



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0028476

(51)⁸ A61K 9/00; A61K 9/20; A61K 31/565

(13) B

(21) 1-2017-05124

(22) 17/06/2016

(86) PCT/EP2016/064065 17/06/2016

(87) WO 2016/203006 22/12/2016

(30) 15172767.4 18/06/2015 EP

(45) 25/06/2021 399

(43) 27/08/2018 365A

(73) MITHRA PHARMACEUTICALS S.A. (BE)

Rue Saint-Georges 5/7, BE-4000 Liège, Belgium

(72) JASPART, Séverine Francine Isabelle (BE); PLATTEUW, Johannes Jan (NL);
VAN DEN HEUVEL, Denny Johan Marijn (NL).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG LIỀU ĐƠN VỊ PHÂN TÁN ĐƯỢC TRONG MIỆNG CHỨA
THÀNH PHẦN ESTETROL VÀ QUY TRÌNH BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng liều đơn vị rắn phân tán được trong miệng có
trọng lượng nằm trong khoảng từ 30 và 1000 mg, dược phẩm dạng liều đơn vị này chứa:

- từ 0,1 đến 25% trọng lượng là các hạt estetrol chứa ít nhất 80% trọng lượng là thành phần estetrol được chọn từ estetrol, estetrol este và tổ hợp của chúng; và
- từ 75 đến 99,9% trọng lượng là một hoặc nhiều thành phần được dụng;
dược phẩm dạng liều đơn vị rắn này chứa ít nhất 100 µg thành phần estetrol; và trong đó
dược phẩm dạng liều đơn vị rắn này có thể thu được bằng quy trình bao gồm bước tạo hạt
uớt của các hạt estetrol có kích thước hạt trung bình có trọng số theo thể tích nằm trong
khoảng từ 2 µm đến 50 µm. Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn này dễ sản xuất và hoàn toàn
thích hợp để dùng dưới lưỡi, trong má hoặc dưới môi.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm dạng liều đơn vị rắn phân tán được trong miệng có trọng lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 1000 mg và chứa ít nhất 0,1 mg thành phần estetrol được chọn từ estetrol, các estetrol este và tổ hợp của chúng. Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn này chứa:

- từ 0,1 đến 25% trọng lượng các hạt estetrol chứa ít nhất 80% trọng lượng thành phần estetrol; và
- từ 75 đến 99,9% trọng lượng một hoặc nhiều thành phần được dụng.

Sáng chế đề cập đến quy trình bào chế được phẩm dạng liều đơn vị rắn nêu trên.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến được phẩm dạng liều đơn vị rắn này để sử dụng trong điều trị y tế, liệu pháp thay thế hormon cho động vật cái và ngựa thai cho động vật cái, bao gồm việc dùng dưới lưỡi, trong má hoặc dưới môi được phẩm dạng liều đơn vị rắn này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Estetrol là một steroid của người, được tạo ra bởi gan thai nhi chỉ trong thai kỳ. Hormon tự nhiên này được phát hiện thấy trong nước tiểu của phụ nữ mang thai bởi Diczfalussy và cộng sự vào năm 1965. Estetrol có cấu trúc của steroid estrogen với bốn nhóm hydroxyl. Estetrol được tổng hợp ở gan thai nhi từ estradiol và estriol bởi hai enzym 15α -hydroxylaza và 16α -hydroxylaza. Sau khi sinh, gan trẻ sơ sinh nhanh chóng mất đi khả năng tổng hợp estetrol của nó vì hai enzym này không còn được biểu hiện nữa.

Estetrol đi vào hệ tuần hoàn của người mẹ thông qua nhau thai và đã được phát hiện thấy vào tuần thai kỳ thứ chín trong nước tiểu của người mẹ. Trong tam cá nguyệt thứ hai của thai kỳ, phát hiện thấy mức cao trong huyết tương của người mẹ, với nồng độ tăng đều của estetrol không liên hợp là khoảng 1 ng/mL (> 3 nmol/L) đến cuối thai kỳ. Cho đến nay, chức năng sinh lý của estetrol chưa được biết đến. Khả năng sử dụng estetrol làm dấu hiệu cho tình trạng khỏe mạnh của thai nhi đã được nghiên cứu rộng rãi. Tuy nhiên, do sự thay đổi lớn bên trong cá thể và giữa các cá thể với nhau về mức

estetrol trong huyết tương của người mẹ trong thai kỳ, điều này dường như không khả thi.

Từ năm 2001, estetrol đã được nghiên cứu rộng rãi. Ở người, estetrol được cho thấy là có độ sinh khả dụng qua đường miệng cao và tỷ lệ với liều và thời gian bán thải giai đoạn cuối dài khoảng 28 giờ. Các kết quả từ các nghiên cứu *in vitro* cho thấy rằng estetrol gắn kết chọn lọc ở mức độ cao với các thụ thể estrogen, trong đó ưu tiên dạng ER α của thụ thể này, không giống như các estrogen ethinyl estradiol và 17 β -estradiol. Cũng vậy, ngược lại với ethinyl estradiol và đặc biệt là với 17 β -estradiol, estetrol không gắn kết với globulin gắn kết hormon giới tính (SHBG: sex hormone binding globulin) và không kích thích sự sản xuất SHBG *in vitro*.

Các tính chất của estetrol cũng đã được nghiên cứu ở nhiều mô hình chuột được công nhận được lý mang tính tiên đoán *in vivo*. Ở các mô hình này, estetrol thể hiện tác dụng kiểu estrogen đối với âm đạo, tử cung (cả cơ tử cung và nội mạc tử cung), trọng lượng cơ thể, khối lượng xương, độ khỏe của xương, các cơn bốc hỏa và đối với sự rụng trứng (ức chế). Tất cả các tác dụng này của estetrol đều phụ thuộc vào liều, với tác dụng tối đa ở mức liều tương đương. Bất ngờ là, estetrol ngăn ngừa sự phát triển khối u ở mô hình khối u động vật có vú DMBA đến mức độ và ở mức liều tương tự với tamoxifen kháng estrogen và với thủ thuật cắt bỏ buồng trứng. Tác dụng kháng estrogen của estetrol với sự có mặt của 17 β -estradiol cũng đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu *in vitro* bằng cách sử dụng các tế bào ung thư vú của người.

Việc dùng estetrol trong má, dưới lưỡi hoặc dưới môi được đề cập đến trong nhiều đơn sáng chế, bao gồm WO 2002/094275, WO 2002/094276, WO 2002/094278 và WO 2003/018026. Dược phẩm dạng liều đơn vị chứa estetrol để dùng trong má, dưới lưỡi hoặc dưới môi không được mô tả trong các công bố đơn này.

WO 2010/033832 mô tả dược phẩm dạng liều dùng qua đường miệng chứa hợp chất estriol và nguyên liệu nền được dụng, trong đó dược phẩm dạng liều dùng qua đường miệng này giải phóng ít nhất khoảng 90% hợp chất estriol trong khoảng thời gian ít hơn khoảng 300 giây khi tiếp xúc với nước bọt trong khoang miệng và/hoặc dưới lưỡi.

US 2007/286829 mô tả dược phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng có khả năng phân phối ethinyl estradiol có độ sinh khả dụng được cải thiện, dược phẩm dạng

liều rắn này chứa (i) từ khoảng 0,5 µg đến khoảng 50 µg ethinyl estradiol và (ii) chất mang tăng cường khả năng hòa tan trong miệng mà mang lại khả năng hấp thụ ethinyl estradiol ít nhất 15% thông qua niêm mạc miệng khi được phẩm dạng liều rắn này được dùng qua đường miệng cho bệnh nhân với 56,7 g (2 ao-xơ) nước hoặc ít hơn.

US 6,117,446 mô tả được phẩm dạng liều đơn vị dùng trong má để dùng tổ hợp của các hoạt chất dạng steroid, bao gồm viên nén dạng nén chứa chất mang dạng polyme có thể phân hủy sinh học và lượng hữu hiệu điều trị của chất kiểu androgen được chọn từ testosterone và este được dùng của nó, progestin và estrogen. Phần Ví dụ thực hiện sáng chế mô tả được phẩm dạng liều đơn vị dùng trong má được bào chế bằng cách trộn kỹ các thành phần sau đây: estrogen, progestogen, androgen, polyetylen oxit, cacbome và magie stearat. Tiếp theo, hỗn hợp này được tạo hạt bằng kỹ thuật tạo hạt kiểu tầng sôi và hạt thu được được nén thành các viên nén.

Được phẩm dạng liều đơn vị dùng qua đường miệng chứa estetrol đã được mô tả trong một số công bố đơn sáng chế.

WO 2002/094276 mô tả được phẩm dùng trong phương pháp của liệu pháp thay thế hormon, phương pháp này bao gồm việc cho người có nhu cầu sử dụng liệu pháp này dùng một lượng hữu hiệu của estetrol, được phẩm này về cơ bản không chứa progestogen hoặc chất kháng progestin. WO 2002/094276 mô tả việc bào chế viên nén estetrol có trọng lượng là 185 mg, chứa 1,5 mg estetrol, dựa trên các thành phần sau đây:

	mg
Estetrol	1,5
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 25® ex BASF)	12,5
Lactosa	135,795
Xenluloza vi tinh thể (Avicel PH 101 ®)	26,25
Glyxeryl palmitostearat (Precirol ®)	2,775
Silic oxit dạng keo khan (Aerosil 200 ®)	1,0
Crospovidon (Polyplasdone XL ®)	4,0
Chất tạo màu	0,18

WO 2002/094275 mô tả việc sử dụng estetrol trong phương pháp làm tăng dực tính ở phụ nữ, phương pháp này bao gồm việc cho phụ nữ dùng một lượng hữu hiệu của estetrol. Việc dùng qua đường miệng được đề cập là cách dùng thích hợp. Đơn sáng chế này mô tả viên nén estetrol giống như WO 2002/094276.

WO 2002/094279 mô tả việc sử dụng estetrol trong phương pháp ngừa thai ở động vật cái có vú, phương pháp này bao gồm việc cho động vật cái có khả năng sinh con dùng qua đường miệng thành phần gây động dục này và thành phần progestogen với lượng hữu hiệu để ức chế sự rụng trứng. Các thành phần dùng để tạo viên nén estetrol 185 mg sau đây được mô tả trong đơn sáng chế quốc tế này.

	mg
Estetrol	1,5
Levonorgestrel	0,15
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 25® ex BASF)	13,5
Lactose	135,645
Xenluloza vi tinh thể (Avicel PH 101 ®)	26,25
Glyxeryl palmitostearat (Precirol ®)	2,775
Silic oxit dạng keo khan (Aerosil 200 ®)	1,0
Crospovidon (Polyplasdone XL ®)	4,0
Chất tạo màu	0,18

WO 2003/041718 mô tả việc sử dụng estetrol trong phương pháp thay thế hormon ở động vật có vú, phương pháp này bao gồm việc cho động vật có vú dùng qua đường miệng estetrol và thành phần progestogen với một lượng hữu hiệu để ngăn ngừa hoặc điều trị các triệu chứng của chứng suy giảm estrogen. Đơn sáng chế này mô tả viên nén estetrol giống như WO 2002/094279.

WO 2007/081206 mô tả việc sử dụng estetrol trong phương pháp điều trị rối loạn mạch cấp tính ở động vật có vú, phương pháp này bao gồm việc cho động vật có vú dùng qua đường miệng, theo yêu cầu, một lượng hữu hiệu của estetrol đối với động vật có vú này. Đơn sáng chế này mô tả việc bào chế viên nang gelatin cứng, chứa 100 mg estetrol và 25 mg sildenafil xitrat trong mỗi viên nang.

WO 2008/156365 mô tả việc sử dụng estetrol để điều trị hội chứng hít phân su (MAS: Meconium Aspiration Syndrome) ở trẻ sơ sinh, việc điều trị này bao gồm việc cho trẻ sơ sinh dùng một lượng hữu hiệu của estrogen trong vòng 7 ngày sau khi sinh. Đơn sáng chế quốc tế này mô tả thuốc đạn để sử dụng cho trẻ sơ sinh chứa ít nhất 1 µg estrogen, thuốc đạn này còn đặc trưng ở đường kính tối đa nhỏ hơn 10 mm và trọng lượng nhỏ hơn 0,5 g. Tá dược chứa trong thuốc đạn này có thể dựa trên vật liệu lipid mà nóng chảy ở nhiệt độ cơ thể hoặc có thể dựa trên thành phần ưa nước mà hòa tan hoặc phân rã khi nó tiếp xúc với nước.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm dạng liều đơn vị rắn phân tán được trong miệng chứa thành phần estetrol. Dược phẩm dạng liều đơn vị này nhanh chóng giải phóng estetrol trong môi trường nước. Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn này dễ sản xuất và hoàn toàn thích hợp để dùng dưới lưỡi, trong má hoặc dưới môi. Việc dùng dưới lưỡi, trong má và dưới môi mang lại ưu điểm là thành phần estetrol không cần phải đi qua hệ tiêu hóa và tránh không bị tiếp xúc gan giai đoạn đầu. Ngoài ra, các cách dùng này tạo ra sự bắt đầu tác dụng nhanh chóng.

Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo sáng chế có trọng lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 1000 mg; chứa ít nhất 100 µg thành phần estetrol được chọn từ estetrol, các estetrol este và tổ hợp của chúng; và chứa:

- từ 0,1 đến 25% trọng lượng là các hạt estetrol chứa ít nhất 80% trọng lượng là thành phần estetrol; và
- từ 75 đến 99,9% trọng lượng là một hoặc nhiều thành phần được dùng.

Dược phẩm dạng liều rắn này có thể thu được bằng quy trình bao gồm các bước sau đây:

- tạo ra các hạt estetrol chứa ít nhất 80% trọng lượng là thành phần estetrol và có đường kính trung bình theo thể tích nằm trong khoảng từ 2 µm đến 50 µm;
- trộn các hạt estetrol với một hoặc nhiều tá dược tạo hạt để tạo ra hỗn hợp tạo hạt;
- trộn hỗn hợp tạo hạt với chất lỏng tạo hạt để tạo ra các hạt chứa estetrol, chất lỏng tạo hạt này chứa ít nhất 60% trọng lượng là dung môi lỏng;
- loại bỏ dung môi lỏng ra khỏi các hạt chứa estetrol để tạo ra các hạt chứa estetrol khô;
- tùy ý, trộn các hạt khô với một hoặc nhiều tá dược tạo viên nén; và
- tạo thành các hạt khô hoặc hỗn hợp của các hạt khô và một hoặc nhiều tá dược tạo viên nén thành dược phẩm dạng liều đơn vị rắn.

Việc hòa tan nhanh và hoàn toàn thành phần estetrol vào nước bọt là cần thiết để phân phối hiệu quả thành phần này thông qua việc dùng dược phẩm dạng liều đơn vị rắn dưới lưỡi, trong má hoặc dưới môi. Các tác giả sáng chế bất ngờ phát hiện ra rằng thành phần estetrol được nhanh chóng giải phóng và phân tán vào nước bọt và được

hấp thụ thông qua lớp lót niêm mạc của khoang miệng nếu nó có mặt trong dược phẩm dạng liều đơn vị rắn ở dạng hạt rất nhỏ.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình bào chế dược phẩm dạng liều đơn vị rắn nêu trên, quy trình này bao gồm các bước sau đây:

- tạo ra các hạt estetrol chứa ít nhất 80% trọng lượng là thành phần estetrol được chọn từ estetrol, estetrol este và tổ hợp của chúng và có đường kính trung bình theo thể tích nằm trong khoảng từ 2 μm đến 50 μm ;
- trộn các hạt estetrol với một hoặc nhiều tá dược tạo hạt để tạo ra hỗn hợp tạo hạt;
- trộn hỗn hợp tạo hạt với chất lỏng tạo hạt để tạo ra các hạt chứa estetrol, chất lỏng tạo hạt này chứa ít nhất 60% trọng lượng là dung môi lỏng;
- loại bỏ dung môi lỏng ra khỏi các hạt chứa estetrol để tạo ra các hạt chứa estetrol khô;
- tùy ý, trộn các hạt khô với một hoặc nhiều tá dược được dụng; và
- tạo thành các hạt khô hoặc hỗn hợp của các hạt khô và một hoặc nhiều tá dược tạo viên nén thành dược phẩm dạng liều đơn vị rắn.

Việc tạo ra các hạt chứa estetrol trong quy trình này có thể được thực hiện một cách thích hợp, ví dụ, trong thiết bị tạo hạt tốc độ cắt cao, thiết bị tạo hạt tốc độ cắt thấp hoặc thiết bị tạo hạt kiểu tầng sôi.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 là hình minh họa lưu đồ quy trình sản xuất được sử dụng trong Ví dụ 4.

Mô tả chi tiết sáng chế

Khía cạnh thứ nhất của sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng liều đơn vị rắn phân tán được trong miệng có trọng lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 1000 mg, được phẩm dạng liều đơn vị này chứa:

- từ 0,1 đến 25% trọng lượng là các hạt estetrol chứa ít nhất 80% trọng lượng là thành phần estetrol được chọn từ nhóm bao gồm estetrol, estetrol este và tổ hợp của chúng; và
- từ 75 đến 99,9% trọng lượng là một hoặc nhiều thành phần được dụng;

được phẩm dạng liều đơn vị rắn này chứa ít nhất 100 µg thành phần estetrol;
trong đó được phẩm dạng liều đơn vị rắn này có thể thu được bằng quy trình bao gồm các bước sau:

- tạo ra các hạt estetrol chứa ít nhất 80% trọng lượng là thành phần estetrol và có đường kính trung bình theo thể tích nằm trong khoảng từ 2 µm đến 50 µm;
- trộn các hạt estetrol với một hoặc nhiều tá dược tạo hạt để tạo ra hỗn hợp tạo hạt;
- trộn hỗn hợp tạo hạt với chất lỏng tạo hạt để tạo ra các hạt chứa estetrol, chất lỏng tạo hạt này chứa ít nhất 60% trọng lượng là dung môi lỏng;
- loại bỏ dung môi lỏng ra khỏi các hạt chứa estetrol để tạo ra các hạt chứa estetrol khô;
- tùy ý, trộn các hạt khô với một hoặc nhiều tá dược tạo viên nén; và
- tạo các hạt khô hoặc hỗn hợp của các hạt khô và một hoặc nhiều tá dược tạo viên nén thành được phẩm dạng liều đơn vị rắn.

Thuật ngữ “estetrol” trong bản mô tả này dùng để chỉ 1,3,5 (10)-estratrien-3,15α,16α,17β-tetrol hoặc 15α-hydroxyestriol cũng như hydrat của estetrol, ví dụ estetrol monohydrat.

Thuật ngữ “được phẩm dạng liều đơn vị phân tán được trong miệng” trong bản mô tả này dùng để chỉ được phẩm dạng liều đơn vị được thiết kế để phân rã nhanh trong khoang miệng khi nó tiếp xúc với nước bọt và phân tán thành phần estetrol vào nước bọt để nó có thể được hấp thụ thông qua lớp lót niêm mạc của khoang miệng.

Thuật ngữ “thành phần được dụng” trong bản mô tả này bao gồm cả tá dược được dụng và thành phần được tính khác với thành phần estetrol, như được mô tả thêm dưới đây.

Thuật ngữ “dưới lưỡi” trong bản mô tả này dùng để chỉ đường dùng dược lý qua đó thành phần estetrol khuếch tán vào máu thông qua các mô dưới lưỡi.

Thuật ngữ “trong má” trong bản mô tả này dùng để chỉ đường dùng dược lý qua đó thành phần estetrol khuếch tán vào máu thông qua các mô tiền đình miệng, vùng bên trong miệng giữa lớp lót má (niêm mạc má) và răng / lợi.

Thuật ngữ “dưới môi” trong bản mô tả này dùng để chỉ đường dùng được lý qua đó thành phần estetrol được đặt giữa môi và lợi.

Thuật ngữ “tạo hạt” trong bản mô tả này, trừ khi có quy định khác, đề cập đến quy trình trong đó các hạt bột sơ cấp được kết dính lại để tạo ra các thực thể đa hạt lớn hơn gọi là “hạt”.

Thuật ngữ “tá dược tạo viên nén” trong bản mô tả này dùng để chỉ tá dược được dụng mà có thể được sử dụng trong sản xuất dược phẩm dạng liều đơn vị rắn như viên nén.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các giá trị phần trăm được đề cập trong bản mô tả này là các giá trị phần trăm theo trọng lượng.

Ví dụ về dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo sáng chế bao gồm viên nén, viên bao đường, viên ngậm và màng bao. Theo phương án được ưu tiên, dược phẩm dạng liều đơn vị này là viên nén, tốt nhất là viên nén dạng nén.

Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn thường có trọng lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 500 mg, tốt hơn nữa là từ 50 đến 300 mg, và tốt nhất là từ 70 đến 150 mg.

Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn tốt hơn là chứa ít nhất 1% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 2 đến 25% trọng lượng và tốt nhất là từ 2,2 đến 15% trọng lượng là thành phần estetrol.

Lượng của thành phần estetrol chứa trong dược phẩm dạng liều đơn vị rắn tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,3 đến 100 mg, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 40 mg và tốt nhất là từ 1 đến 20 mg.

Thành phần estetrol theo sáng chế tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm estetrol, este của estetrol trong đó nguyên tử hydro của ít nhất một trong số các nhóm hydroxyl được thế bằng gốc axyl của hydrocacbon carboxylic, axit sulfonic hoặc axit sulfamic có từ 1 đến 25 nguyên tử cacbon; và tổ hợp của chúng. Thậm chí tốt hơn nữa là, thành phần estetrol là estetrol (bao gồm estetrol hydrat). Tốt nhất là, thành phần estetrol chứa trong dược phẩm dạng liều đơn vị là estetrol monohydrat.

Kích thước hạt của các hạt estetrol trong dược phẩm dạng liều đơn vị rắn cần phải thích hợp để đạt được sự hấp thụ thích đáng của thành phần estetrol sau khi dùng dưới lưỡi, trong má hoặc dưới môi. Các hạt estetrol trong dược phẩm dạng liều đơn vị

rắn này và (một cách độc lập) các hạt estetrol được sử dụng trong quy trình bào chế được phẩm dạng liều đơn vị rắn này tốt hơn là có đường kính trung bình theo thể tích nằm trong khoảng từ 3 μm đến 35 μm , tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4 μm đến 25 μm và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 5 μm đến 15 μm .

Các hạt estetrol trong được phẩm dạng liều đơn vị rắn này và (một cách độc lập) các hạt estetrol được sử dụng trong bào chế được phẩm dạng liều đơn vị rắn này tốt hơn là chứa không nhiều hơn lượng giới hạn của các hạt có kích thước hạt lớn hơn 60 μm . Tốt hơn là, không nhiều hơn 10% thể tích lớn hơn 60 μm (D_{90}), tốt hơn nữa là không nhiều hơn 5% thể tích của các hạt estetrol có kích thước hạt lớn hơn 60 μm (D_{95}). Thậm chí tốt hơn nữa là, không nhiều hơn 10% thể tích lớn hơn 40 μm (D_{90}), tốt hơn nữa là không nhiều hơn 5% thể tích của các hạt estetrol có kích thước hạt lớn hơn 40 μm (D_{95}).

Sự phân bố kích thước hạt của các hạt estetrol, và của các vật liệu dạng hạt khác được sử dụng trong quy trình theo sáng chế, có thể được xác định một cách thích hợp bằng kỹ thuật nhiễu xạ laser. Sự phân bố kích thước hạt của các hạt estetrol trong được phẩm dạng liều đơn vị rắn có thể được xác định một cách thích hợp bằng cách sử dụng các kỹ thuật phân tích phổ, ví dụ, lập biểu đồ Raman.

Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo sáng chế mang lại ưu điểm là thành phần estetrol được giải phóng nhanh chóng khi được phẩm dạng liều đơn vị này được đưa vào khoang miệng và tiếp xúc với nước bọt. Tốc độ giải phóng của thành phần estetrol ra khỏi được phẩm dạng liều đơn vị có thể được xác định một cách thích hợp bằng cách sử dụng thử nghiệm hòa tan được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế, hoặc thử nghiệm phân rã theo Dược điển châu Âu (Ph. Eur.) 2.9.1 (“Khả năng phân rã của viên nén và viên nang”) và Dược điển Hoa Kỳ (USP) <701> (“Khả năng phân rã”), cũng được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế. Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo sáng chế, khi được đưa vào thử nghiệm hòa tan nêu trên, thường giải phóng ít nhất 50%, tốt hơn nữa là ít nhất 70% và tốt nhất là ít nhất 80% thành phần estetrol sau 5 phút. Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo sáng chế, khi được đưa vào thử nghiệm phân rã nêu trên, thường phân rã trong thời gian ngắn hơn 5 phút, tốt hơn nữa là trong thời gian ngắn hơn 2 phút, tốt hơn nữa là trong thời gian ngắn hơn 1,5 phút,

tốt hơn nữa là trong thời gian ngắn hơn 1 phút, tốt hơn nữa là trong thời gian ngắn hơn 45 giây, và tốt nhất là trong thời gian ngắn hơn 30 giây.

Các hạt estetrol được sử dụng trong dược phẩm dạng liều đơn vị rắn và trong quy trình theo sáng chế tốt hơn là chứa ít nhất 90% trọng lượng là thành phần estetrol, tốt hơn nữa là ít nhất 95% trọng lượng là thành phần estetrol và tốt nhất là ít nhất 99% trọng lượng là thành phần estetrol. Ngoài thành phần estetrol, các hạt estetrol có thể chứa, một cách thích hợp, tá dược được dùng hỗ trợ cho việc phân tán dược phẩm dạng liều đơn vị này và hòa tan và hấp thụ thành phần estetrol. Ví dụ về các tá dược này bao gồm chất có hoạt tính chịu kéo, đồng dung môi, chất tăng cường hấp thụ, chất siêu gây rã và chất đệm.

Các hạt estetrol thường chiếm từ 0,5 đến 20% trọng lượng của dược phẩm dạng liều đơn vị. Tốt hơn nữa là, các hạt estetrol chiếm từ 1 đến 18% trọng lượng, tốt nhất là từ 5 đến 15% trọng lượng của dược phẩm dạng liều đơn vị này.

Tốt hơn là dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo sáng chế chứa từ 50 đến 99,8% trọng lượng là hydrat cacbon tan được trong nước được chọn từ maltoza, fructoza, sucroza, lactoza, glucoza, galactoza, trehaloza, xylitol, sorbitol, erythritol, maltitol, manitol, isomalt và tổ hợp của chúng. Tốt hơn nữa là, hydrat cacbon tan được trong nước được chọn từ lactoza, manitol, erythritol và tổ hợp của chúng. Thậm chí tốt hơn nữa là, hydrat cacbon tan được trong nước được chọn từ manitol, erythritol và tổ hợp của chúng. Tốt nhất là, hydrat cacbon tan được trong nước là manitol.

Tốt hơn là, hydrat cacbon tan được trong nước được chứa trong dược phẩm dạng liều đơn vị ở dạng kết tinh.

Theo phương án được ưu tiên khác, dược phẩm dạng liều đơn vị chứa từ 0,1 đến 15% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,2 đến 10% trọng lượng và tốt nhất là từ 1 đến 5% trọng lượng là chất gây rã được chọn từ tinh bột đã được biến đổi (ví dụ, muối natri của tinh bột carboxymetyl), polyvinylpyrrolidon được liên kết ngang, carmelloza liên kết ngang và tổ hợp của chúng.

Các hạt estetrol có mặt trong dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo sáng chế dưới dạng thành phần của các hạt mà ngoài ra còn chứa một hoặc nhiều tá dược tạo hạt.

Các hạt chứa estetrol khô thường chiếm từ 20 đến 99,9% trọng lượng của dược phẩm dạng liều đơn vị dùng qua đường miệng. Tốt hơn nữa là, các hạt này chiếm từ 50 đến 99,8% trọng lượng, tốt nhất là từ 60 đến 99,7% trọng lượng của dược phẩm dạng liều đơn vị dùng qua đường miệng.

Thông thường, các hạt chứa estetrol khô mà chứa các hạt estetrol có đường kính trung bình theo thể tích nằm trong khoảng từ 100 đến 4000 μm , tốt hơn nữa là từ 150 đến 1000 μm và tốt nhất là từ 200 đến 600 μm .

Các hạt chứa estetrol khô thường chứa từ 70 đến 95% trọng lượng là một hoặc nhiều tá dược tạo hạt và từ 5 đến 30% trọng lượng là thành phần estetrol. Thậm chí tốt hơn nữa là, các hạt này chứa từ 75 đến 90% trọng lượng là một hoặc nhiều tá dược tạo hạt và từ 10 đến 25% trọng lượng là thành phần estetrol.

Các tá dược tạo hạt khác mà có thể được kết hợp một cách thích hợp vào các hạt chứa estetrol bao gồm hydrat cacbon tan được trong nước, chất pha loãng/chất độn (ví dụ muối canxi, xenluloza vi tinh thể), chất gắn kết, chất gây rã, chất kết dính nhày, chất tạo hương vị, chất tạo màu, chất chảy, chất làm trơn và tổ hợp của chúng.

Tốt hơn là, các hạt chứa estetrol khô chứa ít nhất 20% trọng lượng, tốt hơn nữa là ít nhất 35% trọng lượng và tốt nhất là ít nhất 45% trọng lượng là hydrat cacbon tan được trong nước nêu trên.

Tốt hơn là, các hạt chứa estetrol khô chứa ít nhất 30%, tốt hơn nữa là ít nhất 40% và tốt nhất là ít nhất 50% là hydrat cacbon tan được trong nước tính theo trọng lượng của một hoặc nhiều tá dược tạo hạt.

Các hạt chứa estetrol khô thường chứa từ 0 đến 20% trọng lượng là chất gắn kết nêu trên. Thậm chí tốt hơn nữa là các hạt này chứa từ 0,1 đến 15% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,2 đến 10% trọng lượng là chất gắn kết.

Theo phương án được ưu tiên khác, các hạt chứa estetrol khô chứa từ 0,1 đến 20% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,2 đến 10% trọng lượng là chất gây rã nêu trên.

Ngoài các hạt chứa estetrol khô, dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo sáng chế có thể chứa, một cách thích hợp, từ 0,1 đến 80% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,2 đến 50% trọng lượng và tốt nhất là từ 0,3 đến 40% trọng lượng là tá dược tạo viên nén được chọn từ lactoza, manitol, xylitol, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, croscarmeloza

natri, polyvinyl pyrolidon và tổ hợp của chúng. Theo một phương án được ưu tiên đặc biệt, tá dược tạo viên nén chứa ít nhất 50% trọng lượng là manitol. Theo phương án được ưu tiên khác, tá dược tạo viên nén chứa ít nhất 50% trọng lượng là lactoza.

Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn có thể chứa một hoặc nhiều thành phần dược tính khác ngoài thành phần estetrol. Ví dụ về các thành phần dược tính khác này bao gồm các hormon steroid. Tốt hơn là dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo sáng chế chứa từ 0,05 đến 10 mg, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 5 mg một hoặc nhiều progestogen, tốt hơn là một hoặc nhiều progestogen được chọn từ progesteron, levonorgestrel, norgestimat, norethisteron, norethisteron-axetat (NETA), dydrogesteron, drospirenon, 3-beta-hydroxydesogestrel, 3-keto desogestrel (=etonogestrel), 17-deaxetyl norgestimat, 19-norprogesteron, axetoxypregnenolon, alylestrenol, anageston, clomadinon, xyproteron, demegeston, desogestrel, dienogest, dihydrogesteron, dimethisteron, ethisteron, etynodiol diaxetat, flurogeston axetat, gastrinon, gestoden, gestrinon, hydroxymetylprogesteron, hydroxyprogesteron, lynestrenol (=lynoestrenol), medrogeston, medroxyprogesteron, megestrol, melengestrol, nestoron, nomegestrol, nomegestrol-axetat (NOMAC), norethindron (=norethisteron), noretynodrel, norgestrel (bao gồm d-norgestrel và dl-norgestrel), norgestrienon, normethisteron, progesteron, quingestanol, (17alpha)-17-hydroxy-11-metylen-19-norpregna-4,15-dien-20-yn-3-on, tibolon, trimegeston, algeston axetophenit, nestoron, promegeston, 17-hydroxyprogesteron este, 19-nor-17hydroxyprogesteron, 17alpha-ethinyl-testosteron, 17alpha-ethinyl-19-nor-testosteron, d-17beta-axetoxo-13beta-etyl-17alpha-ethinylgon-4-en-3-on oxim và tiền thuốc của các hợp chất này. Tốt hơn là, một hoặc nhiều progestogen được sử dụng theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm progesteron, desogestrel, etonogestrel, gestoden, dienogest, levonorgestrel, norgestimat, norethisteron, norethisteron-axetat (NETA), nomegestrol, nomegestrol-axetat (NOMAC), drospirenon, trimegeston, nestoron và dydrogesteron.

Tốt hơn là, dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo sáng chế chứa từ 0,05 đến 100 mg, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 50 mg một hoặc nhiều androgen, tốt hơn là một hoặc nhiều androgen được chọn từ testosteron, dehydroepiandrosteron (DHEA); DHEA-sulphat (DHEAS); testosteron este (ví dụ testosteron undecanoat, testosteron propionat, testosteron phenylpropionat, testosteron isohexanoat, testosteron enantat, testosteron bucanat, testosteron decanoat, testosteron buxiclat); methyltestosteron;

mesterolone; stanozolol; androstenedione; dihydrotestosterone; androstenediol; metenolone; fluoxymesterone; oxymesterone; metandrostenolol; MENT và tiền thuốc của các hợp chất này. Tốt nhất là một hoặc nhiều androgen được chọn từ nhóm bao gồm testosterone, DHEA và MENT.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng liều đơn vị rắn nêu trên để sử dụng trong điều trị y tế, trong liệu pháp thay thế hormone cho động vật cái hoặc trong ngửa thai cho động vật cái, bao gồm việc dùng dược phẩm dạng liều đơn vị này dưới lưỡi, trong má hoặc dưới môi. Ví dụ về việc điều trị y tế trong đó được phẩm dạng liều đơn vị rắn theo sáng chế có thể được sử dụng một cách thích hợp bao gồm điều trị chứng loãng xương và điều trị bổ trợ estrogen (estrogen add-back) trong bệnh lạc nội mạc tử cung, bệnh ung thư vú hoặc bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Theo phương án được ưu tiên, dược phẩm dạng liều đơn vị rắn được sử dụng trong liệu pháp thay thế hormone cho động vật cái hoặc ngửa thai cho động vật cái. Tốt nhất là, dược phẩm dạng liều rắn được sử dụng trong liệu pháp thay thế hormone cho động vật cái, đặc biệt là để điều trị chứng teo âm hộ - âm đạo và/hoặc các triệu chứng vận mạch.

Việc sử dụng dược phẩm dạng liều đơn vị rắn trong điều trị y tế, trong liệu pháp thay thế hormone cho động vật cái hoặc trong ngửa thai cho động vật cái, thường bao gồm việc dùng dược phẩm dạng liều đơn vị này dưới lưỡi, trong má hoặc dưới môi để cung cấp ít nhất 0,1 mg, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 100 mg và tốt nhất là từ 1 đến 40 mg thành phần estetrol.

Để điều trị chứng teo âm hộ - âm đạo, tốt hơn là dược phẩm dạng liều đơn vị được sử dụng với lượng đủ để cung cấp ít nhất 0,1 mg thành phần estetrol. Tốt hơn nữa là, dược phẩm dạng liều đơn vị được sử dụng để cung cấp ít nhất 0,5 mg, tốt nhất là ít nhất 1 mg thành phần estetrol. Để điều trị chứng teo âm hộ - âm đạo, tốt hơn là dược phẩm dạng liều đơn vị được sử dụng với lượng để cung cấp không nhiều hơn 50 mg, tốt hơn nữa là không nhiều hơn 20 mg và tốt nhất là không nhiều hơn 10 mg thành phần estetrol.

Để điều trị các triệu chứng vận mạch, tốt hơn là dược phẩm dạng liều đơn vị được sử dụng với lượng đủ để cung cấp ít nhất 0,2 mg thành phần estetrol. Tốt hơn nữa là, dược phẩm dạng liều đơn vị được sử dụng để cung cấp ít nhất 1 mg, tốt nhất là ít nhất 2 mg thành phần estetrol. Để điều trị các triệu chứng vận mạch, tốt hơn là dược

phẩm dạng liều đơn vị được sử dụng với lượng để cung cấp không nhiều hơn 100 mg, tốt hơn nữa là không nhiều hơn 40 mg và tốt nhất là không nhiều hơn 20 mg thành phần estetrol.

Thông thường, các cách sử dụng nêu trên của dược phẩm dạng liều đơn vị rắn bao gồm việc sử dụng dược phẩm dạng liều đơn vị một lần một ngày trong khoảng thời gian ít nhất 1 tuần, tốt hơn nữa là ít nhất 2 tuần. Trong khoảng thời gian này, tốt hơn là dược phẩm dạng liều đơn vị rắn được sử dụng để cung cấp liều hằng ngày là ít nhất 0,05 mg, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 40 mg và tốt nhất là từ 0,2 đến 20 mg thành phần estetrol.

Để điều trị chứng teo âm hộ - âm đạo, tốt hơn là dược phẩm dạng liều đơn vị được sử dụng để cung cấp liều hằng ngày là ít nhất 0,1 mg thành phần estetrol. Tốt hơn nữa là, dược phẩm dạng liều đơn vị này được sử dụng để cung cấp liều hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,5 đến 20 mg, tốt nhất là từ 1 đến 10 mg thành phần estetrol.

Để điều trị các triệu chứng vận mạch, tốt hơn là dược phẩm dạng liều đơn vị được sử dụng để cung cấp liều hằng ngày là ít nhất 0,2 mg thành phần estetrol. Tốt hơn nữa là, dược phẩm dạng liều đơn vị này được sử dụng để cung cấp liều hằng ngày nằm trong khoảng từ 1 đến 40 mg, tốt nhất là từ 2 đến 20 mg thành phần estetrol.

Khía cạnh khác nữa của sáng chế đề cập đến quy trình bào chế dược phẩm dạng liều đơn vị rắn nêu trên, quy trình này bao gồm các bước sau đây:

- tạo ra các hạt estetrol chứa ít nhất 80% trọng lượng là thành phần estetrol được chọn từ nhóm bao gồm estetrol, estetrol este và tổ hợp của chúng và có đường kính trung bình theo thể tích nằm trong khoảng từ 2 μm đến 50 μm ;
- trộn các hạt estetrol với một hoặc nhiều tá dược tạo hạt để tạo ra hỗn hợp tạo hạt;
- trộn hỗn hợp tạo hạt với chất lỏng tạo hạt để tạo ra các hạt chứa estetrol, chất lỏng tạo hạt này chứa ít nhất 60% trọng lượng là dung môi lỏng;
- loại bỏ dung môi lỏng ra khỏi các hạt chứa estetrol để tạo ra các hạt chứa estetrol khô;
- tùy ý, trộn các hạt khô với một hoặc nhiều tá dược tạo viên nén; và

- tạo các hạt khô hoặc hỗn hợp của các hạt khô và một hoặc nhiều tá dược tạo viên nén thành được phẩm dạng liều đơn vị rắn.

Trong quy trình theo sáng chế, tốt hơn là hỗn hợp tạo hạt được tạo ra bằng cách kết hợp các hạt estetrol với một hoặc nhiều tá dược tạo hạt với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ 1:2 đến 1:1000, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:100 và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1:4 đến 1:10.

Tốt hơn là, một hoặc nhiều tá dược tạo hạt được sử dụng trong quy trình điều chế hỗn hợp tạo hạt bao gồm hydrat cacbon tan được trong nước nêu trên. Tốt hơn là, hydrat cacbon tan được trong nước này chiếm ít nhất 50% trọng lượng, tốt hơn nữa là ít nhất 60% trọng lượng và tốt nhất là ít nhất 80% trọng lượng của một hoặc nhiều tá dược tạo hạt.

Tốt hơn là, một hoặc nhiều tá dược tạo hạt của hỗn hợp tạo hạt bao gồm từ 0,1 đến 20% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,15 đến 10% trọng lượng và tốt nhất là từ 0,2 đến 5,0% trọng lượng là chất gắn kết nêu trên; tất cả các giá trị phần trăm đều được tính theo trọng lượng của hỗn hợp tạo hạt.

Một hoặc nhiều tá dược tạo hạt của hỗn hợp tạo hạt có thể bao gồm, một cách thích hợp, chất gây rã nêu trên. Tốt hơn là, chất gây rã chiếm từ 0,1 đến 20% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,2 đến 10% trọng lượng của hỗn hợp tạo hạt.

Tốt hơn là các hạt chứa estetrol được tạo ra bằng cách trộn hỗn hợp tạo hạt với chất lỏng tạo hạt với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ 0,5:1 đến 20:1. Thậm chí tốt hơn nữa là, hỗn hợp tạo hạt và chất lỏng tạo hạt được trộn với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ 0,8:1 đến 12:1, thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:1 đến 10:1 và tốt nhất là từ 1,5:1 đến 5:1. Tỷ lệ trọng lượng nêu trên được tính toán dựa vào tổng lượng của hỗn hợp tạo hạt và chất lỏng tạo hạt mà được sử dụng trong điều chế các hạt chứa estetrol khô.

Tốt hơn là các hạt chứa estetrol được tạo ra bằng cách trộn hỗn hợp tạo hạt với chất lỏng tạo hạt trong thiết bị tạo hạt tốc độ cắt cao, thiết bị tạo hạt tốc độ cắt thấp hoặc thiết bị tạo hạt kiểu tầng sôi. Tốt nhất là, các hạt được tạo ra trong thiết bị tạo hạt tốc độ cắt thấp.

Tốt hơn là chất lỏng tạo hạt được sử dụng trong quy trình theo sáng chế chứa ít nhất 60% trọng lượng, tốt hơn nữa là ít nhất 80% trọng lượng và tốt nhất là ít nhất 90% trọng lượng là dung môi phân cực được chọn từ nước, metanol, etanol, isopropanol, axeton và tổ hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên đặc biệt, chất lỏng tạo hạt chứa ít nhất 60% trọng lượng, tốt hơn nữa là ít nhất 80% trọng lượng và tốt nhất là ít nhất 90% trọng lượng là dung môi phân cực được chọn từ nước, etanol và tổ hợp của chúng. Tốt hơn là, dung môi phân cực được sử dụng trong chất lỏng tạo hạt chứa ít nhất 80% trọng lượng là nước, tốt hơn nữa là ít nhất 90% trọng lượng là nước.

Chất lỏng tạo hạt được sử dụng trong quy trình theo sáng chế có thể chứa, một cách thích hợp, các tá được bổ sung ngoài dung môi lỏng. Ví dụ về các tá được bổ sung này bao gồm chất gắn kết, chất gây rã, chất kết dính nhày, chất tạo màu, chất tạo hương vị và tổ hợp của chúng.

Tốt hơn là, chất lỏng tạo hạt chứa từ 0,5 đến 40% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 1 đến 25% trọng lượng và tốt nhất là từ 2 đến 20% trọng lượng là chất gắn kết, chất gắn kết này được chọn từ dẫn xuất xenluloza, tinh bột và dẫn xuất tinh bột (ví dụ, tinh bột đã được hồ hóa sơ bộ), rượu polyvinyl (PVA), polyvinylpyrrolidon (PVP), thạch trắng, gelatin, gôm guar, gôm arabic, alginat, polyetylen glycol (PEG), glucoza, sucroza, sorbitol và tổ hợp của chúng. Tốt hơn là, chất gắn kết được sử dụng trong quy trình theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm dẫn xuất xenluloza, tinh bột đã được hồ hóa sơ bộ, polyvinylpyrrolidon và tổ hợp của chúng.

Ví dụ về dẫn xuất xenluloza có thể được sử dụng trong dược phẩm dạng liều đơn vị làm chất gắn kết bao gồm hydroxypropyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxymetyl xenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, metyloxenluloza, etyloxenluloza, carboxymetyl xenluloza và tổ hợp của chúng.

Trong quy trình theo sáng chế, tốt hơn là dung môi lỏng được loại bỏ sau khi việc trộn hỗn hợp tạo hạt với chất lỏng tạo hạt đã kết thúc. Theo phương án được ưu tiên, áp suất giảm được sử dụng (ví dụ, nhỏ hơn 200 mbar) để tạo thuận lợi cho việc loại bỏ dung môi lỏng trong quá trình tạo các hạt chứa estetrol. Thông thường, dung môi lỏng được loại bỏ ở nhiệt độ cao (ví dụ, >50°C).

Các hạt chứa estetrol khô được tạo ra trong quy trình theo sáng chế thường có đường kính trung bình theo thể tích nằm trong khoảng từ 100 đến 4000 μm . Tốt hơn nữa là, đường kính trung bình theo thể tích của các hạt này nằm trong khoảng từ 200 đến 1000 μm , tốt nhất là nằm trong khoảng từ 200 đến 600 μm .

Ví dụ về một hoặc nhiều tá được tạo viên nén mà tùy ý được kết hợp với các hạt chứa estetrol khô trước khi tạo ra được phẩm dạng liều đơn vị rắn bao gồm lactoza, manitol, xylitol, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, croscarmeloza natri, polyvinyl pyrrolidon và tổ hợp của chúng.

Tốt hơn là, trong quy trình theo sáng chế, các hạt chứa estetrol khô được trộn với một hoặc nhiều tá được tạo viên nén với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ 1:4 đến 9:1, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 3:1 và tốt nhất là từ 1:1,5 đến 1,5 đến 1.

Trong quy trình theo sáng chế, dược phẩm dạng liều đơn vị rắn có thể được tạo ra một cách thích hợp bằng cách nén trực tiếp hoặc đúc nén. Tốt nhất là, dược phẩm dạng liều đơn vị rắn này được tạo ra bằng cách nén trực tiếp.

Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn thu được bằng phương pháp theo sáng chế có thể được bao gói theo các cách khác nhau. Tốt hơn là, dược phẩm dạng liều đơn vị được bao gói trong vỉ phòng chứa ít nhất 14 đơn vị liều.

Sáng chế được minh họa thêm bằng các ví dụ không nhằm giới hạn sáng chế nêu dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Thử nghiệm hòa tan

Thử nghiệm hòa tan được mô tả dưới đây có thể được sử dụng để nghiên cứu tính chất hòa tan của dược phẩm dạng liều đơn vị phân tán được trong miệng.

Thiết bị hòa tan

- Thiết bị thử nghiệm hòa tan kiểu cánh khuấy và kiểu giỏ VanKel VK 7010 hoặc VK 7025, bộ lấy mẫu tự động VK 8000, các bình hòa tan loại 1000 mL và các bộ lọc micron xốp (35 pin)

Môi trường hòa tan

- Chuyển 9000 mL nước đã được khử khoáng vào bình định mức có dung tích là 10.000 mL.
- Bổ sung 68,05 g KH_2PO_4 và 8,96 g NaOH vào và khuấy dung dịch này cho đến khi tất cả đều hòa tan.
- Trộn dung dịch và điều chỉnh độ pH đến 6,8 bằng NaOH hoặc axit phosphoric, nếu cần và định mức bằng nước đã được khử khoáng.

Quy trình hòa tan

- Chuyển 900 mL môi trường hòa tan vào từng bình của thiết bị kiểu cánh khuấy.
- Lắp ráp thiết bị, làm ấm môi trường đến $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, và lấy nhiệt kế ra.
- Đặt vào đáy của mỗi trong số sáu bình một viên nén trước khi bắt đầu quay các cánh khuấy.
- Bắt đầu quay các cánh khuấy ngay lập tức.
- Sử dụng tốc độ khuấy là 50 vòng/phút.
- Lấy 5 mL mẫu từ các bình hòa tan sau 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75 và 90 phút để xác định profin hòa tan hoàn toàn. Lấy mẫu từ một vị trí nằm giữa bề mặt của môi trường hòa tan và đầu trên của lưới cánh khuấy và không nhỏ hơn 10 mm từ thành bình. Thể tích hòa tan đã được lấy ra không được thay bằng môi trường hòa tan mới.

Nồng độ estetrol trong các mẫu được xác định bằng kỹ thuật HPLC bằng cách sử dụng dung dịch gốc estetrol làm tham chiếu.

Điều chế dung dịch đệm phosphat pha động (MP)

- Chuyển 1,15 g $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (10 mM) vào 1000 mL nước đã được khử khoáng, hòa tan nó và điều chỉnh độ pH đến 3,0 bằng axit phosphoric.

Thiết bị HPLC

- Mô-đun Alliance 2695 Separations bao gồm hệ thống phân phối dung môi bốn thành phần, bộ tiêm thể tích có thể thay đổi được, bộ lấy mẫu tự động có kiểm soát nhiệt độ, bộ điều nhiệt cho cột và bộ dò mảng đi-ốt quang 2996 (tất cả đều của Waters)

- Cột phân tích: Symmetry C18, 3,9 x 150 mm, dp = 5 µm (ex Waters)
- Cột bảo vệ: cột SecurityGuard C18, 4x3 mm (Phenomenex)
- Lưu lượng: 1,0 mL/phút
- Phát hiện: UV @ 280 nm
- Nhiệt độ cột: 30°C
- Nhiệt độ của bộ lấy mẫu tự động: 10°C
- Thể tích tiêm: 100 µL
- Thời gian chạy: 12 phút

Gradient rửa giải

Thời gian (phút)	Axetonitril (%)	Đệm phosphat (%)
0	20	80
9	75	25
10	20	80
12	20	80

Các thử nghiệm hòa tan được thực hiện lặp lại ba lần.

Đo kích thước hạt

Việc phân bố kích thước hạt của estetrol monohydrat được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị phân tích kích thước hạt laze MALVERN MASTERSIZER MICROPLUS.

Điều chế môi trường phân tán:

- Cân 1 g estetrol monohydrat và 1 g sorbitan trioleat vào bình.
- Bổ sung 1 lít n-hexan và trộn trong ít nhất 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng
- Lọc qua màng lọc loại 0,45 µm.

Chuẩn bị mẫu:

- Cho 100 mg mẫu vào cốc mở loại 25 mL.
- Bổ sung một vài giọt môi trường phân tán.
- Trộn cẩn thận bằng đũa thủy tinh để tạo huyền phù bột hoàn toàn.

- Bổ sung 10 mL môi trường phân tán.
- Thực hiện việc phân tích với tốc độ bộ phân tán mẫu nằm trong khoảng từ 3000 đến 3500 vòng/phút.

Phân tích

Thực hiện việc đo kích thước hạt ba lần bằng cách sử dụng cùng một bộ phân tán. Kết quả cuối cùng được thu nhận bằng cách tính giá trị trung bình của các kết quả của ba lần xác định này.

Ví dụ 1

Viên nén dùng dưới lưỡi được bào chế bằng quy trình được mô tả dưới đây.

Hỗn hợp tạo hạt có thành phần được thể hiện trong bảng 1 được bào chế bằng cách trộn khô các thành phần này.

Bảng 1

Thành phần	% trọng lượng
Estetrol đã được nghiền ¹	25
Manitol	40
Lactose	35

¹ D(v;0,5) = khoảng 15 μ m

Chất lỏng tạo hạt có thành phần được thể hiện trong bảng 2 được bào chế bằng cách làm phân tán tinh bột đã được gelatin hóa sơ bộ vào nước

Bảng 2

Thành phần	% trọng lượng
Tinh bột đã được gelatin hóa sơ bộ	2
Nước tinh khiết	98

Hỗn hợp tạo hạt được tạo hạt trong thiết bị tạo hạt tốc độ cắt cao bằng cách bổ sung từ từ chất lỏng tạo hạt chứa nước. Tổng lượng của chất lỏng tạo hạt được bổ sung chiếm tới 25% trọng lượng của hỗn hợp tạo hạt.

Hạt thu được được làm khô trong lò sấy chân không ở 40°C và sau đó được rây qua rây loại 500 μ m.

Hỗn hợp tạo viên nén có thành phần được thể hiện trong bảng 3 được bào chế bằng cách trộn hạt khô với các tá dược trong 15 phút (ngoại trừ magie stearat). Magie stearat được bổ sung vào và tiếp tục trộn thêm 5 phút nữa.

Bảng 3

Thành phần	% trọng lượng
Estetrol dạng hạt	50
Lactoza	10
Ludiflash® ²	38,5
Magie stearat	1,5

² Hỗn hợp chứa manitol (90% trọng lượng), crospovidon (5% trọng lượng) và polyvinyl axetat (5% trọng lượng)

Hỗn hợp tạo viên nén này được nén thành các viên nén tròn 80 mg có đường kính là 6,5 mm. Lượng estetrol của các viên nén này là 10 mg.

Ví dụ 2

Viên nén dùng dưới lưỡi được bào chế bằng quy trình được mô tả dưới đây.

Hỗn hợp tạo hạt có thành phần được thể hiện trong bảng 4 được bào chế bằng cách trộn khô các thành phần này.

Bảng 4

Thành phần	% trọng lượng
Estetrol đã được nghiền ¹	25
Lactoza	75

¹ $D_{(v;0,5)}$ = khoảng 15 μ m

Chất lỏng tạo hạt có thành phần được thể hiện trong bảng 5 được bào chế bằng cách phân tán polyvinylpyrrolidon (PVP) vào nước.

Bảng 5

Thành phần	% trọng lượng
PVP (polyvinylpyrrolidon)	3
Nước tinh khiết	97

Hỗn hợp tạo hạt được tạo hạt trong thiết bị tạo hạt tốc độ cắt thấp bằng cách bổ sung từ từ chất lỏng tạo hạt. Tổng lượng của chất lỏng tạo hạt được bổ sung chiếm tới 25% trọng lượng của hỗn hợp tạo hạt.

Hạt thu được được làm khô trong thiết bị tạo hạt tốc độ cắt thấp ở 40°C và sau đó được rây qua rây loại 500 μm .

Hỗn hợp tạo viên nén có thành phần được thể hiện trong bảng 6 được bào chế bằng cách trộn hạt khô với các tá dược trong 15 phút (ngoại trừ magie stearat). Magie stearat được bổ sung vào và tiếp tục trộn thêm 5 phút nữa.

Bảng 6

Thành phần	% trọng lượng
Estetrol dạng hạt	50
Manitol	43,5
Crospovidon	5
Magie stearat	1,5

Hỗn hợp trộn này được nén thành các viên nén tròn 80 mg có đường kính là 6,5 mm. Lượng estetrol của các viên nén này là khoảng 10 mg.

Ví dụ 3

Viên nén dùng dưới lưỡi được bào chế bằng cách sử dụng quy trình được mô tả dưới đây.

Hỗn hợp tạo hạt có thành phần được thể hiện trong bảng 7 được bào chế bằng cách trộn khô các thành phần này.

Bảng 7

Thành phần	% trọng lượng
Estetrol đã được nghiền ¹	25
Lactoza	75

¹ $D_{(v;0,5)}$ = khoảng 15 μm

Chất lỏng tạo hạt có thành phần được thể hiện trong bảng 8 được bào chế bằng cách phân tán hydroxypropyl xenluloza (HPC) vào nước.

Bảng 8

Thành phần	% trọng lượng
HPC (hydroxypropyl xenluloza)	2
Nước tinh khiết	97

Hỗn hợp tạo hạt được tạo hạt trong thiết bị tạo hạt kiểu tầng sôi bằng cách bổ sung từ từ chất lỏng tạo hạt. Tổng lượng của chất lỏng tạo hạt được bổ sung chiếm tới 35% trọng lượng của hỗn hợp tạo hạt.

Hạt thu được được làm khô trong thiết bị tạo hạt kiểu tầng sôi ở 50°C và sau đó được rây qua rây loại 500 μm .

Hỗn hợp tạo viên nén có thành phần được thể hiện trong bảng 9 được bào chế bằng cách trộn hạt khô với các tá dược trong bảng 9 trong 15 phút (ngoại trừ magie stearat). Magie stearat được bổ sung vào và tiếp tục trộn thêm 5 phút nữa.

Bảng 9

Thành phần	% trọng lượng
Estetrol dạng hạt	50
Manitol	43,5
Natri tinh bột glycolat	5
Magie stearat	1,5

Hỗn hợp trộn này được nén thành các viên nén tròn 80 mg có đường kính là 6,5 mm. Lượng estetrol của các viên nén này là khoảng 10 mg.

Ví dụ 4

Bảy bộ viên nén dùng dưới lưỡi khác nhau (các dược phẩm A đến G) được bào chế bằng quy trình được mô tả dưới đây và được minh họa trên Fig.1.

Lượng cần đạt được của estetrol trong mỗi viên nén là như sau: 100 μg đối với dược phẩm A, 250 mg đối với dược phẩm B, 7,5 mg đối với dược phẩm C, 1 mg đối với dược phẩm D và 10 mg đối với các dược phẩm E, F và G.

Trọng lượng cần đạt được của các viên nén là như sau: 30 mg đối với các dược phẩm A và C, 1000 mg đối với các dược phẩm B và D và 80 mg đối với các dược phẩm E, F và G.

Estetrol được trộn với một phần của chất pha loãng chính và được rây qua rây loại 800 μm . Tất cả các tá dược khác cũng được rây qua rây loại 800 μm .

Dung dịch gắn kết chứa 10% PVP (polyvinylpyrrolidon) trong nước đã được khử khoáng được điều chế (nồng độ PVP trong dung dịch gắn kết được sử dụng cho các dược phẩm B, C và F là 15%).

Bắt đầu tạo hạt bằng cách bổ sung dung dịch gắn kết vào hỗn hợp khô chứa các tá dược bên trong hạt (với cỡ mẻ là ± 100 gam). Hạt được tạo ra sau khi trộn trong 30 giây, và sau đó nước tinh khiết đã được khử khoáng được bổ sung đến khi hạt thích hợp được tạo ra (tổng cộng là 1 phút tạo hạt như được thấy bằng mắt thường).

Hạt được làm khô qua đêm trong lò chân không ở 40°C và sau đó được nghiền qua rây loại 800 µm. Hỗn hợp thu được được trộn trong 15 phút với các tá dược bên ngoài hạt (ngoại trừ magie stearat). Cuối cùng, magie stearat được bổ sung vào và được trộn trong 3 phút.

Thực hiện việc nén bằng cách sử dụng máy dập viên đơn có trang bị các lỗ dập viên thích hợp (lỗ dập viên 5 mm đối với các viên nén 30 mg (A và C), 6 mm đối với các viên nén 80 mg (E, F và G) và 15 mm đối với các viên nén 1000 mg (B và D)).

Thời gian phân rã được định lượng theo quy trình đã biết được mô tả trong Dược điển châu Âu (Ph. Eur.) 2.9.1 (“Khả năng phân rã của viên nén và viên nang”), và trong Dược điển Hoa Kỳ (USP) <701> (“Khả năng phân rã”) bằng cách sử dụng nước làm chất lỏng đã định.

Độ cứng được đo bằng cách sử dụng quy trình đã biết được mô tả trong Dược điển châu Âu (Ph. Eur.) 2.9.8 (“Khả năng chống nghiền vỡ của viên nén”).

Các dược phẩm cuối cùng và các kết quả viên nén tương ứng có thể được thấy trong các bảng 10 và 11 dưới đây.

Không phát hiện thấy vấn đề nào trong quá trình thử nghiệm, khả năng chảy của hỗn hợp trộn là tốt và không quan sát thấy hiện tượng dính.

Bảng 10 – chi tiết về các dược phẩm theo đơn vị % trọng lượng

Dược phẩm	A	B	C	D	E	F	G
Tá dược bên trong hạt							
Estetrol đã được nghiền ¹	0,33	24,92	25,00	0,10	12,49	12,48	12,49
Manitol	91,17	65,89	65,49	91,90	79,25	18,99	
PVP (polyvinylpyrrolidon)	2,00	2,99	3,00	2,00	2,01		1,46
Tinh bột đã được gelatin hóa sơ bộ						1,01	
Crospovidon	4,01	4,00	4,00	4,00	4,00		
Lactosa						17,51	36,04
Nước đã được khử khoáng (tính theo 100 gam hỗn hợp tạo hạt)	22	26	26	23	19	16	24
Tá dược bên ngoài hạt							
Crospovidon	0,99	1,10	1,00	1,01	0,99		5,00
Lactosa						10,01	
Ludiflash® ²						38,49	

Manitol							43,49
Magie stearat	1,49	1,10	1,50	0,99	1,25	1,50	1,52

¹ D_(v;0,5) = 15 µm

² Chứa manitol (90% trọng lượng), crospovidon (5% trọng lượng) và polyvinyl axetat (5% trọng lượng)

Bảng 11 – các đặc điểm được xác định bằng thử nghiệm của viên nén

Thử nghiệm (kết quả trung bình của 6 mẫu)	Thời gian phân rã	Độ cứng	Trọng lượng
Dược phẩm	(phút:giây)	(N)	(mg)
A	0:39	14,17	28,2
B	1:44	85,85	1058,6
C	1:05	28,46	30,1
D	0:40	66,74	1048,9
E	0:32	29,70	78,9
F	0:41	30,97	82,2
G	0:33	22,69	78,1

Có thể thấy rằng tất cả các viên nén đều thu được với trọng lượng cuối cùng gần bằng trọng lượng cần đạt được của chúng và thời gian phân rã, thậm chí là đối với viên nén lớn nhất là 1 g, là rất ngắn, theo đường dùng dưới lưỡi, trong má hoặc dưới môi dự định của các viên nén này.

Cuối cùng, độ cứng của tất cả các viên nén đều nằm trong khoảng hoàn toàn có thể chấp nhận được.

Ví dụ 5

Nghiên cứu dược động học ngẫu nhiên, nhãn mở, hai giai đoạn, bất chéo được tiến hành để so sánh độ sinh khả dụng dưới lưỡi của 10 mg estetrol được dùng trong một viên nén 80 mg (có thành phần giống như các viên nén được mô tả trong ví dụ 4, dược phẩm E) với độ sinh khả dụng qua đường miệng của estetrol chứa trong viên nén 83 mg chứa 10 mg estetrol. Các viên nén này được dùng dưới lưỡi và qua đường miệng cho các tình nguyện viên nữ khỏe mạnh trong điều kiện nhịn đói.

Mười phụ nữ khỏe mạnh được lựa chọn dựa trên các tiêu chí sau đây: độ tuổi nằm trong khoảng từ 45 đến 65 tuổi (kể cả hai tuổi đầu mút), là người không hút thuốc hoặc là người đã bỏ hút thuốc (ít nhất 6 tháng trước khi dùng liều), chỉ số khối lượng cơ thể (BMI) = 18,5 đến 30 kg/m² (kể cả hai chỉ số đầu mút tại thời điểm sàng lọc).

Vào thời điểm bắt đầu giai đoạn thứ nhất và thứ hai của nghiên cứu, từ 07:00 sáng đến 07:28 sáng, 5 đối tượng dùng liều đơn của dược phẩm estetrol dùng dưới lưỡi bằng cách dùng một viên nén estetrol (trọng lượng viên nén: 80 mg; 10 mg estetrol) và 5 đối tượng dùng liều đơn qua đường miệng của dược phẩm estetrol dùng qua đường miệng bằng cách dùng một viên nén estetrol (trọng lượng viên nén: 83 mg; 10 mg estetrol), được uống cùng với 200 mL nước.

Các đối tượng được yêu cầu nhịn đói trong ít nhất 10 giờ trước khi dùng viên nén và trong ít nhất 4 giờ sau khi dùng. Không được uống nước hoặc đồ uống giải khát trong vòng 1 giờ trước khi dùng thuốc. Các đối tượng uống 200 mL nước 1 giờ trước khi và 2 giờ sau khi dùng viên nén. Các đối tượng được tự do uống nước và trà hoa quả từ thời điểm 4 giờ sau khi dùng viên nén. Bữa ăn tiêu chuẩn được cung cấp vào thời điểm 10,5 giờ trước khi và 4, 6, 9 và 13 giờ sau khi dùng viên nén.

Thứ tự của các sự kiện diễn ra trong giai đoạn thứ nhất và thứ hai được thể hiện trong bảng 12:

Bảng 12

	Sự kiện
Giai đoạn thứ nhất	
• Ngày 1	Cách ly từ 19:00
• Ngày 2	Dùng liều, lấy mẫu máu và nước tiểu, cách ly
• Ngày 3	Kết thúc quy trình, cách ly đến 8 giờ sáng
• Các ngày 4-8	Quay lại thăm khám
• Các ngày 9-13	Đào thải hết
Giai đoạn thứ hai	
• Ngày 14	Cách ly từ 19:00
• Ngày 15	Dùng liều, lấy mẫu máu và nước tiểu, cách ly
• Ngày 16	Kết thúc quy trình, cách ly đến 8 giờ sáng
• Các ngày 17-21	Quay lại thăm khám
• Các ngày 22-26	Đào thải hết
• Ngày 27	Dùng progestin
• Ngày 28	Gọi điện thoại, kiểm tra thử nghiệm ngừng dùng progestin

Lịch trình lấy mẫu máu và nước tiểu được sử dụng trong nghiên cứu này được thể hiện trong bảng 13.

Bảng 13

Lấy mẫu máu	Thực hiện việc thu máu (4 mL) trước khi dùng viên nén (0), và sau đó
-------------	--

	là tại các thời điểm 0:10, 0:15, 0:20, 0:25, 0:30, 0:35, 0:40, 0:45, 0:50, 0:55, 1:00, 1:10, 1:20, 1:30, 2, 3, 4, 6, 10, 16, 24, 48, 72, 96, 120, 144 giờ sau khi dùng. Tổng số lần thu máu trong mỗi giai đoạn là 27.
Lấy mẫu nước tiểu	Thực hiện việc thu nước tiểu trước khi dùng viên nén và tại các thời điểm 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 và 144 giờ sau khi dùng. Tổng số lần thu nước tiểu trong mỗi giai đoạn là 11.

Nồng độ estetrol trong các mẫu máu thu được được xác định bằng kỹ thuật HPLC/MS/MS. Nồng độ của glucuronit estetrol (vòng D) trong các mẫu nước tiểu cũng được xác định với sự trợ giúp của kỹ thuật HPLC/MS/MS.

Kết quả của các phân tích này cho thấy rằng độ sinh khả dụng của estetrol được dùng dưới lưỡi tương đương hoặc thậm chí là tốt hơn so với estetrol được dùng qua đường miệng. Ngoài ra, dữ liệu này gợi ý rằng estetrol được dùng dưới lưỡi có độ sinh khả dụng sớm hơn so với estetrol được dùng qua đường miệng. Estetrol dùng dưới lưỡi có ít tác động đối với thông số chức năng gan hơn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn phân tán được trong miệng có trọng lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 1000 mg, trong đó dược phẩm dạng liều đơn vị này chứa:

- từ 0,1 đến 25% trọng lượng là các hạt estetrol chứa ít nhất 90% trọng lượng là thành phần estetrol được chọn từ estetrol, estetrol este và tổ hợp của chúng; và
- từ 75 đến 99,9% trọng lượng là một hoặc nhiều thành phần được dụng;

dược phẩm dạng liều đơn vị rắn này chứa ít nhất 100 µg thành phần estetrol;

trong đó dược phẩm dạng liều đơn vị rắn này có thể thu được bằng quy trình bao gồm các bước sau:

- tạo ra các hạt estetrol chứa ít nhất 90% trọng lượng là thành phần estetrol và có đường kính trung bình theo thể tích nằm trong khoảng từ 2 µm đến 50 µm;
- trộn các hạt estetrol với một hoặc nhiều tá dược tạo hạt để tạo ra hỗn hợp tạo hạt;
- trộn hỗn hợp tạo hạt với chất lỏng tạo hạt để tạo ra các hạt chứa estetrol, chất lỏng tạo hạt này chứa ít nhất 60% trọng lượng là dung môi lỏng;
- loại bỏ dung môi lỏng ra khỏi các hạt chứa estetrol để tạo ra các hạt chứa estetrol khô;
- tùy ý, trộn các hạt khô với một hoặc nhiều tá dược tạo viên nén; và
- tạo các hạt khô hoặc hỗn hợp của các hạt khô và một hoặc nhiều tá dược tạo viên nén thành dược phẩm dạng liều đơn vị rắn.

2. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 1, trong đó dược phẩm dạng liều đơn vị này có trọng lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 500 mg.

3. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dược phẩm dạng liều đơn vị này chứa từ 0,5 đến 25% trọng lượng là thành phần estetrol.

4. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm dạng liều đơn vị này chứa từ 0,3 đến 100 mg thành phần estetrol.

5. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thành phần estetrol là estetrol.

6. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó các hạt estetrol có đường kính trung bình theo thể tích nằm trong khoảng từ 3 đến 35 μm .

7. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm dạng liều đơn vị này chứa từ 50 đến 99,9% trọng lượng là hydrat cacbon tan được trong nước được chọn từ maltoza, fructoza, sucroza, lactoza, glucoza, galactoza, trehaloza, xylitol, sorbitol, erythritol, maltitol, manitol, isomalt và tổ hợp của chúng.

8. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm 7, trong đó dược phẩm dạng liều đơn vị này chứa ít nhất 20% trọng lượng là manitol.

9. Dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm dạng liều đơn vị này chứa từ 0,1 đến 20% trọng lượng là chất gây rã được chọn từ tinh bột đã được biến đổi, polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, carmelloza liên kết ngang và tổ hợp của chúng.

10. Phương pháp không nhằm mục đích chữa bệnh dùng để ngừa thai cho động vật cái, phương pháp này bao gồm việc dùng dược phẩm dạng liều đơn vị theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 dưới lưỡi, trong má hoặc dưới môi.

11. Phương pháp không nhằm mục đích chữa bệnh theo điểm 10, phương pháp này bao gồm việc sử dụng một lần một ngày trong khoảng thời gian ít nhất 1 tuần.

12. Quy trình bào chế dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, quy trình này bao gồm các bước sau đây:

- tạo ra các hạt estetrol chứa ít nhất 90% trọng lượng là thành phần estetrol được chọn từ nhóm bao gồm estetrol, estetrol este và tổ hợp của chúng và có đường kính trung bình theo thể tích nằm trong khoảng từ 2 μm đến 50 μm ;
- trộn các hạt estetrol với một hoặc nhiều tá dược tạo hạt để tạo ra hỗn hợp tạo hạt;
- trộn hỗn hợp tạo hạt với chất lỏng tạo hạt để tạo ra các hạt chứa estetrol, chất lỏng tạo hạt này chứa ít nhất 60% trọng lượng là dung môi lỏng;
- loại bỏ dung môi lỏng ra khỏi các hạt chứa estetrol để tạo ra các hạt chứa estetrol khô;

- tùy ý, trộn các hạt khô này với một hoặc nhiều tá dược tạo viên nén; và
- tạo các hạt khô hoặc hỗn hợp của các hạt khô và một hoặc nhiều tá dược tạo viên nén thành được phẩm dạng liều đơn vị rắn.

13. Quy trình theo điểm 12, trong đó các hạt estetrol có đường kính trung bình theo thể tích nằm trong khoảng từ 3 đến 35 μm .

14. Quy trình theo điểm 12 hoặc 13, trong đó hỗn hợp tạo hạt chứa từ 0,1 đến 20% trọng lượng là chất gây rã được chọn từ tinh bột đã được biến đổi, PVP liên kết ngang, carmelloza liên kết ngang và tổ hợp của chúng.

15. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 14, trong đó hỗn hợp tạo hạt được tạo ra bằng cách kết hợp các hạt estetrol với một hoặc nhiều tá dược tạo hạt với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ 1:4 đến 1:1000.

16. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 15, trong đó các hạt chứa estetrol được tạo ra bằng cách trộn hỗn hợp tạo hạt với chất lỏng tạo hạt với tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ 0,5:1 đến 20:1.

17. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 16, trong đó các hạt chứa estetrol được tạo ra bằng cách trộn hỗn hợp tạo hạt với chất lỏng tạo hạt trong thiết bị tạo hạt tốc độ cắt cao, thiết bị tạo hạt tốc độ cắt thấp hoặc thiết bị tạo hạt kiểu tầng sôi.

18. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 17, trong đó chất lỏng tạo hạt chứa ít nhất 60% trọng lượng là dung môi phân cực được chọn từ nước, metanol, etanol, iso-propanol, axeton và tổ hợp của chúng.

19. Quy trình theo điểm 18, trong đó chất lỏng tạo hạt chứa ít nhất 60% trọng lượng là dung môi phân cực được chọn từ nước, etanol và tổ hợp của chúng.

20. Quy trình theo điểm 18 hoặc 19, trong đó dung môi phân cực chứa ít nhất 80% trọng lượng là nước.

21. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 20, trong đó chất lỏng tạo hạt chứa từ 0,5 đến 40% trọng lượng là chất gắn kết, chất gắn kết này được chọn từ dẫn xuất xenluloza, tinh bột và dẫn xuất tinh bột, rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon, thạch trắng, gelatin, gôm guar, gôm arabic, alginat, polyetylen glycol, glucoza, sucroza, sorbitol và tổ hợp của chúng.

22. Quy trình theo điểm 21, trong đó chất gắn kết được chọn từ dẫn xuất xenluloza, tinh bột đã được hồ hóa sơ bộ, polyvinylpyrrolidon và tổ hợp của chúng.

23. Quy trình theo điểm 21 hoặc 22, trong đó dẫn xuất xenluloza được chọn từ hydroxypropyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hydroxymetyl xenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, metylxenluloza, etylxenluloza, carboxymetyl xenluloza và tổ hợp của chúng.

24. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 23, trong đó các hạt chứa estetrol khô có đường kính trung bình theo thể tích nằm trong khoảng từ 100 đến 4000 μm .

25. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 24, trong đó một hoặc nhiều tá dược tạo viên nén bao gồm lactoza, manitol, xylitol, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, croscarmelloza natri, polyvinyl pyrrolidon và tổ hợp của chúng.

26. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 25, trong đó dược phẩm dạng liều đơn vị rắn được tạo ra bằng cách nén trực tiếp hoặc đúc nén.

