



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106038574 A

(43)申请公布日 2016.10.26

(21)申请号 201610391347.2 *A61K 9/20*(2006.01)
(22)申请日 2011.04.12 *A61K 9/36*(2006.01)
(30)优先权数据 *A61K 9/30*(2006.01)
10160069.0 2010.04.15 EP *A61P 15/12*(2006.01)
A61K 31/565(2006.01)
(62)分案原申请数据
201180028385.7 2011.04.12
(71)申请人 拜耳知识产权有限责任公司
地址 德国蒙海姆
(72)发明人 S·米尔兹克 R·舒曼恩
K·古德
(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
代理人 王媛 钟守期
(51)Int.Cl.
A61K 31/585(2006.01)

权利要求书1页 说明书11页

(54)发明名称

用于HRT的低剂量的固体口服剂型

(57)摘要

本发明涉及用于激素替代疗法(HRT)的低剂量的剂型。更特别地,本发明涉及包含约0.5mg雌二醇和约0.5mg屈螺酮、以及至少一种可药用赋形剂的固体口服剂型。尽管E2和DRSP剂量低,令人惊讶地发现极高比例的患中度至重度热潮红的妇女实际上响应本治疗。因此,本发明的剂型可被用作维持HRT或当HRT开始时可已被使用。

1. 一种固体口服剂型, 包含约0.5mg雌二醇以及约0.5mg屈螺酮、以及至少一种可药用赋形剂。
2. 根据权利要求1的剂型, 其中所述的剂型为片剂。
3. 根据权利要求1或2的剂型, 其中所述雌二醇是雌二醇半水合物的形式。
4. 根据前述权利要求任一项的剂型, 其中所述雌二醇是雌二醇的可药用酯的形式。
5. 一种包装单元, 由若干独立包装且单独可移动的如权利要求1-4任一项定义的固体口服剂型组成, 其预定口服给药期为至少21天。
6. 根据权利要求5的包装单元, 其中所述的口服给药期为28天。
7. 根据权利要求5或6的包装单元, 其中剂型的数目为28或28的倍数。
8. 根据权利要求7的包装单元, 其中剂型的数目为28的2至12倍。
9. 根据权利要求5-8任一项的包装单元, 其中所述包装单元是泡罩包装。
10. 根据权利要求1-4任一项所限定的剂型在制备用于预防、治疗或减轻妇女的血管舒缩症状的药物中的用途。
11. 根据权利要求10的用途, 其中所述血管舒缩症状为中度至重度血管舒缩症状。
12. 根据权利要求10或11的用途, 其中所述血管舒缩症状为热潮红。
13. 根据权利要求10-12任一项的用途, 其中所述妇女是绝经后妇女。

用于HRT的低剂量的固体口服剂型

[0001] 本申请是2011年4月12日提交的申请号为PCT/EP2011/055717、发明名称为“用于HRT的低剂量的固体口服剂型”的国际申请的分案申请,所述国际申请于2012年12月7日进入中国国家阶段,其申请号为201180028385.7。

技术领域

[0002] 本发明涉及一种用于激素替代疗法(HRT)的低剂量的剂型。更具体地,本发明涉及一种包含约0.5mg雌二醇(缩写为“E2”)和约0.5mg屈螺酮(缩写为“DRSP”)、以及至少一种可药用赋形剂的固体口服剂型。尽管E2和DRSP剂量低,令人惊讶地发现极高比例的患中度至重度热潮红的妇女实际上响应本治疗。因此,本发明的剂型可被用作维持HRT或当HRT开始时可已被使用。

[0003] 发明背景

[0004] 雌激素,且特别是E2已经被使用数十年用于治疗雌激素缺乏症,即血管舒缩症。热潮红是最常见和令人讨厌的绝经期临床症状,影响大约75%的绝经后妇女(Sterns et al.Lancet 2002;360;1851-1861)。其他的绝经期症状包括情绪变化、尿生殖变化、性功能障碍、皮肤变化。热潮红发生率的增加与伴随绝经的内源的雌激素水平降低有关。绝经期症状引起不适和痛苦,等级从可忍受的至有时严重到足以影响妇女的生活质量。在绝经期内源的雌激素的减少还加快慢性疾病的风险,例如骨质疏松症的风险(Slemenda et al.Epidemiology of Osteoporosis.In:Treatment of the Postmenopausal Woman Basic and Clinical Aspects.Raven Press.New York.1994,第161-168页)。目前,在美国有超过4000万的绝经妇女且几乎其中的一半为63岁以上(Warren et al.Clin Obstet Gynecol 2004;47(2);450-470)。由于预期寿命持续增加,大多数妇女的一生将有三分之一的时间在绝经后渡过。

[0005] 虽然根据个体反应在治疗期间调整E2剂量,当然,建立最低的E2剂量是重要的,所述E2剂量应确信可用于启动或维持治疗。

[0006] 重要因素,其与确定E2最低初始剂量有关,包括血管舒缩症状快速和充足的解除,且对大多数妇女的适用性。除有效外,所述初始剂量或维持剂量应当被良好耐受。

[0007] Notelovitz et al.(Obstet Gynecol 2000;95(5);726-731)评估了用于在需要治疗中度和重度血管舒缩症状的绝经妇女中症状的缓解的一系列的E2剂量,且使用所收集的数据确定理想的最低初始剂量。更具体地,Notelovitz et al.进行了一个随机、双盲、安慰剂对照的12周研究,其中具有中度或重度热潮红的333位绝经妇女被分配用0.25mg E2、0.5mg E2、1mg E2、2mg E2或安慰剂(口服给药)治疗。每天记录热潮红的次数和严重程度。

[0008] Notelovitz et al.发现了E2剂量和血管舒缩症状减少之间的显著线性剂量-响应关系,其通过中度至重度热潮红的次数以及热潮红每周加权得分进行评估。在所述12周的治疗阶段结束时,相比安慰剂组,在0.5mg、1mg和2mg组中热潮红的次数以及热潮红每周加权得分的减少显著更高。但是,在第4周,仅1mg和2mg组显示了与安慰剂组相比的显著性。

[0009] 因此,Notelovitz et al.推断1mg E2是用于在绝经妇女中治疗中度至重度绝经

期症状最有用的起始剂量。根据Notelovitz et al.更低的剂量或需要更多时间(0.5mg E2)或对患中度至重度血管舒缩症的妇女的症状缓解是无效的(0.25mg E2)。相反,更高的2mg E2剂量对症状缓解有效,但是其与增加的雌激素相关的不良事件有关。

[0010] 然而,且正如妇女健康倡议(Women's Health Initiative,WHI)所强调的,仍然需要开发和研究出具有更低剂量E2的剂型用于血管舒缩症的治疗。特别地,需要开发出具有更低剂量E2的剂型用于血管舒缩症的治疗,其具有快速且可靠的起效,并因此适用于当激素替代疗法开始时已经被使用,由此避免用含有更高剂量E2的剂型初始治疗。

[0011] 这也在FDA指南中被强调,其中鼓励提案人研究剂量方案和药物输送体系,实现效力同时具有最低可能的暴露(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;January2003)。

[0012] 包含E2和DRSP结合的剂型已经被记载于W0 01/52857。尽管低剂量的E2剂型形式上包含在W0 01/52857的公开内容中,然而其中描述的优选的E2剂量为1mg。

[0013] 低剂量的仅含E2的剂型被记载于W0 2006/048261。

[0014] 一种HRT产品,**Angeliq®**,其含有1mg E2和0.5mg DRSP,已经在美国被批准上市。

发明内容

[0015] 本发明目前令人惊讶地发现,对于先前被认为过低的E2剂量,如果所述低E2剂量与低剂量的DRSP结合,则该剂量在提供对中度至重度血管舒缩症状快速和充足的缓解中有效。如本文提供的实施例明显看出的,令人惊讶地发现极高比例的患中度至重度热潮红的妇女响应用包含低剂量的E2(约0.5mg)——当与低剂量的DRSP(约0.5mg)结合时——的固体口服剂型的治疗。

[0016] 因此,所述剂型对已处于前几周治疗中的绝经后妇女有效地提供对中度至重度血管舒缩症状——特别是中度至重度热潮红——充足的缓解。所述低剂量的剂型可因此被用于启动激素替代疗法或者可作为维持治疗。此外,本发明所述低剂量的剂型改善出血行为,特别地,其降低突破性出血的频率(增加闭经的发生率)。

[0017] 因此,在第一个方面,本发明涉及包含约0.5mg E2和约0.5mg DRSP、以及至少一种可药用赋形剂的固体口服剂型。

[0018] 在第二个方面,本发明涉及一种由若干独立包装的且单独可移动的本发明的固体口服剂型组成的包装单元,且预定口服给药期为至少21天。

[0019] 在另一个方面,本发明涉及用作药剂的本发明的固体口服剂型。

[0020] 在又一个方面,本发明涉及用于预防、治疗或减轻妇女的血管舒缩症状的本发明的固体口服剂型。

[0021] 在另一个方面,本发明涉及用于降低妇女的突破性出血的频率或增加闭经的出现率的本发明的固体口服剂型。

[0022] 在又一个方面,本发明涉及用于预防、治疗或减轻妇女的血管舒缩症状的方法,所述方法包括将本发明的剂型给药至需要的妇女。

[0023] 在又一个方面,本发明涉及一种用于降低妇女的突破性出血的频率或增加闭经的

出现率的方法,所述方法包括将本发明的剂型给药至需要的妇女。

具体实施方式

[0024] 本发明针对一种包含约0.5mg E2和约0.5mg DRSP、以及至少一种可药用赋形剂的固体口服剂型。

[0025] 如上文所示,响应这种低剂量治疗的患者数目令人惊讶得高。

[0026] 如本文提供的实施例所示,研究了四个患者组;一个安慰剂组、一个接受0.3mg E2 (不含DRSP)的第一治疗组、一个接受0.5mg E2结合0.25mg DRSP的第二治疗组以及一个接受0.5mg E2结合0.5mg DRSP的第三治疗组。如实施例中所示的数据非常清楚地显示的,在第三治疗组中的响应者的数目比在第一和第二治疗组中的响应者数目以及在安慰剂组中的数目显著更高。虽然相同的E2剂量被给药至第二和第三治疗组的受试者,在第三治疗组中为响应者的受试者比例高达75.8%,其应当对比于第二治疗组中62.7%的响应者。

[0027] 因为众所周知接受用**Angeliq**[®]制剂的HRT的响应者数目较高,本身令人惊讶地,当E2和DRSP的剂量降低50%(相比于**Angeliq**[®]制剂中E2和DRSP的剂量)时,在第二治疗组中响应者的数目没有降低至低于50%。事实上,且如上文所述,在第二治疗组中为响应者的受试者比例高达62.7%。但是,当DRSP的剂量从0.25mg增加至0.5mg时似乎存在非常强的协同效应,因为,如上文提及的,响应者的比例随后从62.7%增加至75.8%,尽管E2的剂量保持在一定水平(0.5mg)。

[0028] DRSP是具有抗醛固酮活性的孕激素,其已经与E2结合被开发用于HRT,并构成市售的HRT产品(**Angeliq**[®],参见前文)的部分。DRSP的特别之处还在于药理学性质,所述药理学性质与当今使用的其他的合成孕激素的药理学性质相比更紧密地与内源的孕激素相关。在HRT产品中掺入DRSP的主要原因是DRSP保护子宫内膜免于E2的不良影响。迄今为止,没有建立DRSP对预防、治疗或减轻血管舒缩症状的任意影响的临床证明。因此,本文报道的数据的确令人惊讶。

[0029] 此外,与HRT产品-例如**Angeliq**[®]-的持续给药有关的常见问题是突破性出血的发生。本发明的发明人已发现本发明低剂量的剂型与含有更高E2剂量的HRT产品相比,在妇女中,特别在绝经后妇女中,引起更少的突破性出血。

[0030] 本文使用的术语“响应者”被定义为在第4周每天的中度至重度热潮红减少(与基线相比) ≥ 2.7 、且在第12周每天的中度至重度热潮红减少(与基线相比) ≥ 5.8 的妇女。

[0031] 本文中,所述术语“E2”(或“雌二醇”)旨在表示E2可以是17- α -E2或17- β -E2的形式。优选地,所述E2是17- β -E2的形式。所述术语“E2”(或“雌二醇”)还涵盖E2的水合形式,特别是E2的半水合物。应当理解本文提及的所有E2剂量均指的是无水E2。因此,如果使用E2的水合物,例如E2的半水合物,则其将理解为应当使用与无水E2的所述剂量等摩尔的剂量。例如,可容易地计算出0.5mg无水E2的剂量相当于 $0.5 \times 1.033 \text{mg} = 0.52 \text{mg}$ 的E2半水合物的剂量。所述术语“E2”(或“雌二醇”)还包括E2的可药用酯,例如E2苯甲酸酯或E2戊酸酯,特别是E2戊酸酯。

[0032] 所述术语“约0.5mg E2”旨在表示也可以使用略低于或略高于0.5mg的剂量,例如在0.45-0.55mg范围内的E2剂量,例如0.48-0.52mg。E2剂量的具体实例包括0.45mg、

0.46mg、0.47mg、0.48mg、0.49mg、0.50mg、0.51mg、0.52mg、0.53mg、0.54mg和0.55mg。优选的E2剂量为0.50mg。如将被理解的，可以使用相似的略低或略高剂量的E2的半水合物和E2的可药用酯。

[0033] 同样地，所述术语“约0.5mg DRSP”旨在表示也可以使用略低于或略高于0.5mg的剂量，例如在0.45-0.55mg范围内的DRSP剂量，例如0.48-0.52mg。DRSP剂量的具体实例包括0.45mg、0.46mg、0.47mg、0.48mg、0.49mg、0.50mg、0.51mg、0.52mg、0.53mg、0.54mg和0.55mg。优选的DRSP剂量为0.50mg。

[0034] 血管舒缩症状包括但是不限于热潮红、出汗攻击(sweating attacks)例如盗汗和心悸。所述血管舒缩症状可以是如FDA指南(前文引用的)定义的“轻度”、“中度”或“重度”。因此，在本申请上下文中，术语“轻度血管舒缩症状”被定义为“有热的感觉，没有出汗”；术语“中度血管舒缩症状”被定义为“有热的感觉并出汗，但是能继续活动”；且术语“重度血管舒缩症状”被定义为“有热的感觉并出汗，造成活动中止”。

[0035] 雌激素缺乏的心理学症状包括但是不限于失眠症以及其他睡眠病况、记忆力差、失去信心、情绪变化、焦虑、性欲降低、难以集中注意力、难以作出决定、精力和内驱力减少、易怒(irritability)和哭泣发作(crying spells)。上述症状的治疗或减轻可与妇女的围绝经期(perimenopausal)阶段或绝经之后相关，有时在之后很长一段时间相关。预期本发明的剂型还适用于在围绝经期阶段、在绝经期或绝经后阶段中的这些症状以及其他短暂的症状。此外，如果所述雌激素缺乏的原因是性腺功能减退、阉割或原发性卵巢功能衰竭，则上文提及的症状可以被减轻。在本发明的另一个实施方案中，本发明的剂型被用于预防、治疗或减轻雌激素缺乏的永久影响。永久影响包括身体变化例如泌尿生殖器萎缩、乳房萎缩、心血管疾病、毛发分布的变化、毛发厚度、皮肤状况的变化以及骨质疏松症。泌尿生殖器萎缩以及与其相关的病况例如阴道干涩、阴道pH增加以及随后菌丛的变化，或导致所述萎缩的事件例如血管供应降低、弹性纤维断裂、胶原纤维融合或细胞体积减少，是被认为特别与用本发明的剂型预防、治疗或减轻特别相关的症状。此外，本发明的剂型还被认为与其他的与雌激素缺乏有关的泌尿生殖器改变、粘液产生减少、细胞群变化、糖原产生减少、乳酸杆菌生长减少或链球菌、葡萄球菌或大肠杆菌生长增加相关。通过给予本发明所述剂型可预防或可治疗的其他相关的改变是那些可使阴道易受损伤或感染的改变，例如渗出性排出、阴道炎和交媾困难。

[0036] 此外，尿路感染和失禁是与降低的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、治疗或减轻与雌激素缺乏相关的身体变化，例如皮肤状况的变化、毛发分布的变化、毛发厚度、乳房萎缩或骨质疏松症。此外，骨去矿化、骨量和骨密度的减少、小梁变薄和中断，和/或随之发生的骨折或骨变形的增加被认为特别相关。骨质疏松症的预防性治疗是本发明所述剂型的令人关注的治疗性应用。本发明的一个特别令人关注的实施方案针对减少以下症状的频率、持久性、持续时间和/或严重程度：热潮红(特别是中度至重度热潮红)、出汗发作、心悸、睡眠状况、情绪变化、神经过敏、焦虑、记忆力差、失去信心、性欲减退、注意力不集中、精力减少、内驱力减少、易怒、泌尿生殖器萎缩、乳房萎缩、心血管疾病、毛发分布变化、毛发厚度、皮肤状况变化和骨质疏松症(包括骨质疏松症的预防)，最显著的是热潮红、出汗发作、心悸、睡眠状况、情绪变化、神经过敏、焦虑、泌尿生殖器萎缩、乳房萎缩，以及骨质疏松症的预防或管理。本发明的另一个令人关注的实施方案针对预防、治

疗或减轻热潮红、出汗发作、心悸、睡眠状况、情绪变化、神经过敏、焦虑、记忆力差、失去信心、性欲减退、注意力不集中、精力减少、内驱力减少、易怒、泌尿生殖器萎缩、乳房萎缩、心血管疾病、毛发分布变化、毛发厚度、皮肤状况变化和骨质疏松症(包括骨质疏松症的预防),最显著的是热潮红、出汗发作、心悸、睡眠状况、情绪变化、神经过敏、焦虑、泌尿生殖器萎缩、乳房萎缩,以及骨质疏松症的预防或管理。

[0037] 如将被理解的,本发明所述剂型适于已经用作上文提及的病况的初始治疗,特别用于预防、治疗或减轻中度至重度血管舒缩症状例如热潮红。或者,本发明所述剂型可用作维持治疗,即患血管舒缩症的妇女可在用更高剂量的HRT产品例如**Angeliq**[®]初始治疗后切换到本文所述的HRT产品。

[0038] 在一个优选的实施方案中,根据本发明待治疗的妇女为绝经后妇女。

[0039] 所述术语“围绝经期”、“绝经期”和“绝经后”以其常规意义使用,例如,如“Menopause Practice:A Clinicians's Guide”,第三版,2007,The North American Menopause Society(NAMS)中A部分定义的。更具体地,所述术语“绝经期”应理解为最后的自然(卵巢诱导的)月经。其是单一事件且是依赖年龄的卵泡功能障碍的结果。绝经期是由卵巢减少其性激素即雌激素和孕激素的产生而导致的。当卵泡的数目低于某一阈值时,卵巢不再产生成熟的卵泡和性激素。所述再生能力以绝经期结束。所述围绝经期阶段以当周期变得无规律的时更年期症状的开始而开始且在绝经期一年后结束。围绝经期阶段的结束可在不出血的延长的一段时间后被确认。绝经后是在绝经期开始并持续至死亡的阶段。

[0040] 根据本发明待治疗的妇女可以是子宫被切除的或子宫未被切除的妇女。在本发明的一个令人关注的实施方案中,根据本发明待治疗的妇女是子宫未被切除的妇女,特别是子宫未被切除的绝经后妇女。

[0041] 子宫切除术是子宫的外科切除。全子宫切除术是切除子宫和宫颈。部分子宫切除术是切除子宫留下宫颈残端(也称为上子宫颈(supra-cervical))。子宫切除术可伴随着卵巢的外科切除(卵巢切除术)。生殖腺、卵巢的切除是女性阉割(female castration)。接受双侧输卵管卵巢切除术(切除双侧卵巢,即阉割)的全子宫切除术的妇女失去其激素生成的大部分,包括许多雌激素和孕激素。经历自然绝经期的妇女具有完整的且功能性的妇女器官,而被切除子宫以及被阉割的妇女没有所述完整的且功能性的女性器官。因此,在本发明上下文中所述术语“被切除子宫的妇女”指的是接受了完全或部分子宫切除术的妇女,且“未被切除子宫的妇女”指的是没有接受完全或部分子宫切除术的妇女。

[0042] 如前文讨论的,本发明所述剂型适于已经用作上文提及的病况的初始治疗,特别用于预防、治疗或减轻中度至重度血管舒缩症状例如热潮红。因此,在一个令人关注的实施方案中,本发明的剂型被给药至下述妇女,所述妇女先前没有接受雌激素治疗,或其目前没有接受雌激素治疗。在本发明的另一个令人关注的实施方案中,本发明的剂型被给药至下述妇女,所述妇女先前已接受雌激素治疗,或其目前正接受雌激素治疗,特别是其中E2的每天给药剂量 $>0.5\text{mg}$ 的雌激素治疗。

[0043] 在本发明上下文中,所述术语“口服固体剂型”通常指的是片剂(既包括仅可吞咽的也包括可咀嚼的形式)、胶囊剂、颗粒剂、封装有颗粒的囊剂和丸剂。因此,本发明的剂型可以是片剂、胶囊剂、囊形片(gelcap)、颗粒剂、囊剂或丸剂的形式。在本发明的一个优选实施方案中,所述剂型是片剂或胶囊剂的形式,特别是片剂的形式。

[0044] 本发明的剂型优选以速释剂型的形式提供。当在本文使用时,术语“速释”表示至少一种、但是优选两种活性成分,当经历在900ml水或900ml 0.1N HCl中在37℃下使用USP XXIII浆法II以50rpm的搅拌速度操作的溶出实验时,至少70%在30分钟内溶出。在一个优选的实施方案中,至少一种、或优选两种活性成分,当经历上文描述的溶出实验时,至少80%在30分钟内溶出。在一个更加优选的实施方案中,至少一种、或优选两种活性成分的,当经历上文描述的溶出实验时,至少90%在30分钟内溶出。

[0045] 速释剂型的制备对技术人员是众所周知的。影响溶出特性的各种因素的一般描述记载于例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,1990,第31章,第591-595页。例如,速释剂型可通过提供微粒化形式的活性成分而制备,例如在WO 01/52857中描述的。或者,活性成分可沉积于惰性载体颗粒的表面——例如通过在合适的有机溶剂中溶解活性成分且随后将所述活性成分喷涂于所述惰性载体颗粒的表面——,例如在WO 01/52857中描述的。作为另一个替代方案,速释剂型可通过在剂型中掺入促溶赋形剂而制备,例如在WO 01/52857中描述的。优选的促溶赋形剂为表面活性剂,例如由WO 2006/128907的第5页第5行至第7页第4行提及的那些。在这些表面活性剂中,优选所称的聚山梨醇酯,特别是聚山梨醇酯80。如将对技术人员已知的,聚山梨醇酯以商标**Tween**[®]市售。作为又一个替代方案,速释剂型可通过提供无定形形式的活性成分而制备,例如在WO 2009/138224中描述的。

[0046] 当在本文中使用时,术语“微粒化”表示活性成分具有下文的由激光衍射测定的粒径分布:90%的颗粒具有 $\leq 20\mu\text{m}$ 的直径,且50%的颗粒具有 $\leq 10\mu\text{m}$ 的直径,优选 $\leq 5\mu\text{m}$ 。应理解,所述术语“微粒化”还表示由激光衍射测定的粒径分布使得90%的颗粒具有大于 $0.1\mu\text{m}$ 的直径,优选大于 $0.2\mu\text{m}$ 。通过激光衍射对粒径的测定可以使用Sympatec HELIOS,在1-4bar的压力下(离散)操作进行。

[0047] 如上文提及的,本发明的剂型优选呈现活性成分的速释。这反过来意味着所述剂型的崩解时间优选较短以使所述活性成分能够快速释放。崩解时间应当优选小于10分钟,更优选小于5分钟,如根据美国药典(USP 27;第<701>章)未经使用圆盘而测定的。在一个更加优选的实施方案中,崩解时间小于4分钟,例如小于3分钟,例如小于2分钟。

[0048] 术语“生物利用度”表示在口服给药后被吸收进入循环血液中的DRSP或E2的量且其通常与静脉(i.v.)给予相似量的相同活性成分后存在于循环血液中的量相比而测定。生物利用度可测定为 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}(\text{口服给药})/\text{AUC}_{0-24\text{h}}(\text{静脉给药})$ 的比例。

[0049] 如在例如WO 2006/048261中描述的,含有低剂量的E2的剂型可在一些赋形剂的存在下变得化学不稳定,所述赋形剂具有的分解潜力例如氧化潜力大于或类似于聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。因此,优选所述赋形剂在本发明剂型中的量不过高。因此,本发明的一个令人关注的实施方案包括在其中PVP和E2之间的重量比为10:1或更小的剂型。以绝对数,本发明的剂型优选包含小于5mg PVP,例如约4mg PVP。

[0050] 术语“聚乙烯吡咯烷酮”(或“PVP”)表示具有经验式 $(\text{C}_6\text{H}_9\text{NO})_n$ 和范围为2,500至3,000,000的分子量且基本上由线性1-乙基-2-吡咯烷酮基团组成的合成聚合物。明显地,具有与PVP相同的相对于E2的氧化力的其他赋形剂优选被排除或在本发明的剂型中以有限的量使用。所述其他赋形剂的实例可为交聚维酮。当以固体口服剂型的形式使用时,PVP具有多样化的功能,例如充当崩解剂、充当溶出助剂(增溶剂,改善润湿性)、充当悬浮剂以及充当片剂粘合剂。具体地,PVP与高度疏水性药物联合使用以克服在可以发生实际溶出前在

胃液中溶解所述活性药物的关键步骤。

[0051] 为改善在本发明的剂型中存在的活性成分的化学稳定性,但特别是E2可与环糊精复合。

[0052] 术语“E2-环糊精复合物”或“与环糊精复合的E2”旨在表示E2和环糊精之间的复合物,其中E2分子至少部分地插入到环糊精分子的腔中。E2和环糊精之间的摩尔比例可调整为任意需要的值。在本发明的一个令人关注的实施方案中,E2和环糊精之间的摩尔比例为约2:1至1:10,优选约1:1至1:5,最优选约1:1至1:3,例如1:1或1:2,特别是1:2。此外,E2分子可至少部分地插入到两个或更多个环糊精分子的腔中,例如单一的E2分子可插入到两个环糊精分子中以得到E2和环糊精之间1:2的比例。相似地,所述复合物可包含多于一个的至少部分地插入到单一环糊精分子中的E2分子,例如两个E2分子可以至少部分地插入到单一环糊精分子中以得到E2和环糊精之间2:1的比例。E2和环糊精之间的复合物可用本领域已知的方法获得,例如在US 5,798,338和EP 1 353 700中描述的。

[0053] 术语“DRSP-环糊精复合物”或“与环糊精复合的DRSP”旨在表示DRSP和环糊精之间的复合物,其中所述DRSP分子至少部分地插入到环糊精分子的腔中。DRSP和环糊精之间的摩尔比例可调整为任意需要的值。在本发明的一个令人关注的实施方案中,DRSP和环糊精之间的摩尔比例为约2:1至1:10,优选约1:1至1:5,最优选约1:1至1:3,特别是1:3。此外,DRSP分子可至少部分地插入到两个或更多个环糊精分子的腔中,例如单一的DRSP分子可插入到两个环糊精分子中以得到DRSP和环糊精之间1:2或1:3的比例。相似地,所述复合物可包含多于一个的至少部分地插入到单一环糊精分子中的DRSP分子,例如两个DRSP分子可至少部分地插入到单一环糊精分子中以得到DRSP和环糊精之间2:1的比例。DRSP和环糊精之间的复合物可用本领域已知的方法获得,例如在US 6,610,670和其参考文献中描述的。

[0054] 术语“环糊精”旨在表示环糊精或其衍生物以及各种环糊精的混合物、各种环糊精衍生物的混合物以及各种环糊精和其衍生物的混合物。环糊精可选自 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精和其衍生物。特别优选 β -环糊精。环糊精可改性使得大环的伯羟基或仲羟基的一些或全部被烷基化或酰化。这些羟基的改性方法对本领域的技术人员是众所周知的且许多这样改性的环糊精是市售的。例如,环糊精羟基的一些或全部可被O-R基团或O-C(O)-R基团替代,其中R为任选被取代的C₁₋₆烷基、任选被取代的C₂₋₆烯基、任选被取代的C₂₋₆炔基、任选被取代的芳基或杂芳基基团。因此,R可以是甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基基团,即O-C(O)-R可以是乙酸根。此外,所述羟基可以仅在大环的一面上被全苯化、全苯甲酰化、苯化或苯甲酰化,即仅1、2、3、4、5或6个羟基被苯化或苯甲酰化。自然地,羟基还可以仅在大环的一面上被全烷基化或全酰化,例如全甲基化或全乙酰化,或者烷基化或酰化例如甲基化或乙酰化,即仅1、2、3、4、5或6个羟基被烷基化或酰化,例如甲基化或乙酰化。通常使用的环糊精为羟丙基- β -环糊精、DIMEB、RAMEB和磺烷基化醚环糊精,例如磺丁基醚环糊精(以商标**Captisol**[®]市售)。虽然环糊精-复合的活性成分确实被考虑,但是,所述剂型,在本发明一个实施方案中,不包含任意的环糊精。

[0055] 在本发明上下文中,术语“C₁₋₆烷基”旨在表示具有一至六个碳原子的直链或支链的饱和烃链,例如甲基、乙基、丙基(例如正丙基和异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基)、戊基(例如正戊基、异戊基和新戊基)以及己基(例如正己基和异己基)。同样地,术语“C₁₋₄烷基”旨在表示具有一至四个碳原子的直链或支链的饱和烃链,例如甲基、乙

基、丙基(例如正丙基和异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基)。

[0056] 虽然DRSP和E2的多种环糊精复合物如上文描述,但是目前优选DRSP和E2都不与环糊精复合。因此,在一个优选的实施方案中,本发明的剂型不包含环糊精。

[0057] 本文使用的术语“粘合剂”通常旨在描述,赋予粉末状材料以粘聚品质、从而将粉末状材料的初级颗粒连接成为次级聚集体(secondary aggregates)的试剂。当使用一种隐含直接将活性成分的粉末状混合物压缩成片剂的方法制备片剂时,在所述粉末状混合物中加入粘合剂以便增加在压缩步骤中片剂中的粘聚力。因此,粘合剂据称包括在“外相”中。相反地,当制备在颗粒中活性成分与赋形剂结合的剂型时,即其中所述制备方法隐含成粒步骤,粘合剂可加入到成粒混合物中以稳定得到的颗粒。于是粘合剂据称存在于“内相”中。粘合剂还可在成粒步骤完成后加入,其与在“外相”中的粘合剂有关。因此,应理解术语“内相”指的是在颗粒内部的组成且术语“外相”指的是在颗粒外部的组成。在本发明的一些令人关注的实施方案中,粘合剂优选在“内相”中。当希望具有在“内相”中的粘合剂时,技术人员已知粘合剂可任选作为干燥粉末加入到粉末状材料的混合物中。另一个选择是将粘合剂溶解或悬浮于水中或任意其他合适的溶剂或包括水溶液的溶剂混合物中,其随后被用作成粒液体。又一个选择是将部分作为干燥粉末的粘合剂加入到粉末状混合物中且部分以经由成粒液体的溶解或悬浮形式加入粘合剂。

[0058] 术语“第一选择粘合剂”包括充当粘合剂(以干燥的或润湿的、溶胀的和溶解的形式)且其还具有增溶特性的粘合剂。PVP是所述粘合剂的唯一实例。术语“第二选择粘合剂”包括在口服剂型的制备中以干燥的或润湿的、溶胀的和溶解的形式充当粘合剂的粘合剂。其特征是缺少或具有有限的润湿性特性。也就是说在将雌激素例如E2与包含“第二选择粘合剂”的介质(例如水溶液)接触时,在所述介质和雌激素之间的接触角不有效地减少或根本不减少。此外,所述粘合剂通常不增加所述活性成分的溶出速率。通常使用的粘合剂包括阿拉伯胶、藻酸、藻酸碱金属盐、卡波姆、糊精、磷酸氢钙、明胶、葡萄糖、瓜尔胶、氢化植物油、硅酸镁铝、喷雾冻凝的甘露醇、玉米蛋白、淀粉(例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、大米淀粉、木薯淀粉或小麦淀粉)、部分或完全改性或预胶化淀粉、淀粉衍生物(例如麦芽糖糊精)、部分或完全改性或预胶化淀粉、纤维素(例如微晶纤维素)、纤维素衍生物(例如羧甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素和甲基纤维素)及其混合物。

[0059] “淀粉”通常表示具有经验式 $(C_6H_{10}O_5)_n$ (其中n为300-1000)且分子量为50,000-160,000的物质且其由直链淀粉和支链淀粉组成,这两种淀粉都是基于 α -葡萄糖单元的多糖。淀粉来自植物材料,且通常以由在核周围形成的淀粉分子分层层状物组成的极微小颗粒(直径5-25微米)的形式存在。淀粉颗粒可以是圆形、椭圆形或角形,且由两种无水D-葡萄糖聚合物(直链淀粉和支链淀粉)的放射性取向的结晶聚集体组成。直链淀粉是通过 α -1-4糖苷键连接的数百个葡萄糖单元的直链聚合物。支链淀粉是在支链位点具有 α -1-6糖苷键连接以及在直链区域具有 α -1-4连接的数千个葡萄糖单元的支链聚合物。个别的分支可具有20-30个葡萄糖残基。

[0060] 在本发明的具体的实施方案中淀粉选自具有直链淀粉的含量在10重量%至40重量%范围内的淀粉。通常的实例为玉米淀粉、马铃薯淀粉、大米淀粉、木薯淀粉和小麦淀粉。

[0061] 在本发明的一个实施方案中,淀粉以所述剂型的1-5重量%的浓度被用作粘合剂,

优选在2-3重量%的范围内。淀粉可以在成粒液体中溶胀的、悬浮的或溶解的形式或以干燥粉末的形式使用。淀粉可以其未改性、改性以及部分改性的形式使用。当本文的使用的目的是将DRSP、E2和至少一种可药用赋形剂的粉末状混合物成粒时，淀粉优选是未改性的形式。但是，淀粉的总量可显著地高于上文所示的量，例如在剂型的5-25重量%的范围内。

[0062] 术语“改性淀粉”和“预胶化淀粉”是可互换的术语且旨在定义在水的存在下被化学和/或机械加工破裂全部或部分颗粒并随后被干燥的淀粉。一些类型的预胶化淀粉可被改性以使具有改善的压缩性和流动性特征。通常的预胶化淀粉含有5%的游离直链淀粉、15%的游离支链淀粉和80%的未改性淀粉。预胶化淀粉可以是以上文描述的化学和/或机械方法加工的玉米淀粉。除玉米淀粉外其他类型的淀粉可被预胶化，例如大米或马铃薯淀粉。

[0063] 术语“部分改性淀粉”和“预胶化淀粉”是可互换的术语且旨在定义改性至比预胶化淀粉更低程度的预胶化淀粉。药品级的完全预胶化淀粉不使用添加剂且通过将未预胶化淀粉的水性悬浮液散布在其中发生胶凝和随后干燥的热鼓上而制备。向润湿的淀粉施加机械压力得到部分预胶化淀粉。

[0064] 术语“未改性淀粉”旨在定义如上文在术语“淀粉”下定义的未加工淀粉。

[0065] 术语“纤维素衍生物”旨在包括其中部分的或全部的游离羟基被醚基团和/或酯基团取代的纤维素。因此，纤维素衍生物是纤维素酯和/或纤维素醚。所述醚基团或酯基团可具有各种不同的碳链长度，例如具有最高达10个碳原子，优选最高达8、6、5或4个碳原子的链。纤维素衍生物的常见实例为羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素。令人关注的粘合剂是低取代的纤维素衍生物，特别是羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素。术语“低取代的”表示不少于5%且不多于16%的羟基被醚基团和/或酯基团取代。纤维素衍生物可根据其在2%的水溶液中得到的粘度而进行选择。通常，适合作为粘合剂的纤维素衍生物，在2%的水溶液中显示出的所得粘度为1-20mPas，优选2-12mPas，最优选约3-6mPas。所述纤维素衍生物通常以所述剂型的0.5-5重量%的浓度使用。

[0066] 在本发明的一个令人关注的实施方案中，羟丙基纤维素例如低取代的羟丙基纤维素以所述剂型的0.5-5重量%的浓度使用，优选在1-3重量%的范围内。

[0067] 在本发明的一个优选的实施方案中，所述粘合剂与活性成分和任选一种或多种额外的可药用赋形剂一起存在于所称的粒状混合物的“内相”中。因此，所述粘合剂可悬浮或溶解于合适的成粒液体中，其随后被散布在所述活性成分的粉末状混合物上。在粘合剂用于粒状物质的制备的情况下，所述粘合剂优选选自未改性淀粉、麦芽糖糊精、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0068] 因此，应当理解，在本发明的一些实施方案中，粘合剂仅存在于内相中，即在粒状形式的活性成分的内部和/或表面。在本发明的其他的实施方案中，所述粘合剂存在于外相中，即仅在颗粒的外部。在本发明的其他的实施方案中，所述粘合剂存在于内相中以及外相中。

[0069] 本发明的剂型可包含超级崩解剂。但是，由于本发明剂型的有利的崩解特征，目前认为超级崩解剂的加入是不必要的。超级崩解剂的具体实例包括羟基乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素和交联的PVP。因此，在一个优选的实施方案中，本发明的剂型不包含超级崩解剂。

[0070] 术语“崩解剂”旨在定义确保崩解过程的试剂,借此崩解过程剂型分散成碎片和颗粒,使活性成分的较大的表面面积暴露于胃液中并因此允许更快速地发生溶出。“正常的”崩解剂的常见实例为琼脂、藻酸、藻酸盐、膨润土(bentonit)、硅酸镁铝(veegum)、纤维素衍生物(例如羧甲基纤维素钠)、明胶、果胶、淀粉的聚甲基丙烯酸衍生物、未改性淀粉、改性淀粉以及部分改性淀粉、聚合糖衍生物(例如大豆多糖)、聚合环糊精和木聚糖。崩解剂可存在于内相或外相中。在本发明的一个令人关注的实施方案中,所述崩解剂是淀粉,例如未改性淀粉和改性淀粉的混合物。

[0071] 可包括在本发明剂型中的其他赋形剂的另外的实例包括填充剂(糖类,例如乳糖、蔗糖、右旋糖(dextrose)和右旋糖酐盐(dextrate);糖醇类,例如甘露糖醇、山梨糖醇和木糖醇;碱土金属的碳酸盐和磷酸盐,例如碳酸钙和磷酸钙;纤维素,例如粉末状纤维素和微晶纤维素;胶态二氧化硅;二氧化钛;高岭土;滑石),以及润滑剂(例如硬脂酸镁)。

[0072] 当所述剂型优选是片剂的形式时,为提供快速崩解而待考虑的另外的关键参数是片剂硬度。被压缩的片剂可显示足够的硬度以抵抗在包装、运输和施用过程的物理应力。在另一方面,所述硬度应当允许片剂快速崩解。因此,在本发明的一个实施方案中,加入硬化剂。

[0073] 在本发明上下文中,术语“硬化剂”表示掺入被压缩的片剂组合物中以赋予其增加的硬度的赋形剂。示例性的硬化剂包括碳酸钙、磷酸二钙和磷酸三钙、硫酸钙、微晶纤维素、粉末状纤维素、右旋糖酐盐、糊精、糖类(例如右旋糖、果糖、乳糖、甘露糖醇、山梨糖醇和蔗糖)、硬脂酸棕榈酸甘油酯、高岭土、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖糊精、氯化钾、氯化钠、淀粉、预胶化淀粉、滑石和氢化植物油。在一个优选的实施方案中,所述硬化剂为改性淀粉。

[0074] 片剂的“硬度”以使片剂破碎所需的力测量,以N(牛顿)计。在一个令人关注的实施方案中,本发明的片剂具有的硬度在25N至120N的范围内,优选在35N至90N的范围内,最优选在40N至80N的范围内,相当于约80mg重量的圆形片剂核。在技术人员中众所周知的是根据片剂的尺寸和形状定义合适的硬度范围。

[0075] 在一个优选的实施方案中,片剂核具有为易于吞咽所述片剂的薄膜包衣。所述薄膜包衣可包含薄膜包衣剂例如羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇(macrogol)、滑石和着色剂例如二氧化钛、氧化铁颜料黄。

[0076] 因为所述剂型优选作为速释剂型提供,所述剂型优选不包含胃抗性薄膜包衣(肠薄膜包衣)。

[0077] 短语“粒状形式”表示当活性成分和一种或多种赋形剂的粉末状混合物被转变成部分聚集的微粒和/或颗粒时的物理形式,所得的物理形式具有大于未加工的粉末状混合物的粒径。所述转变可使用技术人员已知的任意合适的设备进行,优选通过使用合适的制粒仪器例如流化床制粒将粉末状混合物与成粒液体接触进行。

[0078] 术语“粒化”应理解为一种机械加工过程,借此包含活性组分和赋形剂的粉末部分地聚集成具有比未加工的粉末更大粒径的微粒和/或颗粒。在一个实施方案中,DRSP和E2以及赋形剂的粉末状混合物与成粒液体(所述成粒液体可包含粘合剂)接触,其在所述成粒液体中溶胀、部分溶解或完全溶解。所述成粒液体可是任意合适的溶剂,但是通常可应用的是水溶液或仅是水。在一个实施方案中,所述粉末状混合物使用用于湿法制粒的合适的设备例如流化床设备,与成粒液体接触。此外,高剪切制粒可代替流化床制粒使用。

[0079] 在本发明的另一个合适的实施方案中,所述成粒液体不包含粘合剂。所述粘合剂随后以干燥的形式与成粒液体同时加入到DRSP和E2的粉末状混合物中。

[0080] 如前文显示的,本发明的另一方面针对由若干独立包装的且单独可移动的本发明固体口服剂型组成的包装单元,其预定口服给药期为至少21天。所述的包装单元可用与制备口服避孕药方法相似的方法制备,且可以,例如是常规的泡罩包装或用此目的的已知的任意其他形式,例如在具有卡板、纸板、箔塑背衬和以合适覆盖物封装的密封泡罩包装中包含合适数目的剂量单元的包装。每个泡罩包装可被编号或标记。在本发明的一个优选的实施方案中,所述口服给药旨在持续28天,即在此情况下的泡罩包装包含28个独立包装的且单独可移动的剂型。显然,在此情况下剂型的数目是28或28的倍数,例如28的2至12倍,例如28的2至6倍。

[0081] 本发明通过以下非限制性实施例进一步举例说明。

[0082] 实施例

[0083] 实施例1-临床研究

[0084] 研究设计

[0085] 所述临床研究是多中心、双盲、随机、安慰剂对照的研究,以测定在12周的治疗期间用于在绝经后妇女中缓解中度至重度血管舒缩症状的口服给药的E2的最低有效剂量。

[0086] 安慰剂组每天接受含有0mg E2(且不含DRSP)的片剂持续12周。

[0087] 第一治疗组每天接受含有0.3mg E2(且不含DRSP)的片剂持续12周。

[0088] 第二治疗组每天接受含有0.5mg E2和0.25mg DRSP的片剂持续12周。

[0089] 第三治疗组每天接受含有0.5mg E2和0.5mg DRSP的片剂持续12周。

[0090] 所有四组都具有在相对于中度至重度热潮红频率的基线上相当的平均数和中位数。

[0091] 效力

[0092] 下表示出了治疗组的响应者的比例:

[0093]

参数	安慰剂组	第一治疗组 (0.3 mg E2)	第二治疗组 (0.5 mg E2/0.25 mg DRSP)	第三治疗组 (0.5 mg E2/0.5 mg DRSP)
受试者数目	176 (100%)	170 (100%)	177 (100%)	178 (100%)
响应者:				
不响应	129 (73.3%)	91 (50.8%)	66 (37.3%)	43 (24.2%)
响应	47 (26.7%)	88 (49.2%)	111 (62.7%)	135 (75.8%)
p-值 ¹⁾		<0.0001	<0.0001	<0.0001

[0094] ¹⁾p-值通过费希尔精确检验比较所述的治疗组和安慰剂组而测定。