优选地小于 200 μm ,例如小于 150 μm 。更优选地,厚度为小于 125 μm ,例如小于 100 μm 。换句话说,厚度通常为 10-300 μm ,特别是 15-250 μm ,优选为 20-200 μm ,例如 25-150 μm 。更优选地,厚度为 25-125 μm ,例如 25-100 μm ,如 30-90 μm ,特别是 40-80 μm 。具体且优选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 。具体且特别优选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 。

[0139] 膜基质的表面大小(表面积)通常为 2-10 cm^2 ,例如 3-9 cm^2 ,如 3-8 cm^2 ;更优选为 3-7 cm^2 ,特别是 4-6 cm^2 。表面积的具体且优选的实例包括以下表面积:约 2 cm^2 、3 cm^2 、3.5 cm^2 、4 cm^2 、4.5 cm^2 、5 cm^2 、5.5 cm^2 、6 cm^2 、6.5 或 7 cm^2 。

[0140] 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 10-55mg。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。

[0141] 在本发明一令人感兴趣的实施方案中,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以通过多种机制起作用,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、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。吸收促进剂通常以对应于膜基质重量的 0.1-50%,如膜基质重量的 1-20%,例如膜基质重量的 1-10%的量掺入膜基质中。吸收促进剂通常包含于膜基质中,即吸收促进剂通常溶解于或分散于膜基质中。优选地,不包含吸收促进剂。

[0142] 除了水溶性基质聚合物和活性成分(以及任选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多种辅助成分,如矫味剂(taste-masking agent);感官剂(organoleptic agent),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。这样的各种辅助成分包含于膜基质中,并且通常溶解于或分散于膜基质中。

[0143] 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:

[0144] a) 水溶性甜味剂,例如糖醇、单糖、二糖、低聚糖和多糖,例如麦芽糖醇(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)、部分水解的淀粉、玉米糖浆固体、二氢查耳酮、莫尼糖蛋白、蛇菊苷和甘草皂苷;

[0145] b) 水溶性人造甜味剂,例如可溶性糖精盐,即糖精钠盐或糖精钙盐;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;

[0146] 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-丙氨酸水合物、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;

[0147] 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

[0148] e) 蛋白系甜味剂,例如thaurnatococcus danielli(Thaurnatin I和II)。

[0149] 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。

[0150] 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。调味油的非限制性实例包括: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是有用的,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使用或组合使用。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剂,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 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(heliotropine),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,许多类型);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。

[0151] 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。

[0152] 如上文所讨论的,单位剂型还可以包含抗泡沫剂和/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。优选地,不包含抗泡沫剂或去泡沫剂。

[0153] 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,并且优选地可以由聚对苯二甲酸乙二醇酯(polyethylene-terephthalate)或技术人员已知的其它合适材料组成。

[0154] 如果使用粘合剂,则其应当优选为食品级粘合剂,其是不可吸收的,并且不改变活性成分的性质。

[0155] 在本发明的一具体形式的实施方案中,如上文所定义的甾体雌激素,更具体的是ER β 选择性激动剂或其衍生物是单位剂型中仅有或唯一的治疗活性药物。

[0156] 在本发明的另一实施方案中,本发明的单位剂型包含一种以上药物,具体而言是至少一种雌激素和至少一种孕酮。特别优选的孕酮是16,17-羧内酯衍生物(例如屈螺酮)和左炔诺孕酮、地诺孕素、孕二烯酮以及醋酸环丙孕酮。能够包含于本发明糯米纸囊剂中的孕酮的其它具体实例明确地如上文所述。

[0157] 膜基质中包含至少一种活性药物。

[0158] 尽管本公开内容主要涉及含有ER β 选择性激动剂或其衍生物的糯米纸囊剂,但是本发明还可以通过包括治疗可接受的衍生物在内的表现出雌激素活性的其它化合物,如雌二醇、炔雌醇、雌酮、雌二醇、戊酸雌二醇、17 β -硫酸雌二醇、17 α -硫酸雌二醇、美雌醇、雌三醇、琥珀雌三醇,或者包括其治疗可接受的衍生物在内的表现出孕酮活性的化合物,如左炔诺孕酮、炔诺孕酮、炔诺酮(去甲脱氢羟孕酮)、地诺孕素、醋酸炔诺酮(醋炔诺酮)、双醋炔诺醇、异炔诺酮、烯丙雌醇、利奈孕醇、诺孕烯酮、炔孕酮、普美孕酮、去氧孕烯、3-酮基去氧孕烯、诺孕酯、孕二烯酮来实施。通常,本发明可以通过作为活性成分的甾体骨架的6位和7位均为-CH₂-残基的甾体来实施。

[0159] 因此,一方面,本发明涉及包含水溶性薄膜基质的单位剂型,其中所述膜基质包含:

[0160] a) 作为水溶性基质聚合物的聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物(PVA-PEG接枝共聚物);

[0161] b) 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或其衍生物的ER β 选择性激动剂:

[0162] 9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、

[0163] 17 β -氟-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、

[0164] 18 α -高-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇、

[0165] 16 α -氟-8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 α -二醇、

[0166] 16 α -氟-8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇、

[0167] 16 β -氟-8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇、

[0168] 8 β -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇;并且

[0169] 所述膜基质的厚度为小于300 μ m。

[0170] 治疗用途和给药

[0171] 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,活性药物适合于舌给药(lingual

administration)、舌下给药、颊部给药和腭给药 (palatal administration)。

[0172] 因此,另一方面,本发明涉及用作药物的本发明的单位剂型。

[0173] 另一方面,本发明涉及用于激素替代疗法 (HRT),特别是用于治疗、缓解或预防由内源雌激素水平不足所导致的雌性哺乳动物的身体病症的单位剂型。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、骨矿物质密度减少以及增加的骨折风险或发病率。

[0174] 本发明的水溶性薄膜(糯米纸囊剂)形式的药物递送系统能够有利地用于避孕。

[0175] 本发明的单位剂型,特别是关于甾体雌激素的生物利用度明显高于口服给药的片剂。

[0176] 因此,对于这样的雌激素,通常会实现 30% 以上的生物利用度。更具体地,通常会实现 30-100%,如 40-90% 的生物利用度。在本发明一令人感兴趣的实施方案中,实现了 50% 以上,特别是 60% 以上的生物利用度。

[0177] 这又引起以下结果:尽管与口服给药相比,给药明显较低剂量的活性成分,仍然能够实现所述活性成分治疗有效的血清水平。例如,当作为本发明的甾体雌激素的 ER β 选择性激动剂是活性成分时,就是这样的情况。

[0178] 显然,所实现的生物利用度以及活性成分的血清水平会取决于单位剂型的实际设计以及载药量和所用的活性成分。

[0179] **制备**

[0180] 可以通过制药技术人员公知的标准方法制备也被定义为本发明的单位剂型的药物递送系统。

[0181] 通常,通过将活性成分或其衍生物溶于合适的溶剂中来制备药物溶液。溶剂优选为相对挥发性的溶剂,例如醇,特别是乙醇。然后通过向诸如水或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包含 PVA-PEG 共聚物的基质聚合物溶液。优选地,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 $^{\circ}$ C,例如约 70 $^{\circ}$ 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。

[0182] 在另一实施方案中,可通过以下步骤来制备涂覆溶液:向优选醇,特别是乙醇的合适溶剂中添加活性成分或其衍生物,然后添加水,随后添加基质聚合物。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。

[0183] 在另一实施方案中,可通过以下步骤来制备涂覆溶液:向合适的聚合物溶液中直接添加活性成分或其衍生物,并将药物溶于其中。在这种情况下,所述聚合物溶液是通过根据上述方法将聚合物溶于溶剂/水混合物中来事先制备的。在活性成分溶于聚合物溶液后,所得溶液(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。

[0184] 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。

[0185] 若需要，在将涂覆溶液散布在合适的支持物或离型衬垫 (release liner, 衬垫) 上之前进行脱气。合适衬垫的实例包括但不限于聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) 衬垫，如 Perlasic® LF75 (由 Perlen Converting 提供)、Loparex® LF2000 (由 Loparex BV 提供) 和 Scotchpack® 9742 (由 3M Drug delivery Systems 提供)。在本发明的一实施方案中，借助于散布箱将涂覆溶液散布于合适的衬垫上，并在室温下干燥 12-24 小时。然后产生厚度为 30-100 μm ，优选为 40-80 μm 的透明薄膜，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布到合适的衬垫上，并利用自动涂覆和干燥设备 (例如，由 Coatema Coating Machinery GmbH, Dormagen, 德国提供)，在 40-120°C 的干燥温度下进行在线干燥 (in-line drying)。

[0186] 根据上述制备方法，如以下实施例所述制备本发明的包含 PVA-PEG 共聚物的药物递送系统和不含所述聚合物的药物递送系统。

[0187] A. 本发明的糯米纸囊剂及其制备

[0188] 包含水溶性薄膜基质 (糯米纸囊剂) 的单位剂型以及它们的制备方法的下列实施例 (1-4) 旨在作为本发明的单位剂型及其制备方法的示例性而非限制性的实施例。对于包含作为活性成分的 ER β 选择性激动剂的糯米纸囊剂的下列实施例，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。

[0189] 下文所提供的糯米纸囊剂应被认为是本发明的包含活性成分的单位剂型的非限制性实例，所述活性成分是甾体骨架的 6 位和 7 位均为 -CH₂- 基团的甾体。

[0190] 在本申请中，除非另外指明，以百分比 (%) 给出的任何量应当被视为重量百分比 (% w/w)。

[0191] 实施例 1: 糯米纸囊剂的制备

[0192] 涂覆溶液的准备

[0193] 可选方案 A

[0194] 通过在搅拌下将药物溶于 236.7g 乙醇 (96%) 中来制备含有 0.725g ER β 选择性激动剂的药物溶液。通过将 289.275g PVA-PEG- 共聚物 (聚乙二醇-聚乙烯醇接枝共聚物) 散布在以 2 : 1 的比率混合的 710g 水 / 乙醇混合物上，或者将 289.275g 羟丙基纤维素 (HPC) 或羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 散布在以 1 : 2 的比率混合的 710g 水 / 乙醇混合物上来制备聚合物溶液。将聚合物在 70°C 下搅拌 1-2 小时，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。

[0195] 可选方案 B

[0196] 通过在搅拌下将 0.725g ER β 选择性激动剂溶于乙醇 (96%) 中来制备涂覆溶液。与水混合后，添加 289.275g 各自的聚合物。在 PVA-PEG- 共聚物 (聚乙二醇聚乙醇接枝共聚物) 作为基质聚合物的情况下，使用 236.7g 乙醇和 473.3g 水。在羟丙基纤维素 (HPC) 或羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 作为基质聚合物的情况下，使用 473.3g 乙醇和 236.7g 水。添加聚合物，并在 70°C 下搅拌 2 小时，溶解。所得溶液 (涂覆溶液) 能够立即或在几天内用于涂覆。

[0197] 糯米纸囊剂的制备

[0198] 可选方案 1

[0199] 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 (例如 Scotchpak® 9742 或 Perlasic® LF75) 上,并在室温下干燥 24 小时。产生厚度为约 40-70 μm 的薄膜。通过冲压 (punch out) 2-7cm² 大小的样品获得糯米纸囊剂。

[0200] 可选方案 2

[0201] 将涂覆溶液脱气,并作为薄膜涂覆到聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) 衬垫 (例如 Scotchpak® 9742 或 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 40-120°C 的干燥温度。产生厚度为约 40-70 μm 的薄膜。通过冲压 2-7cm² 大小的样品获得糯米纸囊剂。

[0202] 利用上述制备方法,制备具有下列组成的糯米纸囊剂 (实施例 1a-f、2a-b、3a-b 和 4) :

[0203] 本发明的包含 PVA-PEG- 共聚物的药物递送系统 (糯米纸囊剂):

[0204] 实施例 1a

[0205] ERβ 选择性激动剂糯米纸囊剂, 25 μg (包含 PVA-PEG- 共聚物基质), 2cm², 活性成分浓度 0.25%

[0206]

成分名称	量	功能
活性成分		
ERβ 选择性激动剂	0.025 mg	活性成分
其它成分		
PVA-PEG-共聚物(聚乙二醇-聚乙烯醇接枝共聚物)	9.975 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:	10.000 mg	

[0207] * 在制备期间蒸发

[0208] 实施例 1b

[0209] ERβ 选择性激动剂糯米纸囊剂, 150 μg (包含 PVA-PEG- 共聚物基质), 3cm², 活性成分浓度 1%

[0210]

成分名称	量	功能
活性成分		
ERβ 选择性激动剂	0.150 mg	活性成分
其它成分		
PVA-PEG-共聚物(聚乙二醇-聚乙烯醇接枝共聚物)	14.850 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:	15.000 mg	

[0211] * 在制备期间蒸发

[0212] 实施例 1c

[0213] ERβ 选择性激动剂糯米纸囊剂, 62.5 μg (包含 PVA-PEG- 共聚物基质), 5cm², 活性

成分浓度 0.25%

[0214]

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
其它成分		
PVA-PEG-共聚物(聚乙二醇-聚乙烯醇接枝共聚物)	24.9375 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	

[0215] * 在制备期间蒸发

[0216] 实施例 1d

[0217] ER β 选择性激动剂糯米纸囊剂, 250 μ g (包含 PVA-PEG- 共聚物基质), 5cm², 活性成分浓度 1%

[0218]

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
其它成分		
PVA-PEG-共聚物(聚乙二醇-聚乙烯醇接枝共聚物)	24.750 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	

[0219] * 在制备期间蒸发

[0220] 实施例 1e

[0221] ER β 选择性激动剂糯米纸囊剂, 625 μ g (包含 PVA-PEG- 共聚物基质), 5cm², 活性成分浓度 2.5%

[0222]

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
其它成分		
PVA-PEG-共聚物(聚乙二醇-聚乙烯醇接枝共聚物)	24.375 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	

[0223] * 在制备期间蒸发

[0224] 实施例 1f

[0225] ER β 选择性激动剂糯米纸囊剂, 875 μ g (包含 PVA-PEG- 共聚物基质), 7cm², 活性成分浓度 2.5%

[0226]

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
其它成分 PVA-PEG-共聚物(聚乙二醇-聚乙烯醇接枝共聚物)	34.125 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:	35.000 mg	

[0227] * 在制备期间蒸发

[0228] 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 ER- β 选择性激动剂的类似糯米纸囊剂。

[0229] 实施例 2a

[0230] 雌二醇, 150 μ g (包含 PVA-PEG- 共聚物基质), 5cm², 活性成分浓度 0.6%

[0231]

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 PVA-PEG-共聚物(聚乙二醇-聚乙烯醇接枝共聚物)	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	

[0232] * 在制备期间蒸发

[0233] 实施例 2b

[0234] 雌二醇, 80 μ g (包含 PVA-PEG- 共聚物基质), 5cm², 活性成分浓度 0.3%

[0235]

成分名称	量	功能
活性成分 半水合雌二醇(约 0.080 mg 雌二醇)	0.083 mg	活性成分
其它成分 PVA-PEG-共聚物(聚乙二醇-聚乙烯醇接枝共聚物)	23.917 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:	24.000 mg	

[0236] * 在制备期间蒸发

[0237] 实施例 3a

[0238] 炔雌醇, 15 μ g (包含 PVA-PEG- 共聚物基质), 5cm², 活性成分浓度 0.06%

[0239]

成分名称	量	功能
活性成分 炔雌醇	0.015 mg	活性成分
其它成分 PVA-PEG-共聚物(聚乙二醇-聚乙烯醇接枝共聚物)	24.985 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	

[0240] * 在制备期间蒸发

[0241] 实施例 3b

[0242] 炔雌醇, 20 μ g (包含 PVA-PEG- 共聚物基质), 5cm², 活性成分浓度 0.08%

[0243]

成分名称	量	功能
活性成分 炔雌醇	0.020 mg	活性成分
其它成分 PVA-PEG-共聚物(聚乙二醇-聚乙烯醇接枝共聚物)	24.980 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	

[0244] * 在制备期间蒸发

[0245] 实施例 4

[0246] 左炔诺孕酮, 125 μ g (包含 PVA-PEG- 共聚物基质), 5cm², 活性成分浓度 0.5%

[0247]

成分名称	量	功能
活性成分 左炔诺孕酮	0.125 mg	活性成分
其它成分 PVA-PEG-共聚物(聚乙二醇-聚乙烯醇接枝共聚物)	24.875 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	

[0248] * 在制备期间蒸发

[0249] 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活性成分留体的类似糯米纸囊剂, 其中留体骨架的 6 位和 7 位均为 -CH₂-。

[0250] 作为示例性实施例给出的上述组合物中所用的 PVA-PEG 共聚物是 Kollicoat® IR, 其包含 75% 的聚乙烯醇单元和 25% 的聚乙二醇单元。

[0251] B. 本发明的包含与环糊精络合和 / 或与保护剂组合的至少一种活性成分的糯米纸囊剂的制备

[0252] 下文报道包含水溶性薄膜基质 (糯米纸囊剂) 的单位剂型及其制备方法的其它实

施例 (5-7), 并旨在作为本发明的单位剂型的示例性而非限制性实施例, 在所述水溶性薄膜基质 (糯米纸囊剂) 中, 至少一种活性成分与环糊精络合和 / 或与保护剂组合。

[0253] 实施例 5 包含作为活性成分的屈螺酮和保护剂的颗粒的制备

[0254] 实施例 5a: 屈螺酮 / 巴西棕榈蜡

[0255] 在 60°C 下, 在 2 升双壁玻璃烧杯中, 将 80g 巴西棕榈蜡 (制药级) 溶于 1kg 正庚烷中, 同时在 400rpm 下搅拌直至获得澄清的溶液。

[0256] 向该溶液中缓慢添加 80g 微粒化的屈螺酮以避免凝块, 同时将搅拌速率调节到 600rpm。以 20°C / 小时的冷却速率将混合物冷却到 20°C 以获得含有用巴西棕榈蜡包衣的微粒的药物。

[0257] 将含有屈螺酮的微粒用醋酸纤维素滤膜和玻璃滤器单位过滤。然后将微粒用 300ml 乙醇 (96%) 洗涤以除去正庚烷残留物和未包裹的屈螺酮。将过滤后的微粒转移到玻璃碗中, 并于 30°C 下干燥 2 小时。所得的其中屈螺酮被保护剂所包衣的受保护的颗粒的 d_{50} 粒度为 2.2 μm , d_{90} 粒度为 4.8 μm 。

[0258] 实施例 5b: 通过研磨制备的屈螺酮 / Eudragit[®] E 100

[0259] 在 300ml 玻璃烧杯中, 将 20g 屈螺酮和 80g Eudragit[®] E 100 溶于 200ml 乙醇与丙酮 7+23 (w+w) 的混合物中, 同时在室温下以 200rpm 搅拌 1 小时。获得澄清溶液。

[0260] 然后将溶液转移到硅化处理后的盘中。将溶液在环境条件下于护罩中干燥 3 天以除去丙酮。使用感官测试 (sensual test) 以表明不存在丙酮。由此获得的刚性膜的厚度为几毫米, 将其手工破碎成约 10cm² 的部分。然后将这些部分利用旋转粉碎机 (Retsch ultra centrifugation mill ZM200) 在干冰的冷却下研磨。所得的其中屈螺酮以固体分散体形式存在于保护剂中的受保护的颗粒的 d_{50} 粒度为 20-50 μm , 并且 d_{90} 粒度为 80-100 μm 。将受保护的颗粒隔热 (例如在冰箱中) 储存直至下一次使用。

[0261] 实施例 5c: 通过喷雾干燥制备的屈螺酮 / Eudragit[®] E 100

[0262] 在 300ml 玻璃烧杯中, 将 20g 屈螺酮和 80g Eudragit[®] E 100 溶于 200ml 96% 乙醇中, 同时在室温下以 200rpm 搅拌 1 小时。获得澄清溶液。

[0263] 在约 35°C 下将溶液喷雾干燥。所得的其中屈螺酮以固体分散体形式存在于保护剂中的受保护的颗粒的 d_{50} 粒度为 5-50 μm , 并且 d_{90} 粒度为小于 100 μm 。将受保护的颗粒隔热 (例如在冰箱中) 储存直至下一次使用。

[0264] 实施例 6: 包含甾体骨架的 6 位和 7 位均为 -CH₂- 基团的雌激素和含有屈螺酮及保护剂的颗粒的涂覆溶液的准备

[0265] 实施例 6a: Kollicoat[®] IR 基质 / 炔雌醇 / 屈螺酮颗粒

[0266] 在玻璃烧杯中, 于 60-80°C 下, 将 43.985g Kollicoat[®] IR 溶于 78ml 纯净水中, 同时以 100rpm 搅拌 2 小时。获得澄清溶液 (聚合物溶液)。冷却后, 替换蒸发的水。

[0267] 将 15mg 炔雌醇溶于 2ml 乙醇 (96%) 中, 同时在环境条件下搅拌 (乙醇溶液)。

[0268] 将 6g 实施例 5a 中制备的颗粒分散于 8ml 乙醇与 12ml 水的混合物中, 然后加入聚合物溶液中, 同时进行搅拌。调节搅拌速度和时间以获得均匀的分散体 (涂覆溶液)。然后加入乙醇溶液 (涂覆溶液)。

[0269]

实施例 6b: Kollicoat® IR 基质/雌二醇/屈螺酮颗粒

[0270] 在玻璃烧杯中,于 60-80°C 下,将 43.907g Kollicoat® IR 溶于 78ml 纯净水中,同时以 100rpm 搅拌 2 小时。获得澄清溶液(聚合物溶液)。冷却后,替换蒸发的水。

[0271] 将 93mg 半水合雌二醇溶于 2ml 乙醇(96%)中,同时在环境条件下搅拌(乙醇溶液)。

[0272] 将 6g 实施例 5a 中制备的颗粒分散于 8ml 乙醇与 12ml 水的混合物中,然后加入聚合物溶液中,同时进行搅拌。调节搅拌速度和时间以获得均匀的分散体(涂覆溶液)。然后加入乙醇溶液(涂覆溶液)。

[0273] 实施例 7:糯米纸囊剂的制备

[0274] 根据实施例 1 的可选方案 2(参见上文)实施从实施例 6 的涂覆溶液制备糯米纸囊剂:

[0275] 包含 PVA-PEG- 共聚物以及至少一种与环糊精络合和 / 或与保护剂组合的活性成分的药物递送系统(糯米纸囊剂):

[0276] 如上所述,通过根据实施例 5 制备颗粒,然后根据实施例 6 制备涂覆溶液并根据实施例 1 的可选方案 2 制备糯米纸囊剂,来获得下列实施例(7j、7k、7l、7o 和 7p)。

[0277] 实施例 7j:炔雌醇 15 μg 和屈螺酮 3mg(作为受保护的颗粒)(包含 PVA-PEG- 共聚物基质), 7cm²

[0278]

成分	量	功能
炔雌醇(未保护的)	0.015 mg	活性成分
屈螺酮	3.0 mg	活性成分
Eudragit® E 100	12.0 mg	屈螺酮的保护剂
Kollicoat® IR	34.985 mg	基质聚合物
共计	50 mg	

[0279] 实施例 7k:炔雌醇 15 μg 和屈螺酮 3mg(作为受保护的颗粒)(包含 PVA-PEG- 共聚物基质), 7cm²

[0280]

成分	量	功能
炔雌醇(未保护的)	0.015 mg	活性成分
屈螺酮	3.0 mg	活性成分
巴西棕榈蜡	3.0 mg	屈螺酮的保护剂
Kollicoat® IR	43.985 mg	基质聚合物
共计	50 mg	

[0281] 实施例 7l:炔雌醇 15 μg(与 β-环糊精络合)和屈螺酮 3mg(作为受保护的颗粒)(包含 PVA-PEG- 共聚物基质), 7cm²

[0282]

成分	量	功能
炔雌醇 β-环糊精*	0.130 mg	活性成分
屈螺酮	3.0 mg	活性成分
巴西棕榈蜡	3.0 mg	屈螺酮的保护剂
Kollicoat® IR	43.87 mg	基质聚合物
共计	50 mg	

[0283] * 作为 β-环糊精包合物;对应于 0.015mg 炔雌醇;因此应当理解,炔雌醇未与保护剂组合

[0284] 实施例 7o:雌二醇 150 μg 和屈螺酮 3mg (作为受保护的颗粒)(包含 PVA-PEG- 共聚物基质), 7cm²

[0285]

成分	量	功能
半水合雌二醇*(未保护的)	0.155 mg	活性成分
屈螺酮	3.0 mg	活性成分
Eudragit® E 100	12.0 mg	屈螺酮的保护剂
Kollicoat® IR	34.845 mg	基质聚合物
共计	50 mg	

[0286] * 对应于 0.150mg 雌二醇

[0287] 实施例 7p:雌二醇 120 μg 和屈螺酮 3mg (作为受保护的颗粒)(包含 PVA-PEG- 共聚物基质), 7cm²

[0288]

成分	量	功能
半水合雌二醇*(未保护的)	0.124 mg	活性成分
屈螺酮	3.0 mg	活性成分
巴西棕榈蜡	3.0 mg	屈螺酮的保护剂
Kollicoat® IR	43.876 mg	基质聚合物
共计	50 mg	

[0289] * 对应于 0.120mg 雌二醇

[0290] C. 用于比较试验的不含 PVA-PEG- 共聚物的药物递送系统(糯米纸囊剂):

[0291] 如上所述,通过根据实施例 1 的可选方案 A 或 B 制备涂覆溶液,然后根据实施例的可选方案 1 或 2 制备所述糯米纸囊剂,来获得不含 PVA-PEG- 共聚物的糯米纸囊剂的下列实施例 (8a-f)。

[0292] 实施例 8a

[0293] ER β 选择性激动剂糯米纸囊剂, 87.5 μ g (包含羟丙基纤维素基质), 7cm², 活性成分浓度 0.25%

[0294]

成分名称	量	功能
活性成分		
ER β 选择性激动剂	0.0875 mg	活性成分
其它成分		
羟丙基纤维素	34.9125 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:	35.000 mg	

[0295] * 在制备期间蒸发

[0296] 实施例 8b

[0297] ER β 选择性激动剂糯米纸囊剂, 350 μ g (包含羟丙基纤维素基质), 7cm², 活性成分浓度 1%

[0298]

成分名称	量	功能
活性成分		
ER β 选择性激动剂	0.350 mg	活性成分
其它成分		
羟丙基纤维素	34.650 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:	35.000 mg	

[0299] * 在制备期间蒸发

[0300] 实施例 8c

[0301] ER β 选择性激动剂糯米纸囊剂, 875 μ g (包含羟丙基纤维素基质), 7cm², 活性成分浓度 2.5%

[0302]

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
其它成分		
羟丙基纤维素	34.125 mg	基质聚合物
纯净水*	足量	处理溶剂
96%乙醇*	足量	处理溶剂
总质量:	35.000 mg	

[0303] * 在制备期间蒸发

[0304] 实施例 8d

[0305] ER β 选择性激动剂糯米纸囊剂, 875 μ g (包含羟丙基甲基纤维素基质), 7cm², 活性成分浓度 2.5%

[0306]

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
其它成分 羟丙基甲基纤维素	34.125 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:	35.000 mg	

[0307] * 在制备期间蒸发

[0308] 实施例 8e

[0309] 按照如上所述相同的步骤, 用诸如聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 或聚乙烯醇 (PVA) (等级: 4-88) 的其它聚合物制备其它制剂。

[0310] 在某些制剂中, 还以指定量加入添加剂, 如增塑剂 (例如丙二醇 (PG)、柠檬酸三乙酯 (TEC))、或稳定剂 (例如不同等级的环糊精 (CD), 如 γ -环糊精), 或抗氧化剂 (例如丁基羟基甲苯 (butylhydroxytoluol, BHT) 或倍丙酯 (propylgallate))。

[0311] 实施例 8f

[0312] 相应地, 通过将聚合物和添加剂溶于 2 : 1 的乙醇 / 水中以得到涂覆溶液来制备安慰剂糯米纸囊剂。如上所述, 根据实施例 1 的可选方案 1, 从该涂覆溶液制备糯米纸囊剂。

[0313] 药物递送系统 (糯米纸囊剂) 对活性成分的稳定作用

[0314] 在环境 (室内) 条件和加速条件 (40°C / 75% r. h.) 下, 研究本发明的药物递送系统对包含于其中的药物的稳定作用。

[0315] 包含于单位剂型中的药物为 0.25-2.5 重量%。

[0316] 将化合物 17 β -氟-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇用于待测单位剂型中, 并且应当被认为是甾体骨架的 6 位和 7 位均为 -CH₂- 的甾体的非限制性实例。

[0317] 尽管 HPMC 是最常用的膜基质聚合物, 但是特别在相同条件下研究几种其它聚合物 (HPC (Klucel[®] EF); PVP (Kollidon[®] 30); 和 PVA (4-88))。

[0318] 在 HPMC 糯米纸囊剂中, 在上述实施例的聚合物基质中的药物浓度为 0.25% 的情况下, 21.8% 的药物在加速条件 (40°C / 75% r. h.) 下储存 1 个月后降解。

[0319] 另外, 还测试了已知改进甾体稳定性的常见稳定技术 (抗氧化剂、环糊精 (CD))。然而, 没有任何已知技术达到甾体 ER β 选择性激动剂 17 β -氟-9 α -乙烯基-雌-1,3,5(10)-三烯-3,16 α -二醇的改进的稳定作用。

[0320] 甚至通常为甾体激素提供明显稳定作用的环糊精也没有对 HPMC-基质中的上述化合物的稳定性表现出作用。

[0321] 令人惊讶的是, 据发现所选甾体的稳定性在包含 PVA-PEG-共聚物的糯米纸囊剂中是优异的。

[0322] 与 ER β 选择性激动剂在包含 PVA-PEG-共聚物的本发明的单位剂型中的药物含

量相比,其在开放储存之前及之后的包含或不包含稳定剂的不同基质聚合物中的药物含量(聚合物基质中的药物浓度:0.25%)。

[0323]

聚合物 + 添加剂	0 个月, 标示量的%	1 个月 40°C/75%r.h., 标示量的%	药物含量的 损失%
HPMC	95.8	74	21.8
HPMC + γ CD *	95.5	73.6	21.9
HPMC + β -CD **	93.1	70.8	22.3
HPMC + HP- β -CD **	96.5	71.2	25.3
HPMC + 棊丙酯(10%)	94.6	73.2	21.4
HPMC + BHT 0.01% (+ 丙二醇 10%)	100.3	78.4	21.9
HPC	93.9	70	23.9
PVP (+ BHT 0.01%)	85.5	65.2	20.3
PVA (+ BHT 0.01%)	95.1	72.4	22.7
PVA-PEG-共聚物	94.9	78.4	16.5

[0324] * 活性成分 /CD 的比率 1 : 2

[0325] ** 活性成分 /CD 的比率 1 : 5

[0326] 从以上结果(聚合物基质中 0.25% 的药物浓度)明显可见,大部分聚合物于加速条件下在 1 个月的储存后表现出约 20% 的活性成分损失。

[0327] PVP 已表现出比其它聚合物更强的活性成分的初始降解,甚至在添加了稳定剂(例如丁羟基甲苯(BHT))的情况下也是如此。

[0328] 然而令人惊讶的是,与所有其它聚合物(大于 20% 的活性成分损失)相比,在聚合物基质中的药物浓度为 0.25% 的情况下,本发明的 PVA-PEG- 共聚物表现出较低程度的降解(16.5% 的活性成分损失)。

[0329] 这点在如下表所报道的较高药物浓度和较长储存周期下也得到证实。

[0330] 与 ER β 选择性激动剂在包含 PVA-PEG- 共聚物的本发明的单位剂型中的药物含量相比,其在开放储存之前及之后的包含或不包含稳定剂的不同基质聚合物中的药物含量(聚合物基质中的药物浓度:1%)。

[0331]

聚合物	0 个月, 标示量的%	3 个月 室内条件, 标示量的%	药物含量的 损失%
HPMC + 羧丙酯(10%)	95.6	92.9	3.6
HPMC + BHT 0.01% (+ 丙二醇 10%)	102.0	96.8	5.2
HPC	102.2	94.9	7.3
PVP (+ BHT 0.01%)	88.2	83.1	5.1
PVA (+ BHT 0.01%)	96.5	92.6	3.9
PVA-PEG-共聚物	96.3	93.6	2.7

[0332] 密封初始包装（例如铝层压袋）能够用于保护糯米纸囊剂免于受潮。在那样的情况下，通常改进了稳定性。然而，如下表所报道的，在密封型初始包装中的 PVA-PEG- 共聚物的稳定作用甚至在高药物浓度下也得到证实。与包含 PVA-PEG- 共聚物的本发明的单位剂型相比，在密封型初始包装中储存 1 个月之前及之后，ERβ 选择性激动剂在含有作为稳定剂的 BHT(0.01%) 的基质聚合物 HPMC 中的药物含量和杂质（聚合物基质中药物浓度：2.5%）。

[0333]

药物含量, %	开始	储存 1 个月后		
		25°C	30°C	40°C
PVA-PEG-共聚物	96.3	96.3	96.3	96.1
HPMC	96.3	95.8	95.7	95.6

[0334]

杂质, %	开始	储存 1 个月后		
		25°C	30°C	40°C
PVA-PEG-共聚物	3.7	3.7	3.7	3.9
HPMC	3.7	4.2	4.3	4.4

[0335] 包含 PVA-PEG- 共聚物的水溶性薄膜（糯米纸囊剂）形式的药物递送系统提供活性成分优异的稳定性，在所述活性成分为甾体骨架的 6 位和 7 位均为 $-\text{CH}_2-$ 的甾体的情况下特别如此。这提供了剂型的较长的保质期和较高的可靠性。

[0336] 本发明的药物递送系统（糯米纸囊剂）的可接受性

[0337] 独立于活性成分而测试本发明的糯米纸囊剂的可接受性。该方法能够评价剂型的参数，因此该参数完全独立于那些由掺入活性成分得到的参数，从而能够整体地选择优选形式。针对口腔的药物制剂，特别是具有改善的口感的糯米纸囊剂在长期使用中至关重要，并且要求高可接受性。

[0338] 根据实施例 8f 制备糯米纸囊剂。

[0339] 就触摸 (handling) 和给药而言，在人测试组 (n = 8) 中评价安慰剂糯米纸囊剂制剂的可接受性。对于这两种性质，评价以下的特征：

[0340] 触摸： - 柔性

[0341] 给药： - 崩解

[0342] - 附着（至腭）

[0343] - 味道

[0344] 特别地，主要由味道和崩解时间所代表的口感似乎是长期使用剂型的可接受性的相关参数。

[0345] 另外量化了膜厚度和柔性，并且与体内评价相关联。

[0346] 通过 MiniTest 600, Erichsen, Hemer, 德国来测量膜厚度。

[0347] 通过测量拉伸强度和延伸（Zwick Material Testing, Ulm, 德国）并由以下等式计算弹性模量 E 来定量机械性能：

[0348]

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

[0349] 其中

[0350] E :弹性模量（杨氏模量）

[0351] F :施加到物体上的力（N）

[0352] A₀ :通过其施加力的原始横截面积

[0353] ΔL :物体长度的改变量

[0354] L₀ :物体的原始长度

[0355] 安慰剂糯米纸囊剂制剂柔性评价

[0356]

聚合物/添加剂	+++ (所有方向上)	++ (90-180°)	+ (<90°)
HPMC	6	2	0
HPMC + 20% PG	5	3	0
HPMC + 20% TEC	7	1	0
HPMC + 5% γ CD	0	6	2
HPMC + 2.3% 棊丙酯	6	2	0
HPC (Klucel® EF)	8	0	0
PVA-PEG 共聚物	8	0	0

[0357] 安慰剂糯米纸囊剂制剂膜厚度、机械性能和弹性模量的测定

[0358]

聚合物/添加剂	膜厚度, μm	F, N	L/L ₀ , %	E, MPa
HPMC	68 ± 3	39.1 ± 3.0	10.8 ± 2.3	520 ± 71
HPMC + 20% PG	52 ± 4	25.8 ± 0.9	9.3 ± 0.3	447 ± 12
HPMC + 20% TEC	51 ± 3	15.5 ± 2.1	6.6 ± 0.9	385 ± 4
HPMC + 5% γ CD	81 ± 10	37.6 ± 3.1	9.3 ± 0.7	414 ± 14
HPMC + 2.3% 倍丙酯	51 ± 4	35.9 ± 1.7	10.6 ± 0.7	554 ± 35
HPC (Klucel [®] EF)	46 ± 2	6.3 ± 0.8	23.9 ± 8.1	51 ± 12
PVA-PEG 共聚物	49 ± 6	14.7 ± 1.2	25.8 ± 7.5	105 ± 43

[0359] 将 HPC 或 PVA-PEG- 共聚物用作聚合物基质, 所得的糯米纸囊剂比含有作为聚合物基质的 HPMC 的糯米纸囊剂, 甚至是含有大量增塑剂 (例如, 高达 20% 的丙二醇 (PG) 或柠檬酸三乙酯 (TEC)) 的那些糯米纸囊剂更加柔韧。机械性能测量证实, 与所有其它制剂相比, HPC 和 PVA-PEG- 共聚物糯米纸囊剂的弹性模量明显降低并且延伸百分比 ($\Delta L/L_0$) 明显增加。

[0360] 给药后安慰剂糯米纸囊剂的崩解时间 (标准化为 50 μm 的糯米纸囊剂厚度)

[0361]

聚合物/添加剂	时间, s
HPMC	18.7
HPMC + PG	14.2
HPMC + TEC	19.0
HPMC + γ CD	17.7
HPMC + 倍丙酯	19.1
HPC (Klucel [®] EF)	28.8
PVA-PEG 共聚物	20.9

[0362] 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)。添加相关量的液体添加剂 (例如增塑剂) 导致崩解时间的减少 (例如, HPMC 与 HPMC+PG 比较)。然而, 某些聚合物还明显地延长了崩解时间 (例如 HPC)。根据人尝味组规定的结果, 约 15-25 秒, 优选约 20 秒的崩解时间被视为是令人愉快的。

[0363] 给药后安慰剂糯米纸囊剂制剂对膜的附着

[0364]

聚合物/添加剂	非常好	好	低
HPMC	1	4	3
HPMC + PG *	3	4	0
HPMC + TEC *	2	5	0
HPMC + γ CD	1	6	1
HPMC + 倍丙酯	2	4	2
HPC (Klucel [®] EF)	6	2	0
PVA-PEG 共聚物	5	3	0

[0365] *_n = 7

[0366] 给药后安慰剂糯米纸囊剂制剂的味道

[0367]

聚合物/添加剂	愉快	可忍受(中等)	不好	不可接受
HPMC	1	5	2	0
HPMC + PG	0	6	2	0
HPMC + TEC	0	0	1	7
HPMC + γ CD	0	2	6	0
HPMC + 倍丙酯	0	4	4	0
HPC (Klucel [®] EF)	3	6	0	0
PVA-PEG 共聚物	0	7	1	0

[0368] 通常,制剂的味道与聚合物基质有关。

[0369] 大部分添加剂明显改变制剂的味道,从而味道变得不好或甚至不可接受(例如,柠檬酸三乙酯(TEC)、 γ -环糊精(γ CD))。

[0370] 安慰剂糯米纸囊剂制剂的体内评价结果概述

[0371]

聚合物/添加剂	柔性	粘性	崩解时间	附着	味道
HPMC	+	+	+	-	+
HPMC + PG	+	-	-*1	+	+
HPMC + TEC	+	+	+	+	--
HPMC + γ CD	-	+	+	+	-
HPMC + 倍丙酯	+	+	+	+	+
HPC (Klucel [®] EF)	++	-	-*2	++	+++
PVA-PEG 共聚物	++	-	+	++	++

[0372] *1 :过短 ;*2 :过长

[0373] 如对于 HPC 和 PVA-PEG- 共聚物所观察到的, 结果的总体评价揭示了制剂的感知味道 (perceived taste) 与它们的柔性之间令人惊讶的相关性。因此, 膜的柔性似乎对感知味道 (perceivable taste) 具有重要的影响。

[0374] 而且, 制剂改进的柔性也改善了对膜的附着。

[0375] 总之, 更柔韧的膜会因此导致患者对糯米纸囊剂的更高的接受性, 这是由于在给药期间, 与改善的味道和对粘膜附着性有关的更高的舒适性的缘故。

[0376] 通过定义有利的厚度和弹性, 本发明的糯米纸囊剂证明改善的口感和味道能够提供改善的患者可接受性。

[0377] 因此, 本发明的具有改进的可接受性的单位剂型 (糯米纸囊剂) 的厚度优选为约 45-80 μm ; 弹性模量为小于 200MPas, 或者特别地为小于 150MPas; 和 / 或延伸百分比为大于 15%, 或者特别地为大于 20%。优选地, 弹性模量应当为 20-200MPas, 特别是 40-150MPas; 和 / 或延伸百分比应当为 15-100%, 特别是 20-50%。

[0378] 具有如上文所定义的改善的可接受性和标准化为约 50 μm 的厚度的单位剂型 (糯米纸囊剂) 的崩解时间优选为约 15-25 秒。

[0379] 如上所述, 独立于其中所包含的活性成分而测试本发明的单位剂型 (糯米纸囊剂) 的可接受性以评价独立于那些由掺入活性成分得到的参数。

[0380] 然而, 还制备了如上所述的实施例 1-7 的包含活性成分和 PVA-PEG- 共聚物的单位剂型 (糯米纸囊剂) 以满足厚度、崩解时间、弹性、延伸性以及赋予如上文所定义的改善的可接受性的其它机械及感官性质的要求。