



(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)



1-0032693

(51)⁷ A61K 9/00; A61K 9/20; A61K 31/565

(13) B

(21) 1-2017-05101

(22) 17/06/2016

(86) PCT/EP2016/064074 17/06/2016

(87) WO 2016/203011 22/12/2016

(30) 15172747.6 18/06/2015 EP

(45) 25/07/2022 412

(43) 25/09/2018 366A

(73) ESTETRA SPRL (BE)

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

(72) JASPART, Séverine, Francine, Isabelle (BE); PLATTEEUW, 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 Ở DẠNG LIỀU ĐƠN VỊ PHÂN TÁN TRONG MIỆNG CHỨA
THÀNH PHẦN ESTETROL

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

- 0,1-25% trọng lượng hạt estetrol chứa ít nhất 80% trọng lượng thành phần estetrol được chọn từ estetrol, este estetrol và sự kết hợp của chúng; và

- 75-99,9% trọng lượng của một hoặc nhiều thành phần dược dụng;

dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn chứa ít nhất 100 µg thành phần estetrol; và trong đó dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn có thể thu được bằng quy trình bao gồm bước đập hỗn hợp pha trộn khô chứa hạt estetrol và một hoặc nhiều tá dược dược dụng thành dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn.

Dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn dễ dàng bào chế và cực kỳ thích hợp để dùng dưới lưỡi, trong má hoặc dưới môi.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

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

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

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

Hơn nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn trong điều trị y tế, liệu pháp thay thế hormone ở phụ nữ và phương pháp tránh thai ở phụ nữ, việc sử dụng này bao gồm dùng dược phẩm ở dạng liều đơn vị đặt dưới lưỡi, trong má hoặc dưới môi.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Estetrol là một steroid ở người, được gan của thai nhi sản xuất chỉ trong giai đoạn mang thai. Hormon tự nhiên này được Diczfalusy và các đồng sự phát hiện trong nước tiểu của phụ nữ mang thai vào năm 1965. Estetrol có cấu trúc của steroid sinh estrogen có bốn nhóm hydroxyl. Estetrol được tổng hợp trong gan của thai nhi từ estradiol và estriol bằng hai enzym 15 α và 16 α -hydroxylaza. Sau khi sinh ra, gan của trẻ sơ sinh nhanh chóng mất khả năng tổng hợp estetrol do hai enzym này không được biểu hiện nữa.

Estetrol đi vào vòng tuần hoàn máu của mẹ thông qua nhau thai và được phát hiện thấy ở thời điểm mẹ mang thai chín tuần thông qua nước tiểu của mẹ. Trong giai đoạn ba tháng thứ hai của thai kỳ, mức estetrol cao được phát hiện thấy trong huyết tương của người mẹ, với nồng độ estetrol ở trạng thái không tiếp hợp tăng ổn

định đến khoảng 1 ng/mL (> 3 nmol/L) cho tới gần cuối thai kỳ. Cho đến nay chức năng sinh lý của estetrol vẫn chưa được biết đến. Khả năng sử dụng estetrol làm chất chỉ thị cho thấy tình trạng sức khỏe của thai nhi tốt đã được nghiên cứu sâu. Tuy nhiên, do mức estetrol huyết tương thay đổi trong suốt thai kỳ của bà mẹ mang thai và cũng không giống nhau giữa các bà mẹ mang thai nên khả năng sử dụng cho mục đích nêu trên dường như không khả thi.

Từ năm 2001 estetrol đã được nghiên cứu sâu. Ở người, estetrol được chỉ ra là có độ sinh khả dụng qua đường miệng cao và tỷ lệ với liều và thời gian bán thải qua bài tiết ở giai đoạn cuối kéo dài trong khoảng thời gian 28 giờ. Các kết quả từ các nghiên cứu *in vitro* cho thấy estetrol liên kết chọn lọc cao với các thụ thể estrogen, ưu tiên đối với dạng ER α của thụ thể, không giống các estrogen etinyl estradiol và 17 β -estradiol. Cũng ngược lại với etinyl estradiol và đặc biệt là với 17 β -estradiol, estetrol không liên kết với globulin mà liên kết với hormon giới tính (sex hormone binding globulin - SHBG) và không kích thích sự sản sinh SHBG *in vitro*.

Các tính chất của estetrol cũng đã được nghiên cứu trong một loạt mô hình chuột *in vivo* được lý, đã được chấp nhận tốt có tính dự đoán. Trong các mô hình này, estetrol thể hiện tác dụng sinh estrogen ở âm đạo, dạ con (cả cơ tử cung và màng trong tử cung), tác động đến cân nặng, khối lượng xương, độ bền của xương, con xúc động đột ngột và đến sự rụng trứng (sự ức chế). Tất cả các tác động này của estetrol đều phụ thuộc liều lượng với các tác dụng tối đa ở các mức liều lượng tương ứng. Ngạc nhiên là, estetrol ngăn chặn sự phát triển mở rộng của khối u trong mô hình khối u vú DMBA và ở mức liều tương tự với tamoxifen kháng estrogen và với thủ thuật cắt bỏ buồng trứng. Tác dụng kháng estrogen của estetrol khi có mặt 17 β -estradiol cũng đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu *in vitro* sử dụng các tế bào ung thư vú ở người.

Việc dùng estetrol qua đường trong má, dưới lưỡi hoặc dưới môi được đề cập trong nhiều đơn sáng chế, bao gồm WO 2002/094275, WO 2002/094276, WO 2002/094278 và WO 2003/018026. Dược phẩm ở dạng liều đơn vị chứa estetrol để

sử dụng qua đường trong má, dưới lưỡi hoặc dưới môi được mô tả trong các công bố đơn nêu trên.

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

US 2007/286829 mô tả dược phẩm ở dạng liều rắn sử dụng qua đường miệng có khả năng phân phối ethinyl estradiol với độ sinh khả dụng được cải thiện, được phẩm ở dạng liều rắn này chứa (i) khoảng 0,5 µg đến khoảng 50 µg ethinyl estradiol và (ii) chất mang làm tăng khả năng hòa tan trong miệng mà tạo ra ít nhất 15% độ hấp thụ ethinyl estradiol qua niêm mạc miệng khi được phẩm ở dạng liều rắn này được dùng qua đường miệng cho bệnh nhân với 2 axơ nước (56,83 ml) hoặc ít hơn.

US 6,117,446 mô tả dược phẩm ở dạng liều đơn vị sử dụng qua đường trong má để dùng kết hợp các hoạt chất steroid, bao gồm viên nén được dập chứa chất mang polyme có thể ăn mòn sinh học và lượng có tác dụng điều trị bệnh của chất sinh androgen được chọn từ testosterone và các este được dụng của chúng, progestin và estrogen. Các ví dụ mô tả các dược phẩm ở dạng liều đơn vị dùng qua đường trong má được bào chế bằng cách trộn kỹ các thành phần sau đây: estrogen, progestogen, androgen, polyetylen oxit, carbome và magie stearat. Tiếp theo, hỗn hợp được tạo hạt bằng phương pháp kết hạt tầng sôi và hạt thu được từ đó được dập thành các viên nén.

Dược phẩm ở dạng liều đơn vị sử dụng qua đường miệng chứa estetrol được mô tả trong nhiều công bố đơn yêu cầu cấp patent.

WO 2002/094276 mô tả dược phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị thay thế hormon, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho người cần điều trị bằng liệu pháp này dùng một lượng hữu hiệu của estetrol, chế phẩm này gần như không chứa progestogen hoặc kháng progestin. WO 2002/094276 mô tả phương

pháp bào chế các viên nén chứa estetrol có trọng lượng bằng 185 mg, chứa 1,5 mg estetrol, dựa trên công thức sau đây:

	mg
Estetrol	1,5
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 25® ex BASF)	12,5
Lactoza	135,795
Xenluloza vi tinh thể (Avicel PH 101 ®)	26,25
Glyxeryl palmitostearat (Precirol ®)	2,775
Silic đioxit 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 tình ở phụ nữ, phương pháp này bao gồm bước cho những người phụ nữ này dùng một lượng estetrol hữu hiệu. Việc dùng qua đường miệng được đề cập là cách dùng thích hợp. Đơn sáng chế này mô tả viên nén estetrol tương tự như trong WO 2002/094276.

WO 2002/094279 mô tả việc sử dụng estetrol trong phương pháp tránh thai ở động vật có vú giống cái, phương pháp này bao gồm bước dùng qua đường miệng thành phần sinh estrogen và thành phần sinh progestogen nêu trên cho động vật có vú giống cái có khả năng sinh đẻ với lượng hữu hiệu để ức chế sự rụng trứng. Công thức dưới đây dùng cho viên nén chứa 185 mg estetrol được mô tả trong đơn sáng chế quốc tế này.

	mg
Estetrol	1,5
Levonorgestrel	0,15
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 25® ex BASF)	13,5
Lactoza	135,645

Xenluloza vi tinh thể (Avicel PH 101 ®)	26,25
Glyxeryl palmitostearat (Precirol ®)	2,775
Silic dioxit 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 bước dùng estetrol và thành phần sinh progestogen qua đường miệng cho động vật có vú với lượng hữu hiệu để ngăn chặn hoặc điều trị các triệu chứng của chứng giảm estrogen. Đơn sáng chế này mô tả viên nén chứa estetrol tương tự như trong WO 2002/094279.

WO 2007/081206 mô tả việc sử dụng estetrol trong phương pháp điều trị chứng rối loạn mạch cấp tính ở động vật có vú, phương pháp này bao gồm bước cho động vật có vú dùng một lượng estetrol hữu hiệu qua đường miệng, tùy theo nhu cầu. Đơn sáng chế này mô tả phương pháp 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 trong điều trị hội chứng hít phân su (Meconium Aspiration Syndrome - MAS) ở trẻ mới sinh, phương pháp điều trị này bao gồm bước cho trẻ mới sinh nêu trên dùng lượng estrogen hữu hiệu trong vòng 7 ngày sau khi sinh. Công bố đơn quốc tế này mô tả thuốc đạn để sử dụng cho trẻ mới sinh chứa ít nhất 1 µg estrogen, thuốc đạn này còn được đặc trưng bởi đường kính lớn nhất nhỏ hơn 10 mm và trọng lượng ít hơn 0,5 g. Tá dược có chứa trong thuốc đạn có thể dựa trên nguyên liệu lipid mà tan chảy ở nhiệt độ cơ thể hoặc nó có thể dựa trên thành phần ưa nước bị hòa tan hoặc phân rã ra khi tiếp xúc với nước.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn phân tán trong miệng chứa thành phần estetrol. Dược phẩm ở dạng liều đơn vị này giải phóng nhanh estetrol trong môi trường nước. Dược phẩm ở

dạng liều đơn vị rắn dễ dàng bào chế bằng cách đập trực tiếp và cực kỳ thích hợp để dùng dưới lưỡi, trong má hoặc dưới môi. Mỗi cách dùng dưới lưỡi, trong má và dưới môi có ưu điểm là thành phần estetrol không phải đi qua hệ tiêu hóa và tránh phơi nhiễm gan ở giai đoạn sớm. Hơn nữa, các cách dùng này tạo ra tác dụng nhanh.

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

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

Dược phẩm ở dạng liều rắn này thu được bằng quy trình bao gồm các bước:

- cung cấp hạt estetrol chứa ít nhất 80% trọng lượng thành phần estetrol được chọn từ estetrol, este estetrol và sự kết hợp của chúng, hạt estetrol này có đường kính trung bình theo thể tích nằm trong khoảng từ 2 µm đến 50 µm;
- chuẩn bị hỗn hợp pha trộn khô bằng cách trộn hạt estetrol với một hoặc nhiều thành phần được dụng; và
- đập hỗn hợp pha trộn khô thành dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn.

Mức độ hòa tan nhanh và hoàn toàn thành phần estetrol vào nước bọt là cần thiết để phân phối hiệu quả thành phần này qua việc dùng dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn dưới lưỡi, trong má hoặc dưới môi. Ngạc nhiên là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng thành phần estetrol được giải phóng nhanh và phân tán vào nước bọt và hấp thụ qua lớp đệm niêm mạc của khoang miệng khi thành phần này có mặt trong dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn ở dạng các hạt rất nhỏ.

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

- cung cấp hạt estetrol chứa ít nhất 80% trọng lượng thành phần estetrol được chọn từ estetrol, este estetrol và sự kết hợp của chúng, hạt estetrol này có đường kính trung bình theo thể tích nằm trong khoảng từ 2 μm đến 50 μm ;
- chuẩn bị hỗn hợp pha trộn khô bằng cách trộn 1 phần trọng lượng hạt estetrol với 2-1000 phần trọng lượng của một hoặc nhiều tá dược được dụng; và
- dập hỗn hợp pha trộn khô thành dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig. 1 minh họa sơ đồ khối quy trình sản xuất được sử dụng trong ví dụ 3.

Mô tả chi tiết sáng chế

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

- 0,1-25% trọng lượng hạt estetrol chứa ít nhất 80% trọng lượng thành phần estetrol được chọn từ estetrol, este estetrol và sự kết hợp của chúng; và
- 75-99,9% trọng lượng của một hoặc nhiều thành phần dược dụng;

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

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

- cung cấp hạt estetrol chứa ít nhất 80% trọng lượng thành phần estetrol được chọn từ estetrol, este estetrol và sự kết hợp của chúng, hạt estetrol này có đường kính trung bình theo thể tích nằm trong khoảng từ 2 μm đến 50 μm ;
- chuẩn bị hỗn hợp pha trộn khô bằng cách trộn hạt estetrol với một hoặc nhiều tá dược được dụng; và
- dập hỗn hợp pha trộn khô thành dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn.

Thuật ngữ ‘estetrol’ như được sử dụng ở đây đề cập đến 1,3,5 (10)-estratrien-3,15 α ,16 α ,17 β -tetrol hoặc 15 α -hydroxyestriol cũng như các hydrat của estetrol, ví dụ, estetrol monohydrat.

Thuật ngữ ‘được phẩm ở dạng liều đơn vị phân tán trong miệng’ như được sử dụng ở đây đề cập đến được phẩm ở dạng liều đơn vị mà 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 sao cho được phẩm này có thể được hấp thụ qua lớp đệm niêm mạc của khoang miệng.

Thuật ngữ ‘thành phần được dụng’ như được sử dụng ở đây bao gồm cả tá dược được dụng và hoạt chất được không phải thành phần estetrol, như được xác định tiếp dưới đây.

Thuật ngữ ‘dưới lưỡi’ như được sử dụng ở đây đề cập đến đường dùng được lý bằng cách phân tán thành phần estetrol vào máu thông qua mô dưới lưỡi.

Thuật ngữ ‘trong má’ như được sử dụng ở đây đề cập đến đường dùng được lý bằng cách phân tán thành phần estetrol vào máu thông qua mô trong khoang má, vùng bên trong miệng giữa lớp đệm má (chất nhầy trong má) và răng/lợi.

Thuật ngữ ‘dưới môi’ như được sử dụng ở đây đề cập đến đường dùng được lý bằng cách đặt thành phần estetrol giữa môi và nướu răng.

Trừ khi có quy định khác, tất cả phần trăm nêu ở đây là phần trăm theo trọng lượng.

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

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

Dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn tốt hơn là chứa 0,5-25% trọng lượng, tốt hơn nữa là 1-20% trọng lượng và tốt nhất là 1,2-15% trọng lượng thành phần estetrol.

Lượng thành phần estetrol có chứa trong dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,3 đến 100 mg, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 40 mg và tốt nhất là nằm trong khoảng 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 nhóm hydroxyl được thế bằng gốc axyl của hydrocacbon carboxylic, axit sulfonic hoặc axit sulfamic có 1 đến 25 nguyên tử cacbon; và hỗn hợp của chúng. Thậm chí tốt hơn nữa là, thành phần estetrol là estetrol (bao gồm estetrol hydrat). Tốt nhất là, thành phần estetrol có chứa trong dược phẩm ở dạng liều đơn vị là estetrol monohydrat.

Kích cỡ của hạt estetrol trong dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn cần thích hợp để đạt được đủ sự hấp thụ thành phần estetrol sau khi dùng dưới lưỡi, trong má hoặc dưới môi. Hạt estetrol trong dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn và (độc lập) hạt estetrol sử dụng trong việc bào chế dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn 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 .

Hạt estetrol trong dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn và (độc lập) hạt estetrol sử dụng trong việc bào chế dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn tốt hơn là chứa không nhiều hơn một lượng hạt giới hạn có kích cỡ hạt vượt quá 60 μm . Tốt hơn là, không nhiều hơn 10% thể tích hạt có kích cỡ lớn hơn 60 μm (D_{90}), tốt hơn nữa là không nhiều hơn 5% thể tích hạt estetrol có kích cỡ hạt lớn hơn 60 μm (D_{95}). Thậm chí tốt hơn nữa là, không nhiều hơn 10% thể tích hạt có kích cỡ lớn hơn 40 μm (D_{90}), tốt hơn nữa là không nhiều hơn 5% thể tích hạt estetrol có kích cỡ hạt lớn hơn 40 μm (D_{95}).

Sự phân bố kích cỡ hạt estetrol, và sự phân bố kích cỡ các nguyên liệu cụ thể khác được sử dụng trong quy trình này, có thể được xác định một cách thích hợp

bằng phương pháp nhiễu xạ laze. Sự phân bố kích cỡ hạt estetrol trong dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn có thể được xác định một cách thích hợp bằng cách sử dụng kỹ thuật quang phổ, ví dụ, lập bản đồ Raman.

Dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn theo sáng chế có ưu điểm là thành phần estetrol được giải phóng nhanh chóng khi dược phẩm ở dạng liều đơn vị được đưa vào khoang miệng và tiếp xúc với nước bọt. Tốc độ giải phóng thành phần estetrol từ dược phẩm ở dạng liều đơn vị có thể được xác định một cách thích hợp bằng cách sử dụng thử nghiệm hạ tan được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế, hoặc thử nghiệm phân rã theo Ph. Eur. 2.9.1 (“Disintegration of tablets and capsules”) và USP <701> (“Disintegration”), cũng được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế. Dược phẩm ở 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 ở dạng liều đơn vị rắn theo sáng chế, khi được đưa vào thử nghiệm phân rã nêu trên, thường phân rã nằm trong khoảng ít hơn 5 phút, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng ít hơn 2 phút, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng ít hơn 1,5 phút, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng ít hơn 1 phút, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng ít hơn 45 giây, và tốt nhất là nằm trong khoảng ít hơn 30 giây.

Hạt estetrol được dùng trong dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn và trong quy trình theo sáng chế tốt hơn là chứa ít nhất 90% trọng lượng thành phần estetrol, tốt hơn nữa là ít nhất 95% trọng lượng thành phần estetrol và tốt nhất là ít nhất 99% trọng lượng thành phần estetrol. Ngoài thành phần estetrol, hạt estetrol có thể chứa một cách thích hợp các tá dược được dùng để hỗ trợ sự phân tán dược phẩm ở dạng liều đơn vị và hòa tan và hấp thụ thành phần estetrol. Ví dụ về các tá dược bao gồm xenluloza vi tinh thể, chất diện họa, đồng dung môi, chất tăng cường hấp thụ, chất siêu phân rã và chất đệm.

Thông thường, hạt estetrol có mặt ở lượng 0,5-35% trọng lượng dược phẩm ở dạng liều đơn vị. Tốt hơn nữa là, hạt estetrol có mặt ở lượng 1-22% trọng lượng, tốt nhất là 1,2-15% trọng lượng dược phẩm ở dạng liều đơn vị.

Dược phẩm ở dạng liều đơn vị theo sáng chế tốt hơn là chứa 50-99,5% trọng lượng, tốt hơn nữa là 55-90% trọng lượng và tốt nhất là 60-88% trọng lượng chất độn được chọn từ maltoza, fructoza, sucroza, lactoza, glucoza, galactoza, trehaloza, xylitol, sorbitol, erythritol, maltitol, manitol, isomalt, xenluloza vi tinh thể, muối canxi (ví dụ, canxi phosphat) và sự kết hợp của chúng.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, dược phẩm ở dạng liều đơn vị chứa 30-99,5% trọng lượng, tốt hơn nữa là 50-90% trọng lượng và tốt nhất là 60-80% trọng lượng chất độn được chọn từ lactoza, xylitol, sorbitol, erythritol, manitol, xenluloza vi tinh thể và sự kết hợp của chúng.

Có lợi là, dược phẩm ở dạng liều đơn vị chứa ít nhất 20% trọng lượng đường rượu được chọn từ manitol, xylitol và sự kết hợp của chúng. Tốt hơn nữa là, dược phẩm ở dạng liều đơn vị chứa 30-90% trọng lượng đường rượu được chọn từ manitol, xylitol và sự kết hợp của chúng. Tốt nhất là, dược phẩm ở dạng liều đơn vị chứa 40-80% trọng lượng đường rượu được chọn từ manitol, xylitol và sự kết hợp của chúng.

Dược phẩm ở dạng liều đơn vị theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm ở dạng liều đơn vị chứa 0,1-20% trọng lượng, tốt hơn nữa là 0,2-10% trọng lượng và tốt nhất là 1-5% trọng lượng chất phân rã được chọn từ tinh bột biến đổi (ví dụ, muối natri của tinh bột carboxymetyl), polyvinyl pyrolidon liên kết ngang, carmelloza liên kết ngang và sự kết hợp của chúng.

Sự kết hợp các hạt estetrol, chất độn và chất phân rã thường tạo thành ít nhất 70% trọng lượng dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn. Tốt hơn nữa là, sự kết hợp này tạo thành ít nhất 80% trọng lượng và tốt nhất là ít nhất 90% trọng lượng dược phẩm ở dạng liều đơn vị.

Dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn theo sáng chế tốt hơn là chứa 0-60% trọng lượng, tốt hơn nữa là 5-40% trọng lượng và tốt nhất là 10-35% trọng lượng xenluloza vi tinh thể.

Theo phương án được ưu tiên khác, dược phẩm ở dạng liều đơn vị chứa 0,1-2% trọng lượng, tốt hơn nữa là 0,2-1,5% trọng lượng và tốt nhất là 0,5-1% trọng

lượng chất bôi trơn được chọn từ natri stearyl fumarat, magie stearat, axit stearic, natri lauryl sulfat, bột tan, polyetylen glycol, canxi stearat và sự kết hợp của chúng.

Các tá dược khác mà có thể được kết hợp một cách thích hợp vào dược phẩm ở dạng liều bao gồm chất dính niêm mạc, hương liệu, chất màu, chất tạo ngọt (không phải chất độn có vị ngọt), chất gây trượt và sự kết hợp của chúng.

Dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn có thể chứa một hoặc nhiều hoạt chất dược khác ngoài thành phần estetrol. Ví dụ về các hoạt chất dược khác này bao gồm các hormon steroid. Dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn theo sáng chế tốt hơn là chứa một hoặc nhiều progestogen với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10 mg, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 5 mg, tốt hơn là một hoặc nhiều progestogen được chọn từ nhóm bao gồm 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, cyproteron, demegeston, desogestrel, dienogest, dihydrogesteron, dimethisteron, ethisteron, ethynodiol diaxetat, flugeston axetat, gastrinon, gestoden, gestrinon, hydroxymetylprogesteron, hydroxyprogesteron, lynestrenol (=lynoestrenol), medrogeston, medroxyprogesteron, megestrol, melengestrol, nestoron, nomegestrol, nomegestrol-axetat (NOMAC), norethindron (=norethisteron), norethynodrel, 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-etinyl-testosteron, 17alpha-etinyl-19-nor-testosteron, d-17beta-axetoxo-13beta-etyl-17alpha-etinyl-gon-4-en-3-on oxim và tiền dược chất chứa 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.

Dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn theo sáng chế tốt hơn là chứa một hoặc nhiều androgen với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 100 mg, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50 mg, tốt hơn là một hoặc nhiều androgen được chọn từ testosterone, dehydroepiandrosteron (DHEA); DHEA-sulphat (DHEAS); testosterone este (ví dụ, testosterone undecanoat, testosterone propionat, testosterone phenylpropionat, testosterone isohexanoat, testosterone enantat, testosterone bucanat, testosterone decanoat, testosterone buciclat); methyltestosterone; mesterolone; stanozolol; androstenedione; dihydrotestosterone; androstenediol; metenolone; floxymesterone; oxymesterone; metandrostenolol; MENT và tiền dược chất chứa các hợp chất này. Tốt nhất là một hoặc nhiều androgen được chọn từ nhóm bao gồm testosterone, DHEA và MENT.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn nêu trên trong phương pháp điều trị y tế, trong liệu pháp thay thế hormone ở phụ nữ hoặc tránh thai ở phụ nữ, việc sử dụng này bao gồm việc dùng dược phẩm ở dạng liều đơn vị qua đường dưới lưỡi, trong má hoặc dưới môi. Các ví dụ về phương pháp điều trị y tế trong đó dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn theo sáng chế có thể được sử dụng thích hợp bao gồm phương pháp điều trị chứng loãng xương và phương pháp điều trị hỗ trợ estrogen đối với bệnh lạc màng trong tử cung, bệnh ung thư vú hoặc bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Theo phương án được ưu tiên, dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn được sử dụng trong liệu pháp thay thế hormone ở phụ nữ hoặc tránh thai ở phụ nữ. Tốt nhất là, dược phẩm ở dạng liều rắn được sử dụng trong liệu pháp thay thế hormone ở phụ nữ, đặc biệt là để điều trị các triệu chứng của chứng teo âm hộ - âm đạo và/hoặc vận mạch.

Việc sử dụng dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn trong điều trị y tế, trong liệu pháp thay thế hormone ở phụ nữ hoặc trong phương pháp tránh thai ở phụ nữ, thường bao gồm dùng dược phẩm ở dạng liều đơn vị dưới lưỡi, trong má hoặc dưới môi để tạo ra ít nhất 0,1 mg, tốt hơn nữa là 0,5-100 mg và tốt nhất là 1-40 mg thành phần estetrol.

Để điều trị chứng teo âm hộ - âm đạo, dược phẩm ở dạng liều đơn vị tốt hơn là được sử dụng với lượng đủ để tạo ra ít nhất 0,1 mg thành phần estetrol. Tốt hơn

nữa là, dược phẩm ở dạng liều đơn vị được sử dụng tạo ra ít nhất 0,5 mg, tốt nhất là ít nhất 1 mg thành phần estetrol. Trong phương pháp điều trị chứng teo âm hộ - âm đạo, dược phẩm ở dạng liều đơn vị tốt hơn là được sử dụng với lượng mà tạo ra 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, dược phẩm ở dạng liều đơn vị tốt hơn là được sử dụng với lượng đủ để tạo ra ít nhất 0,2 mg thành phần estetrol. Tốt hơn nữa là, dược phẩm ở dạng liều đơn vị được sử dụng tạo ra ít nhất 1 mg, tốt nhất là ít nhất 2 mg thành phần estetrol. Trong phương pháp điều trị các triệu chứng vận mạch, dược phẩm ở dạng liều đơn vị tốt hơn là được sử dụng với lượng mà tạo ra 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, việc sử dụng dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn này bao gồm bước dùng dược phẩm ở 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, dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn tốt hơn là được sử dụng để tạo ra liều hằng ngày chứa ít nhất là 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, dược phẩm ở dạng liều đơn vị tốt hơn là được sử dụng để tạo ra liều hằng ngày chứa ít nhất là 0,1 mg thành phần estetrol. Tốt hơn nữa là, dược phẩm ở dạng liều đơn vị được sử dụng để tạo ra liều hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,5 đến 20 mg, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mg thành phần estetrol.

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

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến quy trình bào chế được phẩm ở dạng liều đơn vị rắn như được mô tả ở trên, quy trình này bao gồm các bước:

- cung cấp hạt estetrol chứa ít nhất 80% trọng lượng thành phần estetrol được chọn từ estetrol, este estetrol và sự kết hợp của chúng, các hạt estetrol này có đường kính trung bình theo thể tích nằm trong khoảng từ 2 μm đến 50 μm ;
- chuẩn bị hỗn hợp pha trộn khô bằng cách trộn 1 phần trọng lượng hạt estetrol với 2-1000 phần trọng lượng của một hoặc nhiều tá dược được dụng; và
- dập hỗn hợp pha trộn khô thành được phẩm ở dạng liều đơn vị rắn.

Quy trình này tốt hơn là không bao gồm bước bổ sung dung môi lỏng trong hoặc sau khi kết hợp hạt estetrol và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Trong quy trình này, hỗn hợp pha trộn khô được dập thành được phẩm ở dạng liều đơn vị rắn tốt hơn là được sản xuất bằng cách kết hợp hạt estetrol với một hoặc nhiều tá dược được dụng theo tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ 1:3 đến 1:500, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:4 đến 1:100 và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:10.

Hỗn hợp pha trộn khô mà được dập thành được phẩm ở dạng liều đơn vị rắn tốt hơn là chứa 50-99,5% trọng lượng, tốt hơn nữa là 55-90% trọng lượng và tốt nhất là 60-88% trọng lượng chất độn như được xác định ở trên.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, hỗn hợp pha trộn khô chứa 30-99,5% trọng lượng, tốt hơn nữa là 50-90% trọng lượng và tốt nhất là 60-80% trọng lượng chất độn được chọn từ lactoza, xylitol, sorbitol, erythritol, manitol, xenluloza vì tính thể và sự kết hợp của chúng.

Có lợi là đường rượu được chọn từ manitol, xylitol và sự kết hợp của chúng có chứa trong hỗn hợp pha trộn khô ở nồng độ ít nhất 20% trọng lượng. Tốt hơn nữa là, đường rượu này có chứa trong hỗn hợp pha trộn khô ở nồng độ 30-90% trọng lượng, tốt nhất là 40-80% trọng lượng.

Theo phương án được ưu tiên khác, hỗn hợp pha trộn khô chứa 0,1-20% trọng lượng, tốt hơn nữa là 0,2-10% trọng lượng và tốt nhất là 1-5% trọng lượng chất phân rã được chọn từ tinh bột biến đổi, polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, carmelloza liên kết ngang và sự kết hợp của chúng.

Sự kết hợp các hạt estetrol, chất độn và chất phân rã thường tạo thành ít nhất 70% trọng lượng hỗn hợp pha trộn khô. Tốt hơn nữa là, sự kết hợp này tạo thành ít nhất 80% trọng lượng và tốt nhất là ít nhất 90% trọng lượng hỗn hợp pha trộn khô.

Dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn theo sáng chế tốt hơn là chứa 0-60% trọng lượng, tốt hơn nữa là 5-40% trọng lượng và tốt nhất là 10-35% trọng lượng xenluloza vi tinh thể.

Hỗn hợp pha trộn khô được dùng trong quy trình này tốt hơn là chứa 0-60% trọng lượng, tốt hơn nữa là 5-40% trọng lượng và tốt nhất là 10-35% trọng lượng xenluloza vi tinh thể.

Hỗn hợp pha trộn khô mà được dập thành dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn tốt hơn là chứa 0,1-2% trọng lượng, tốt hơn nữa là 0,2-1,5% trọng lượng và tốt nhất là 0,5-1% trọng lượng chất bôi trơn được chọn từ natri stearyl fumarat, magie stearat, axit stearic, natri lauryl sulfat, bột tan, polyetylen glycol, canxi stearat và sự kết hợp của chúng.

Hỗn hợp pha trộn khô tốt hơn là được dập thành dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn bằng cách dập trực tiếp.

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

Sáng chế được minh họa thêm bằng các ví dụ không giới hạn sau đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Thử nghiệm hòa tan

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

Bộ dụng cụ hòa tan

- Máy thử độ tan dạng cánh và rô VanKel VK 7010 hoặc VK 7025, máy lấy mẫu tự động VK 8000, các bình hòa tan 1000 mL và bộ lọc micromet xốp (35 ống)

Môi trường hòa tan

- Chuyển 9000 ml nước đã khử khoáng vào bình cầu thể tích 10000 ml.
- Bổ sung 68,05g KH_2PO_4 và 8,96g NaOH và khuấy dung dịch cho đến khi mọi thứ được hòa tan.
- Trộn dung dịch và điều chỉnh độ pH đến 6,8 bằng NaOH hoặc axit phosphoric, nếu cần và điều chỉnh đến thể tích cần dùng bằng nước đã khử khoáng.

Quy trình hòa tan

- Chuyển 900 ml môi trường hòa tan vào từng bình trong bộ dụng cụ dạng cánh.
- Lắp bộ dụng cụ, làm ấm môi trường đến nhiệt độ $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, và tháo bỏ nhiệt kế.
- Đặt một viên nén vào đáy của mỗi bình trong số sáu bình trước khi bắt đầu quay các cánh.
- Bắt đầu quay các cánh ngay lập tức.
- Sử dụng tốc độ khuấy bằng 50 vòng/phút (rpm).
- Lấy các mẫu 5 ml từ các bình hòa tan sau thời gian 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75 và 90 phút đối với profin hòa tan hoàn toàn. Lấy mẫu từ vị trí ở giữa bề mặt của môi trường hòa tan và đỉnh của lưỡi cánh và không nhỏ hơn 10 mm từ thành bình. Thể tích hòa tan đã loại bỏ không được thay thế bằng môi trường hòa tan mới.

Nồng độ estetrol trong các mẫu được xác định bằng phương pháp HPLC sử dụng dung dịch gốc estetrol làm đối chứng.

Chuẩn bị dung dịch đệm phosphat pha động (mobile phase - MP)

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

Bộ dụng cụ HPLC

- Mô đun Alliance 2695 Separations bao gồm hệ thống phân phối dung môi bậc bốn, vòi phun thể thích biến đổi, bộ lấy mẫu tự động được điều chỉnh nhiệt độ, bộ ổn nhiệt dạng cột và máy dò mảng đi-ôt quang 2996 (tất cả đều được cung cấp bởi Waters)
- Cột phân tích: Symmetry C18, 3,9 x 150 mm, dp = 5 μm (ex Waters)
- Cột an toàn: Cột đảm bảo an toàn C18, 4x3 mm (Phenomenex)
- Dòng: 1,0 mL/phút
- Bộ dò: UV @ 280 nm
- Nhiệt độ cột: 30°C
- Nhiệt độ của bộ lấy mẫu tự động: 10°C
- Thể tích phun: 100 μL
- Thời gian chạy: 12 phút

Gradient rửa giải

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

Thử nghiệm độ tan được tiến hành ba lần.

Đo kích cỡ hạt

Sự phân bố kích cỡ hạt của estetrol monohydrat được thực hiện bằng cách sử dụng máy phân tích kích cỡ hạt laze MALVERN MASTERSIZER MICROPLUS.

Chuẩn bị môi trường phân tán:

- Cân 1g estetrol monohidrat và 1g sorbitan trioleat cho vào bình cầu.
- Ồ sung 1 lít n-hexan và trộn trong ít nhất 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng.
- Lọc bằng bộ lọc 0,45 μm .

B

Chuẩn bị mẫu:

- Cho 100 mg mẫu vào cốc có mỏ dung tích 25 mL.
- Bổ sung vài giọt môi trường phân tán.
- Trộn kỹ bằng đĩa thủy tinh để bột tạo thành hỗn dịch.
- Bổ sung 10 mL môi trường phân tán.
- Tiến hành phân tích ở tốc độ của thiết bị phân tán mẫu là 3000-3500 vòng/phút.

Phân tích:

Tiến hành đo kích cỡ hạt ba lần sử dụng môi trường phân tán như nhau. Thu được kết quả cuối cùng bằng cách lấy trung bình các kết quả của ba lần đo.

Ví dụ 1

Viên nén đặt dưới lưới được bào chế bằng cách được mô tả dưới đây.

Hỗn hợp tạo viên có thành phần được thể hiện trong Bảng 1 được sản xuất bằng cách trộn khô, sử dụng máy trộn biến dạng trượt thấp.

Bảng 1

Thành phần	% trọng lượng
Estetrol nghiền ¹	12,5
Manitol	47,5
Lactosa	30
PVP (polyvinylpyrrolidon)	4
Natri crosscarmeloza	4
Hương liệu	0,5

Aspartam	1
Magie stearat	0,5

$$^1 D_{(v;0,5)} = 15\mu\text{m}$$

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

Ví dụ 2

Viên nén đặt dưới lưỡi được bào chế bằng cách được mô tả dưới đây.

Hỗn hợp tạo viên có thành phần được thể hiện trong Bảng 2 được sản xuất bằng cách trộn khô sử dụng máy trộn biến dạng trượt thấp.

Bảng 2

Thành phần	% trọng lượng
Estetrol nghiền ¹	12,5
Manitol	37,5
Xylitol	10
Xenluloza vi tinh thể	33
Tinh bột natri glycolat	5
Hương liệu	0,5
Aspartam	1
Magie stearat	0,5

$$^1 D_{(v;0,5)} = 15\mu\text{m}$$

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

Ví dụ 3

Năm dạng viên nén dùng đặt dưới lưỡi khác nhau (các dạng bào chế từ A đến E) được bào chế bằng quy trình mô tả dưới đây và được minh họa trên Fig. 1.

Lượng estetrol đích cho mỗi viên nén như sau: 100 µg cho dạng bào chế A, 1 mg cho dạng bào chế B, và 10 mg cho các dạng bào chế C, D và E.

Trọng lượng đích của viên nén như sau: 30 mg cho dạng bào chế A, 1000 mg cho dạng bào chế B, và 80 mg cho các dạng bào chế C, D và E.

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

Nguyên liệu được cân và được chuyển vào đồ chứa để trộn (ngoại trừ magie stearat) và được trộn trong 15 phút. Cuối cùng, magie stearat được bổ sung vào và được trộn trong 3 phút nữa.

Tiến hành dập bằng cách sử dụng máy dập đơn được trang bị khuôn dập thích hợp (khuôn dập 5 mm cho viên nén 30 mg (A), 6 mm cho viên nén 80 mg (C, D và E) và 15 mm cho viên nén 1000 mg (B)).

Thời gian phân rã được xác định theo phương pháp đã biết được mô tả trong Ph. Eur. 2.9.1 (“Disintegration of tablets and capsules”), và trong USP <701> (“Disintegration”) sử dụng nước làm chất lỏng quy định.

Độ cứng được đo bằng cách sử dụng phương pháp đã biết được mô tả trong Ph. Eur. 2.9.8 (“Resistance to crushing of tablets”).

Các dạng bào chế cuối cùng và viên nén thu được tương ứng có thể được tìm thấy trong các Bảng 3 và 4 dưới đây.

Tất cả các dạng bào chế được sản xuất và xử lý thành viên nén mà không gặp phải bất kỳ khó khăn cụ thể nào. Cần lưu ý rằng chất pha loãng dạng chảy tốt được sử dụng trong tất cả các dạng bào chế để khắc phục vấn đề về khả năng chảy và lưu ý rằng nồng độ của magie stearate bằng ít nhất là 1,5% để tránh dính kết.

Bảng 3 – Chi tiết các dạng bào chế theo % trọng lượng

Dạng bào chế #	A	B	C	D	E
Estetrol nghiền ¹	0,33	0,1	12,50	12,40	12,35

Manitol	83,14	83,47	71,00	48,47	38,62
Tinh bột ngô	10,01	10,00	10,00		
Crospovidon	5,01	5,01	4,99		
Lactoza				29,68	
PVP (polyvinylpyrrolidon)				3,98	
Natri crosscarmeloza				3,98	
Xylitol DC					9,91
Xenluloza vi tinh thể					32,66
Tinh bột natri glycolat					4,97
Magie stearat	1,51	1,51	1,50	1,49	1,48

¹ D_(v;0,5) = 15μm

Bảng 4 – Các đặc tính được xác định bằng thực nghiệm của các dạng bào chế nêu trong Bảng 3 ở trên

Thử nghiệm (kết quả trung bình của 6 mẫu)	Thời gian phân rã	Độ cứng	Trọng lượng
Dạng bào chế #	(phút:giây)	(N)	(mg)
A	0:53	39,57	33,22
B	1:07	86,07	1060,37
C	0:39	57,49	81,16
D	0:39	42,71	78,48
E	0:38	37,29	76,49

Có thể thấy rằng tất cả các viên nén đều thu được với trọng lượng cuối cùng gần với trọng lượng đích của chúng và thấy rằng thời gian phân rã, ngay cả đối với viên nén lớn nhất 1g, là rất ngắn, theo cách dùng dự tính là đặt các viên nén này dưới lưỡi, trong má hoặc dưới môi.

Cuối cùng, độ cứng của tất cả các viên nén này nằm trong khoảng được chấp nhận.

Ví dụ 4

Nghiên cứu dược động học ngẫu nhiên, hai giai đoạn, chéo nhau, nhãn mở (không mù) được thực hiện để so sánh độ sinh khả dụng dưới lưỡi của 10 mg estetrol được dùng trong một viên nén 100 mg với tính khả dụng dùng qua đường miệng của estetrol có chứa trong viên nén 83 mg chứa 10 mg estetrol. Các viên nén này được dùng đặt dưới lưỡi và qua đường miệng cho các tình nguyện viên nữ khỏe mạnh trong điều kiện nhịn đói.

Mười đối tượng nữ khỏe mạnh được chọn dựa vào tiêu chuẩn sau: độ tuổi 45-65 tuổi (bao gồm độ tuổi từ 45 đến 65 tuổi), người không hút thuốc hoặc trước đây đã từng hút thuốc (ít nhất 6 tháng trước khi định liều lượng), chỉ số khối lượng cơ thể (body-mass index - BMI) = 18,5 đến 30 kg/m² (kể cả tại thời điểm sàng lọc).

Thành phần chế phẩm của viên nén 100 mg đặt dưới lưỡi được mô tả trong Bảng 5 dưới đây.

Bảng 5

	Khối lượng (% trọng lượng)	Chức năng
Estetrol nghiền ¹	10	Hoạt chất
Ludiflash® ²	84	Chất pha loãng/chất gắn kết/chất siêu phân rã
Kollidon CL-SF® ³	3	Chất siêu phân rã
Magie stearat	3	Chất bôi trơn

¹ D_(v;0,5) = 15µm

² Hỗn hợp manitol (90% trọng lượng), Kollidon CL-SF® ³ (5% trọng lượng) và Kollicoat® SR30D (polyvinyl axetat phân tán trong povidon) (5% trọng lượng)

³ crospovidon loại siêu mịn

Các viên nén này có thời gian phân rã rất nhanh (trung bình là 40 giây).

Khi bắt đầu giai đoạn nghiên cứu thứ nhất và thứ hai, trong thời gian giữa 07:00 giờ sáng và 07:28 giờ sáng, 5 đối tượng tiếp nhận liều đơn của dạng bào chế dưới lưỡi chứa estetrol bằng cách sử dụng một viên nén chứa estetrol (trọng lượng của viên nén là 100 mg; mỗi viên nén chứa 10 mg estetrol) và 5 đối tượng tiếp nhận liều đơn qua đường miệng của dạng bào chế estetrol qua đường miệng bằng cách sử dụng một viên nén chứa estetrol (trọng lượng của viên nén là 83 mg; chứa 10 mg estetrol), được ăn vào bụng cùng với 200 ml nước.

Các đối tượng được yêu cầu phải nhịn đói trong thời gian ít nhất 10 giờ trước khi dùng viên nén và trong thời gian ít nhất 4 giờ sau khi dùng viên nén. Không được uống nước hoặc đồ uống trong thời gian 1 giờ trước khi dùng thuốc. Các đối tượng tiếp nhận 200 ml nước 1 giờ trước và 2 giờ sau khi dùng viên nén. Các đối tượng không uống nước và trà hoa quả từ 4 giờ sau khi dùng viên nén. Bữa ăn tiêu chuẩn được cung cấp 10,5 giờ trước và 4, 6, 9, và 13 giờ sau khi dùng viên nén.

Thứ tự các sự kiện xảy ra trong giai đoạn thứ nhất và thứ hai được thể hiện trong Bảng 6:

Bảng 6

	Sự kiện
Giai đoạn thứ nhất	
• Ngày 1	Bị giam từ 19:00
• Ngày 2	Dùng theo liều, lấy mẫu máu và nước tiểu, bị giam
• Ngày 3	Thủ tục xin ra, bị giam cho đến 8 giờ sáng
• Ngày 4-8	Thăm khám lại
• Ngày 9-13	Tắm rửa
Giai đoạn thứ hai	
• Ngày 14	Bị giam từ 19:00

• Ngày 15	Dùng theo liều, lấy mẫu máu và nước tiểu, bị giam
• Ngày 16	Thủ tục xin ra, bị giam cho đến 8 giờ sáng
• Ngày 17-21	Thăm khám lại
• Ngày 22-26	Tắm rửa
• Ngày 27	Dùng progestin
• Ngày 28	Gọi điện thoại, kiểm tra thử nghiệm rút progestin

Kế hoạch lấy mẫu máu và nước tiểu được sử dụng trong nghiên cứu này được thể hiện trong Bảng 7.

Bảng 7

Lấy mẫu máu	Tiến hành thu gom máu (4 ml) trước khi dùng viên nén (0), và sau đó 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 viên nén. Tổng số các lần thu máu trong mỗi giai đoạn là 27.
Lấy mẫu nước tiểu	Tiến hành thu máu trước khi dùng viên nén và 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 và 144 giờ sau khi dùng viên nén. Tổng số các lần thu nước tiểu trong mỗi giai đoạn là 11.

Nồng độ estetrol trong các mẫu máu đã thu được xác định bằng phương pháp HPLC/MS/MS. Nồng độ của estetrol được glucuronyl hóa (vòng D) trong các mẫu nước tiểu cũng được xác định bằng sự hỗ trợ của phương pháp HPLC/MS/MS.

Các kết quả của các phương pháp phân tích này cho thấy độ sinh khả dụng của estetrol được sử dụng dưới lưỡi có thể so sánh hoặc thậm chí là cao hơn estetrol được sử dụng qua đường miệng. Hơn nữa, số liệu này đề xuất rằng estetrol được sử dụng dưới lưỡi có độ sinh khả dụng sớm hơn so với estetrol được sử dụng qua đường miệng. Estetrol được sử dụng dưới lưỡi ít ảnh hưởng đến thông số chức năng gan hơn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn phân tán trong miệng có trọng lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 1000 mg, trong đó dược phẩm ở dạng liều đơn vị này chứa:
 - 0,1-25% trọng lượng hạt estetrol chứa ít nhất 90% trọng lượng thành phần estetrol được chọn từ estetrol, este estetrol và sự kết hợp của chúng; và
 - 75-99,9% trọng lượng của một hoặc nhiều thành phần được dụng;
 dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn chứa ít nhất 100 µg thành phần estetrol;

trong đó, dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn có thể thu được bằng quy trình bao gồm:

 - cung cấp hạt estetrol chứa ít nhất 90% trọng lượng thành phần estetrol được chọn từ estetrol, este estetrol và sự kết hợp của chúng, hạt estetrol này có đường kính trung bình theo thể tích nằm trong khoảng từ 2 µm đến 50 µm;
 - chuẩn bị hỗn hợp pha trộn khô bằng cách trộn hạt estetrol với một hoặc nhiều tá dược được dụng; và
 - dập hỗn hợp pha trộn khô thành dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn.
2. Dược phẩm ở dạng liều đơn vị theo điểm 1, trong đó dược phẩm ở dạng liều đơn vị này có trọng lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 500 mg.
3. Dược phẩm ở dạng liều đơn vị theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dược phẩm ở dạng liều đơn vị này chứa 0,5-25% trọng lượng thành phần estetrol.
4. Dược phẩm ở dạng liều đơn vị theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm ở dạng liều đơn vị chứa 0,3-100 mg thành phần estetrol.
5. Dược phẩm ở dạng liều đơn vị theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó thành phần estetrol là estetrol.

6. Dược phẩm ở dạng liều đơn vị theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hạt estetrol có đường kính trung bình theo thể tích nằm trong khoảng 3-35 μm .
7. Dược phẩm ở dạng liều đơn vị theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm ở dạng liều đơn vị này chứa 50-99,5% trọng lượng chất độn được chọn từ maltoza, fructoza, sucroza, lactoza, glucoza, galactoza, trehaloza, xylitol, sorbitol, erythritol, maltitol, manitol, isomalt, xenluloza vi tinh thể, muối canxi và sự kết hợp của chúng.
8. Dược phẩm ở dạng liều đơn vị theo điểm 7, trong đó dược phẩm ở dạng liều đơn vị này chứa 50-99,5% trọng lượng chất độn được chọn từ lactoza, xylitol, sorbitol, erythritol, manitol, xenluloza vi tinh thể và sự kết hợp của chúng.
9. Dược phẩm ở dạng liều đơn vị theo điểm 7 hoặc 8, trong đó dược phẩm ở dạng liều đơn vị này chứa ít nhất 20% trọng lượng đường rượu được chọn từ manitol, xylitol và sự kết hợp của chúng.
10. Dược phẩm ở dạng liều đơn vị theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm ở dạng liều đơn vị này chứa 0,1-20% trọng lượng chất phân rã được chọn từ tinh bột biến đổi, polyvinyl pyrrolidon liên kết ngang, carmelloza liên kết ngang và sự kết hợp của chúng.
11. Dược phẩm ở dạng liều đơn vị theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm ở dạng liều đơn vị này chứa 0-60% trọng lượng xenluloza vi tinh thể.
12. Dược phẩm ở dạng liều đơn vị theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm ở dạng liều đơn vị này chứa 0,1-2% trọng lượng chất bôi trơn được chọn từ natri stearyl fumarat, magie stearat, axit stearic, natri lauryl sulfat, bột tan, polyetylen glycol, canxi stearat và sự kết hợp của chúng.
13. Phương pháp không nhằm mục đích chữa bệnh dùng để tránh thai ở phụ nữ, phương pháp này bao gồm bước dùng dược phẩm ở dạng liều đơn vị đặt dưới lưỡi, trong má hoặc dưới môi theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-12.

14. Quy trình bào chế dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-12, quy trình này bao gồm các bước:
- cung cấp hạt estetrol chứa ít nhất 90% trọng lượng thành phần estetrol được chọn từ estetrol, este estetrol và sự kết hợp của chúng, hạt estetrol này có đường kính trung bình theo thể tích nằm trong khoảng từ 2 μm đến 50 μm ;
 - chuẩn bị hỗn hợp pha trộn khô bằng cách trộn 1 phần trọng lượng hạt estetrol với 2-1000 phần trọng lượng của một hoặc nhiều tá dược được dụng; và
 - dập hỗn hợp pha trộn khô thành dược phẩm ở dạng liều đơn vị rắn.
15. Quy trình theo điểm 14, trong đó quy trình này không bao gồm bước bổ sung dung môi lỏng trong hoặc sau khi kết hợp hạt estetrol và một hoặc nhiều tá dược được dụng.
16. Quy trình theo điểm 14 hoặc 15, trong đó hạt estetrol có đường kính trung bình theo thể tích nằm trong khoảng 3-35 μm .
17. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 14-16, trong đó hỗn hợp pha trộn khô chứa 50-99,5% trọng lượng chất độn được chọn từ maltoza, fructoza, sucroza, lactoza, glucoza, galactoza, trehaloza, xylitol, sorbitol, erythritol, maltitol, manitol, isomalt, xenluloza vi tinh thể, muối canxi và sự kết hợp của chúng.
18. Quy trình theo điểm 17, trong đó dược phẩm ở dạng liều đơn vị chứa 50-99,5% trọng lượng chất độn được chọn từ lactoza, xylitol, sorbitol, erythritol, manitol, xenluloza vi tinh thể và sự kết hợp của chúng.
19. Quy trình theo điểm 17 hoặc 18, trong đó hỗn hợp pha trộn khô chứa ít nhất 20% trọng lượng đường rượu được chọn từ manitol, xylitol và sự kết hợp của chúng.
20. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 14-19, trong đó hỗn hợp pha trộn khô chứa 0,1-20% trọng lượng chất phân rã được chọn từ tinh bột biến đổi,

polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, carmelloza liên kết ngang và sự kết hợp của chúng.

21. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 14-20, trong đó được phẩm ở dạng liều đơn vị chứa 0-60% trọng lượng xenluloza vi tinh thể.
22. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 14-21, trong đó hỗn hợp pha trộn khô chứa 0,1-2% trọng lượng chất bôi trơn được chọn từ natri stearyl fumarat, magie stearat, axit stearic, natri lauryl sulfat, bột tan, polyetylen glycol, canxi stearat và hỗn hợp của chúng.
23. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 14-22, trong đó được phẩm ở dạng liều đơn vị rắn được tạo thành bằng cách dập trực tiếp.

Fig. 1

