



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102680** (13) **C2**

(51) МПК (2013.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61K 9/00

A61P 15/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2010 10636	(72) Винахідник(и):	Функе Адріан (DE), Теребезі Ільдико (DE), Генераль Саша (DE)
(22) Дата подання заявки:	10.02.2009	(73) Власник(и):	БАЙЕР ІНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТІ ГМБХ, Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim am Rhein, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	12.08.2013	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	08002633.9, 08162105.4, 08105842.2	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	DE 102006027796 A1, 20.12.2007. DE 102005058569 A1, 14.07.2007. DE 102006027792 A1, 20.12.2007. WO 2005110358 A2, 24.11.2005. WO 03104253 A2, 24.11.2005. ANONYMOUS: "Kollicoat IR" TECHNICAL INFORMATION BASF, XX, XX, 1 July 2006 (2006-07-01), pages 1-12.
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	13.02.2008, 08.08.2008, 21.11.2008		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP, EP, EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	11.10.2010, Бюл.№ 19		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	12.08.2013, Бюл.№ 15		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/EP2009/000904, 10.02.2009		

(54) ОДИНИЧНА ДОЗОВАНА ФОРМА, ЩО ВКЛЮЧАЄ ПРИЩЕПЛЕНИЙ СПІВПОЛІМЕР ПОЛІВІНІЛОВОГО СПИРТУ-ПОЛІЕТИЛЕНГЛІКОЛЮ І СТЕРОЇДНИЙ ЕСТРОГЕН

(57) Реферат:

Винахід належить до одиної дозованої форми, що включає матрикс тонкої водорозчинної плівки, де зазначений матрикс плівки включає:

- а) прищеплений співполімер полівінілового спирту-поліетиленгліколю (PVA-PEG прищеплений співполімер) як водорозчинний матриксний співполімер;
б) активний інгредієнт, що є стероїдним естрогеном; і зазначений плівковий матрикс має товщину меншу, ніж 300 мкм.

UA 102680 C2

Область, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до систем доставки лікарського засобу у формі тонких водорозчинних плівок (пластинок), які містять як активний інгредієнт принаймні стероїд, в якому положення 6 та 7 стероїдного скелету обидва являють собою $-\text{CH}_2-$ залишок, зокрема, зазначений принаймні один стероїд є естрогеном. Даний винахід додатково відноситься до системи доставки лікарського засобу, що включає естроген, прогестин або їх комбінацію як активні інгредієнти та в якій принаймні один із зазначених активних інгредієнтів являє собою стероїд, в якому положення 6 та 7 стероїдного скелету обидва являють собою $-\text{CH}_2-$ залишок.

Системи доставки лікарського засобу відповідно до даного винаходу також відносяться до капсул, що включають естроген як активний інгредієнт, подібний, наприклад, до естрадіолу, етинілестрадіолу або селективного агоніста рецептора естрогену \square ($\text{ER}\square$), зокрема, 8β - або 9α -заміщеного естра-1,3,5(10)-трієну як селективного агоніста $\text{ER}\square\square$ в якому зазначений естроген являє собою стероїд, в якому положення 6 та 7 стероїдного скелету обидва являють собою $-\text{CH}_2-$ залишок.

Системи доставки лікарського засобу відповідно до винаходу також відносяться до пластинок, що включають естроген або прогестин або їх комбінацію, які можуть сприятливим чином використовуватися як лікарський засіб.

Системи доставки відповідно до винаходу, що також призначені являти собою одиничні дозовані форми, включають прищеплений співполімер полівінілового спирту-поліетиленгліколю (PVA-PEG прищеплений співполімер або просто PVA-PEG співполімер) як водорозчинний матриксний співполімер. Системи доставки, до яких відноситься даний винахід, забезпечують поліпшену стабільність одному або більше активним інгредієнтам, що включені до їх складу.

Даний винахід також відноситься до системи доставки лікарського засобу у формі тонкої водорозчинної плівки (пластинки) з поліпшеним відчуттям у роті. Пластинок відповідно до даного винаходу, зокрема, використовуються для рецептування стероїдних гормонів, зокрема, стероїдних статевих гормонів, подібних до естрогенів, прогестинів або їх комбінацій.

Передумови створення винаходу

Деякі активні інгредієнти є відомими як такі, що мають обмежену стабільність до процесів окислювання при кімнатних умовах (таких, як 25°C / 60% відносної вологості) або умовах прискореного старіння (таких, як 40°C / 75% відносної вологості) та піддаються трансформації, що може викликати зміну ефективної кількості активного інгредієнта та чутливим чином вплинути на їх профіль біоеквівалентності.

Гормони, звичайно, рецептують у дуже малих кількостях, тому дуже невеликі варіації у кількості активного інгредієнта у фармацевтичній композиції можуть вплинути на бажаний ефект для зазначених фармацевтичних продуктів. Окисне розкладання естрогенів та прогестинів є добре відомим в області техніки та являє собою типову проблему стосовно здатності до зберігання твердих препаратів (T. Hurley та ін. "Norethindrone acetate (NA) and ethinyl estradiol (EE) related oxidative transformation products in stability samples of formulated drug product: synthesis of authentic references", Steroids, том 67 (2002), стор. 165-174; Van D. Reif та ін., "Automated Stability-Indicating High-Performance Liquid Chromatographic Assay for Ethinyl Estradiol and (Levo)norgestrel Tablets", Pharmaceutical Research, том 4 (1987), стор. 54-58).

У WO96/02277A1 розкриваються спосіб та фармацевтичні композиції для зниження окисного розкладання 17 альфа-етинілестрадіолу, що включають сполуку естрадіолу з ефективною кількістю циклодекстрину, у такий спосіб утворюється циклодекстрин клатрат стероїду. Зазначений вище патентний документ, зокрема, відноситься до твердих дозованих форм, які містять стероїдні статеві гормони. Було підтверджено, що природні та особливо синтетичні статеві гормони являють собою в загальному випадку високоефективні активні інгредієнти фармацевтичних агентів. Таким чином, у більшості випадків тверді дозовані форми містять ці активні інгредієнти в дуже низьких дозуваннях; такі звичайно є значно нижчими за 1 мг на одиничну дозовану форму. Це означає, що як одержання та стабільність при зберіганні, так і застосування цих дозованих форм часто є проблематичними за природою.

Як обговорювалося вище, при одержанні таких форм із низьким дозуванням майже неминуче виникають сильні флуктуації концентрацій активного інгредієнта в одиничній дозованій формі (неадекватна однорідність сполуки), що проявляється більш сильно при меншій кількості активного інгредієнта.

При зберіганні таких препаратів з низьким дозуванням, крім того, часто додатково спостерігають зниження концентрації активного інгредієнта, що в більшості випадків є результатом реакцій окисного розкладання активного інгредієнта.

Крім того, при такому низькому дозуванні біодоступність активного інгредієнта являє собою об'єкт вираженого ефекту першого проходження та демонструє величезні флуктуації між індивідуумами та у того самого індивідуума.

Проте, незважаючи на те, що лікарські засоби, такі, як естрогени, можуть бути включені в традиційні стандартні композиції пероральних таблеток або капсул для забезпечення точної та однорідної дози, такі форми доставки мають деякі недоліки як відносно введення, так і одержання лікарського засобу. Наприклад, було оцінено, що приблизно 50% популяції мають проблеми з розсмоктуванням таблеток (див. Seager в J. Pharmacol. Pharm. 1998;50;375-382), та пацієнти такі, як діти або люди похилого віку, які не будуть або не можуть розсмоктувати таблетки або капсули, являють собою проблему для фармацевтичної промисловості. Фармацевтична промисловість намагалася вирішити цю проблему шляхом розвитку ряду різних систем доставки лікарського засобу, включаючи таблетки, які піддаються швидкій дезінтеграції у роті, таблетки, які до ковтання піддаються дезінтеграції в рідині, рідини та сиропи, жуйки та навіть трансдермальні пластирі. Проте кожна із цих систем доставки лікарського засобу має свої власні проблеми.

Таблетки, які швидко дезінтегрують, такі, як жувальні або здатні до самодезінтеграції таблетки, передбачають величезну зручність. Проте жувальні або здатні до самодезінтеграції таблетки часто мають проблеми з маскуванням реального смаку, оскільки процес жування може зруйнувати захисні покриття. Крім того, жувальні або здатні до самодезінтеграції таблетки часто асоціюються з неприємним смаком у роті. Крім того, страх розсмоктування, розжовування або страх поперхнутися такими твердими сформованими продуктами все ще існує в певній популяції. Крім того, ламкість/крихкість таких пористих та сформованих під низьким тиском таблеток робить їх проблематичними для носіння, обробки та введення пацієнтам, зокрема, дітям та людям похилого віку.

Фармацевтичні композиції для розжовування із маскованим смаком описуються, наприклад, у US 4,800,087. Пероральні здатні до дезінтеграції таблетки з маскованим смаком (ODT) описуються в US 2006/0105038. Системи покриття з маскуванням смаку описуються в WO00/30617. Пластинки з маскуванням смаку описуються в WO 03/030883.

Здатні до дезінтеграції таблетки для повільного розчинення в щічній кишені, які містять фізіологічно активний матеріал та прищеплений співполімер вінілового спирту/поліетиленгліколю, описуються в патентному документі WO2006/029787A1; разом зі способом одержання здатних до дезінтеграції таблеток для повільного розчинення в щічній кишені, що характеризується тим, що після грануляції композиції, що містить фізіологічно активний матеріал та прищеплений співполімер вінілового спирту/поліетиленгліколю, здійснюють таблетування.

Документ WO2005/039499A2 описує здатні до дезінтеграції плівки, що містять суміш водорозчинних компонентів з високою молекулярною вагою та низькою молекулярною вагою; та фармацевтично або косметично активний інгредієнт. Необов'язково, ці плівки містять крохмальний компонент, компонент на основі глюкози, наповнювач, пластифікатор та/або зволожувач. Плівки переважно знаходяться у формі мукоадгезивного моношару, що має товщину, достатню для швидкої дезінтеграції в порожнині рота, та вивільняють активний інгредієнт без небажаного дискомфорту для слизової оболонки рота. Моношар може мати будь-який бажаний розмір або форму для забезпечення зручності використання одиничних дозованих форм для застосування до слизової оболонки рота або інших слизових оболонок для фармацевтичних, косметичних або ветеринарних застосувань у людини. WO2005/039499 також описує способи введення плівкових композицій шляхом введення композиції, наприклад, у ротову порожнину на достатній період часу для того, щоб забезпечити дезінтеграцію та вивільнення активного інгредієнта. Не було специфічно розкрито ніякого докладного прикладу з використанням співполімера полівінілового спирта-поліетиленгліколю.

WO2005/009386A2 описує препарати оральної плівки, що швидко розчиняється, для швидкого вивільнення активного агента у порожнині рота, зокрема, тут описуються оральні плівки, що швидко розчиняються та включають активний агент на основі нікотину, який досягає гарної трансбуккальної абсорбції та забезпечує вгамування потягу до нікотину в індивідуума. Описують приклади розчинних плівок, що включають прищеплений співполімер полівінілового спирту-поліетиленгліколю. Проте не приводиться ніяких посилань на стабільність такої композиції відносно активного інгредієнта.

На завершення, WO2007/115381A2 описує застосування прищепленого співполімера полівінілового спирту-поліетиленгліколю (PVA-PEG прищеплений співполімер), такого, як Kollicoat IR, у композиції твердих дисперсій з низькою розчинністю у воді та швидкістю розчинення біоактивної сполуки та, зокрема, описується систем та спосіб поліпшення

розчинності та швидкості розчинення таких дисперсій з низькою розчинністю та швидкістю розчинення біоактивної сполуки, зокрема, лікарського засобу з низькою розчинністю у воді, такого, як лікарські сполуки BCS Класу II або Класу IV.

Відносно активних інгредієнтів, які можуть являти собою частину системи доставки лікарського засобу відповідно до даного винаходу, і, зокрема, у випадку, коли зазначений інгредієнт являє собою селективні стероїдні естрогени, увага фіксується на тому факті, що селективні естрогени представляють більш нову альтернативу комбінаційним продуктам на основі естрогену/прогестину. Під селективними естрогенами на сьогоднішній день розуміють сполуки, що володіють естрогеноподібними ефектами на мозок, кісткову та судинну системи, завдяки їх антиутеротрофному (тобто, антиестрогенному) частковому ефекту, але не володіють проліферативним ефектом на ендометрій.

Модулятори рецептора естрогена з перевагою для ER- β , зокрема, ER- β селективних агоністів, можуть також справляти вигідний ефект на функції мозку, жовчного та сечового міхура, кишечнику та серцево-судинної системи при відсутності у тому ж інтервалі доз естрогенного ефекту на печінку або стимулювального ефекту на ендометрій та молочні залози. ER- β агоністи, таким чином, представляють нову можливість для терапії на основі селективних естрогенів та для лікування припливів жару та перепадів настрою. Частота виникнення припливів жару, очевидно, відбувається внаслідок нестабільності гіпоталамічного заданого режиму терморегуляції, викликаного зниженням кількості естрогенів та початком менопаузи (Stearns V, Ullmer L, Loepez JF, Smith Y, Isaacs C, Hayes DF (2002) Hot flushes. The Lancet 360: 1851-1861).

WO 01/77139A1 описує 8 β -заміщені естратрієни, в яких R⁸ означає нерозгалужений ланцюг або розгалужений ланцюг, необов'язково, частково або повністю галогенований алкільний або алкенільний радикал, що містить аж до 5 атомів вуглецю, етинільний або проп-1-інільний радикал, як фармацевтично активні інгредієнти, які володіють *in vitro* більш високою афінністю стосовно препаратів рецептора естрогену передміхурових залоз пацієнтів, ніж стосовно препаратів рецептора естрогену матки пацієнтів, їх одержання, їх терапевтичне застосування та форми фармацевтичного розподілу, які містять зазначені сполуки.

WO 03/104253A2 відноситься до нових 9 α -заміщених естратрієнів, в яких R⁹ являє собою лінійний або розгалужений ланцюг, необов'язково частково або повністю галогенований алкільний радикал, що включає від 2 до 6 атомів вуглецю, або етинільний радикал або проп-1-інільний радикал, як фармацевтично активних інгредієнтів, які володіють *in vitro* більш високою афінністю стосовно препаратів рецептора естрогену передміхурових залоз пацієнтів, ніж стосовно препаратів рецептора естрогену матки пацієнтів, та *in vivo* кращим впливом на яєчники у порівнянні з маткою.

PCT/EP2008/059115 відноситься до похідних 8 α -заміщеного естра-1,3,5(10)-трієну загальної формули I, їх застосування як фармацевтичних активних інгредієнтів, які володіють *in vitro* більш високою афінністю стосовно препаратів рецептора естрогену з передміхурових залоз пацієнтів, ніж стосовно препаратів рецептора естрогену матки пацієнтів, та *in vivo* кращим впливом на яєчники у порівнянні з маткою, їх одержання, їх терапевтичного застосування та форм фармацевтичного розподілу, які містять нові сполуки.

Зазначені вище документи відносяться, зокрема, до естрогенів, селективних для ER β .

Звичайні тести для ідентифікації селективної ER β активності *in vitro* та *in vivo* є описаними в документах, процитованих вище, наприклад, на сторінках 18 - 23 WO03/104253A2.

Додатковий звичайний тест для ідентифікації сполуки із селективної ER β активністю є наступним:

Клітинний *in vitro* аналіз для визначення естрогенно активності стосовно рецепторів- α та - β
Скорочення:

DMEM модифіковане Дюлбекко середовище Ігла

ДНК дезоксинуклеїнова кислота

FCS фетальна сироватка теляти

HEPES 4-(2-гідроксіетил)-1-піперазинетансульфонова кислота

ПЦР полімеразна ланцюгова реакція

Модулятори людських рецепторів естрогену - α та - β (ER α та ER β) є ідентифікованими, при цьому активність речовин, описаних у даній заявці, кількісно оцінюється при використанні рекомбінантних ліній клітин. Такі клітини спочатку одержують із епітеліальної клітини яєчника хом'яка (яєчника китайського хом'яка, CHO K1, ATCC: Американська колекція типових культур, VA 20108, USA).

У цій CHO K1 лінії клітин використовуються встановлена химерна система, в якій домени, які зв'язують ліганд, рецепторів стероїдного гормону людини зливаються з доменом, який зв'язує

ДНК, фактора транскрипції дріжджів GAL4 . Химери GAL4-рецептор стероїдного гормону, отримані в такий спосіб, сумісно трансфікують та стабільно експресують з репортерною конструкцією в CHO клітинах.

Клонування:

Для одержання химер GAL4-рецептор стероїдного гормону GAL4 домен, що зв'язує ДНК (амінокислоти 1-147) з вектора pFC2-dbd (отриманий від Stratagene) піддавали клонуванню із ПЦР-ампліфікованими доменами, які зв'язують ліганд, рецептора естрогену α (ER α , Genbank депозитний номер NM00125, амінокислоти 282-595) та рецептора естрогену β (ER β , Genbank депозитний номер AB006590, амінокислоти 223-530) у вектор pIRES2 (отриманий від Clontech). Репортерна конструкція, що включає п'ять копій GAL4 сайта зв'язування вище промотора тимідинкінази, приводить до експресії флюоресцентної люциферази (Photinus pyralis) після активації та зв'язування з химерами GAL4-рецептор естрогену за допомогою специфічних агоністів.

Процедура аналізу: вихідні культури ER α та ER β клітин звичайним чином культивували в DMEM/F12 середовищі, 10% FCS, 1 % Neres, 1 % пеніцилін/стрептоміцин, 1 мг/мл G418, та 5 мкг/мл пуроміцину. За день до аналізу ER α та ER β клітини висаджували на Opti-MEM середовище (Optimem, отримане від Invitrogen, 2,5% активованої очищеної на вугіллі FCS, отриманої від Hyclone, 1% Neres) у мікропланшетах на 96- (або 384) комірок та витримували в термостаті (96% вологість, 5% про./про. CO₂, 37°C). У день аналізу речовини, які піддаються аналізу, переносили у зазначене вище середовище та додавали до клітин. Якщо аналіз призначений для оцінки можливих антагоністичних властивостей досліджуваних речовин, то агоніст рецептора естрогену 17- β естрадіолу (отриманий від Sigma) додавали через 10 - 30 хвилин після додавання досліджуваних речовин, але ніякого додаткового додаєєє 17- β естрадіолу не здійснювали при оцінці агоністичних властивостей. Після закінчення додаткового часу інкубації, що становить 5 - 6 годин, клітини піддавали лізису за допомогою буфера люциферин/Тритон та вимірювали люциферазную активність за допомогою відеокамери. Виміряні відносні світлові одиниці як функція концентрації речовини приводили до одержання сигмоїдальної кривої стимуляції. EC50 та середні значення підраховували за допомогою комп'ютерної програми GraphPad PRISM (версія 3.02).

Подібний аналіз також описаний у: Peekhaus Norbert T. та ін., ASSAY and Drug Development Technologies том 1, № 6, 2003 "A β -Lactamase-Dependent Gal4-Estrogen Receptor b Transactivation Assay for the Ultra-High Throughput Screening of Estrogen Receptor β Agonists in a 3,456-Well Format"

Патентні документи WO01/77139A1, WO03/104253A2 та PCT/EP2008/059115 введені в дану заявку як посилання.

У даній області техніки існує чітка потреба у фармацевтичних композиціях систем доставки лікарського засобу у формі тонких водорозчинних плівок (пластинок), здатних забезпечити поліпшену стабільність активному інгредієнту, що міститься в них, наприклад, у випадку активних інгредієнтів, які піддаються окисному розкладанню.

Крім того, фармацевтичні композиції, спрямовані на ротову порожнину, та зокрема, пластинка, що володіє поліпшеним смаком у роті, є надзвичайно бажаними в області фармацевтики, зокрема, завдяки більш високій прийнятності при довгостроковому застосуванні.

Короткий виклад суті винаходу

У першому аспекті даний винахід відноситься до одиначної дозованої форми, що включає матрикс тонкої водорозчинної плівки, де зазначений матрикс плівки включає

а) прищеплений співполімер полівінілового спирту-поліетиленгліколю (PVA-PEG прищеплений співполімер) як водорозчинний матриксний співполімер;

б) активний інгредієнт, що представляє собою стероїд, в якому положення 6 та 7 стероїдного скелету обидва являють собою -CH₂- залишок; і

зазначений матрикс плівки має товщину менше 300 мкм.

Відповідно до особливої форми втілення дозована форма відповідно до винаходу включає як активний інгредієнт стероїдний естроген, в якому положення 6 та 7 стероїдного скелету обидва являють собою -CH₂- залишок, і, зокрема, в якому зазначений стероїдний естроген включає групу гідрокси, естера або етера в положенні 3 стероїдного скелету.

Зокрема, стероїдний естроген, як визначено вище, може бути вибраний із групи, що включає етинілестрадіол, естрадіол, естрон, местранол, естріол, естріол сукцинат, естрон сульфат, 17 β -естрадіол сульфат, 17 β -естрадіол сульфат, естрадіол валерат, включаючи терапевтично прийнятні похідні.

Крім того, в іншому втіленні одиначної дозованої форми згідно з винаходом зазначений стероїдний естроген являє собою 8 β - або 9 α -заміщений естра-1,3,5(10) -трієн, що є ER β

селективним агоністом. Окремі приклади для зазначеного ER β селективного агоніста, що може бути частиною пластинки відповідно до винаходу, являють собою:

9 α -Вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,16 α -діол,
17 β -Фтор-9 α -вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,16 α -діол,
18 α -Гомо-9 α -вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,16 α -діол,
16 α -Фтор-8 β -вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,17 α -діол,
16 α -Фтор-8 β -вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,17 β -діол,
16 β -Фтор-8 β -вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,17 β -діол,
8 β -Вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,17 β -діол,
або їх похідні.

У додатковому аспекті даний винахід відноситься до одиначної дозованої форми, що включає матрикс тонкої водорозчинної плівки (пластинки), де зазначений активний інгредієнт являє собою стероїдний прогестин, в якому положення 6 та 7 стероїдного скелету обидва являють собою –CH₂- залишок.

Зокрема, стероїдний прогестин може бути додатково вибраний із групи, що включає левоноргестрел, норгестрел, норетиндрон (норетистерон), дісногест, норетиндрон (норетистерон) ацетат, етинодіол діацетат, норетинодрел, пліестренол, лінестренол, норгестрієнон, етистерон, промегестон, дезогестрел, 3-кето-дезогестрел, норгестимат, гестоден.

В іншому аспекті даного винаходу зазначений матрикс плівки включає естроген та прогестин як активні інгредієнти, та принаймні один із зазначених активних інгредієнтів являє собою стероїд, в якому положення 6 та 7 стероїдного скелету обидва являють собою –CH₂- залишок.

Відповідно до особливої форми втілення у пластинці відповідно до винаходу стероїдний естроген, в якому положення 6 та 7 стероїдного скелету обидва являють собою –CH₂- залишок, з'єднують із прогестином, що являє собою похідну 16,17-карболактону, наприклад, дроспіренон.

В іншому аспекті даний винахід відноситься до одиначної дозованої форми для застосування як лікарського засобу.

У додатковому аспекті даний винахід відноситься до одиначної дозованої форми для використання у гормонозамісній терапії (HRT) і, зокрема, для лікування, полегшення або запобігання фізичного стану в самок ссавців, викликаного недостатніми ендогенними рівнями естрогену. Приклади таких фізичних станів включають, але без обмеження, остеопороз, головний біль, нудоту, депресію, вазомоторні симптоми, симптоми атрофії сечостатевого тракту, зниження мінеральної щільності кісток та підвищений ризик або виникнення переломів кісток.

Системи доставки лікарського засобу у формі тонких водорозчинних плівок (пластинок) відповідно до даного винаходу можуть також сприятливим чином використовуватися для контрацепції.

Інші аспекти даного винаходу будуть зрозумілими з наведеного нижче опису та прикладених пунктів формули винаходу.

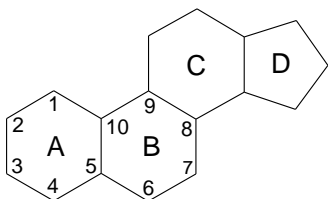
Докладний опис винаходу

У даній заявці термін "активний інгредієнт", "лікарська речовина", "активна лікарська речовина" або просто "лікарський засіб" призначаються для розуміння будь-якої фармацевтично активної сполуки, що міститься в дозованій формі відповідно до даного винаходу.

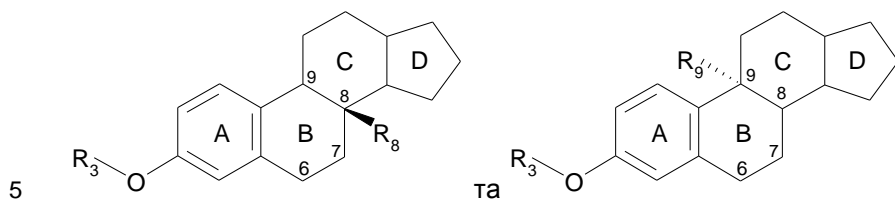
Термін "системи доставки лікарського засобу" відповідно до винаходу також є призначеним для розуміння "одиначних дозованих форм" та навпаки.

Системи доставки лікарського засобу у формі тонких водорозчинних плівок (пластинок) відповідно до винаходу включають, зокрема, принаймні один стероїд як активну сполуку, в якому положення 6 та 7 стероїдного скелету обидва являють собою –CH₂- залишок, це означає, що положення 6 та 7 не є заміщеними.

У цьому зв'язку термін "стероїдний кістяк" відноситься до системи з 4 кілець:



Пластинки відповідно до винаходу, зокрема, включають стероїди, які являють собою 8β- або 9α-заміщені естра-1,3,5(10)-трієни. Кістяк для зазначених заміщених стероїдів може бути представлений так, як наведено нижче:



У даному контексті термін "прогестин" (також іноді називається "гестаген" або "прогестоген") охоплює синтетичні гормональні сполуки, які являють собою агоністи прогестеронового рецептора. Термін додатково розуміється як такий, що охоплює усі ізомерні та фізичні форми прогестинів, включаючи гідрати, сольвати, солі та комплекси, такі, як комплекси із циклодекстринами. Типові приклади прогестинів включають, але без обмеження, прогестини, вибрані із групи, що складається з похідних 16,17-карболактону (наприклад, дроспіренону), та левонгестрелу, норгестрелу, норетиндрону (норетистерону), дієногесту, норетиндрону (норетистерону) ацетату, етинодіолу діацетату, дидрогестерону, медроксипрогестерону ацетату, норетинодрелу, алілестренолу, лінестренолу, квінгестанолу ацетату, медрогестону, норгестрієнону, диметистерону, етистерону, хлормадинону ацетату, мегестролу, промегестону, дезогестрелу, 3-кетодезогестрелу, норгестимату, гестодену, тіболону та ципротерону ацетату.

Зокрема, кращі прогестини являють собою похідні 16,17-карболактону (наприклад, дроспіренон), та левонгестрел, дієногест, гестоден та ципротерон ацетат.

Стероїдні прогестини, в яких положення 6 та 7 стероїдного скелету обидва являють собою –CH₂- залишок, включають, але без обмеження, сполуки, вибрані із групи, що складається з левонгестрелу, норгестрелу, норетиндрону (норетистерону), дієногесту, норетиндрону (норетистерону) ацетату, етинодіолу діацетату, норетинодрелу, алілестренолу, лінестренолу, норгестрієнону, етистерону, промегестону, дезогестрелу, 3-кетодезогестрелу, норгестимату, гестодену, включаючи терапевтично прийнятні похідні.

Як обговорювалося вище, прогестин може утворювати комплекс із циклодекстрином та/або сполучатися із захисним агентом.

Термін "естроген" використовується для того, щоб охоплювати всі природні або синтетичні стероїдні сполуки, які демонструють естрогенну активність. Такі сполуки охоплюють, серед інших, кон'юговані естрогени та фітоестрогени. Термін також призначений для того, щоб охоплювати всі ізомерні та фізичні форми естрогенів, включаючи гідрати, сольвати, солі та комплекси, такі, як комплекси із циклодекстринами.

Зокрема, стероїдні естрогени, у яких положення 6 та 7 стероїдного скелету обидва являють собою –CH₂- залишок, включають естрогени, вибрані із групи, що складається з етинілестрадіолу, естрадіолу, включаючи терапевтично прийнятні похідні (включаючи естери) естрадіолу, естрону, местранолу, естріолу, естріолу сукцинату та кон'югованих естрогенів, включаючи кон'юговані кінські естрогени, такі, як естрон сульфат, 17β-естрадіол сульфат, 17α-естрадіол сульфат. Особливий інтерес представляють естрогени, вибрані із групи, що складається із сульфаматів етинілестрадіолу, естрадіолу, естрадіолу, естрадіолу валерату, естрадіолу бензоату, естрону, местранолу та естрону сульфату. Більш бажано, коли естроген являє собою етинілестрадіол або естрадіол. Найбільш бажаний естроген являє собою етинілестрадіол.

Відповідно до окремого втілення даного винаходу 8β- або 9α-заміщений естра-1,3,5(10)-трієн як ERβ селективний агоніст, зокрема, сполука, вибрана із групи, що включає:

- 9α-Вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,16α-діол,
- 17β-Фтор-9α-вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,16α-діол,
- 18α-Гомо-9α-вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,16α-діол,
- 16α-Фтор-8β-вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,17α-діол,
- 16α-Фтор-8β-вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,17β-діол,
- 16β-Фтор-8β-вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,17β-діол,
- 8β-Вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,17β-діол,

вважається такою, що підпадає під визначення естрогена.

Крім того, як використовується в даній заявці, термін "його похідні" відноситься, зокрема, до таких естерів 8β- або 9α-заміщеного естра-1,3,5(10)-трієну, які будуть очевидними для фахівця в області фармацевтичної хімії, тобто таких, які є істотно нетоксичними та такими, які

можуть сприятливим чином впливати на фармакокінетичні властивості ідентифікованих сполук, такі, як приємний смак, абсорбція, розподіл, метаболізм та виведення. Є типовим, коли естер сполук, що відносяться до даного винаходу, перебуває в 3-положенні або 17-положенні 8β- або 9α-заміщеного естра-1,3,5(10)-трієну, вказаного вище. Характерні приклади фармацевтично прийнятних естерів включають валератні, ацетатні, пропіонатні, енантатні, ундецилатні, бензоатні, ципіоатні, сульфатні та сульфаматні естери.

Як як використовується в даній заявці, термін "терапевтично прийнятна похідна естрадіолу" відноситься до естерів естрадіолу; солей, таких, як солі натрію естрадіолу, та естерів естрадіолу; а також до інших похідних, відомих в області техніки. Типово, естер естрадіолу перебуває в 3-положенні або 17-положенні естрадіолу. Специфічні приклади типових естерів естрадіолу включають естрадіол валерат, естрадіол ацетат, естрадіол пропіонат, естрадіол енантат, естрадіол ундецилат, естрадіол бензоат, естрадіол ципіоат, естрадіол сульфат, естрадіол сульфамат, а також їх солі. Естрадіол валерат є, зокрема, кращим серед естерів естрадіолу.

Термін "естрадіол" призначений для розуміння того, що естрадіол може бути у формі 17-α-естрадіолу або 17-β-естрадіолу. Є бажаним, коли естрадіол перебуває у формі 17-β-естрадіолу. Термін "естрадіол" також охоплює гідратовані форми естрадіолу, зокрема, естрадіол гемігідрат.

Як обговорюється нижче, естроген може утворювати комплекс із циклодекстрином та/або може сполучатися із захисним агентом.

Термін "матрикс водорозчинної плівки", коли використовується в даній заявці, відноситься до тонкої плівки, що включає або складається з водорозчинного полімеру та активних інгредієнтів, а також інших допоміжних компонентів, розчинених або диспергированих у водорозчинному полімері. У кращому втіленні принаймні один активний інгредієнт є повністю розчинним у водорозчинному полімері.

Як використовується в даній заявці, термін "водорозчинний полімер" відноситься до полімеру, який є принаймні частково розчинним у воді, та переважно повністю або істотно розчинним у воді, або абсорбує воду. Полімери, які абсорбують воду, часто називаються "полімерами, що розбухають у воді". Матеріали, які є корисними для даного винаходу, можуть бути водорозчинними або такими, які набухають у воді при кімнатній температурі (приблизно при 20°C) та інших температурах, таких, як температури, що перевищують кімнатну температуру. Крім того, матеріали можуть бути водорозчинними або такими, які розбухають у воді, при тиску, меншому, ніж атмосферний тиск. Є бажаним, коли водорозчинні полімери є розчинними у воді, або такими, які набухають у воді, та мають поглинання води, що становить принаймні 20% від ваги. Полімери, що набухають у воді та мають поглинання принаймні 25% від ваги або більше, також є корисними. Одиничні дозовані форми відповідно до даного винаходу, утворені з таких водорозчинних полімерів, є бажаним чином у достатній мірі водорозчинними для того, щоб бути водорозчинними при контакті з рідинами організму, зокрема, слиною. У кращому втіленні винаходу водорозчинний полімер являє собою мукоадгезивний полімер. Це буде дозволити здійснювати трансмукозальну доставку активного інгредієнта, наприклад, ERβ селективного агоніста, у випадку стероїдного естрогена та забезпечувати ефективне поглинання молекули при запобіганні метаболізму першого проходження. Водорозчинний полімер типово становить від 50 до 99,99% за вагою, наприклад, від 75 до 99,9% за вагою, матрикса водорозчинної плівки.

Водорозчинний матриксний співполімер (що складає основну частину матрикса водорозчинної плівки) відповідно до даного винаходу включає прищеплені співполімери полівінілового спирту-поліетиленгліколю (PVA-PEG співполімери), які є комерційно доступними в різних марках під торговельною назвою Kollicoat® IR. Зазначені PVA-PEG співполімери складають принаймні більше, ніж 50%, або 60%, або 70%, або 80%, або 90% за вагою водорозчинного матрикса плівки відповідно до винаходу.

Є бажаним, коли PVA-PEG співполімери становлять більше, ніж 90% за вагою, найбільш бажано, більше, ніж 95%.

Кращий PVA-PEG співполімер представлений на ринку як Kollicoat® IR компанією БАСФ, Німеччина, що включає 75% одиниць полівінілового спирту та 25% одиниць поліетиленгліколю.

Водорозчинний матриксний співполімер може додатково включати інші водорозчинні матриксні співполімери, такі, як ті, що вибрані із групи, що складається із целюлозного матеріалу, синтетичного полімеру, смоли, білка, крохмалю, глюкану та їх сумішей. Зазначені інші водорозчинні матриксні співполімери типово становлять менше 40%, або 30%, або 20%, або 10% матрикса водорозчинної плівки. Бажано, коли зазначені інші водорозчинні матриксні співполімери становлять менше 30% матрикса водорозчинної плівки.

Приклади целюлозних матеріалів, прийнятні для цілей, описаних у даній заявці, включають карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, етилцелюлозу, гідроксиметилцелюлозу, гідроксietилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксиметилпропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу та їх комбінації. Зокрема, бажані целюлозні матеріали являють собою гідроксипропілметилцелюлозу та гідроксипропілцелюлозу, зокрема, гідроксипропілметилцелюлозу.

Приклади інших синтетичних полімерів, які можуть використовуватися в комбінації з PVA-PEG співполімерами, включають полімери, такі, як поліакрилова кислота та похідні поліакрилової кислоти.

Приклади водорозчинних смол включають аравійську камедь, ксантанову смолу, трагакант, гуміарабік, карагінан, гуарову камедь, камедь бобів ріжкового дерева, пектин, альгінаті та їх комбінації.

Корисні водорозчинні білкові полімери включають желатин, зеїн, глютен, соєвий білок, ізолят соєвого білка, сироватковий білок молока, ізолят сироваткового білка молока, казеїн, левін, колаген та їх комбінації.

Приклади корисних крохмалів включають желатинований, модифікований або немодифікований крохмалі. Джерело таких крохмалів може варіювати та включає пуллан, тапіоку, рис, кукурудзу, картоплю, пшеницю та їх комбінації.

Додаткові водорозчинні полімери, які можуть використовуватися відповідно до даного винаходу, включають декстрин, декстран та їх комбінації, а також хітин, хітозан та їх комбінації, олігомери полідекстрази та фруктози.

Як зазначено вище, одинична дозована форма відповідно до винаходу включає у свій окремій формі втілення низьку дозу стероїдного естрогену, в якому положення 6 та 7 стероїдного скелету обидва являють собою $-CH_2-$ залишок, зокрема, дозу, що становить 5-5000 мкг.

У цікавому втіленні винаходу матрикс плівки включає 10-3000 мкг зазначеного стероїдного естрогену, наприклад, 25-1500 мкг стероїдного естрогену.

Стероїдний естроген, в якому положення 6 та 7 стероїдного скелету обидва являють собою $-CH_2-$ залишок, можуть бути вибрані із групи, що складається з етинілестрадіолу, естрадіолу, естрону, местранолу, естріолу, естріолу сукцинату, естрону сульфату, 17β -естрадіолу сульфату, 17α -естрадіолу сульфату, естрадіолу валерату, включаючи їх терапевтично прийнятні похідні. У найбільш бажаних втіленнях винаходу естроген являє собою етинілестрадіол або естрадіол, зокрема, етинілестрадіол.

Якщо естрадіол являє собою вибраний стероїдний естроген конкретної форми втілення винаходу, то його кількість, що включається в матрикс плівки, становить приблизно 25-400 мкг, зокрема, 30-300 мкг естрадіолу. Одинична дозована форма може містити естрадіол в "ультранизкій" кількості, тобто, у кількості 25-60 мкг естрадіолу, такий як 30-50 мкг естрадіолу, переважно 40-50 мкг естрадіолу, наприклад, приблизно 40 мкг, приблизно 45 мкг або приблизно 50 мкг естрадіолу. Одинична дозована форма може також містити естрадіол у "дуже низькій" кількості, тобто, у кількості >60 -200 мкг естрадіолу, такий як 70-160 мкг естрадіолу, переважно, 80-150 мкг естрадіолу, у такий, як приблизно 80 мкг, 85 мкг, 90 мкг, 100 мкг, 115 мкг; 120 мкг, 150 мкг або приблизно 160 мкг естрадіолу.

Якщо етинілестрадіол вводиться в одиничну дозовану форму відповідно до цього конкретного втілення винаходу, то одинична дозована форма типово містить 10-30 мкг етинілестрадіолу, наприклад, приблизно 15 мкг або приблизно 20 мкг етинілестрадіолу.

Специфічні приклади доз 8β - або 9α -заміщеного естра-1,3,5(10)-трієну, як визначено вище, зокрема, сполуки, вибраної із групи, що включає:

9 α -Вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,16 α -діол,
17 β -Фтор-9 α -вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,16 α -діол,
18 α -Гомо-9 α -вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,16 α -діол,
16 α -Фтор-8 β -вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,17 α -діол,
16 α -Фтор-8 β -вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,17 β -діол,
16 β -Фтор-8 β -вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,17 β -діол,
8 β -Вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,17 β -діол

або їх похідні.

зокрема, для 17 β -Фтор-9 α -вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,16 α -діола або його похідних, які можуть бути включені в матрикс плівки, включають дози приблизно 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 або 3000 мкг ER- β селективного агоніста. Особливі приклади доз ER- β селективного агоніста, які можуть бути

включені в матрикс плівки, являють собою дози, що становлять приблизно 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 62.5, 70, 75, 80, 90, 100, 120, 150, 180, 200, 250, 270, 300, 500, 625, 875 або 1000 мкг ER-β селективного агоніста.

Згадані вище дози переважно відповідають добовій дозі. При цьому є зрозумілим, що згадані вище дози є зазначеними стосовно естрадіолу етинілестрадіолу або ERβ селективного агоніста, як визначено вище, які не є естерифікованими в положенні 3 або 7 стероїдного скелету. Якщо використовується фармацевтичний прийнятний естер зазначених активних інгредієнтів, то зрозуміло, що буде використовуватися доза, яка є терапевтично еквівалентною зазначеній дозі неестерифікованих зазначених активних інгредієнтів. Для фахівця в даній області техніки не є складним визначити фармакологічно/терапевтично еквівалентні дози таких інших форм, коли є відомою ефективна доза зазначеного активного інгредієнта.

Іншими словами, якщо використовується фармацевтично прийнятний естер естрадіолу етинілестрадіолу або ERβ селективного агоніста, як визначено вище, зрозуміло, що буде використовуватися доза, що є еквімолярною зазначеній дозі, естерифікованих активних інгредієнтів, за умови, що абсорбція естерифікованого активного інгредієнта та його похідної є однаковими, дивися нижче. Таким чином, "терапевтично еквівалентна кількість похідної X активного інгредієнта (AI)" може бути підрахована у відповідності з наступною формулою:

$$\text{Доза}_{AI} \times (\text{MB}_{AI \text{ похідна}} / \text{MB}_{AI})$$

де MB позначає молекулярну вагу розглянутого активного інгредієнта. При цьому буде зрозуміло, що всі зазначені вище інтервали та дози естрогена як активного інгредієнта будуть перетворюватися на відповідні інтервали та дози (при використанні зазначеної вище формули), якщо естроген використовується як похідна. Проте при цьому буде зрозумілим, що наведена вище формула може використовуватися тільки в тому випадку, якщо біодоступність та площа під кривою (AUC) є ідентичними для естрогену та розглянутої похідної. Таким чином, якщо абсорбція розглянутої похідної естрогена відрізняється від абсорбції естрогена як такий, те кількість похідної естрогена, що є необхідним для досягнення рівня в плазмі крові даної дози агоніста естрогену, є вирішальним для визначення терапевтично еквівалентної кількості.

Робота Timmer та Geurts забезпечує керівництво, як можуть бути визначені еквівалентні дози у випадку естрогену (дивися "Bioequivalence assessment of three different estradiol formulations in postmenopausal women in an open, randomized, single-dose, 3-way cross-over" в European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 24(1):47-53,1999).

Відповідно до додаткової форми втілення даного винаходу одинична дозована форма включає прогестин як активний інгредієнт. Кількість прогестину, введена в одиничну дозовану форму відповідно до винаходу є, звичайно, також залежною від ефективності вибраного прогестину, але буде в загальному випадку перебувати в інтервалі від 0,1 до 30% (ваг./ваг.), підрахованому на основі одиничної дозованої форми. Типово, кількість прогестину, введена в одиничну дозовану форму відповідно до винаходу, становить 0,1-25% (ваг./ваг.), наприклад, 0,2-20% (ваг./ваг.).

Зокрема, одинична дозована форма може включати дезогестрел у кількості від 0,05 до 0,5 мг, переважно від 0,075 до 0,25 мг, наприклад, 0,1 мг, 0,125 мг або 0,15 мг; етинодіол діацетат у кількості від 0,25 до 2 мг, переважно, 0,75-1,5 мг, наприклад, 1 мг; левоноргестрел у кількості від 0,025 до 0,3 мг, переважно від 0,075 до 0,25 мг, наприклад, 0,1 мг або 0,15 мг; норетиндрон (норетистерон) у кількості від 0,2 до 1,5 мг, переважно 0,3-1,25 мг, наприклад, 0,4 мг, 0,5 мг або 1 мг; норетиндрон (норетистерон) ацетат у кількості від 0,5 до 2 мг, переважно 1-1,5 мг, наприклад, 1 мг або 1,5 мг; норгестрел у кількості від 0,1 до 1 мг, переважно від 0,25 до 0,75 мг, наприклад, 0,3 мг або 0,5 мг; норгестимат у кількості від 0,1 до 0,5 мг, переважно 0,15-0,3 мг, наприклад, 0,18 мг, 0,215 мг або 0,25 мг; ципротерон ацетат у кількості від 1 до 2 мг, переважно 2 мг; дієногест у кількості те 2 до 3 мг, переважно 2 мг; гестоден у кількості від 0,05 до 0,1 мг, переважно від 0,06 до 0,075 мг, наприклад, 0,075 мг; та тіболон у кількості від 2 до 3 мг, наприклад, 2,5 мг.

Якщо одинична дозована форма містить дроспіренон як прогестиновий компонент, то одинична дозована форма типово містить 0,25-4 мг дроспіренону, наприклад, 1-4 мг дроспіренону, наприклад, приблизно 1 мг, приблизно 2 мг або приблизно 3 мг дроспіренону.

Як обговорювалося вище, принаймні один активний інгредієнт може утворювати комплекс із циклодекстрим та/або може бути сполучений із захисним агентом.

В одному втіленні винаходу одинична дозована форма містить активний інгредієнт, переважно дроспіренон, узятий разом з катіонним поліметакрилатним співполімером на основі ди-С₁₋₄-алкіламіно-С₁₋₄-алкіл метакрилатів та С₁₋₆-алкілових естерів нейтральної метакрилової кислоти як захисний агент. У більш бажаному втіленні винаходу катіонний поліметакрилат являє собою співполімер на основі диметиламіноетил метакрилату та С₁₋₆-алкілових естерів

нейтральної метакрилової кислоти, такий, як співполімер на основі диметиламіноетил метакрилату, метилового естеру метакрилової кислоти та бутилового естеру метакрилової кислоти. Особливо бажаний катіонний поліметакрилат являє собою полі(бутилметакрилат, (2-диметиламіноетил) метакрилат, метил метакрилат) 1:2:1. Катіонні поліметакрилати, згадані вище, типово мають середню молекулярну масу в інтервалі від 100,000 до 500,000 таку, як середня молекулярна маса в інтервалі від 100,000 до 300,000 Да, наприклад, середню молекулярну масу в інтервалі від 100,000 до 250,000 Да, переважно середню молекулярну масу в інтервалі від 100,000 до 200,000 Да, таку, як середня молекулярна маса в інтервалі від 125,000 до 175,000 Да, наприклад, середню молекулярну масу приблизно 150,000 Да. Такі поліметакрилати є доступними від Degussa, Німеччина, під торговельним найменуванням Eudragit® E. Зокрема, Eudragit® E 100 є кращим.

В іншому втіленні винаходу одинична дозована форма містить активний інгредієнт, переважно дроспіренон, у поєднанні з воском як захисний агент. Приклади восків включають тваринні воски, такі, як бджолиний віск, китайський віск, шелаковий віск, спермацетовий віск та вовняний віск (ланолін); рослинні воски, такі, як карнаубський віск, віск гвоздикового перцю, канделільський віск, касторовий віск, віск із еспарто, віск урікурі, віск рисових висівок, соєвий віск; мінеральні воски, такі, як церезиновий віск, монтановий віск, озокеритовий віск та торф'яний віск; нафтові воски, такі, як парафіновий віск та мікрокристалічний віск; та синтетичні воски, такі, як поліетиленові воски, воски Фішера-Тропша, естерифіковані та/або сапонізовані воски, заміщені амідні воски та полімеризовані α -олефіни. Особливо бажаний віск являє собою карнаубський віск.

Якщо активний інгредієнт поєднують із захисним агентом, то він переважно забезпечується у формі частинок, що включають активний інгредієнт та захисний агент. Зазначені частинки будуть вивільняти настільки мало активних інгредієнтів, наскільки це можливо у роті, та у той самий час настільки багато активних інгредієнтів, наскільки це буде можливим для розчинення у шлунку та/або кишечнику. Цього можна досягти, наприклад, за допомогою включення активного інгредієнта в захисний агент, наприклад, таким чином, що активний інгредієнт є присутнім у твердій дисперсії захисного агента. Це втілення є, зокрема, кращим тоді, коли захисний агент являє собою катіонний поліметакрилат. Альтернативно, активний інгредієнт може бути покритий за допомогою захисного агента. Це втілення є, зокрема, бажаним тоді, коли захисний агент являє собою віск.

Частинки, що включають активний інгредієнт та захисний агент, мають d_{90} розмір частинок ≤ 200 мкм. В одному цікавому втіленні винаходу частинки мають d_{90} розмір частинок ≤ 175 мкм, такий, як d_{90} розмір частинок ≤ 150 мкм. Як можна побачити із прикладів, які забезпечуються в даній заявці, розмір частинок для частинок, що включають активний інгредієнт та захисний агент, є принаймні певною мірою, залежним від використовуваного захисного агента. Наприклад, якщо захисний агент являє собою катіонний поліметакрилатний співполімер, то частинки, що включають активний інгредієнт та захисний агент, типово мають d_{90} розмір частинок в інтервалі від 50 до 200 мкм, більш типово, в інтервалі від 50 до 150 мкм, наприклад, в інтервалі від 75 до 150 мкм. Специфічні приклади d_{90} розміру частинок включають значення приблизно 50 мкм, приблизно 60 мкм, приблизно 70 мкм, приблизно 80 мкм, приблизно 90 мкм, приблизно 100 мкм, приблизно 110 мкм, приблизно 120 мкм, приблизно 130 мкм, приблизно 140 мкм та приблизно 150 мкм. Аналогічно, d_{50} розмір частинок типово перебуває в інтервалі від 5 до 80 мкм, більш типово, в інтервалі від 10 до 75 мкм, наприклад, в інтервалі від 25 до 60 мкм. Специфічні приклади d_{50} розміру частинок включають значення приблизно 5 мкм, приблизно 10 мкм, приблизно 20 мкм, приблизно 30 мкм, приблизно 40 мкм, приблизно 50 мкм, приблизно 60 мкм, приблизно 70 мкм та приблизно 80 мкм. З іншого боку, якщо захисний агент являє собою віск, то розмір частинок є істотно меншим. Таким чином, відповідно до цього втілення винаходу частинки, що включають активний інгредієнт та захисний агент, типово мають d_{90} розмір частинок в інтервалі від 0,1 до 40 мкм, наприклад, 0,2-30 мкм, наприклад, 0,4-25 мкм, переважно 0,5-20 мкм, наприклад, 0,75-15 мкм, наприклад, 1-10 мкм. Специфічні приклади d_{90} розміру частинок включають значення приблизно 1 мкм, приблизно 2 мкм, приблизно 3 мкм, приблизно 4 мкм, приблизно 5 мкм, приблизно 6 мкм, приблизно 7 мкм, приблизно 8 мкм, приблизно 9 мкм, приблизно 10 мкм, приблизно 15 мкм, приблизно 20 мкм та приблизно 30 мкм. Аналогічно, d_{50} розмір частинок типово перебуває в інтервалі від 0,1 до 10 мкм, більш типово, в інтервалі від 0,5 до 7,5 мкм, наприклад, в інтервалі від 1 до 6 мкм. Специфічні приклади d_{50} розміру частинок включають значення приблизно 0,5 мкм, приблизно 1 мкм, приблизно 2 мкм, приблизно 3 мкм, приблизно 4 мкм, приблизно 5 мкм, приблизно 6 мкм, приблизно 7 мкм, приблизно 8 мкм, приблизно 9 мкм та приблизно 10 мкм.

Як використовується в даній заявці, термін " d_{90} розмір частинок" призначений для розуміння того, що розподіл розміру частинок є таким, що принаймні 90% частинки мають діаметр частинки менший, ніж зазначене значення, підраховане із кривої об'ємного розподілу при використанні припущення, що частинки є сферичними. Подібним чином, термін " d_{50} розмір частинок" призначений для розуміння того, що розподіл розміру частинок є таким, що принаймні 50% частинок мають діаметр частинки, менший, ніж зазначене значення, підраховане із кривої об'ємного розподілу при використанні припущення, що частинки є сферичними.

Таким чином, є важливим відзначити, що кожного разу, коли терміни "розмір частинок", "розподіл розміру частинок", "діаметр частинки", " d_{90} ", " d_{50} ", і т.д. використовуються в даній заявці для розуміння того, що специфічні значення та інтервали, використовувані у зв'язку із цим, завжди мають на увазі визначені із кривої об'ємного розподілу при використанні припущення, що частинки є сферичними. Розподіл розміру частинок може бути визначений за допомогою різних методик, наприклад, за допомогою лазерної дифракції, та буде відомим кваліфікованому фахівцеві в даній області техніки. Частинки можуть бути сферичними, істотно сферичними або несферичними, такими, як частинки неправильної форми або частинки еліпсоїдальної форми. Частинки еліпсоїдальної форми або у формі еліпса є бажаними, завдяки їх здатності підтримувати однорідність у матриці, що утворює плівку, оскільки вони мають тенденцію до осадження у меншому ступені в порівнянні зі сферичними частинками. Розподіл розміру частинок для частинок, що включають активний інгредієнт та захисний агент, при введенні в пластинку може бути визначений шляхом розчинення матрикса, що утворює плівку, відокремлення захищеної частинки та висушування захищеної частинки. Розподіл розміру частинок отриманої частинки може бути визначений так, як описано вище, наприклад, за допомогою лазерної дифракції.

Одинична дозована форма відповідно до винаходу найбільш бажано перебуває у формі тонкої плівки, яка швидко розчиняється завдяки великій площі поверхні плівки, що зволожується швидше, коли піддається впливу вологи ротової порожнини. На відміну від цього, швидкорозчинні таблетки, які звичайно є м'якими, ламкими та/або крихкими, плівка є твердою та міцною, але все-таки залишається гнучкою. Як зазначено вище, плівка є тонкою, та пацієнт може носити її в кишені, гаманці, футлярі або записній книжці.

Плівка може застосовуватися під язик або на язик, до нижнього піднебіння, внутрішньої частини щік або до будь-якої тканини слизової оболонки ротової порожнини самок ссавців. Плівка може бути прямокутною, овальною, круглою або, якщо це є бажаним, специфічної форми, пристосованої під форму язика, піднебіння або внутрішньої поверхні щік. Плівка піддається швидкій гідратації та буде прилипати до сайту застосування. Потім вона піддається швидкій дезінтеграції та розчиненню. Активний інгредієнт може, наприклад, вивільнятися для абсорбції слизовою оболонкою ротової порожнини.

Відносно розмірів одиничної дозованої форми відповідно до винаходу потрібно сказати, що матрикс, який утворює водорозчинну плівку формується у вигляді сухої плівки, що типово має товщину менше, ніж 300 мкм, зокрема, менше, ніж 250 мкм, переважно менше, ніж 200 мкм, наприклад, менше, ніж 150 мкм. Більш бажано, коли товщина становить менше, ніж 125 мкм, наприклад, менше, ніж 100 мкм. Інакше кажучи, товщина типово лежить в інтервалі від 10 до 300 мкм, зокрема, в інтервалі від 15 до 250 мкм, переважно в інтервалі від 20 до 200 мкм, наприклад, в інтервалі від 25 до 150 мкм. Більш бажано, товщина лежить в інтервалі від 25 до 125 мкм, наприклад, в інтервалі від 25 до 100 мкм, наприклад, в інтервалі від 30 до 90 мкм, зокрема, в інтервалі від 40 до 80 мкм. Специфічні та кращі приклади включають товщину приблизно 30 мкм, приблизно 40 мкм, приблизно 50 мкм, приблизно 60 мкм, приблизно 70 мкм, приблизно 80 мкм, приблизно 90 мкм або приблизно 100 мкм. Специфічні та особливо бажані приклади включають товщину приблизно 40 мкм, приблизно 50 мкм, приблизно 60 мкм, приблизно 70 мкм або приблизно 80 мкм.

Довжина поверхні (площа поверхні) плівкового матрикса типово лежить в інтервалі від 2 до 10 cm^2 , наприклад, в інтервалі від 3 до 9 cm^2 , наприклад, в інтервалі від 3 до 8 cm^2 , більш переважно в інтервалі від 3 до 7 cm^2 , зокрема, в інтервалі від 4 до 6 cm^2 . Специфічні та бажані приклади площі поверхні становлять приблизно 2, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5 або 7 cm^2 .

Загальна вага плівкового матрикса буде типово перебувати в інтервалі від 5 до 200 мг, наприклад, в інтервалі від 5 до 150 мг, наприклад, в інтервалі від 10 до 100 мг. Більш бажано, коли загальна вага матриксної плівки лежить в інтервалі від 10 до 75 мг, наприклад, в інтервалі від 10 до 55 мг. Приклади ваги матриксної плівки включають величини ваги приблизно 15 мг, приблизно 20 мг, приблизно 25 мг, приблизно 30 мг, приблизно 40 мг, приблизно 50 мг або приблизно 55 мг.

У цікавому втіленні винаходу одинична дозована форма додатково включає агент, що підсилює абсорбцію. Агенти, що підсилюють абсорбцію, продемонстрували свою ефективність у доставці, наприклад, лікарських засобів з високою молекулярною масою, таких, як пептиди, які звичайно демонструють низькі швидкості букальної абсорбції. Такі агенти, що підсилюють абсорбцію, можуть діяти за допомогою ряду механізмів, таких, як текучість клітинних мембран, екстрагуючи міжклітинні/внутрішньоклітинні ліпіди, змінюючи клітинні білки або змінюючи поверхневий муцин. Найбільш часто використовувані агенти, що підсилюють абсорбцію, включають озон, жирні кислоти, солі жовчної кислоти та поверхнево-активні речовини, такі, як додецил сульфат натрію. Специфічні приклади агентів, що підсилює абсорбцію, включають, але без обмеження, 2,3-лауриловий етер, аprotинін, озон, бензалконій хлорид, цетилпіридиній хлорид, цетилтриметил амоній бромід, циклодекстрин, декстран сульфат, гліколь, лауринову кислоту, лізофосфатидилхолін, ментол, фосфатидилхолін, поліоксіетилен, полісорбат 80, поліоксіетилен, фосфатидилхолін, ЕДТА натрію, глфкохолат натрію, глікодезоксихолат натрію, лаурил сульфат натрію, додецилсульфат натрію, саліцилат натрію, таурохолат натрію та тауродезоксихолат натрію, сульфоксиди. Агент, що підсилює абсорбцію, типово вбудовують у матриксні плівки в кількості, що відповідає 0,1-50% від ваги плівкового матрикса, такий, як 1-20% від ваги плівкового матрикса, наприклад, 1-10% від ваги плівкового матрикса. Агент, що підсилює абсорбцію, типово є включеним у плівковий матрикс, тобто агент, що підсилює абсорбцію, типово розчиняють або диспергують у плівковому матриксі. Переважно, не включають ніякого агента, що підсилює абсорбцію.

На доповнення до водорозчинного матриксного співполімеру та активного інгредієнту (і необов'язково одного або більше агенту(ів), що підсилює(ють) абсорбцію) одинична дозована форма відповідно до винаходу може включати безліч різних допоміжних агентів, таких, як агенти, що маскують смак; органолептичні агенти, такі, як підсолоджувальні агенти та смакові добавки, антиспінювальні агенти та агенти для видалення піни; пластифікатори; поверхнево-активні речовини; емульгатори; загусники; сполучні агенти; охолоджувальні агенти; агенти, що стимулюють виділення слини, такі, як ментол; антимікробні агенти; барвники; і т.д. Такі різні допоміжні компоненти включаються в плівковий матрикс та типово розчиняються або диспергуються в плівковому матриксі.

Прийнятні підсолоджувальні агенти включають як природні, так і штучні підсолоджувачі. Специфічні приклади прийнятних підсолоджувальних агентів включають, наприклад:

а) водорозчинні підсолоджувальні агенти, такі, як спирти цукру, моносахариди, дисахариди, олігосахариди та полісахариди, такі, як мальтит, ксиліт, маніт, сорбіт, ксилозу, рибозу, глюкозу (декстрозу), манозу, галактозу, фруктозу (левулозу), сахарозу (цукор), мальтозу, інвертований цукор (суміш глюкози та фруктози, отриманих із сахарози), частково гідролізований крохмаль, суху кукурудзяну патоку, дигідрохалькони, монелін, стевіозиди та гліциризин;

б) водорозчинні синтетичні підсолоджувальні агенти, такі, як розчинні солі сахарину, тобто, натрієві або кальцієві солі сахарину, солі цикламату, натрієва, амонійна або кальцієва сіль 3,4-дигідро-6-метил-1,2,3-оксатіазин-4-он-2,2-діоксиду, кальцієва сіль 3,4-дигідро-6-метил-1,2,3-оксатіазин-4-он-2,2-діоксиду (ацесульфам-К), форма вільної кислоти сахарину, тощо;

с) підсолоджувальні агенти на основі дипептидів, такі, як підсолоджувачі на основі L-аспарагінової кислоти, такі, як метиловий естер L-аспартил-L-фенілаланіну (аспартам), L-альфа-аспартил-N-(2,2,4,4,5 тетраметил-3-тіетаніл)-D-аланінамід гідрат, метилові естери L-аспартил-L фенілгліцерину та L-аспартил-L-2,5 дигідрофенілгліцину, L-аспартил-2,5-дигідро-L-фенілаланіну, L-аспартил-L-(1-циклогексєн)-аланін, та подібні до них;

д) водорозчинні підсолоджувальні агенти, отримані з існуючих у природі водорозчинних підсолоджувачів, таких, як хлоровані похідні простого цукру (сахарози), відомі, наприклад, під описом продукту за назвою сукралоза®; і

е) підсолоджувальні агенти на основі білків, такі, як таурнатокус Даніеллі (Таурнатин I та II). У загальному випадку ефективна кількість підсолоджувального агента використовується для забезпечення рівня солодкості, бажаного для конкретної композиції, та ця кількість буде варіювати залежно від вибраного підсолоджувального агента. Ця кількість буде в нормі становити від приблизно 0,01% до приблизно 20% за вагою, переважно від приблизно 0,05% до приблизно 10% за вагою плівкового матрикса. Ці кількості можуть використовуватися для досягнення бажаного рівня солодкості, поза залежністю від рівня смаку, що досягається при використанні будь-якої необов'язкової ароматичної олії.

Корисні ароматизатори (або ароматичні агенти) включають природні та синтетичні ароматизатори. Такі ароматизатори можуть бути вибрані із синтетичних ароматичних олій та ароматичних спецій, та/або олій, живиці та екстрактів, отриманих з рослин, листків, квітів, плодів і т.д., та їх комбінацій. Необмежувальні приклади ароматичних олій включають: олію м'яти

кучерявої, коричню олію, олію м'яти перцевої, гвоздикову олію, лаврову олію, чебрецеву олію, американську ялівцеву олію, олію мускатного горіха, олію далматської шавлії та олію з гіркої мигдалю. Також корисними є штучні, природні або синтетичні фруктові ароматизатори, такі, як ваніль, шоколад, кава, какао, цитрусова олія, включаючи лимон, апельсин, виноград, лайм та грейпфрут, і фруктові есенції, включаючи яблучну, грушову, персикову, полуничну, малинову, вишневу, сливову, ананасову, абрикосову тощо. Ці ароматизатори можуть використовуватися індивідуально або в комбінації. Традиційно використовувані ароматизатори включають м'ятні, такі, як перцевої м'яти, штучну ваніль, похідні кориці, і різні фруктові ароматизатори, використовувані індивідуально або в комбінації. Ароматизатори, такі, як альдегіди та естери, включаючи цинамілацетат, цинамілальдегід, цитраль, діетиацеталь, дигідрокарвіл ацетат, еugenil форміат, п-метиланізол, та подібні до них також можуть використовуватися. Додаткові приклади альдегідних ароматизаторів включають, але без обмеження, ацетальдегід (яблуко); бензальдегід (вишня, мигдаль); коричневий альдегід (цинамон); цитраль, тобто, альфа цитраль (лимон, лайм); нераль, тобто, бета-цитраль (лимон, лайм); деканаль (апельсин, лимон); етил ванілін (ваніль, вершки); геліотропін, тобто, піперональ (ваніль, вершки); ванілін (ваніль, вершки); альфа-аміл цинамальдегід (пряні фруктові ароматизатори); бутиральдегід (масло, сир); валеральдегід (масло, сир); цитронелаль (модифікований, багато типів); деканаль (цитрусові плоди); альдегід С-8 (цитрусові плоди); альдегід С-9 (цитрусові плоди); альдегід С-12 (цитрусові плоди); 2-етил бутиральдегід (ягідні плоди); гексаналь, тобто транс-2 (ягідні плоди); толіл альдегід (вишня, мигдаль); вератральдегід (ваніль); 12,6-диметил-5-гептаналь, тобто, мелональ (диня); 2-диметилоктаналь (зелені фрукти); та 2-додеканаль (цитрусові, мандарин); вишня; виноград; ефірні масла, подібні до ментолу; їх суміші; тощо. Кількість використовуваного ароматизатора в нормі являє собою питання переваги, предмет таких факторів, як бажаний тип ароматизатора, індивідуальний ароматизатор та сила ароматизатора. Кількість можна піддавати варіації для одержання бажаного результату в заключному продукті. Такі варіації знаходяться в межах здатності кваліфікованого фахівця в даній області техніки при відсутності необхідності зайвих експериментів. У загальному випадку використовуються кількості від приблизно 0,01% до приблизно 10% від ваги плівкового матрикса.

Як обговорювалося вище, одинична дозована форма може також включати протиспінювальний агент та/або агент для видалення піни, такий, як симетикон, що являє собою комбінацію поліметилсилоксану та діоксиду кремнію. Симетикон діє або як протиспінювальний агент, або як агент для видалення піни, що знижує кількість або усуває повітря з композиції. Протиспінювальні агенти надають допомогу в запобіганні попадання повітря у композицію, у той час, як агенти для видалення піни будуть надавати допомогу у видаленні повітря з композиції. Бажаним є, коли не включають ніякого протиспінювального агенту або агенту для видалення піни.

Одинична дозована форма може бути отримана та прикріплена до іншого шару, тобто підкладки або захисного шару (зовнішнього шару), який віддається перед застосуванням, тобто, перед введенням у ротову порожнину. Бажано, коли підкладка або захисний матеріал не є водорозчинним та може переважно складатися з поліетилентерефталату або інших прийнятних матеріалів, добре відомих кваліфікованому фахівцеві в даній області техніки.

Якщо використовується адгезив, то він повинен переважно бути адгезивом харчового стандарту, що не поглинається та не змінює властивостей активного(их) інгредієнта(ів).

У окремій формі втілення винаходу стероїдний естроген, як визначено вище, зокрема, ER β селективний агоніст або його похідна являє собою тільки одну або єдину терапевтично активну лікарську речовину, що є присутньою в одиничній дозованій формі.

В іншому втіленні винаходу одинична дозована форма винаходу включає більше, ніж одну лікарську речовину, зокрема, принаймні естроген і принаймні прогестин. Зокрема, бажані прогестини являють собою похідні 16,17-карболактону (наприклад, дроспіренон), та левонгестрел, діснест, гестоден та ципротерон ацетат. Інші специфічні приклади прогестинів, які можуть бути включені в пластинку відповідно до винаходу, були вичерпним чином згадані вище.

Принаймні одна активна лікарська речовина є включеною у плівковий матрикс.

Незважаючи на те, що дане розкриття в основному стосується пластинок, що містять ER β селективний агоніст або його похідні, передбачається, що винахід може також використовуватися з іншими сполуками, які демонструють естрогенну активність, такими, як естрадіол, етинілестрадіол, естрон, естрадіол, естрадіол валерат, 17 β -естрадіол сульфат, 17 α -естрадіол сульфат, местранол, естріол, естріол сукцинат, включаючи терапевтично прийнятні похідні або сполуки, які демонструють прогестинову активність, такі, як левонгестрел, норгестрел, норетиндрон (норетистерон), діснест, норетиндрон (норетистерон) ацетат,

етинодіол діацетат, норетинодрел, алілестренол, лінестренол, норгестрієнон, етистерон, промегестон, дезогестрел, 3-кето-дезогестрел, норгестимат, гестоден, включаючи терапевтично прийнятні похідні. У загальному випадку даний винахід може використовуватися з активним інгредієнтом, що являє собою стероїд, в якому положення 6 та 7 стероїдного скелету обидва

5 являють собою $-\text{CH}_2-$ залишок.

Відповідно до цього в одному аспекті даний винахід відноситься до одиначної дозованої форми, що включає матрикс тонкої водорозчинної плівки, де зазначений плівковий матрикс

включає а) прищеплений співполімер полівінілового спирта-поліетиленгліколю (PVA-PEG

10 прищеплений співполімер) як водорозчинний матриксний співполімер;

б) 8β - або 9α -заміщений естра-1,3,5(10)-трієн як селективний агоніст рецептора естрогена бета ($\text{ER}\beta$), зокрема, $\text{ER}\beta$ селективний агоніст, вибраний зі сполук:

9α -Вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,16 α -діолу,

17β -Фтор- 9α -вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,16 α -діолу,

15 18α -Гомо- 9α -вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,16 α -діолу,

16α -Фтор- 8β -вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,17 α -діолу,

16α -Фтор- 8β -вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,17 β -діолу,

16β -Фтор- 8β -вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,17 β -діолу,

8β -Вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,17 β -діолу

20 або їх похідних; та

зазначений плівковий матрикс має товщину менше, ніж 300 мкм.

Терапевтичне застосування та введення

Є зрозумілим, що одиначна дозована форма винаходу вводиться інтраорально, тобто, одиначна дозована форма вводиться в ротову порожнину та активна лікарська речовина

25 послідовно абсорбується через одну або більше слизових оболонок ротової порожнини. Таким чином, активна лікарська речовина є прийнятною для лінгвального введення, сублінгвального введення, букального введення та піднебінного введення.

Відповідно до цього в іншому аспекті даний винахід відноситься до одиначної дозованої форми згідно з винаходом для застосування як лікарського засобу.

30 Ще в одному аспекті даний винахід відноситься до одиначної дозованої форми, що використовується в гормонозамісній терапії (HRT) і, зокрема, для лікування, полегшення або запобігання фізичного стану в самок ссавців, викликаних недостатніми ендогенними рівнями естрогену. Приклади таких фізичних станів включають, але без обмеження, остеопороз, головний біль, нудоту, депресію, вазомоторні симптоми, симптоми атрофії сечостатевого

35 тракту, зниження мінеральної щільності кісток та підвищений ризик або виникнення переломів кісток.

Системи доставки лікарського засобу у формі тонких водорозчинних плівок (пластинок) відповідно до даного винаходу можуть сприятливим чином використовуватися для контрацепції.

Одиначні дозовані форми відповідно до даного винаходу володіють значно більш високою

40 біодоступністю у порівнянні з таблетками, що вводяться перорально, зокрема, стосовно стероїдних естрогенів.

Таким чином, біодоступність, що становить більше 30%, буде типово досягатися для такого естрогену. Зокрема, буде типово досягатися біодоступність в інтервалі від 30-100%, така, як 40-

45 90%. У цікавому втіленні винаходу буде типово досягатися біодоступність, що становить більше 50%, зокрема, більше 60%.

Це, у свою чергу, послідовно приводить до того, що терапевтично ефективні рівні активного інгредієнта в сироватці крові можуть бути досягнуті, незважаючи на введення значно більш

50 низької дози зазначеного активного інгредієнта, у порівнянні з пероральним введенням. Це одержують, наприклад, для випадку, коли $\text{ER}\beta$ селективний агоніст як стероїдний естроген

відповідно до винаходу являє собою активний інгредієнт. Є очевидним, що біодоступність, яка при цьому досягається, а також рівень активного інгредієнта в сироватці крові, будуть залежати від існуючої моделі одиначної дозованої форми, а також від навантаження лікарського засобу використовуваним активним інгредієнтом.

Виробництво

55 Система доставки лікарського засобу, адекватно визначена як одиначна дозована форма відповідно до даного винаходу, може бути отримана за допомогою стандартних способів, добре відомих технологів в області фармацевтичної промисловості.

Типово, розчин лікарського засобу одержують шляхом розчинення активного інгредієнта або його похідної у прийнятному розчиннику. Розчинник переважно є відносно летким розчинником,

60 таким, як спирт, зокрема, етанол. Розчин матриксного полімеру, що включає PVA-PEG

співполімер, потім одержують шляхом додання водорозчинного матричного співполімера до прийнятного розчинника, такого, як вода або спирт, або суміш спирту та води. Бажано, коли розчинник являє собою суміш етанол/вода. Як буде зрозуміло, час та умови, необхідні для розчинення водорозчинного матричного співполімера, будуть залежати від використовуваного полімеру та розчинника. Таким чином, у деяких випадках водорозчинний матричний співполімер може легко розчинитися при кімнатній температурі та при використанні тільки слабого перемішування, у той час як в інших випадках буде необхідним застосовувати тепло та інтенсивне перемішування до системи. У типовому втіленні суміші перемішують протягом 1-4 годин, переважно протягом приблизно 2 годин або до одержання розчину. Розчин типово перемішують при температурі 60-80°C, такий, як, наприклад, приблизно 70°C. Після охолодження до кімнатної температури розчин лікарського засобу виливають у розчин матричного полімеру та ретельно перемішують. Отриманий розчин (розчин для покриття) може використовуватися для негайного покриття або для його здійснення протягом декількох днів. Різні кількості розчинника, матричного полімеру, і т.д. доводять до досягнення вмісту твердої речовини в розчині покриття, що становить приблизно 5-50% за вагою, переважно 10-40% за вагою, зокрема, 20-35% за вагою.

В альтернативному втіленні плівкоутворювальний розчин може бути отриманий шляхом безпосереднього додання активного інгредієнта або його похідної до прийнятного розчинника, переважно, спирту, зокрема, етанолу, після чого здійснюють додання води та послідовне додання матричного полімеру. Потім суміш обробляють так, як описано вище, для одержання розчину. Отриманий розчин (розчин для покриття) може використовуватися для негайного покриття або для його здійснення протягом декількох днів. Різні кількості розчинника, матричного полімеру, і т.д. доводяться до досягнення вмісту твердої речовини в розчині покриття, що становить приблизно 5-50% за вагою, переважно 10-40% за вагою, зокрема, 20-35% за вагою.

В альтернативному втіленні плівкоутворювальний розчин може бути отриманий шляхом безпосереднього додання активного інгредієнта або його похідної до прийнятного розчину полімеру та розчинення в ньому лікарського засобу. У цьому випадку розчин полімеру готують заздалегідь шляхом розчинення полімеру в суміші розчинник/вода відповідно до описаного вище процесу. Після розчинення активного інгредієнта в розчині полімеру отриманий розчин (розчин для покриття) може використовуватися для негайного покриття або для його здійснення протягом декількох днів. Різні кількості розчинника, матричного полімеру, і т.д. доводяться до досягнення вмісту твердої речовини в розчині покриття, що становить приблизно 5-50% за вагою, переважно 10-40% за вагою, зокрема, 20-35% за вагою.

Інші наповнювачі, допоміжні компоненти та/або активні лікарські речовини можуть бути додаватися під час кожного зі згаданих вище етапів.

Якщо це є необхідним, то плівкоутворювальний розчин піддають дегазації перед його нанесенням на прийнятну основу або антиадгезивний матеріал (покривну плівку). Приклади прийнятих покривних плівок включають, але без обмеження, поліетилентерефталатні (PET) покривні плівки, такі, як Perlasic® LF75 (є доступним від Perlen Converting), Loparex® LF2000 (є доступним від Loparex BV) та Scotchpack® 9742 (є доступним від 3M Drug Delivery Systems). В одному втіленні винаходу плівкоутворювальний розчин наносять за допомогою розподільного бункера на прийнятну покривну плівку та висушують протягом 12-24 годин при кімнатній температурі. Потім одержують тонку прозору плівку товщиною 30-100 мкм, переважно, товщиною 40-80 мкм, яку послідовно розрізають на шматки бажаного розміру та форми. Альтернативно, плівкоутворювальний розчин наносять у вигляді тонкої плівки на прийнятну покривну плівку та послідовно висушують при використанні автоматизованого устаткування для покриття та висушування (наприклад, за допомогою Coatema Coating Machinery GmbH, Dormagen, Німеччина) при використанні температури висушування 40-120°C. Потім одержують тонку прозору плівку, яку послідовно розрізають на шматки бажаного розміру та форми.

Згідно з описаними вище процедурами виробництва одержували як системи доставки лікарського засобу, що включають PVA-PEG співполімер відповідно до винаходу, так і системи доставки лікарського засобу без зазначеного полімеру, як описується в прикладах, наведених нижче.

А. Пластинки відповідно до винаходу та їх одержання

Наведені нижче приклади (1-4) одиничних дозованих форм, що включають матрикс тонкої водорозчинної плівки (пластинка), а також способів їх одержання, призначені як приклади ілюстрації, але не обмеження, одиничних дозованих форм та способу їх одержання відповідно до винаходу. Для наступних прикладів пластинок, що включають ERβ селективний агоніст як активний інгредієнт, використовували сполуку 17(-фтор-9α-вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,16α-діол.

Пластинки, описані нижче, можуть вважатися необмежувальними прикладами одиничних дозованих форм відповідно до винаходу, що включають активний інгредієнт, який представляє собою стероїд, в якому положення 6 та 7 стероїдного скелету обидва представляють собою CH_2 -групу.

5 У даній заявці будь-яка кількість, що приводиться у відсотках (%), буде передбачати відсоток за вагою (% ваг./ваг.), якщо інше спеціально не зазначено.

Приклад 1: Виробництво пластинок

Одержання плівкоутворювального розчину

Варіант А

10 Розчин лікарського засобу, що містить 0,725 г ER β селективного агоніста готували шляхом розчинення лікарського засобу в 236,7 г етанолу (96%) при перемішуванні. Полімерний розчин одержували шляхом розпилення (розбризкування) 289,275 г PVA-PEG-співполімера (MascoGol прищеплений співполімер полі(вінілового спирту)) на 710 г суміші вода/етанол у співвідношенні 2:1 або 289,275 г гідроксипропілцелюлози (HPC) або гідроксипропілметилцелюлози (HPMC) на 710 м суміші вода/етанол у співвідношенні 1:2. Полімер розчиняли після перемішування 15 протягом 1-2 годин при 70°C. Після охолодження до кімнатної температури розчин лікарського засобу виливали в розчин полімеру та ретельно перемішували. Отриманий розчин (плівкоутворювальний розчин) може використовуватися для негайного покриття або для його здійснення протягом декількох днів.

20 Варіант В

Плівкоутворювальний розчин готували шляхом розчинення 0,725 г ER β селективного агоніста в етанолі (96%) при перемішуванні. Після перемішування з водою додавали 289,275 г відповідного полімеру. 236,7 г етанолу та 473,3 г води використовували у випадку PVA-PEG-співполімера (MascoGol прищеплений співполімер полі(вінілового спирту)) як матриксний 25 полімер. 473,3 г етанолу та 236,7 г води використовували у випадку гідроксипропілцелюлози (HPC) або гідроксипропілметилцелюлози (HPMC) як матриксного полімеру. Додавали полімер та розчиняли після перемішування протягом 2 годин при 70°C. Отриманий розчин (плівкоутворювальний розчин) може використовуватися для негайного покриття або для його здійснення протягом декількох днів.

30 Одержання пластинок

Варіант 1

Плівкоутворювальний розчин піддавали дегазації та розпорошували (розбризкували) за допомогою розподільного бункера на поліетилентерафталатну (PET) покривну плівку (наприклад, Scotchpak[®] 9742 або Perlasic[®] LF75) та висушували протягом 24 годин при кімнатній 35 температурі. Одержували тонку плівку, що має товщину приблизно 40-70 мкм. Пластинки одержували шляхом штампування зразків розміром 2-7 см².

Варіант 2

Плівкоутворювальний розчин піддавали дегазації та наносили у вигляді покриття з тонкої плівки на поліетилентерафталатну (PET) покривну плівку (наприклад, Scotchpak[®] 9742 або 40 Perlasic[®] LF75) та висушували в розгорнутому вигляді при використанні автоматизованого устаткування для покриття та висушування (наприклад, за допомогою Coatema Coating Machinery Gmb, Dormagen, Німеччина). Використовували температуру висушування 40-120°C. Одержували тонку плівку, що має товщину приблизно 40-70 мкм. Пластинки одержували шляхом штампування зразків розміром 2-7 см².

45 При використанні згаданих вище способів виробництва одержували пластинки, що містять наступну склад (Приклади 1a-f, 2a-b, 3a-b та 4):

Система доставки лікарського засобу (пластинка), що включає PVA-PEG-співполімер відповідно до винаходу:

Приклад 1a

50

Пластика ER β селективного агоніста, 25 мкг (з матриком з PVA-PEG-співполімера), 2 см², концентрація активного інгредієнта 0,25%

Назва інгредієнта	Кількість	Функція
Активні інгредієнти		
ER β селективний агоніст	0,025 мг	Активний інгредієнт
Інші інгредієнти		
PVA-PEG-співполімер (Macrogol прищеплений співполімер полі(вінілового спирту))	9,975 мг	Матриксний полімер
Очищена вода*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Етанол 96%*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Загальна маса:	10,000 мг	

*випаровується в процесі виробництва

Приклад 1b

Пластика ER β селективного агоніста, 150 мкг (з матриком з PVA-PEG-співполімера), 3 см², концентрація активного інгредієнта 1%

Назва інгредієнта	Кількість	Функція
Активні інгредієнти		
ER β селективний агоніст	0,150 мг	Активний інгредієнт
Інші інгредієнти		
PVA-PEG-співполімер (Macrogol прищеплений співполімер полі(вінілового спирту))	14,850 мг	Матриксний полімер
Очищена вода*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Етанол 96%*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Загальна маса:	15,000 мг	

*випаровується в процесі виробництва

5

Приклад 1c

Пластика ER β селективного агоніста, 62,5 мкг (з матриком з PVA-PEG-співполімера), 5 см², концентрація активного інгредієнта 0,25%

Назва інгредієнта	Кількість	Функція
Активні інгредієнти		
ER β селективний агоніст	0,0625 мг	Активний інгредієнт
Інші інгредієнти		
PVA-PEG-співполімер (Macrogol прищеплений співполімер полі(вінілового спирту))	24,9375 мг	Матриксний полімер
Очищена вода*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Етанол 96%*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Загальна маса:	25,000 мг	

*випаровується в процесі виробництва

Приклад 1d

10

Пластинка ER β селективного агоніста, 250 мкг (з матриксом з PVA-PEG-співполімера), 5 см², концентрація активного інгредієнта 1%

Назва інгредієнта	Кількість	Функція
Активні інгредієнти		
ER β селективний агоніст	0,250 мг	Активний інгредієнт
Інші інгредієнти		
PVA-PEG-співполімер (Macrogol прищеплений співполімер полі(вінілового спирту))	24,750 мг	Матриксний полімер
Очищена вода*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Етанол 96%*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Загальна маса:	25,000 мг	

*випаровується в процесі виробництва

Приклад 1e

Пластинка ER β селективного агоніста, 625 мкг (з матриксом з PVA-PEG-співполімера), 5 см², концентрація активного інгредієнта 2,5%

Назва інгредієнта	Кількість	Функція
Активні інгредієнти		
ER β селективний агоніст	0,625 мг	Активний інгредієнт
Інші інгредієнти		
PVA-PEG-співполімер (Macrogol прищеплений співполімер полі(вінілового спирту))	24,375 мг	Матриксний полімер
Очищена вода*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Етанол 96%*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Загальна маса:	25,000 мг	

*випаровується в процесі виробництва

5

Приклад 1f

Пластинка ER β селективного агоніста, 875 мкг (з матриксом з PVA-PEG-співполімера), 7 см², концентрація активного інгредієнта 2,5%

Назва інгредієнта	Кількість	Функція
Активні інгредієнти		
ER β селективний агоніст	0,875 мг	Активний інгредієнт
Інші інгредієнти		
PVA-PEG-співполімер (Macrogol прищеплений співполімер полі(вінілового спирту))	34,125 мг	Матриксний полімер
Очищена вода*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Етанол 96%*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Загальна маса:	35,000 мг	

*випаровується в процесі виробництва

10 Як буде зрозуміло, аналогічні пластинки, які містять інші кількості ER- β селективного агоніста, можуть бути легко виготовлені при використанні процедур, описаних у даній заявці.
Приклад 2a

Естрадіол, 150 мкг (з матриксом з PVA-PEG-співполімера),
5 см², концентрація активного інгредієнта 0,6%

Назва інгредієнта	Кількість	Функція
Активні інгредієнти		
Естрадіол гемігідрат (~ 0,150 мг естрадіолу)	0,155 мг	Активний інгредієнт
Інші інгредієнти		
(Маскогол прищеплений співполімер полі(вінілового спирту))	24,845 мг	Матриксний полімер
Очищена вода*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Етанол 96%*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Загальна маса:	25,000 мг	

*випаровується в процесі виробництва

Приклад 2b

Естрадіол, 80 мкг (з матриксом з PVA-PEG-співполімера),
5 см², концентрація активного інгредієнта 0,3%

Назва інгредієнта	Кількість	Функція
Активні інгредієнти		
Естрадіол гемігідрат (~ 0,080 мг естрадіолу)	0,083 мг	Активний інгредієнт
Інші інгредієнти		
(Маскогол прищеплений співполімер полі(вінілового спирту))	23,917 мг	Матриксний полімер
Очищена вода*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Етанол 96%*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Загальна маса:	24,000 мг	

*випаровується в процесі виробництва

5

Приклад 3a

Етиніл естрадіол, 15 мкг (з матриксом з PVA-PEG-співполімера),
5 см², концентрація активного інгредієнта 0,06%

Назва інгредієнта	Кількість	Функція
Активні інгредієнти		
Етиніл естрадіол	0,015 мг	Активний інгредієнт
Інші інгредієнти		
(Маскогол прищеплений співполімер полі(вінілового спирту))	24,985 мг	Матриксний полімер
Очищена вода*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Етанол 96%*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Загальна маса:	25,000 мг	

*випаровується в процесі виробництва

Приклад 3b

10

Етиніл естрадіол, 20 мкг (з матриксом з PVA-PEG-співполімера),
5 см², концентрація активного інгредієнта 0,08%

Назва інгредієнта	Кількість	Функція
Активні інгредієнти		
Етиніл естрадіол	0,020 мг	Активний інгредієнт
Інші інгредієнти		
(Масгогол прищеплений співполімер полі(вінілового спирту))	24,980 мг	Матриксний полімер
Очищена вода*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Етанол 96%*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Загальна маса:	25,000 мг	

*випаровується в процесі виробництва

Приклад 4

Левонгестрел, 125 мкг (з матриксом з PVA-PEG-співполімера),
5 см², концентрація активного інгредієнта 0,5%

Назва інгредієнта	Кількість	Функція
Активні інгредієнти		
Левонгестрел	0,125 мг	Активний інгредієнт
Інші інгредієнти		
(Масгогол прищеплений співполімер полі(вінілового спирту))	24,875 мг	Матриксний полімер
Очищена вода*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Етанол 96%*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Загальна маса:	25,000 мг	

*випаровується в процесі виробництва

5

Як буде зрозуміло, аналогічні пластинки, які містять інші кількості активного інгредієнта, що представляє собою стероїд, в якому положення 6 та 7 стероїдного скелету обидва являють собою $-CH_2-$, можуть бути легко виготовлені при використанні процедур, описаних у даній заявці.

10 PVA-PEG співполімер, використовуваний у зазначених вище композиціях, наведених як ілюстративний приклад, являє собою Kollicoat[®] IR, що включає 75% одиниць полівінілового спирту та 25% одиниць поліетиленгліколю.

В. Одержання пластинок, що включають принаймні активний інгредієнт, що утворює комплекс із циклодекстрином, та/або є сполученим із захисним агентом відповідно до винаходу

15 Нижче представлені додаткові приклади (5-7) одиничних дозованих форм, що включають матрикс тонкої водорозчинної плівки (пластинка), де принаймні активний інгредієнт утворює комплекс із циклодекстрином, та/або є сполученим із захисним агентом, а також спосіб їх одержання. Зазначені приклади є ілюстративними прикладами, які не обмежують одиничні дозовані форми відповідно до винаходу.

20 Приклад 5_ Одержання частинок, що включають дроспіренон як активний інгредієнт та захисний агент

Приклад 5а: Дроспіренон/карнаубський віск

25 80 г карнаубського воску (фармацевтичної марки) розчиняли в 1 кг н-гептану при 60°C в 2 літровій аналітичній склянці з подвійними стінками при перемішуванні 400 об./хв. до одержання прозорого розчину.

80 г тонкодисперсного дроспіренону повільно додавали до розчину для запобігання утворення грудок, у той час, як швидкість перемішування доводили до значення 600 об./хв. Суміш охолоджували до 20°C при швидкості охолодження 20°C/год. для одержання лікарського засобу, що містить мікрочастинки, вкриті карнаубським воском.

Мікрочастинки, що містять дроспіренон, фільтрували при використанні фільтрувальної мембрани з ацетату целюлози та скляної фільтрувальної установки. Мікрочастинки послідовно промивали за допомогою 300 мл етанолу (96%) для видалення залишків н-гептану та неінкапсульованого дроспіренону. Відфільтровані мікрочастинки переносили в скляний резервуар та висушували протягом 2 годин при 30°C. Отримані захищені частинки, в яких дроспіренон є покритим захисним агентом, мали d_{50} розмір частинок 2,2 мкм та d_{90} розмір частинок 4,8 мкм.

Приклад 5b: Дроспіренон/Eudragit® E 100 отриманий шляхом подрібнювання

20 г дроспіренону та 80 г Eudragit® E 100 розчиняли в 200 мл суміші етанолу та ацетону 7+23 (ваг. + ваг.) в 300 мл скляній склянці при перемішуванні зі швидкістю 200 об./хв. при кімнатній температурі протягом 1 години. Одержували прозорий розчин.

Потім розчин переносили в силіконізовану форму. Висушували розчин при кімнатних умовах під кришкою протягом 3 днів для видалення ацетону. Використовували сенсуальний аналіз для визначення відсутності ацетону. Отримана в такий спосіб щільна плівка мала товщину кілька міліметрів, її вручну розривали на частині розміром приблизно 10 см². Ці частини послідовно подрібнювали при використанні роторного подрібнювача (Retsch ультрацентрифужний млин ZM200) при охолодженні за допомогою сухого льоду. Отримані захищені частинки, у яких є присутнім дроспіренон у твердій дисперсії у захисному агенті, мали d_{50} розмір частинок 20-50 мкм та d_{90} розмір частинок 80-100 мкм. Захищені частинки зберігали в умовах захисту від тепла (наприклад, у морозильній камері) до наступного використання.

Приклад 5с: Дроспіренон/Eudragit® E 100 отриманий за допомогою розпилювального висушування

20 г дроспіренону та 80 г Eudragit® E 100 розчиняли в 200 мл етанолу 96% у скляній аналітичній склянці на 300 мл при перемішуванні при 200 об./хв. при кімнатній температурі протягом 1 години. Одержували прозорий розчин.

Розчин піддавали розпилювальному висушуванню при приблизно 35°C. Отримані захищені частинки, в яких є присутнім дроспіренон у твердій дисперсії в захисному агенті, мали d_{50} розмір частинок 5-50 мкм та d_{90} розмір частинок <100 мкм. Захищені частинки зберігали в умовах захисту від тепла (наприклад, у морозильній камері) до наступного використання.

Приклад 6: Одержання плівкоутворювального розчину, що включає естроген, в якому положення 6 та 7 стероїдного скелету обидва являють собою $-CH_2-$ групу, та частинки, що містять дроспіренон та захисний агент

Приклад 6a: Частинки Kollicoat® IR матрикс/етинілестрадіол/дроспіренон

43,985 г Kollicoat® IR розчиняли в 78 мл очищеної води в скляній аналітичній склянці при 60-80°C при перемішуванні при 100 об./хв. протягом 2 годин. Одержували прозорий розчин (розчин полімеру). Після охолодження замінювали воду, що випарувалася.

15 мг етинілестрадіолу розчиняли в 2 мл етанолу (96%) при перемішуванні в умовах кімнатної температури (етанольний розчин).

6 г частинок, приготовлених у Прикладі 5a, диспергували в суміші 8 мл етанолу та 12 мл води та потім додавали до розчину полімеру при перемішуванні. Швидкість перемішування та час підбирали так, щоб одержати гомогенну дисперсію (плівкоутворювальний розчин). Згодом додавали етанольний розчин (плівкоутворювальний розчин).

Приклад 6b: Частинки Kollicoat® IR матрикс/естрадіол/дроспіренон

43,907 г Kollicoat® IR розчиняли в 78 мл очищеної води в скляній аналітичній склянці при 60-80°C при перемішуванні при 100 об./хв. протягом 2 годин. Одержували прозорий розчин (розчин полімеру). Після охолодження замінювали воду, що випарувалася.

93 мг естрадіолу гемігідрату розчиняли в 2 мл етанолу (96%) при перемішуванні в умовах кімнатної температури (етанольний розчин).

6 г частинок, приготовлених у Прикладі 5a, диспергували у суміші 8 мл етанолу та 12 мл води та потім додавали до розчину полімеру при перемішуванні. Швидкість перемішування та час підбирали так, щоб одержати гомогенну дисперсію (плівкоутворювальний розчин). Згодом додавали етанольний розчин (плівкоутворювальний розчин).

Приклад 7: Одержання пластинок

Одержання пластинок із плівкоутворювальних розчинів відповідно до Прикладу 6 здійснювали згідно з Прикладом 1, Варіант 2 (дивися вище):

Система доставки лікарського засобу (пластинка), що включає PVA-PEG-співполімер і принаймні активний інгредієнт, що утворює комплекс із циклодекстрином, та/або є сполученим із захисним агентом:

Наведені нижче Приклади (7j, 7k, 7l, 7o та 7p) одержували шляхом приготування частинок відповідно до Прикладу 5, після чого здійснювали одержання плівкоутворювальних розчинів

відповідно до Прикладу 6 та одержання пластинок відповідно до Прикладу 1, Варіант 2, як описано вище.

Приклад 7j:

Етинілестрадіол, 15 мкг, та дроспіренон, 3 мг (у вигляді захищених частинок) (з матриксом з PVA-PEG-співполімера), 7 см²

Інгредієнт	Кількість	Функція
Етинілестрадіол (незахищений)	0,015 мг	Активний інгредієнт
Дроспіренон	3,0 мг	Активний інгредієнт
Eudragit® E 100	12,0 мг	Захисний агент для дроспіренону
Kollocoat® IR	34,985 мг	Матриксний полімер
Усього	50 мг	

5

Приклад 7k:

Етинілестрадіол, 15 мкг, та дроспіренон, 3 мг (у вигляді захищених частинок) (з матриксом з PVA-PEG-співполімера), 7 см²

Інгредієнт	Кількість	Функція
Етинілестрадіол (незахищений)	0,015 мг	Активний інгредієнт
Дроспіренон	3,0 мг	Активний інгредієнт
Карнаубський віск	3,0 мг	Захисний агент для дроспіренону
Kollocoat® IR	43,985 мг	Матриксний полімер
Усього	50 мг	

Приклад 7l

10

Етинілестрадіол, 15 мкг, (утворює комплекс з бета-циклодекстином) та дроспіренон, 3 мг (у вигляді захищених частинок) (з матриксом з PVA-PEG-співполімера), 7 см²

Інгредієнт	Кількість	Функція
Етинілестрадіол бетадекс*	0,130 мг	Активний інгредієнт
Дроспіренон	3,0 мг	Активний інгредієнт
Карнаубський віск	3,0 мг	Захисний агент для дроспіренону
Kollocoat® IR	43,87 мг	Матриксний полімер
Усього	50 мг	

*бета-циклодекстрин клатрат; відповідає 0,015 мг етинілестрадіолу; таким чином, є зрозумілим, що етинілестрадіол не сполучається із захисним агентом

Приклад 7o

Естрадіол, 150 мкг, та дроспіренон, 3 мг, у вигляді захищених частинок) (з матриксом з PVA-PEG-співполімера), 7 см²

Інгредієнт	Кількість	Функція
Естрадіол гемігідрат (незахищений)	0,155 мг	Активний інгредієнт
Дроспіренон	3,0 мг	Активний інгредієнт
Eudragit® E 100	12,0 мг	Захисний агент для дроспіренону
Kollocoat® IR	34,845 мг	Матриксний полімер
Усього	50 мг	

* Відповідає 0,150 мг естрадіолу

Приклад 7р

Естрадіол, 120 мкг, та дроспіренон, 3 мг, у вигляді захищених частинок (з матриксом з PVA-PEG-співполімера), 7 см²

Інгредієнт	Кількість	Функція
Естрадіол гемігідрат (незахищений)	0,124 мг	Активний інгредієнт
Дроспіренон	3,0 мг	Активний інгредієнт
Карнаубський віск	3,0 мг	Захисний агент для дроспіренону
Kollicoat® IR	43,876 мг	Матриксний полімер
Усього	50 мг	

* Відповідає 0,120 мг естрадіолу

5

С. Система доставки лікарського засобу (пластинка) без PVA-PEG-співполімера для порівняльних аналізів:

Наступні приклади (8a-f) пластинок без PVA-PEG-співполімера одержували при використанні плівкоутворювального розчину відповідно до Прикладу 1, Варіант А або В та одержанні зазначеної пластинки відповідно до Прикладу 1, Варіант 1 або 2, як описано вище.

10

Приклад 8a

Пластинка ERβ селективного агоніста, 87,5 мкг (з матриксом з гідроксипропілцелюлози), 7 см², концентрація активного інгредієнта 0,25%

Назва інгредієнта	Кількість	Функція
Активні інгредієнти		
ERβ селективний агоніст	0,0875 мг	Активний інгредієнт
Інші інгредієнти		
Гідроксипропілцелюлоза	34,9125 мг	Матриксний полімер
Очищена вода*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Етанол 96%*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Загальна маса:	35,000 мг	

*випаровується в процесі виробництва

Приклад 8b

15

Пластинка ERβ селективного агоніста, 350 мкг (з матриксом з гідроксипропілцелюлози), 7 см², концентрація активного інгредієнта 1%

Назва інгредієнта	Кількість	Функція
Активні інгредієнти		
ERβ селективний агоніст	0,350 мг	Активний інгредієнт
Інші інгредієнти		
Гідроксипропілцелюлоза	34,650 мг	Матриксний полімер
Очищена вода*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Етанол 96%*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Загальна маса:	35,000 мг	

*випаровується в процесі виробництва

Приклад 8с

Пластинка ER β селективного агоніста, 875 мкг (з матриксом з гідроксипропілцелюлози), 7 см², концентрація активного інгредієнта 2,5%

Назва інгредієнта	Кількість	Функція
Активні інгредієнти		
ER β селективний агоніст	0,875 мг	Активний інгредієнт
Інші інгредієнти		
Гідроксипропілцелюлоза	34,125 мг	Матриксний полімер
Очищена вода*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Етанол 96%*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Загальна маса:	35,000 мг	

*випаровується в процесі виробництва

5 Приклад 8d

Пластинка ER β селективного агоніста, 875 мкг (з матриксом з гідроксипропілцелюлози), 7 см², концентрація активного інгредієнта 2,5%

Назва інгредієнта	Кількість	Функція
Активні інгредієнти		
ER β селективний агоніст	0,875 мг	Активний інгредієнт
Інші інгредієнти		
Гідроксипропіл-метилцелюлоза	34,125 мг	Матриксний полімер
Очищена вода*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Етанол 96%*	достат. кільк.	Технологічний розчинник
Загальна маса:	35,000 мг	

*випаровується в процесі виробництва

Приклад 8е

Додаткові композиції одержували з іншими полімерами, такими, як полівінілпіролідон (PVP) або полівініловий спирт (PVA) (марка: 4-88), при використанні таких самих процедур, що й ті, які описано вище.

У деяких композиціях додавали також добавки, такі, як пластифікатор (наприклад, пропіленгліколь (PG), триетилцитрат (ТЕС)) або стабілізатори (наприклад, різні марки циклодекстринів (CD) такі, як гамма-циклодекстрин), або антиоксиданти (наприклад, бутилгідрокситолуол (BHT) або пропілгалат), у зазначених кількостях.

Приклад 8f

Плацебо пластинки виготовляли, виходячи із розчинення полімерів та добавок у суміші етанол/вода 2:1 для одержання плівкоутворювального розчину. Із цих плівкоутворювальних розчинів пластинки одержували відповідно до Прикладу 1, Варіант 1 так, як описано вище.

Стабілізуючий вплив системи доставки лікарського засобу (пластинка) на активний інгредієнт

Стабілізуючий вплив системи доставки лікарського засобу відповідно до винаходу на речовину лікарського засобу, що входить до його складу, піддавали вивченню за умов кімнатної температури та умов прискореного старіння (40°C/75% відн. вологості).

Кількість речовини лікарського засобу, що входить до складу одиничної дозованої форми, перебувала в інтервалі 0,25-2,5% за вагою.

Сполуку 17 β -фтор-9 α -вініл-естра-1,3,5(10)-трієн-3,16 α -діолу використовували в досліджуваних одиничних дозованих формах та вважали необмежувальним прикладом стероїду, в якому положення 6 та 7 стероїдного скелету обидва представляють собою-CH₂.

Незважаючи на те, що НРМС являє собою найбільш часто використовуваний полімер плівкового матрикса, за тих самих умов досліджували деякі інші полімери, зокрема, (НРС (Klucel® EF); PVP (Kollidon® 30); та PVA (4-88) .

В НРМС пластинках при концентрації лікарського засобу 0,25% у полімерному матриксі відповідно до Прикладу, наведеного вище, 21,8% лікарського засобу піддавалося деградації через 1 місяць зберігання при умовах прискореного старіння (40°C/75% відн. вологість.)

Крім того, загальновідомі методики стабілізації (антиоксиданти циклодекстрини (CD)), які є відомими для поліпшення стабільності стероїдів, також піддавали аналізу. Проте жодна з відомих методик не дозволяла досягти поліпшеної стабільності стероїдного ERβ селективного агоніста 17β-фтор-9α-вініл-естра-1,3,5(10)-тріен-3,16α-діолу.

Навіть циклодекстрини, які звичайно забезпечують виражений стабілізуючий вплив на стероїдні гормони, не виявили ніякого впливу на стабільність зазначеної сполуки в НРМС-матриксі.

Несподівано було виявлено, що стабільність вибраного стероїду була найкращою в пластинках, що включають PVA-PEG-співполімер.

Вміст лікарського засобу на основі ERβ селективного агоніста в різних матричних полімерах за наявності або при відсутності стабілізаторів до та після відкритого зберігання (конц. лікарського засобу в полімерному матриксі: 0,25%) у порівнянні із вмістом лікарського засобу в одиничній дозованій формі відповідно до даного винаходу, що включає PVA-PEG-співполімер.

Полімер + Добавки	0 місяців, % від зазначеного на етикетці	1 місяць 40°C/75% відн. вологість., % від зазначеного на етикетці	Втрата вмісту лікарського засобу, %
НРМС	95,8	74	21,8
НРМС + гамма CD *	95,5	73,6	21,9
НРМС + бета-CD **	93,1	70,8	22,3
НРМС + НР-бета-CD **	96,5	71,2	25,3
НРМС + Пропілгалат (10%)	94,6	73,2	21,4
НРМС + ВНТ 0,01% (+ Пропіленгліколь 10%)	100,3	78,4	21,9
НРС	93,9	70	23,9
PVP (+ ВНТ 0,01%)	85,5	65,2	20,3
PVA (+ ВНТ 0,01%)	95,1	72,4	22,7
PVA-PEG-співполімер	94,9	78,4	16,5

* співвідношення активного/CD 1:2

** співвідношення активного/CD 1:5

Як чітко видно з наведених вище результатів (0,25% концентрація лікарського засобу в полімерному матриксі), більшість полімерів продемонструвало втрату активної речовини приблизно на рівні 20% через 1 місяць зберігання за умов прискореного старіння.

PVP виявив вже спочатку більш сильну деградацію активної сполуки у порівнянні з іншими полімерами, навіть при доданні стабілізаторів (наприклад, бутилгідрокситолуолу (ВНТ)).

Проте несподівано PVA-PEG-співполімер відповідно до даного винаходу виявив більш низький ступінь деградації (16,5% втрата активної сполуки) у порівнянні з іншими полімерами (> 20% втрата активної сполуки) при концентрації лікарського засобу 0,25% у полімерному матриксі.

Це також підтверджується більш високою концентрацією лікарського засобу та більш тривалими періодами зберігання, як представлено в таблицях, наведених нижче.

Вміст лікарського засобу на основі ER β селективного агоніста в різних матричних полімерах за наявності або при відсутності стабілізаторів до та після відкритого зберігання (конц. лікарського засобу в полімерному матриксі: 1%) у порівнянні із вмістом лікарського засобу в одиничній дозованій формі відповідно до даного винаходу, що включає PVA-PEG-співполімер.

Полімер	0 місяців, % від зазначеного на етикетці	3 місяці при кімн. умовах. % від зазначеного на етикетці	Втрата вмісту лікарського засобу, %
HPMC + Пропілгалат (10%)	95,6	92,9	3,6
HPMC + BHT 0,01% (+ Пропіленгліколь 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-співполімер	96,3	93,6	2,7

5 Може використовуватися непроникна первинна упаковка (наприклад, пакети з алюмінієвого шару) для захисту пластинки від вологи. У цьому випадку стабільність, як правило, підвищується. Проте стабілізуювальний ефект PVA-PEG-співполімера був підтверджений у непроникній первинній упаковці навіть при високих концентраціях лікарського засобу, як представлено в таблиці, наведеній нижче.

Вміст домішок та лікарського засобу на основі ER β селективного агоніста в HPMC як матричному полімері, що містить BHT (0,01%) як стабілізатор, до та після зберігання протягом 1 місяця в непроникній первинній упаковці (конц. лікарського засобу в полімерному матриксі: 2,5%) у порівнянні з одиничною дозованою формою відповідно до даного винаходу, що включає PVA-PEG-співполімер.

Вміст лік. засобу, %	Початок	через 1 місяць зберігання		
		25°C	30°C.	40°C
PVA-PEG-співполімер	96,3	96,3	96,3	96,1
HPMC	96,3	95,8	95,7	95,6

Домішки, %	Початок	через 1 місяць зберігання		
		25°C	30°C	40°C
PVA-PEG-співполімер	3,7	3,7	3,7	3,9
HPMC	3,7	4,2	4,3	4,4

10

Системи доставки лікарського засобу у формі тонких водорозчинних плівок (пластинок), що включають PVA-PEG-співполімер, забезпечують чудову стабільність активного інгредієнта, зокрема, у випадку, коли зазначений активний інгредієнт являє собою стероїд, в якому положення 6 та 7 стероїдного скелету обидва являють собою -CH₂-. Це дозволяє забезпечити

15

більш тривалий період зберігання та більш високу надійність дозованої форми.

Прийнятність системи доставки лікарського засобу (пластинка) відповідно до винаходу

20

Прийнятність пластинки відповідно до винаходу аналізували незалежно від активного інгредієнта. Цей підхід дозволяє здійснити оцінку дозованої форми за параметрами, які, таким чином, повністю є незалежними від тих, які пов'язані із введенням активних інгредієнтів, що дозволяє здійснювати загальний відбір кращої форми. Фармацевтичні композиції, призначені для ротової порожнини, та зокрема, пластинки з поліпшеними відчуттям у роті, мають першорядну важливість для тривалого строку використання та вимагають високої прийнятності.

Пластинки одержували відповідно до Прикладу 8f.

25

Прийнятність плацебо композиції для пластинки оцінювали в людській іспитовій панелі (n=8) відносно прийнятності маніпуляції з пластинкою та її введення. Для обох властивостей оцінювали наступні характеристики:

- Маніпуляції: - гнучкість
Введення: - дезінтеграція
- прилипання (до піднебіння)
- смак

Зокрема, відчуття в ротовій порожнині, у першу чергу, представлені смаком та часом дезінтеграції, виявилися відповідними параметрам для прийнятності композиції для довгострокового застосування.

Товщину плівки та гнучкість додатково піддавали кількісній оцінці та погоджували з in-vivo оцінкою.

Товщину плівки вимірювали за допомогою MiniTest 600, Erichsen, Hemer, Німеччина.

Механічні властивості кількісно оцінювали шляхом вимірювання межі міцності та розтягнення (Zwick Material Testing, Ulm, Німеччина) та підрахунку модуля пружності E за допомогою наступного рівняння:

$$E = \frac{\text{границя міцн.}}{\text{розтягнення}} = \frac{F/A}{\Delta L/L_0}$$

де

E: модуль пружності (модуль Юнга)

F: сила (у Н), що застосовується до об'єкта

A₀: вихідна площа поперечного перерізу, через яку проходить застосовувана сила

ΔL: кількість, на яку змінюється довжина об'єкта

L₀: вихідна довжина об'єкта

Оцінка гнучкості плацебо композиції пластинки

Полімери/ Добавки	+++ (у всіх напрямках)	++ (90-180°)	+ (<90)
HPMC	6	2	0
HPMC + 20%PG	5	3	0
HPMC + 20%TEC	7	1	0
HPMC + 5% гамма CD	0	6	2
HPMC + 2,3% Пропілгалат	6	2	0
HPC (Klucel® EF)	8	0	0
PVA-PEG співполімер	8	0	0

Визначення товщини плівки, механічних властивостей та модуля пружності плацебо композиції пластинки

Полімери / Добавки	Товщина плівки, мкм	F, N	ΔL/L ₀ , %	E, МПа
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% гамма CD	81 ± 10	37,6 ± 3,1	9,3 ± 0,7	414 ± 14
HPMC + 2,3% Пропілгалат	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 співполімер	49 ± 6	14,7 ± 1,2	25,8 ± 7,5	105 ± 43

При використанні HPC або PVA-PEG-співполімера як полімерного матрикса отримані пластинки були набагато більш гнучкими, ніж пластинки, що містять HPMC як полімерний матрикс, навіть ті, які містили високі кількості пластифікаторів (наприклад, пропіленгліколь (PG) або триетилцитрат (TEC) у кількості аж до 20%). Вимірювання механічних властивостей підтвердило, що модуль пружності був значно знижений, а % розтягання (ΔL/L₀) значною мірою збільшувався для пластинок з HPC та PVA-PEG-співполімера у порівнянні з іншими композиціями.

Час дезінтеграції плацебо композиції пластинки після введення (є нормалізованим стосовно товщини пластинки 50 мкм)

Полімери / Добавки	Час, сек.
HPMC	18,7
HPMC + PG	14,2
HPMC + TEC	19,0
HPMC + гамма CD	17,7
HPMC + Пропілгалат	19,1

HPC (Klucel® EF) 28,8

PVA-PEG співполімер 20,9

- 5 Середнє значення часу до повної дезінтеграції пластинки становило 20,3 секунди (середнє квадратичне відхилення: $\pm 5,3$ секунди). Додання відповідних кількостей рідких добавок (наприклад, пластифікаторів) приводило до зниження часу дезінтеграції (наприклад, НРМС проти НРМС+РГ). Проте деякі полімери також подовжували час дезінтеграції в значній мірі (наприклад, НРС). Відповідно до результатів, установлених в людській іспитовій панелі, час дезінтеграції, що становить приблизно 15 - 25 секунд, переважно приблизно 20 секунд, сприймається як прийнятний.

Прилипання до піднебіння плацебо композиції пластинки після введення

Полімери / Добавки	Дуже добре	Добре	Погано
НРМС	1	4	3
НРМС + РГ *	3	4	0
НРМС + ТЕС *	2	5	0
НРМС + гамма CD	1	6	1
НРМС + Пропілгалат	2	4	2
НРС (Klucel® EF)	6	2	0
PVA-PEG співполімер	5	3	0

* n=7

Смак плацебо композиції пластинки після введення

Полімери / Добавки	Приємний	Переносимий (нейтральний)	Поганий	Неприйнятний
НРМС	1	5	2	0
НРМС + РГ	0	6	2	0
НРМС + ТЕС	0	0	1	7
НРМС + гамма CD	0	2	6	0
НРМС + Пропілгалат	0	4	4	0
НРС (Klucel® EF)	3	6	0	0
PVA-PEG співполімер	0	7	1	0

10 У загальному випадку смак композиції був пов'язаний з полімерним матриксом.

Більшість добавок у значній мірі змінюють смак композицій, так, що смак перетворюється в поганий або навіть неприйнятний (наприклад, триетилцитрат (ТЕС), гамма-циклодекстрин (гамма CD)).

Огляд результатів in vivo оцінки плацебо композицій пластинки

Полімери / Добавки	Гнучкість	Здатність до склеювання	Час дезінтеграції	Прилипання	Смак
НРМС	+	+	+	–	+
НРМС + РГ	+	–	–*1	+	+
НРМС + ТЕС	+	+	+	+	– –
НРМС + гамма CD	–	+	+	+	–
НРМС + Пропілгалат	+	+	+	+	+
НРС (Klucel® EF)	++	–	–*2	++	+++
PVA-PEG співполімер	++	–	+	++	++

*1: дуже коротке, *2 дуже тривалий

Загальна оцінка результатів несподівано виявила кореляцію смаку композицій, що відчувається, з їхньою гнучкістю, як спостерігається для НРС та PVA-PEG-співполімера. Таким

чином, гнучкість плівки виявляється таким показником, що має принциповий вплив на смак, що відчувається пацієнтом.

Крім того, прилипання до піднебіння також поліпшувалося з поліпшенням гнучкості композицій.

5 Можна зробити висновок, що гнучкі плівки будуть приводити, таким чином, до одержання пластинок з більш високою прийнятністю для пацієнтів завдяки більш високому рівню комфорту при введенні, пов'язаному з поліпшеним смаком та прилипанням до слизової оболонки.

10 Пластинки відповідно до даного винаходу, що демонструють поліпшене відчуття в роті та поліпшений смак шляхом визначення сприятливої товщини та еластичності, є здатними забезпечити поліпшену прийнятність для пацієнта.

15 Таким чином, одиничні дозовані форми (пластинки) з поліпшеною придатністю відповідно до винаходу характеризуються товщиною, що переважно перебуває в інтервалі приблизно від 45 мкм до 80 мкм, та мають модуль пружності < 200 МПа або, зокрема, < 150 МПа, та/або % розтягання > 15%, або, зокрема > 20%. Переважно, модуль пружності повинен перебувати в інтервалі 20 - 200 МПа, зокрема, 40 - 150 МПа, та/або % розтягання повинен перебувати в інтервалі 15 - 100 %, зокрема, 20 - 50 %.

Час дезінтеграції для одиничних дозованих форм (пластинок) з поліпшеною прийнятністю, як визначено вище, та з товщиною, нормалізованою до приблизно 50 мкм, переважно перебуває в інтервалі приблизно 15 - 25 секунд.

20 Як показано вище, прийнятність одиничних дозованих форм (пластинок) відповідно до винаходу піддавали аналізу незалежно від активних інгредієнтів, які входять до її складу, для оцінки параметрів, які є незалежними від введення активних інгредієнтів.

25 Незважаючи на це, одиничні дозовані форми (пластинки), що включають активні інгредієнти та PVA-PEG-співполімер відповідно до Прикладів 1 - 7, як описується вище, виготовляють також таким чином, що вони відповідають усім вимогам товщини, часу дезінтеграції, пружності, розтягання та іншим механічним та органолептичним властивостям, які надають поліпшену прийнятність, як визначено вище.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

30 1. Одинична дозована форма, що включає матрикс тонкої водорозчинної плівки, де зазначений матрикс плівки включає

а) прищеплений співполімер полівінілового спирту-поліетиленгліколю (PVA-PEG прищеплений співполімер) як водорозчинний матриксний співполімер;

35 б) активний інгредієнт, що являє собою стероїдний естроген, вибраний з групи:

9α-Вініл-естра-1,3,5(10)-триєн-3,16α-діолу,
17β-Фтор-9α-вініл-естра-1,3,5(10)-триєн-3,16α-діолу,
18α-Гомо-9α-вініл-естра-1,3,5(10)-триєн-3,16α-діолу,
16α-Фтор-8β-вініл-естра-1,3,5(10)-триєн-3,17α-діолу,
40 16α-Фтор-8β-вініл-естра-1,3,5(10)-триєн-3,17β-діолу,
16β-Фтор-8β-вініл-естра-1,3,5(10)-триєн-3,17β-діолу,
8β-Вініл-естра-1,3,5(10)-триєн-3,17β-діолу і

зазначений матрикс плівки має товщину меншу, ніж 300 мкм.

45 2. Одинична дозована форма відповідно до пункту 1, де зазначений стероїдний естроген являє собою 17β-Фтор-9α-вініл-естра-1,3,5(10)-триєн-3,16α-діол.

3. Одинична дозована форма відповідно до пункту 1, де прищеплений співполімер полівінілового спирту-поліетиленгліколю складає більше, ніж 50% або 60%, або 70%, або 80%, або 90% за вагою від зазначеної дозованої форми.

50 4. Одинична дозована форма відповідно до пункту 1, де зазначений плівковий матрикс також включає принаймні додатковий водорозчинний матриксний співполімер, вибраний із групи, що включає целюлозний матеріал, синтетичний полімер, смолу, білок, крохмаль, глюкан та їх суміші.

5. Одинична дозована форма відповідно до пункту 1, що включає 1-5000 мкг зазначеного стероїдного естрогену або його похідної.

55 6. Одинична дозована форма відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, де зазначений плівковий матрикс має товщину менше, ніж 200 мкм, або менше, ніж 100 мкм.

7. Одинична дозована форма відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, де зазначений плівковий матрикс має площу поверхні 2-10 см² або 3-7 см², або 4-6 см².

60 8. Одинична дозована форма відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, що має вагу в інтервалі від 5 до 200 мг або в інтервалі від 10 до 100 мг, або в інтервалі від 10 до 50 мг.

9. Одинична дозована форма відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, що має модуль пружності < 200 МПа або < 150 МПа, або < 100 МПа.
10. Одинична дозована форма відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, що має % розтягання > 15% або > 20%.
- 5 11. Одинична дозована форма відповідно до будь-якого з попередніх пунктів, де зазначена дозована форма включає агент, що сприяє абсорбції.
12. Одинична дозована форма відповідно до пункту 11, де зазначений агент, що сприяє абсорбції, розчиняється або диспергується в плівковому матриксі.
13. Одинична дозована форма, як визначено в будь-якому з пунктів 1-12, для застосування як лікарського засобу.
- 10

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601