



(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

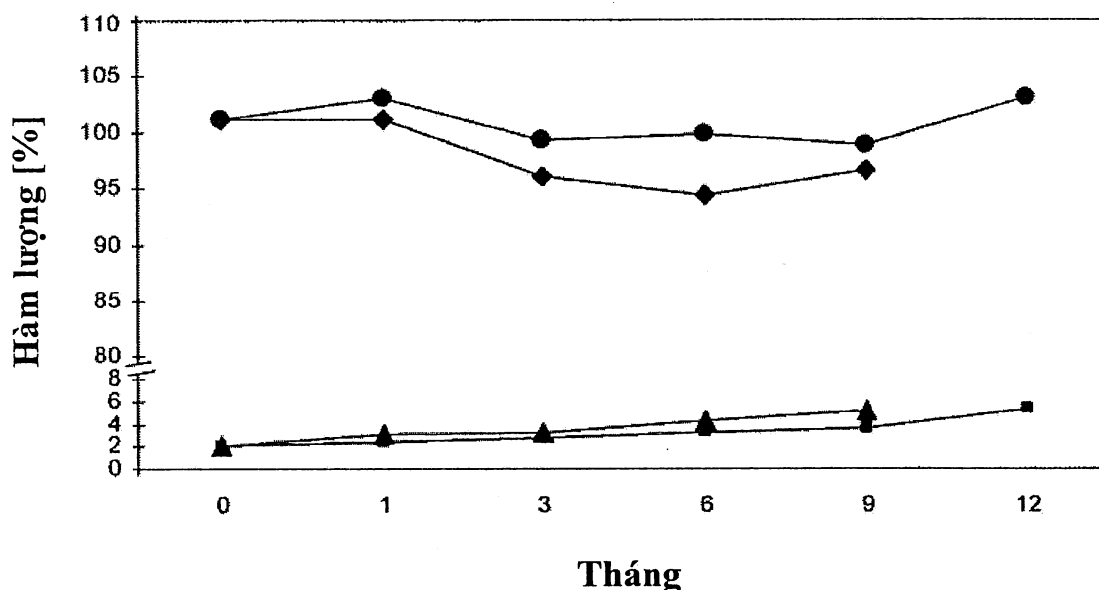
(11) 
1-0019719

(51)⁷ **A61K 9/20, 31/585, 31/567, 31/525,** (13) **B**
A61P 15/18

(21) 1-2009-00005 (22) 29.06.2007
(86) PCT/EP2007/005764 29.06.2007 (87) WO2008/003432A1 10.01.2008
(30) 06014002.7 06.07.2006 EP
(45) 25.09.2018 366 (43) 25.08.2009 257
(73) BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH (DE)
Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim am Rhein, Germany
(72) KING, Kristina (DE)
(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) **DƯỢC PHẨM DẠNG LIỀU ĐƠN VỊ RẮN DÙNG QUA ĐƯỜNG MIỆNG CHỨA MUỐI DƯỢC DỤNG CỦA AXIT 5-METYL-(6S)-TETRAHYDROFOLIC VÀ QUY TRÌNH SẢN XUẤT DƯỢC PHẨM NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng, cụ thể là thuốc tránh thai dùng qua đường miệng, chứa progestogen, như drospirenone; estrogen, như etinylestradiol; axit tetrahydrofolic hoặc muối dược dụng của nó, như canxi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat, và, ít nhất một tá dược hoặc chất mang dược dụng. Dược phẩm theo sáng chế tạo ra độ ổn định tốt của axit tetrahydrofolic khi bảo quản, trong khi vẫn đảm bảo phóng thích nhanh và ổn định estrogen và progestogen có mặt trong dược phẩm này. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến quy trình sản xuất dược phẩm này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng rắn, cụ thể là thuốc tránh thai dùng qua đường miệng, chứa axit tetrahydrofolic, như canxi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat. Dược phẩm được sáng chế đề xuất cho phép axit tetrahydrofolic có độ ổn định tốt khi bảo quản, trong khi vẫn đảm bảo phóng thích nhanh và ổn định estrogen và progestogen có mặt trong dược phẩm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ở phụ nữ mang thai, việc hiệu chỉnh nồng độ folat thấp trong huyết thanh mất ít nhất hai tháng, và duy trì trong thời gian vài tuần. Do đó, theo một khuyến cáo về y tế công cộng, tất cả phụ nữ có thể chuẩn bị mang thai nên sử dụng axit folic với lượng 400µg/ngày để giảm nguy cơ gây ra các khiếm khuyết khi sinh (xem tài liệu: MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 1992; 41 (RR-14):1-7). Việc bổ sung axit folic ngay trước khi ngừng sử dụng thuốc tránh thai qua đường miệng, hoặc ngay sau khi có kết quả thử thai dương tính có thể là chưa đủ để bảo vệ tối ưu cho thai nhi đang phát triển. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu ở phụ nữ dùng thuốc tránh thai qua đường miệng cho thấy tình trạng giảm nồng độ folat trong huyết thanh so với các đối chứng âm tính. Các cơ chế cơ bản được đề xuất để giải thích hiện tượng này bao gồm tình trạng giảm hấp thu các polyglutamat, tăng bài tiết các axit folic, tăng sản sinh các protein gắn kết với folat và gây cảm ứng các enzym ở vi thể gan phụ thuộc vào folat. Theo đó, tình trạng giảm nồng độ folat trong huyết thanh ở người dùng thuốc tránh thai qua đường miệng còn tạo ra nguy cơ khác cho người dùng này khi họ mang thai trong thời gian từ ba đến sáu tháng sau khi ngừng sử dụng thuốc tránh thai.

Do đó, lý tưởng nếu axit folic được bổ sung vào thuốc tránh thai dùng qua đường miệng, do việc hấp thu đủ axit folic trong thời kỳ trước khi thụ thai đến khi mang thai sẽ giúp bảo vệ khỏi các dị tật bẩm sinh, bao gồm các khuyết tật ở ống thần kinh, như nứt đốt sống (tình trạng đóng không hoàn toàn của tuỷ sống và cột sống), quái tượng không não (tình trạng kém phát triển ở mức nghiêm trọng của não) và thoát vị não (là khi mô não bị trôi ra ép vào da từ một lỗ bất thường ở hộp sọ). Tất cả các khuyết tật này đều xảy ra trong thời gian 28 ngày đầu của thai kỳ, thường là trước khi người phụ nữ biết mình mang thai.

Tuy nhiên, việc đưa axit folic vào các thuốc tránh thai dùng qua đường miệng có thể gây ra nguy cơ nghiêm trọng đối với sức khoẻ ở chỗ nó ức chế các triệu chứng của chứng thiếu vitamin B12, như chứng thiếu máu. Ví dụ, axit folic có thể hiệu chỉnh chứng thiếu máu liên quan đến chứng thiếu vitamin B12, nhưng điều không may là axit folic lại không hiệu chỉnh được các thay đổi ở hệ thần kinh do thiếu vitamin B12 gây ra. Theo đó, tình trạng tổn thương vĩnh viễn dây thần kinh có thể xảy ra nếu chứng thiếu vitamin B12 không được điều trị. Do đó, sáng chế đề xuất việc đưa axit tetrahydrofolic, như dẫn xuất của axit folic tự nhiên, axit 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolic, được tạo ra trong quá trình dị hoá khá phức tạp của axit folic là tiền dược chất của nó, vào thuốc tránh thai dùng qua đường miệng. Việc đưa các axit tetrahydrofolic, như axit 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolic, vào thuốc tránh thai dùng qua đường miệng có thể tạo ra tất cả các tác dụng hữu ích liên quan đến axit folic, nhưng không tạo ra nhược điểm tiềm tàng là che giấu chứng thiếu máu do thiếu vitamin B12.

Tuy nhiên, các axit tetrahydrofolic lại cực kỳ không ổn định và rất dễ bị oxy hoá và bị ẩm. Do đó, việc đưa một axit tetrahydrofolic vào dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng, như thuốc tránh thai dùng qua đường miệng, là một thách thức lớn từ khía cạnh bào chế. Dược phẩm dạng rắn tạo ra không những cần có độ ổn định thỏa đáng (đối với axit tetrahydrofolic) khi bảo quản, mà bản thân việc sản xuất dược phẩm cũng được coi là sẽ gặp phải vấn đề do việc tiếp xúc với các tá dược có tính oxy hoá, tiếp xúc với hơi ẩm và/hoặc không khí mở trong quá trình sản xuất được cho là sẽ gây thoái biến axit tetrahydrofolic và do đó cần phải tránh. Hơn nữa, như sẽ thấy rõ qua các ví dụ được nêu ra dưới đây, không thể giải quyết được vấn đề làm ổn định axit tetrahydrofolic một cách tách rời, do bất ngờ phát hiện ra rằng, trong nhiều trường hợp, việc làm ổn định axit tetrahydrofolic có thể gây phóng thích không đủ các hoạt chất khác trong dược phẩm.

Thêm vào đó, trong thuốc tránh thai dùng qua đường miệng, axit tetrahydrofolic được coi là hoạt chất. Do vậy, các phương pháp làm ổn định tiêu chuẩn thường dùng trong các sản phẩm bổ sung vitamin, như tăng liều hoặc nới rộng các giới hạn quy chuẩn kỹ thuật, không áp dụng được cho thuốc tránh thai dùng qua đường miệng. Việc tăng liều trong các sản phẩm bổ sung vitamin thường đến 25% và liều Metafolin® trong một số sản phẩm bổ sung vitamin cao hơn so với liều hàng ngày được khuyến nghị (0,45mg) từ 0,6mg đến 5,6mg. Do vấn đề độ ổn định là rõ rệt hơn khi được đưa vào dược phẩm với nồng độ thấp nên ở khía cạnh này, việc bào chế các dược phẩm ổn định chứa liều thấp của axit tetrahydrofolic là một nhiệm vụ đầy thách thức.

Công bố đơn quốc tế số WO 03/070255 đã mô tả kit để tránh thai và liệu pháp thay thế hormon chứa một hoặc nhiều steroid, như các estrogen và progestogen, một hoặc nhiều thành phần tetrahydrofolat, và vitamin B12.

Patent Mỹ số US 6,190,693 đề cập đến các dược phẩm thích hợp làm thuốc tránh thai dùng qua đường miệng hoặc liệu pháp thay thế hormon chứa axit folic.

Patent Mỹ số 6,011,040 đề cập đến việc sử dụng các tetrahydrofolat để tác động đến mức homocysteine, cụ thể là hỗ trợ tái methyl hoá của homocysteine.

Patent Mỹ số US 6,441,168 đã mô tả các muối dạng tinh thể ổn định của axit 5-metyltetrahydrofolic.

Tuy nhiên, điều bất ngờ là, bằng cách chọn lọc kỹ lưỡng các tá dược có tính chất quyết định và/hoặc quy trình sản xuất, tác giả sáng chế đã thành công trong việc bào chế thuốc tránh thai dùng qua đường miệng mà một mặt có độ ổn định thoả đáng của axit tetrahydrofolic, và mặt khác, đáp ứng được đầy đủ các yêu cầu cần thiết đối với vấn đề phóng thích estrogen và progestogen trong dược phẩm và độ sinh khả dụng của các thành phần này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất dược phẩm có các ưu điểm nêu trên.

Cụ thể, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến chế phẩm được dụng dạng rắn, chứa progestogen, estrogen, axit tetrahydrofolic hoặc muối của nó, và, ít nhất một tá dược hoặc chất mang được dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng viên rắn dùng qua đường miệng chứa chế phẩm theo sáng chế.

Các khía cạnh khác của sáng chế sẽ được thấy rõ qua phần mô tả chi tiết sáng chế dưới đây và yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện độ ổn định của canxi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat trong viên nén được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 1. Trục Y thể hiện tỷ lệ phần trăm canxi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat còn lại sau khi bảo quản, cũng như tổng các sản phẩm phân huỷ. Trục X thể hiện thời gian bảo quản tính theo tháng. • 25°C/độ ẩm tương đối 60% (đồ chứa kín), ♦ 40°C/độ ẩm tương đối 75% (đồ chứa kín), ◦ 25°C/độ ẩm tương đối 60% (đồ chứa kín), ▲ 40°C/độ ẩm tương đối 75% (đồ chứa kín).

Fig.2 thể hiện độ hoà tan của drospirenone, etinylestradiol và canxi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat từ các viên nén được bào chế trong Ví dụ 1. Trục Y thể hiện lượng được hoà tan, trục X thể hiện lượng thời gian thử nghiệm hoà tan tính theo phút. ▲ drospirenone, • etinylestradiol, ♦ canxi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat.

Fig.3 thể hiện độ hoà tan của drospirenol từ các viên nén được bào chế trong các ví dụ. Trục Y thể hiện lượng được hoà tan, trục X thể hiện lượng thời gian thử nghiệm hoà tan tính theo phút. ♦ Ví dụ 1; • Ví dụ 4; ▲ Ví dụ 5; × Ví dụ 6; Δ Yasmin®; □ Yaz®.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “estrogen” bao hàm tất cả các hợp chất (tự nhiên hoặc tổng hợp, steroid hoặc không steroid) thể hiện hoạt tính estrogen. Các hợp chất như vậy bao hàm các estrogen liên hợp, các chất chủ vận đặc hiệu với thụ thể estrogen và các hợp chất không steroid thể hiện hoạt tính estrogen, không kể các hợp chất khác. Thuật ngữ này còn có nghĩa bao hàm tất cả các dạng đồng phân và dạng vật lý của các estrogen, bao gồm hydrat, solvat, muối và phức chất, như phức chất với cyclodextrin. Cụ thể hơn, estrogen có thể được chọn từ nhóm bao gồm etinylestradiol, estradiol, estradiol sulfamat, estradiol valerat, estradiol benzoat, estrone, mestranol, estriol, estriol succinat và các estrogen liên hợp, bao gồm các estrogen liên hợp của ngựa, như estrone sulfat, 17 β -estradiol sulfat, 17 α -estradiol sulfat, equilin sulfat, 17 β -dihydroequilin sulfat, 17 α -dihydroequilin sulfat, equilenin sulfat, 17 β -dihydroequilenin sulfat và 17 α -dihydroequilenin sulfat. Các estrogen được đặc biệt quan tâm được chọn từ nhóm bao gồm etinylestradiol, estradiol, estradiol sulfamat, estradiol valerat, estradiol benzoat, estrone, mestranol và estrone sulfat. Tốt hơn nữa nếu estrogen được chọn từ nhóm bao gồm etinylestradiol, estradiol và mestranol. Estrogen được ưu tiên nhất là etinylestradiol.

Trong phạm vi của sáng chế, thuật ngữ “progestogen” (đôi khi còn được gọi là “gestagen”) bao hàm các hợp chất hormon tổng hợp có hoạt tính kháng estrogen (tác dụng đối kháng với tác dụng của các estrogen trong cơ thể) và kháng hướng sinh dục (ức chế quá trình sản sinh các steroid sinh dục và tuyến sinh dục). Các ví dụ cụ thể về progestogen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các progestogen được chọn từ nhóm bao gồm levo-norgestrel, norgestrel, norethindrone (norethisterone), dienogest, norethindrone (norethisteron) axetat, ethynodiol diaxetat, dydrogesterone, medroxyprogesterone axetat, norethynodrel, alylestrenol, lynestrenol, quingestanol axetat, medrogestone, norgestrienone, dimethisterone, ethisterone, chlormadinone axetat, megestrol, promegestone, desogestrel, 3-keto-desogestrel, norgestimate,

gestodene, tibolone, cyproterone axetat và drospirenone. Progestogen được đặc biệt ưu tiên là drospirenone.

Thuật ngữ “lượng tương đương điều trị của etinylestradiol” nghĩa là các estrogen khác được sử dụng với lượng tạo ra tác dụng điều trị giống như tác dụng điều trị của lượng etinylestradiol được chỉ định. Tương tự, thuật ngữ “lượng tương đương điều trị tương đương của drospirenone” nghĩa là các progestogen khác được sử dụng với lượng tạo ra tác dụng điều trị giống như tác dụng điều trị của lượng drospirenone được chỉ định. Việc xác định lượng tương đương điều trị hoặc liều lượng của các estrogen và/hoặc progestogen khác này nằm trong phạm vi khả năng thông thường của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này khi đã biết liều có hiệu quả của etinylestradiol và/hoặc drospirenone. Ví dụ, tài liệu của các tác giả Timmer và Geurts đã cung cấp chỉ dẫn về cách để có thể xác định các liều tương đương (xem tài liệu: “Bioequivalence assessment of three different estradiol formulations in postmenopausal women in an open, randomized, single-dose, 3-way cross-over”, *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 24(1):47-53, 1999). Ngoài ra, tham khảo công bố đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số EP 1 253 607, tài liệu này một mặt mô tả chi tiết lượng tương đương điều trị của etinylestradiol và estradiol, và mặt khác là lượng tương đương điều trị của các progestogen khác nhau. Để biết chi tiết hơn về cách xác định các liều tương đương của các estrogen và progestogen khác nhau, tham khảo tài liệu: “Probleme der Dosisfindung: Sexualhormone” (Các vấn đề về xác định liều lượng: Hormon sinh dục), F. Neumann et al., “*Arzneimittelforschung*” (Nghiên cứu dược chất), 27, 2a, 296-318 (1977), cũng như tài liệu: “Aktuelle Entwicklungen in der hormonalen Kontrazeption” (Những phát triển hiện nay về tránh thai bằng hormon), H. Kuhl, “*Gynäkologe*” (Phụ khoa), 25: 231-240 (1992).

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “micron hoá” nghĩa là sự phân bố cỡ hạt sao cho ít nhất 90% hạt có đường kính hạt nhỏ hơn 30µm (được tính từ đường cong phân bố theo thể tích với giả định là các hạt có hình cầu), tức là giá trị d_{90} lớn nhất là 30µm. Do đó, điều quan trọng là cần lưu ý rằng mỗi khi thuật ngữ “sự phân bố cỡ hạt”, “đường kính hạt”, “ d_{90} ”, v.v., được sử dụng ở đây, nó cần được hiểu là các giá trị hoặc khoảng giá trị cụ thể được sử dụng liên quan đến nó luôn được xác định từ đường cong phân bố theo thể tích với giả định hạt có hình cầu.

Như được hiểu từ phần mô tả này, kể cả các ví dụ được đưa ra trong đó, điều cực kỳ quan trọng là estrogen cũng như progestogen phải được phóng thích nhanh và đáng tin cậy trong điều kiện trung tính hoặc axit. Như vậy, trong phạm vi của sáng chế, thuật ngữ “phóng thích nhanh” hoặc “phóng thích ngay”, khi được sử dụng liên

quan đến thuật ngữ estrogen, nghĩa là ít nhất 70% estrogen, ví dụ etinylestradiol, được hoà tan từ được phẩm trong thời gian 30 phút, như được xác định theo phương pháp cánh khuấy II trong Dược điển Hoa Kỳ XXIX bằng cách sử dụng nước hoặc dung dịch HCl 0,1N ở nhiệt độ 37°C, làm môi trường hoà tan và tốc độ khuấy 50 vòng/phút. Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, ít nhất 75%; tốt hơn nữa nếu ít nhất 80%; thậm chí tốt hơn nữa nếu ít nhất 85% estrogen, ví dụ etinylestradiol, được hoà tan từ được phẩm trong thời gian 30 phút khi được thử nghiệm như được mô tả trên đây.

Theo cách tương tự, mỗi khi thuật ngữ “phóng thích nhanh” hoặc “phóng thích ngay” được sử dụng liên quan đến thuật ngữ progestogen, thì thuật ngữ này có nghĩa là ít nhất 70% progestogen, ví dụ drospirenone, được hoà tan từ được phẩm trong thời gian 30 phút, như được xác định theo phương pháp cánh khuấy II trong Dược điển Hoa Kỳ XXIX bằng cách sử dụng nước hoặc dung dịch HCl 0,1N, ở nhiệt độ 37°C, làm môi trường hoà tan và tốc độ khuấy 50 vòng/phút. Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, ít nhất 75%; tốt hơn nữa nếu ít nhất 80%; thậm chí tốt hơn nữa nếu ít nhất 85% progestogen, ví dụ drospirenone, được hoà tan từ được phẩm trong thời gian 30 phút, khi được thử nghiệm như được mô tả trên đây.

Tương tự, mỗi khi thuật ngữ “phóng thích nhanh” hoặc “phóng thích ngay” được sử dụng liên quan đến thuật ngữ axit tetrahydrofolic, thì thuật ngữ này có nghĩa là ít nhất 70% axit tetrahydrofolic, ví dụ canxi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat, được hoà tan từ được phẩm trong thời gian 30 phút, như được xác định theo phương pháp cánh khuấy II trong Dược điển Hoa Kỳ XXIX bằng cách sử dụng dung dịch axit ascorbic 0,03% trong nước (được điều chỉnh tới độ pH = 3,5 bằng dung dịch đệm phosphat 0,05M), ở nhiệt độ 37°C, làm môi trường hoà tan và tốc độ khuấy 50 vòng/phút. Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, ít nhất 75%; tốt hơn nữa nếu ít nhất 80%, thậm chí tốt hơn nữa nếu ít nhất 85% hoặc ít nhất 90% axit tetrahydrofolic, ví dụ axit canxi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat, được hoà tan từ được phẩm trong thời gian 30 phút, khi được thử nghiệm như được mô tả trên đây.

Thuật ngữ “chế phẩm dạng hạt” được dùng để chỉ chế phẩm dạng bột, trong đó cỡ hạt của bột này được gia tăng khi xử lý bằng chất lỏng hoặc bằng cách nén. Chất lỏng có thể là loại dung môi chứa nước hoặc dung môi hữu cơ thích hợp bất kỳ, hoặc hỗn hợp của chúng, và tùy ý chứa thêm chất kết dính. Theo đó, thuật ngữ “chế phẩm dạng hạt” bao gồm hạt, cốm và bột nén hoặc hạt bất kỳ được tạo ra bằng cách tạo hạt, tạo cốm hoặc nén bột sao cho cỡ hạt trung bình (d_{50}) ít nhất khoảng 100µm được tạo ra.

Thuật ngữ “tạo hạt” được hiểu là quy trình cơ học mà nhờ đó bột chứa (các) hoạt chất và tá dược được kết tập một phần thành các hạt và/hoặc cốm có cỡ hạt lớn hơn so với bột chưa được xử lý. Theo một phương án, hỗn hợp bột được cho tiếp xúc với chất lỏng tạo hạt, chất lỏng này có thể chứa chất kết dính, chất kết dính này trương nở, hoà tan một phần hoặc hoà tan hoàn toàn trong chất lỏng tạo hạt. Chất lỏng tạo hạt có thể là dung môi thích hợp bất kỳ, nhưng nói chung dung dịch nước hoặc chỉ một mình nước có thể được sử dụng. Theo một phương án, hỗn hợp bột được cho tiếp xúc với chất lỏng tạo hạt bằng cách sử dụng thiết bị thích hợp để tạo hạt ướt, như thiết bị tầng sôi. Ngoài ra, kỹ thuật tạo hạt cất tốc độ cao có thể được sử dụng thay cho kỹ thuật tạo hạt tầng sôi.

Thuật ngữ “phức chất estrogen-xyclodextrin” hoặc “estrogen được tạo phức với xyclodextrin” nghĩa là phức chất giữa estrogen và xyclodextrin, trong đó phân tử estrogen được gắn ít nhất một phần vào khoang của phân tử xyclodextrin. Có thể điều chỉnh tỷ lệ mol giữa estrogen và xyclodextrin tới giá trị mong muốn bất kỳ. Theo các phương án được quan tâm của sáng chế, tỷ lệ mol giữa estrogen và xyclodextrin nằm trong khoảng từ 2:1 đến 1:10; tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:5; tốt nhất nếu nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:3, như 1:1 hoặc 1:2 chẳng hạn. Ngoài ra, phân tử estrogen có thể được gắn ít nhất một phần vào khoang của hai hoặc nhiều phân tử xyclodextrin, ví dụ một phân tử estrogen đơn nhất có thể được gắn vào hai phân tử xyclodextrin để thu được tỷ lệ 2:1 giữa xyclodextrin và estrogen. Tương tự, phức chất này có thể chứa nhiều phân tử estrogen ít nhất được gắn một phần vào một phân tử xyclodextrin đơn nhất, chẳng hạn hai phân tử estrogen có thể được gắn ít nhất một phần vào một phân tử xyclodextrin đơn nhất để thu được tỷ lệ là 1:2 giữa xyclodextrin và estrogen. Có thể tạo ra các phức chất giữa estrogen và xyclodextrin bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ phương pháp như được mô tả trong US 5,798,338 và EP 1 353 700.

Thuật ngữ “phức chất etinylestradiol- β -cyclodextrin” nghĩa là phức chất có tỷ lệ mol bất kỳ giữa etinylestradiol và β -cyclodextrin. Tuy nhiên, phức chất etinylestradiol- β -cyclodextrin được mô tả ở đây thường là phức chất giữa một phân tử etinylestradiol và hai phân tử β -cyclodextrin, tức là phức chất etinylestradiol- β -cyclodextrin có tỷ lệ 1:2.

Thuật ngữ “phức chất progestogen-xyclodextrin” hoặc “progestogen được tạo phức với xyclodextrin” nghĩa là phức chất giữa progestogen và xyclodextrin, trong đó phân tử progestogen được gắn ít nhất một phần vào khoang của phân tử xyclodextrin. Có thể điều chỉnh tỷ lệ mol giữa progestogen và xyclodextrin tới giá trị mong muốn

bất kỳ. Theo các phương án được quan tâm của sáng chế, tỷ lệ mol giữa progestogen và cyclodextrin nằm trong khoảng từ 2:1 đến 1:10, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:5, tốt nhất nếu nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:3. Ngoài ra, phân tử progestogen có thể được gắn ít nhất một phần vào khoang của hai hoặc nhiều phân tử cyclodextrin, ví dụ một phân tử progestogen đơn nhất có thể được gắn vào hai phân tử cyclodextrin để thu được tỷ lệ 2:1 giữa cyclodextrin và progestogen. Tương tự, phức chất này có thể chứa nhiều phân tử progestogen ít nhất được gắn một phần vào một phân tử cyclodextrin đơn nhất, chẳng hạn hai phân tử progestogen có thể được gắn ít nhất một phần vào một phân tử cyclodextrin đơn nhất để thu được tỷ lệ 1:2 giữa cyclodextrin và progestogen. Có thể tạo ra các phức chất giữa progestogen và cyclodextrin bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ phương pháp như được mô tả trong US 6,610,670 và các tài liệu viện dẫn trong đó.

Thuật ngữ “phức chất drospirenone- β -cyclodextrin” nghĩa là phức chất có tỷ lệ mol bất kỳ giữa drospirenone và β -cyclodextrin như được mô tả trong US 6,610,670. Tuy nhiên, phức chất drospirenone- β -cyclodextrin thường là phức chất giữa một phân tử drospirenone và ba phân tử β -cyclodextrin, tức là phức chất drospirenone- β -cyclodextrin có tỷ lệ 1:3.

Thuật ngữ “cyclodextrin” nghĩa là cyclodextrin hoặc dẫn xuất của nó, cũng như hỗn hợp của các cyclodextrin khác nhau, hỗn hợp của các dẫn xuất khác nhau của cyclodextrin và hỗn hợp của các cyclodextrin khác nhau và dẫn xuất của chúng. Cyclodextrin có thể được chọn từ nhóm bao gồm α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin và dẫn xuất của các cyclodextrin này. Cyclodextrin có thể được biến đổi sao cho một số hoặc tất cả các nhóm hydroxyl bậc một hoặc bậc hai trong vòng lớn được alkyl hoá hoặc axyl hoá. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết rõ các phương pháp biến đổi nhóm hydroxyl nêu trên và nhiều cyclodextrin được biến đổi như vậy có thể được sử dụng trên quy mô thương mại. Theo đó, một số hoặc tất cả các nhóm hydroxyl của cyclodextrin có thể được thế bằng nhóm O-R hoặc nhóm O-C(O)-R, trong đó R là nhóm C₁₋₆alkyl tùy ý được thế, nhóm C₂₋₆alkenyl tùy ý được thế, nhóm C₂₋₆alkynyl tùy ý được thế, nhóm aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Theo đó, R có thể là nhóm methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl hoặc hexyl, tức là nhóm O-C(O)-R có thể là axetat. Hơn nữa, các nhóm hydroxyl này có thể được benzyl hoá hoàn toàn hoặc benzoyl hoá hoàn toàn; benzyl hoá hoặc benzoyl hoá trên chỉ một mặt của vòng lớn, tức là chỉ có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nhóm hydroxyl được benzyl hoá hoặc benzoyl hoá. Tất nhiên, các nhóm hydroxyl cũng có thể được alkyl hoá hoàn toàn hoặc axyl hoá hoàn toàn, như methyl hoá hoàn toàn hoặc

axetyl hoá hoàn toàn; được alkyl hoá hoặc axyl hoá, như metyl hoá hoặc axetyl hoá, chỉ trên một mặt của vòng lớn, tức là chỉ có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nhóm hydroxyl được alkyl hoá hoặc axyl hoá, như metyl hoá hoặc axetyl hoá.

Cần hiểu rằng dược phẩm dạng rắn theo sáng chế chứa ít nhất một, chẳng hạn một, estrogen như được xác định trên đây. Estrogen có thể được chọn từ nhóm bao gồm etinylestradiol, estradiol, estradiol sulfamat, estradiol valerat, estradiol benzoat, estrone, mestranol và estrone sulfat, kể cả dạng micron hoá của chúng. Theo phương án rất được ưu tiên của sáng chế, estrogen là etinylestradiol, cụ thể là etinylestradiol được micron hoá. Theo một phương án của sáng chế, estrogen, cụ thể là etinylestradiol, được tạo phức với xyclodextrin, như được mô tả trong EP 1 353 700. Xyclodextrin thường được chọn từ nhóm bao gồm α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin và các dẫn xuất của chúng. Theo một phương án được đặc biệt quan tâm của sáng chế, xyclodextrin là β -cyclodextrin hoặc dẫn xuất của chúng. Có lợi nếu phức chất estrogen-yclodextrin có thể ở dạng micron hoá.

Ngoài ra, dược phẩm dạng rắn theo sáng chế chứa ít nhất một, chẳng hạn một, progestogen như được xác định trên đây. Progestogen có thể được chọn từ nhóm bao gồm levo-norgestrel, norgestrel, norethindrone (norethisterone), norethindrone (norethisterone) axetat, dienogest, ethynodiol diaxetat, dydrogesterone, medroxyprogesterone axetat, norethynodrel, alylestrenol, lynestrenol, quingestanol axetat, medrogestone, norgestrienone, dimethisterone, ethisterone, chlormadinone axetat, megestrol, promegestone, desogestrel, 3-keto-desogestrel, norgestimate, gestodene, tibolone, cyproterone axetat và drospirenone. Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, progestogen được chọn từ nhóm bao gồm levo-norgestrel, norgestrel, norethindrone (norethisterone), norethindrone (norethisterone) axetat, dienogest, ethynodiol diaxetat, desogestrel, norgestimate, gestodene, cyproterone axetat và drospirenone. Theo phương án rất được ưu tiên của sáng chế, progestogen là drospirenone, cụ thể là drospirenone được micron hoá.

Do đó, theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, dược phẩm này chứa levo-norgestrel và etinylestradiol, norgestrel và etinylestradiol, norethindrone (norethisterone) và etinylestradiol, norethindrone (norethisterone) axetat và etinylestradiol, dienogest và etinylestradiol, ethynodiol diaxetat và etinylestradiol, desogestrel và etinylestradiol, norgestimate và etinylestradiol, gestodene và etinylestradiol, cyproterone axetat và etinylestradiol, drospirenone và etinylestradiol. Theo phương án rất được ưu tiên của sáng chế, dược phẩm này chứa drospirenone và etinylestradiol, tốt hơn nữa là drospirenone được micron hoá và etinylestradiol được

micron hoá, ví dụ drospirenone được micron hoá và phức chất etinylestradiol- β -cyclodextrin được micron hoá, như drospirenone được micron hoá và phức chất etinylestradiol- β -cyclodextrin được micron hoá.

Ngoài estrogen và progestogen, được phẩm theo sáng chế còn chứa axit tetrahydrofolic hoặc muối của nó. Các ví dụ cụ thể về axit tetrahydrofolic như vậy bao gồm axit 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolic, axit (6S)-tetrahydrofolic, axit 5-formyl-(6S)-tetrahydrofolic, axit 10-formyl-(6R)-tetrahydrofolic, axit 5,10-metylen-(6R)-tetrahydrofolic, axit 5,10-metenyl-(6R)-tetrahydrofolic, axit 5-formimino-(6S)-tetrahydrofolic, kể cả muối được dụng của các axit tetrahydrofolic này và dẫn xuất glutamyl của các axit tetrahydrofolic này. Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, axit tetrahydrofolic là axit 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolic hoặc muối được dụng của nó. Theo một phương án được ưu tiên hơn của sáng chế, muối của axit 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolic là muối kim loại kiềm thổ, cụ thể là muối canxi. Tốt hơn nếu muối, như muối canxi, của axit 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolic ở dạng tinh thể, như dạng tinh thể kiểu I, được mô tả trong US 6,441,168. Dạng tinh thể kiểu I của canxi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat hiện đang được bán trên thị trường của hãng Merck KGaA dưới nhãn hiệu Metafolin®. Tốt hơn nếu được phẩm theo sáng chế không chứa các vitamin khác, cụ thể là được phẩm theo sáng chế không chứa vitamin B, như vitamin B6 và/hoặc vitamin B12. Do đó, theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, được phẩm theo sáng chế chứa axit tetrahydrofolic là thành phần vitamin duy nhất.

Được phẩm dạng rắn theo sáng chế chứa một hoặc nhiều tá được được dụng. Ví dụ, các tá được này có thể là:

Chất pha loãng hoặc chất độn trợ:

như sucroza, sorbitol, đường, manitol, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, natri clorua, natri phosphat, canxi cacbonat, canxi phosphat, canxi sulfat, lactoza, ví dụ lactoza monohydrat, hoặc tổ hợp của chúng. Chất pha loãng hoặc chất độn trợ thường có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 99% trọng lượng được phẩm. Tốt hơn nếu chất pha loãng hoặc chất độn trợ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 99% trọng lượng được phẩm, tốt hơn nữa nếu với lượng nằm trong khoảng từ 75% đến 99% trọng lượng được phẩm, thậm chí tốt hơn nữa nếu với lượng nằm trong khoảng từ 80% đến 97% trọng lượng được phẩm, và tốt nhất nếu với lượng nằm trong khoảng từ 85% đến 97% trọng lượng được phẩm. Như được hiểu rõ qua các ví dụ được đưa ra ở đây, các chất độn trợ rất được ưu tiên là lactoza, cụ thể là lactoza monohydrat, và xenluloza vi tinh thể.

Do đó, theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm theo sáng chế chứa lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể hoặc tổ hợp của lactoza monohydrat và xenluloza vi tinh thể với lượng nêu trên. Theo đó, theo một phương án được quan tâm của sáng chế, dược phẩm chứa xenluloza vi tinh thể. Xenluloza vi tinh thể thường có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 99% trọng lượng dược phẩm, tốt hơn nếu có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 99% trọng lượng dược phẩm, tốt hơn nữa nếu với lượng nằm trong khoảng từ 75% đến 99% trọng lượng dược phẩm, thậm chí tốt hơn nữa nếu với lượng nằm trong khoảng từ 80% đến 97% trọng lượng dược phẩm, và tốt nhất nếu với lượng nằm trong khoảng từ 85% đến 97% trọng lượng dược phẩm. Xenluloza vi tinh thể có thể là chất độn duy nhất có mặt trong dược phẩm, tức là dược phẩm theo sáng chế có thể không chứa các chất độn khác ngoài xenluloza vi tinh thể. Theo một phương án được quan tâm khác của sáng chế, dược phẩm chứa lactoza monohydrat. Lactoza monohydrat thường có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 99% trọng lượng dược phẩm, tốt hơn nếu có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 50% đến 99% trọng lượng dược phẩm, tốt hơn nữa nếu với lượng nằm trong khoảng từ 75% đến 99% trọng lượng dược phẩm, thậm chí tốt hơn nữa nếu với lượng nằm trong khoảng từ 80% đến 97% trọng lượng dược phẩm, và tốt nhất nếu với lượng nằm trong khoảng từ 85% đến 97% trọng lượng dược phẩm. Lactoza monohydrat có thể là chất độn duy nhất có mặt trong dược phẩm, tức là dược phẩm theo sáng chế có thể không chứa các chất độn khác ngoài lactoza monohydrat. Theo phương án rất được ưu tiên của sáng chế, dược phẩm chứa xenluloza vi tinh thể và lactoza monohydrat. Xenluloza vi tinh thể thường có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 80% trọng lượng dược phẩm, lactoza monohydrat có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 80% trọng lượng dược phẩm. Trong một phương án theo khía cạnh này của sáng chế, xenluloza vi tinh thể là phần chủ yếu của hệ chất độn xenluloza vi tinh thể-lactoza monohydrat, nghĩa là dược phẩm này chứa lactoza monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 60% trọng lượng dược phẩm và xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 40% đến 80% trọng lượng dược phẩm, như lactoza monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 45% trọng lượng dược phẩm và xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 40% đến 70% trọng lượng dược phẩm; ví dụ lactoza monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 25% đến 36% trọng lượng dược phẩm và xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 52% đến 63% trọng lượng dược phẩm. Xenluloza vi tinh thể và lactoza monohydrat có thể là các chất độn duy nhất có mặt trong dược phẩm, tức là dược phẩm theo sáng chế có thể không chứa các chất độn khác ngoài xenluloza vi tinh thể và lactoza monohydrat. Trong một phương án khác và là phương án được ưu tiên theo khía cạnh này của sáng

chế, lactoza monohydrat là phần chủ yếu của hệ chất độn xenluloza vi tinh thể-lactoza monohydrat, nghĩa là dược phẩm này chứa xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 60% trọng lượng dược phẩm và lactoza monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 40% đến 80% trọng lượng dược phẩm. Tốt hơn nữa nếu dược phẩm chứa xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 45% trọng lượng dược phẩm và lactoza monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 40% đến 70% trọng lượng dược phẩm. Tốt nhất nếu dược phẩm này chứa xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 25% đến 36% trọng lượng dược phẩm và lactoza monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 52% đến 63% trọng lượng dược phẩm. Xenluloza vi tinh thể và lactoza monohydrat có thể là các chất độn duy nhất có mặt trong dược phẩm, tức là dược phẩm theo sáng chế có thể không chứa các chất độn khác ngoài xenluloza vi tinh thể và lactoza monohydrat.

Xenluloza vi tinh thể hiện có bán trên thị trường với các cỡ hạt và độ ẩm khác nhau. Ví dụ về các chế phẩm xenluloza vi tinh thể hiện có bán trên thị trường là loạt sản phẩm Avicel® PH của FMC Biopolymer, loạt sản phẩm Emcocel® M của Penwest Pharmaceuticals Co. và loạt sản phẩm Vivapur® của Rettenmaier & Söhner GmbH. Một thương phẩm cụ thể được ưu tiên để sử dụng cho mục đích của sáng chế là Avicel® PH-101. Tương tự, các loại lactoza monohydrat khác nhau có các tính chất vật lý khác nhau như sự phân bố cỡ hạt và các đặc tính trơn chảy, cũng sẵn có trên thị trường. Loại lactoza monohydrat có thể thay đổi tùy thuộc vào dược phẩm dạng liều cụ thể được bào chế. Ví dụ, các loại lactoza monohydrat nén trực tiếp như Tablettose® (dạng kết tập) hoặc các loại hỗn hợp bột như Pharmatose® DCL 11 (dạng sấy phun) có đặc tính trơn chảy tốt hơn và dễ nén hơn lactoza monohydrat dạng bột hoặc tinh thể. Các chế phẩm lactoza monohydrat như vậy không được đặc biệt ưu tiên cho các mục đích được mô tả ở đây. Thay vào đó, các chế phẩm lactoza monohydrat loại mịn hơn như lactoza monohydrat dạng bột hoặc tinh thể, cụ thể là lactoza monohydrat dạng tinh thể với 90% hạt có đường kính nhỏ hơn 0,1mm sẽ được ưu tiên.

Chất kết dính:

như sucroza, glucoza, sorbitol, keo, axit alginic, natri alginat, gelatin, tinh bột, tinh bột tiền gelatin hoá, magie nhôm silicat, carboxymetylxenluloza natri (CMC natri), metylxenluloza, etylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC), hydroxy-propylxenluloza (HPC), polyvinylaxetat hoặc polyetylen glycol. Chất kết dính thường có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% trọng lượng dược phẩm. Tốt hơn nếu chất kết dính có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% đến 5% trọng lượng dược phẩm, như từ 0,5% đến 5% trọng lượng dược phẩm, tốt hơn nữa nếu

với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 3% trọng lượng dược phẩm. Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, chất kết dính là HPC. Cần lưu ý rằng, mặc dù polyvinylpyrrolidon (PVP) trong nhiều trường hợp là “chất kết dính được lựa chọn”, đặc biệt là trường hợp liên quan đến quy trình tạo hạt ướt, song việc đưa PVP vào dược phẩm theo sáng chế là không mong muốn do khả năng oxy hoá của tá dược này. Trên thực tế, tác giả của sáng chế đã phát hiện thấy rằng, PVP làm tăng tốc quá trình gây thoái biến axit 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolic (dữ liệu không được thể hiện).

Theo đó, do tình trạng thoái biến của axit tetrahydrofolic nhạy cảm với quá trình oxy hoá, lượng PVP trong dược phẩm theo sáng chế cần được giữ ở mức tối thiểu tuyệt đối và tốt hơn nếu tránh sử dụng. Do đó, dược phẩm theo sáng chế thường chứa PVP với lượng nhỏ hơn 2% trọng lượng dược phẩm, tốt hơn nếu nhỏ hơn 1% trọng lượng dược phẩm, tốt hơn nữa nếu nhỏ hơn 0,5% trọng lượng dược phẩm. Tốt nhất nếu dược phẩm theo sáng chế hầu như không chứa PVP.

Chất làm trơn, bao gồm chất gây trượt và chất chống bám dính:

như magie stearat, kẽm stearat, axit stearic, silic oxit, dầu thực vật hydro hoá hoặc bột talc. Chất làm trơn thường có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% trọng lượng dược phẩm. Tốt hơn nếu chất làm trơn có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% đến 5% trọng lượng dược phẩm, như từ 0,5% đến 5% trọng lượng dược phẩm, tốt hơn nữa nếu với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 3% trọng lượng dược phẩm. Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, chất làm trơn là magie stearat.

Các chất gây rã:

như natri tinh bột glycolat, tinh bột ngô, tinh bột gạo, tinh bột khoai tây, povidon liên kết ngang hoặc chất gây rã trên cơ sở carboxymethylxenluloza. Chất gây rã trên cơ sở carboxymethylxenluloza có thể có mặt dưới dạng axit tự do, nhưng tốt hơn nếu dưới dạng muối, ví dụ dưới dạng muối kim loại kiềm, như muối kali hoặc muối natri, đặc biệt là muối natri; hoặc dưới dạng muối của ion kim loại hoá trị hai, như muối magie, muối canxi hoặc muối kẽm, đặc biệt là muối canxi. Chất gây rã trên cơ sở carboxymethylxenluloza có thể có liên kết ngang hoặc không có liên kết ngang. Các ví dụ cụ thể về chất gây rã trên cơ sở carboxymethylxenluloza không có liên kết ngang được ưu tiên bao gồm carboxymethylxenluloza canxi (carmelozơ canxi) và carboxymethylxenluloza natri (carmelozơ natri), đặc biệt là carboxymethylxenluloza canxi. Theo phương án rất được ưu tiên của sáng chế, chất gây rã trên cơ sở carboxymethylxenluloza có liên kết ngang. Ví dụ cụ thể về chất gây rã trên cơ sở carboxymethylxenluloza có liên kết ngang được ưu tiên là carboxymethylxenluloza natri

liên kết ngang (croscarmelloza natri). Croscarmelloza natri hiện đang được bán trên thị trường dưới nhãn hiệu Ac-Di-Sol®, Explocel® và Solutab®. Chất gây rã thường có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% trọng lượng dược phẩm. Tốt hơn nếu chất gây rã có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% đến 5% trọng lượng dược phẩm, như từ 0,5% đến 5% trọng lượng dược phẩm, tốt hơn nữa nếu với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 4% trọng lượng dược phẩm.

Chất hoạt động bề mặt và chất thấm ướt:

như các phosphatit tồn tại trong tự nhiên, ví dụ lexitin hoặc lexitin đậu tương; sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với axit béo, rượu béo mạch dài hoặc este không hoàn toàn thu được từ axit béo và hexitol hoặc anhydrit hexitol, ví dụ polyoxyetylen stearat, polyoxyetylen sorbitol monooleat, polyoxyetylen sorbitan monooleat, v.v.; hoặc muối của sulfat béo mạch dài, như natri lauryl sulfat.

Ví dụ về các tá dược khác có thể đưa vào dược phẩm dạng rắn theo sáng chế bao gồm chất tạo màu, chất tạo hương vị, chất hoá dẻo, chất làm ẩm, chất đệm, v.v..

Trong trường hợp dược phẩm theo sáng chế ở dạng dược phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng, đặc biệt là dược phẩm dạng liều đơn vị rắn (ví dụ viên nén, túi hoặc viên nang, đặc biệt là viên nén), thì dược phẩm dạng liều này được bào chế thích hợp để dùng qua đường miệng và có thể được tạo lớp bao, như lớp bao phim, lớp bao đường hoặc lớp bao tương tự. theo đó, lớp bao thích hợp cho dược phẩm dạng liều theo sáng chế có thể là lớp bao đường hoặc lớp bao phim trên cơ sở một hoặc nhiều thành phần bao gồm: hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC), metylxenluloza, etylxenluloza, hydroxyetylmetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, carboxymetylxenluloza natri, polyme acrylat (ví dụ Eudragit®), polyetylen glycol hoặc polyvinylpyrrolidon.

Theo một phương án rất được ưu tiên của sáng chế, dược phẩm dạng liều này ở dạng viên nén, tốt hơn là viên nén được bao, tốt hơn nữa là viên nén bao phim.

Viên nén không được bao thường có trọng lượng trong khoảng từ 50mg đến 150mg, chẳng hạn nằm trong khoảng từ 60mg đến 125mg, từ 60mg đến 100mg, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 70mg đến 90mg, ví dụ khoảng 80mg.

Dược phẩm dạng liều này thường chứa lượng progestogen tương ứng với lượng tương đương điều trị của drospirenone nằm trong khoảng từ 0,25mg đến 4mg, như với lượng tương ứng với lượng tương đương điều trị của drospirenone nằm trong khoảng từ 1mg đến 4mg, ví dụ với lượng tương ứng với lượng tương đương điều trị của drospirenone nằm trong khoảng từ 2mg đến 4mg, tốt hơn nếu với lượng tương ứng với

lượng tương đương điều trị của drospirenone nằm trong khoảng từ 2,5mg đến 3,5mg, tốt nhất nếu với lượng tương ứng với lượng tương đương điều trị của drospirenone là khoảng 3mg. Như đã bàn luận trên đây, progestogen có thể được tạo phức với cyclodextrin.

Thêm vào đó, dược phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng theo sáng chế thường chứa lượng estrogen tương ứng với lượng tương đương điều trị của etinylestradiol nằm trong khoảng từ 0,005mg đến 0,05mg, như với lượng tương ứng với lượng tương đương điều trị của etinylestradiol nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 0,05mg; tốt hơn nếu với lượng tương ứng với lượng tương đương điều trị của etinylestradiol nằm trong khoảng từ 0,015mg đến 0,035mg, tốt nhất nếu với lượng tương ứng với lượng tương đương điều trị của etinylestradiol là khoảng 0,02mg hoặc khoảng 0,03mg. Như đã bàn luận trên đây, estrogen có thể được tạo phức với cyclodextrin.

Do đó, theo một phương án được đặc biệt quan tâm của sáng chế, dược phẩm dạng liều chứa từ 0,25mg đến 4mg drospirenone và từ 0,005mg đến 0,05mg etinylestradiol, như chứa từ 1mg đến 4mg drospirenone và từ 0,005mg đến 0,05mg etinylestradiol, chẳng hạn chứa từ 2mg đến 4mg drospirenone và từ 0,01mg đến 0,05mg etinylestradiol, tốt hơn nếu chứa từ 2,5mg đến 3,5mg drospirenone và từ 0,015mg đến 0,035mg etinylestradiol, tốt hơn nữa nếu chứa khoảng 3mg drospirenone và khoảng 0,03mg etinylestradiol, hoặc khoảng 3mg drospirenone và khoảng 0,02mg etinylestradiol.

Mặc dù progestogen được ưu tiên là drospirenone, song việc đưa các progestogen khác vào dược phẩm cũng thực sự nằm trong phạm vi của sáng chế. Cụ thể hơn, dược phẩm dạng liều theo sáng chế có thể chứa desogestrel với lượng nằm trong khoảng từ 0,05mg đến 0,5mg, tốt hơn nếu với lượng nằm trong khoảng từ 0,075mg đến 0,25mg, như 0,1mg, 0,125mg hoặc 0,15mg; ethynodiol diacetat với lượng nằm trong khoảng từ 0,025mg đến 2mg; tốt hơn nếu với lượng nằm trong khoảng từ 0,75mg đến 1,5mg, như 1mg; levo-norgestrel với lượng nằm trong khoảng từ 0,025mg đến 0,3mg, tốt hơn nếu với lượng nằm trong khoảng từ 0,075mg đến 0,25mg, như 0,1mg hoặc 0,15mg; norethindrone (norethisterone) với lượng nằm trong khoảng từ 0,2mg đến 1,5mg, tốt hơn nếu với lượng nằm trong khoảng từ 0,3mg đến 1,25mg, như 0,4mg; 0,5mg hoặc 1mg; norethindrone (norethisterone) axetat với lượng nằm trong khoảng từ 0,5mg đến 2mg, tốt hơn nếu với lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 1,5mg, như 1mg hoặc 1,5mg; norgestrel với lượng nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 1mg, tốt hơn nếu với lượng nằm trong khoảng từ 0,25mg đến 0,75mg, như 0,3mg

hoặc 0,5mg; norgestimate với lượng nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 0,5mg, tốt hơn nếu với lượng nằm trong khoảng từ 0,15mg đến 0,3mg, như 0,18mg, 0,215mg hoặc 0,25mg; cyproterone axetat với lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 2mg, tốt hơn là 2mg; dienogest với lượng nằm trong khoảng từ 2mg đến 3mg, tốt hơn là 2mg; gestodene với lượng nằm trong khoảng từ 0,05mg đến 0,1mg, tốt hơn nếu với lượng nằm trong khoảng từ 0,06mg đến 0,075mg, như 0,075mg; và tibolone với lượng nằm trong khoảng từ 2mg đến 3mg, như 2,5mg. Tương tự, mặc dù estrogen được ưu tiên là etinylestradiol, song việc đưa các estrogen khác vào dược phẩm theo sáng chế cũng thực sự nằm trong phạm vi của sáng chế. Cụ thể hơn, dược phẩm dạng liều theo sáng chế có thể chứa estradiol với lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 4mg, hoặc mestranol với lượng nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 0,1mg; tốt hơn nếu với lượng nằm trong khoảng từ 0,025mg đến 0,075mg, như 0,05mg. Các ví dụ cụ thể về tổ hợp progestogen-estrogen, bao gồm dược phẩm dạng liều được ưu tiên, được nêu trong bảng dưới đây:

Progestogen	Estrogen	Tên sản phẩm
Drospirenone	Etinylestradiol	
0,25-4mg	0,005-0,05mg	
1-4mg	0,005-0,05mg	
2-4mg	0,01-0,05mg	
2,5-3,5mg	0,015-0,035mg	
3mg	0,03mg	Yasmin®, một pha
3mg	0,02mg	Yaz®, một pha, chế độ 24 ngày
Cyproterone axetat	Etinylestradiol	
1-2mg	0,01-0,05mg	
2mg	0,035mg	Diane®, một pha
Dienogest	Etinylestradiol	
2-3mg	0,01-0,05mg	
2mg	0,03mg	Valette®, một pha
Gestodene	Etinylestradiol	
0,05-0,1mg	0,01-0,05mg	
0,06-0,075mg	0,015-0,035mg	
0,075mg	0,03mg	Femovan®, một pha

Desogestrel	Etinylestradiol	
0,05-0,5mg	0,01-0,05mg	
0,075-0,25mg	0,015-0,035mg	
0,15mg	0,03mg	Desogen [®] , một pha
0,15mg (21 ngày)	0,02mg (21 ngày)	Mircette [®] , hai pha
	0,01mg (5 ngày)	
0,1mg	0,025mg	Cyclessa [®] , ba pha
0,125mg	0,025mg	
0,15mg	0,025mg	
Ethinodiol diacetat	Etinylestradiol	
0,25-2mg	0,01-0,05mg	
0,75-1,5mg	0,015-0,035mg	
1mg	0,035mg	Demulen 1/35 [®] , một pha
1mg	0,05mg	Demulen 1/50 [®] , một pha
Levo-norgestrel	Etinylestradiol	
0,025-0,3mg	0,01-0,05mg	
0,075-0,25mg	0,015-0,035mg	
0,1mg	0,02mg	Levlite [®] , Miranova [®] , một pha
0,125mg	0,03mg	Monostep [®] , một pha
0,15mg	0,03mg	Levlen [®] , Microgynon [®] , một pha
0,05mg	0,03mg	Triphasil [®] , Novastep [®] , Triquilar [®] ,
0,075mg	0,04mg	ba pha
0,125mg	0,03mg	
Norethindrone	Etinylestradiol	
0,2-1,5mg	0,01-0,05mg	
0,3-1,25mg	0,015-0,035mg	
0,4mg	0,035mg	Ovcon-35 [®] , một pha
0,5mg	0,035mg	Modicon [®] , một pha
1mg	0,035mg	Ortho-Novum 1-35 [®] , một pha
1mg	0,05mg	Ovcon-50 [®] , một pha

0,5mg	0,035mg	Ortho Novum 10-11 [®] , hai pha
1mg	0,035mg	
0,5mg	0,035mg	Ortho Novum 7-7-7 [®] , ba pha
0,75mg	0,035mg	
1mg	0,035mg	
0,5mg	0,035mg	Tri-Norinyl [®] , ba pha
1mg	0,035mg	
0,5mg	0,035mg	
Norethindrone	Mestranol	Ortho-Novum 1-50 [®] , một pha
0,2-1,5mg	0,01-0,1mg	
0,3-1,25mg	0,025-0,075mg	
1mg	0,050mg	
Norethindrone axetat	Etinylestradiol	Loestrin 1-20 [®] , một pha Loestrin 24 FE [®] , chế độ 24 ngày Loestrin 1.5-30 [®] , một pha
0,5-2mg	0,01-0,05mg	
1-1,5mg	0,015-0,035mg	
1mg	0,02mg	
1mg	0,02mg	
1,5mg	0,03mg	
1mg	0,02mg	Estrostep [®] , ba pha
1mg	0,03mg	
1mg	0,035mg	
Norgestrel	Etinylestradiol	Lo-Ovral [®] , một pha Ovral [®] , một pha
0,1-1mg	0,01-0,05mg	
0,25-0,75mg	0,015-0,035mg	
0,3mg	0,03mg	
0,5mg	0,05mg	
Norgestimate	Etinylestradiol	
0,1-0,5mg	0,01-0,05mg	
0,15-0,3mg	0,015-0,035mg	

0,25mg	0,025mg	Ortho Tri-Cyclen Lo [®]
0,25mg	0,035mg	Ortho-Cyclen [®] , một pha
0,18mg	0,035mg	Ortho-Tri-Cyclen [®] , ba pha
0,215mg	0,035mg	
0,25mg	0,035mg	
0,18mg	0,025mg	Ortho-Tri-Cyclen Lo [®] , ba pha
0,215mg	0,025mg	
0,25mg	0,025mg	

Dược phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng theo sáng chế thường chứa axit tetrahydrofolic với lượng nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 5mg, như với lượng nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 2,5mg, ví dụ với lượng nằm trong khoảng từ 0,2mg đến 0,8mg, tốt nếu với lượng nằm trong khoảng từ 0,3mg đến 0,7mg; tốt hơn nữa nếu với lượng nằm trong khoảng từ 0,4mg đến 0,6mg, tốt nhất nếu với lượng nằm trong khoảng từ 0,42mg đến 0,49mg. Như đã giải thích trên đây, tốt hơn nếu axit tetrahydrofolic là axit 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolic hoặc muối dược dụng của nó, như muối kim loại kiềm thổ, đặc biệt là muối canxi. Tốt hơn nếu muối, như muối canxi, của axit 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolic ở dạng tinh thể, như dạng tinh thể kiểu I được mô tả trong US 6,441,168.

Có thể đưa các tá dược khác nhau vào dược phẩm dạng liều theo sáng chế với lượng nêu trên. Tuy nhiên, theo một phương án được quan tâm của sáng chế, dược phẩm dạng liều chứa xenluloza vi tinh thể, lactoza monohydrat hoặc tổ hợp của xenluloza vi tinh thể và lactoza monohydrat. Do đó, theo một phương án được quan tâm của sáng chế, dược phẩm dạng liều này chứa xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 5mg đến 80mg, như từ 10mg đến 80mg. Tốt hơn nếu dược phẩm dạng liều này chứa xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 40mg đến 80mg. Tốt hơn nữa nếu dược phẩm dạng liều này chứa xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 60mg đến 80mg. Thậm chí tốt hơn nữa nếu dược phẩm dạng liều này chứa xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 65mg đến 80mg. Tốt nhất nếu dược phẩm dạng liều này chứa xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 65mg đến 77mg. Xenluloza vi tinh thể có thể là chất độn duy nhất có mặt trong dược phẩm dạng liều này, tức là dược phẩm dạng liều theo sáng chế có thể không chứa chất độn khác ngoài xenluloza vi tinh thể. Theo một phương án được quan tâm khác của sáng chế, dược phẩm dạng liều theo sáng chế chứa lactoza monohydrat với lượng

nằm trong khoảng từ 5mg đến 80mg, như từ 10mg đến 80mg. Tốt hơn nếu được phẩm dạng liều này chứa lactoza monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 40mg đến 80mg. Tốt hơn nữa nếu được phẩm dạng liều này chứa lactoza monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 60mg đến 80mg. Thậm chí tốt hơn nữa nếu được phẩm dạng liều này chứa lactoza monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 65mg đến 80mg. Tốt nhất nếu được phẩm dạng liều này chứa lactoza monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 65mg đến 77mg. Lactoza monohydrat có thể là chất độn duy nhất có mặt trong được phẩm dạng liều này, tức là được phẩm dạng liều theo sáng chế có thể không chứa chất độn khác ngoài lactoza monohydrat. Theo một phương án rất được quan tâm của sáng chế, được phẩm dạng liều này chứa xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 15mg đến 65mg và lactoza monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 15mg đến 65mg. Trong một phương án theo khía cạnh này của sáng chế, xenluloza vi tinh thể là phần chính của hệ chất độn xenluloza vi tinh thể-lactoza monohydrat, tức là được phẩm dạng liều này chứa lactoza monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 15mg đến 50mg và xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 25mg đến 65mg. Thậm chí tốt hơn nữa nếu được phẩm dạng liều này chứa lactoza monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 15mg đến 35mg và xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 30mg đến 55mg. Tốt nhất nếu được phẩm dạng liều này chứa lactoza monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 20mg đến 30mg và xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 40mg đến 50mg. Trong một phương án được ưu tiên khác theo khía cạnh này của sáng chế, lactoza monohydrat là phần chính của hệ chất độn xenluloza vi tinh thể-lactoza monohydrat, tức là được phẩm dạng liều này chứa xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 15mg đến 50mg và lactoza monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 25mg đến 65mg. Thậm chí tốt hơn nữa nếu được phẩm dạng liều này chứa xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 15mg đến 35mg và lactoza monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 30mg đến 55mg. Tốt nhất nếu được phẩm dạng liều này chứa xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 20mg đến 30mg và lactoza monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 40mg đến 50mg.

Tác giả của sáng chế đã bất ngờ phát hiện ra rằng trên thực tế, vấn đề liên quan đến độ ổn định của axit tetrahydrofolic, cũng như vấn đề liên quan đến việc tạo ra sự phóng thích nhanh của progestogen từ viên nén được bào chế bằng kỹ thuật nén trực tiếp sẽ được giải quyết, ít nhất là một phần, bằng cách bào chế được phẩm bằng quy trình tạo hạt, tức là theo một phương án được ưu tiên, được phẩm theo sáng chế là được phẩm dạng hạt. Do sự tiếp xúc với sức ép cơ học và độ ẩm trong quy trình tạo hạt, nên người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ không tính đến

việc bào chế được phẩm chứa axit tetrahydrofolic bằng cách tạo hạt, do họ sẽ cho rằng axit tetrahydrofolic nhạy cảm với không khí và ẩm sẽ bị thoái biến đáng kể trong các điều kiện sản xuất như vậy. Tuy nhiên, tác giả sáng chế đã bỏ qua định kiến này và phát hiện thấy rằng, bằng cách phối hợp kỹ thuật tạo hạt với việc lựa chọn thích hợp các tá dược, có thể thu được được phẩm dạng hạt ổn định (đối với axit tetrahydrofolic) đồng thời đáp ứng được các yêu cầu cần thiết về phóng thích nhanh estrogen và progestogen.

Do đó, như đã hiểu qua phần bàn luận trên đây, cũng như các ví dụ dưới đây, tốt hơn nếu được phẩm theo sáng chế được bào chế bằng quy trình tạo hạt, tức là các dược chất, kể cả axit tetrahydrofolic, cùng với các tá dược thích hợp, được đưa vào quy trình tạo hạt, tốt hơn là quy trình tạo hạt ướt, như quy trình tạo hạt tăng sôi chẳng hạn. Do đó, theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm theo sáng chế là dược phẩm dạng hạt. Sau quy trình tạo hạt, các hạt có thể được xử lý tiếp thành dược phẩm dạng liều cuối. Theo một phương án của sáng chế, các hạt này có thể được nạp vào túi hoặc viên nang, như viên nang gelatin cứng chẳng hạn. Tuy nhiên, theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, các hạt này được xử lý thành các viên nén bằng cách nén và tiếp đó được bao phim. Như sẽ được hiểu rõ, theo một phương án của sáng chế, axit tetrahydrofolic có thể được thêm vào trước hoặc trong quy trình tạo hạt. Trong trường hợp này, axit tetrahydrofolic có thể được coi là thành phần “pha trong”, do nó tạo thành một phần của hạt theo cách như vậy. Theo một phương án khác của sáng chế, axit tetrahydrofolic được thêm vào các hạt vào cuối quy trình tạo hạt, hoặc sau khi quy trình tạo hạt đã hoàn tất, nghĩa là axit tetrahydrofolic có thể được coi là “thành phần bên ngoài”. Như vậy, axit tetrahydrofolic có thể được đưa vào các hạt dưới dạng thành phần “pha trong”, thành phần “pha ngoài” hoặc dưới dạng tổ hợp của chúng. Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, axit tetrahydrofolic có mặt dưới dạng thành phần “pha ngoài”.

Do đó, sáng chế cũng đề cập đến quy trình sản xuất dược phẩm theo sáng chế, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

- i) đưa progestogen, estrogen và ít nhất một tá dược được dụng vào quy trình tạo hạt,
- ii) trộn axit tetrahydrofolic hoặc muối của nó với hạt được tạo ra trong bước i), và
- iii) tùy ý tiếp tục quy trình tạo hạt, và/hoặc
- iv) tùy ý thu hồi các hạt.

Trong bước i), progestogen, estrogen và ít nhất một tá dược được dụng, như lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể hoặc tổ hợp của chúng, được nạp vào thiết bị tạo hạt, tốt hơn là thiết bị tạo hạt tầng sôi. Sau đó, chất lỏng tạo hạt, thường chứa chất kết dính như HPC, được thêm vào, và trong trường hợp tạo hạt tầng sôi, chất lỏng tạo hạt được phun liên tục lên tầng sôi, trong khi gia nhiệt dòng không khí của tầng sôi. Để tránh gây thoái biến axit tetrahydrofolic trong quy trình tạo hạt, tốt hơn nếu trộn axit tetrahydrofolic hoặc muối của nó với các hạt được tạo ra trong bước i) vào cuối, gần cuối, hoặc sau quy trình tạo hạt. Tuy nhiên, nếu cần thiết, quy trình tạo hạt có thể được tiếp tục sau khi thêm axit tetrahydrofolic vào. Thông thường, chất gây rã và chất làm trơn cũng được trộn với các hạt được tạo ra trong bước i) cùng với axit tetrahydrofolic.

Các hạt thu được bằng quy trình nêu trên có thể được xử lý tiếp thành được phẩm dạng liều mong muốn, ví dụ viên nén, bằng cách nén. Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến quy trình sản xuất được phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng theo sáng chế, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

- i) bào chế hạt bằng quy trình theo sáng chế, và
- ii) bào chế các hạt thu được thành được phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng.

Mặc dù tốt hơn nếu được phẩm theo sáng chế được bào chế dưới dạng được phẩm dạng hạt mà sau đó có thể được xử lý thành được phẩm dạng liều mong muốn, song cần hiểu rằng, trong trường hợp được phẩm dạng liều chứa progestogen với liều thấp được bào chế, thì các vấn đề về phóng thích nhanh liên quan đến hoạt chất này sẽ không rõ rệt như khi cần bào chế với liều progestogen, cụ thể là của drospirenone, cao hơn trong được phẩm dạng liều này. Do đó, sáng chế cũng đề cập đến viên nén, cụ thể là viên nén được bào chế bằng cách nén trực tiếp, chứa progestogen, estrogen, axit tetrahydrofolic hoặc muối được dụng của nó, và, ít nhất một tá dược hoặc chất mang được dụng, trong đó lượng progestogen nằm trong khoảng từ 0,025mg đến 1,5mg, như từ 0,025mg đến 1mg, từ 0,05mg đến 1mg, từ 0,075mg đến 0,75mg hoặc từ 0,1mg đến 0,5mg. Cần hiểu rằng tất cả các nội dung được mô tả trên đây, cụ thể là những nội dung liên quan đến các tá dược được ưu tiên, các progestogen được ưu tiên, các estrogen được ưu tiên, các axit tetrahydrofolic được ưu tiên, cũng lượng thích hợp của các thành phần này, sẽ được áp dụng cho khía cạnh này của sáng chế với những thay đổi thích hợp.

Ngoài ra, mặc dù tốt hơn nếu được phẩm theo sáng chế chứa progestogen cũng như estrogen, song cần hiểu rằng, các được phẩm và được phẩm dạng liều có thể được bào chế theo sáng chế, song có những trường hợp, các được phẩm và được phẩm dạng liều này lại không chứa estrogen. Một ví dụ về được phẩm dạng liều như vậy là Microlut® (còn được gọi là “viên tròn nhỏ”) chứa 0,03mg levo-norgestrel và không chứa estrogen. Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm dạng rắn chứa progestogen, axit tetrahydrofolic hoặc muối được dụng của nó, và, ít nhất một tá được hoặc chất mang được dụng. Như sẽ được hiểu rõ, tất cả các nội dung được mô tả trên đây, cụ thể là các nội dung liên quan đến các tá được được ưu tiên, các progestogen được ưu tiên, các estrogen được ưu tiên, các axit tetrahydrofolic được ưu tiên, cũng như lượng thích hợp của các thành phần này, sẽ được áp dụng cho khía cạnh này của sáng chế với những thay đổi thích hợp.

Về độ ổn định của axit tetrahydrofolic, các giới hạn về quy chuẩn kỹ thuật thông thường của hoạt chất cần được áp dụng. Tài liệu tham khảo thích hợp là chuyên mục “Viên nén axit tetrahydrofolic” trong Dược điển Hoa Kỳ XXIX, trong đó quy định rằng cần nhận biết được hàm lượng 90-115% của lượng axit folic được công bố trong được phẩm. Các được phẩm và được phẩm dạng liều được sáng chế đề xuất đáp ứng các quy định về đăng ký lưu hành nêu trên. Nói cách khác, được phẩm hoặc được phẩm dạng liều theo sáng chế có độ ổn định sao cho ít nhất 80% lượng axit tetrahydrofolic ban đầu vẫn có mặt trong được phẩm hoặc được phẩm dạng liều này sau khi bảo quản trong đồ chứa kín trong thời gian 24 tháng ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối 60%. Thêm vào đó, hoặc theo cách khác, được phẩm hoặc được phẩm dạng liều theo sáng chế có độ ổn định sao cho ít nhất 90%, tốt hơn nếu ít nhất 95% lượng axit tetrahydrofolic ban đầu vẫn có mặt trong được phẩm hoặc được phẩm dạng liều này sau khi bảo quản trong đồ chứa kín trong thời gian 12 tháng ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối 60%. Trong phạm vi của sáng chế, thuật ngữ “hàm lượng ban đầu”, khi được sử dụng cho axit tetrahydrofolic, được dùng để chỉ lượng axit tetrahydrofolic xác định được ngay sau khi sản xuất được phẩm hoặc được phẩm dạng liều, hoặc theo cách khác, sau khi bảo quản trong đồ chứa kín trong thời gian không quá 5 ngày ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối 60%. Theo đó, thuật ngữ “lượng ban đầu” không được dùng để chỉ lượng axit tetrahydrofolic đã công bố, hoặc lượng lý thuyết của axit tetrahydrofolic (được thêm vào), mà được dùng để chỉ lượng axit tetrahydrofolic có mặt trong được phẩm hoặc được phẩm dạng liều được xác định ngay sau khi sản xuất hoặc sau khi bảo quản trong một khoảng thời gian ngắn như được mô tả trên đây.

Theo một phương án khác, dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều theo sáng chế có độ ổn định sao cho ít nhất 80% lượng axit tetrahydrofolic đã công bố vẫn có mặt trong dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều này sau khi bảo quản trong đồ chứa đóng kín trong thời gian 24 tháng ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối 60%. Thêm vào đó, hoặc theo cách khác, dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều theo sáng chế có độ ổn định sao cho ít nhất 90%, tốt hơn nếu ít nhất 95% lượng axit tetrahydrofolic đã công bố vẫn có mặt trong dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều sau khi bảo quản trong đồ chứa đóng kín trong thời gian 12 tháng ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối 60%. Trong phạm vi của sáng chế, thuật ngữ “lượng đã công bố” được dùng để chỉ lượng axit tetrahydrofolic chính thức được công bố có mặt trong dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều. Thông tin về lượng axit tetrahydrofolic đã công bố thường được nêu rõ trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Theo một phương án khác nữa, dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều theo sáng chế có độ ổn định sao cho tổng lượng sản phẩm phân huỷ của axit tetrahydrofolic lớn nhất là 10%, tốt hơn nếu lớn nhất là 8%, tốt hơn nữa nếu lớn nhất là 6%, thậm chí tốt hơn nữa nếu lớn nhất là 5%, tốt nhất nếu lớn nhất là 4%, sau khi bảo quản trong đồ chứa kín trong thời gian 6 tháng hoặc 12 tháng ở nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối 60%. Tổng lượng sản phẩm phân huỷ của axit tetrahydrofolic có thể được xác định như được mô tả trong phần có tiêu đề “Xác định các sản phẩm phân huỷ” trong bản mô tả này.

Theo một phương án khác nữa, dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều theo sáng chế có độ ổn định sao cho tổng lượng sản phẩm phân huỷ của axit tetrahydrofolic lớn nhất là 10%, tốt hơn nếu lớn nhất là 8%, tốt hơn nữa nếu lớn nhất là 6%, thậm chí tốt hơn nữa nếu lớn nhất là 5%, tốt nhất nếu lớn nhất là 4%, sau khi bảo quản trong đồ chứa kín trong thời gian 1 tháng, 2 tháng hoặc 3 tháng ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối 75%. Tổng lượng sản phẩm phân huỷ của axit tetrahydrofolic có thể được xác định như được mô tả trong phần có tiêu đề “Xác định các sản phẩm phân huỷ” trong bản mô tả này.

Như thấy rõ từ phần mô tả sáng chế, các dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều theo sáng chế là thích hợp để ức chế quá trình rụng trứng ở phụ nữ, tức là tạo ra tác dụng tránh thai ở phụ nữ. Ngoài ra, do sự có mặt axit tetrahydrofolic hoặc muối của nó, dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều theo sáng chế cũng là hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng thiếu folat, trong đó chứng thiếu máu và xuất huyết.

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm hoặc kit chủ yếu bao gồm 21, 22, 23 hoặc 24, cụ thể là 21 hoặc 24, đơn vị liều rắn để dùng qua

đường miệng theo sáng chế được đóng gói riêng rẽ và có thể lấy ra một cách riêng rẽ được đặt trong một đơn vị đóng gói, và 7, 6, 5 hoặc 4, cụ thể là 7 hoặc 4, đơn vị liều rắn để dùng qua đường miệng được đóng gói riêng rẽ và có thể lấy ra một cách riêng rẽ chứa axit tetrahydrofolic là hoạt chất duy nhất được đặt trong một đơn vị đóng gói.

Dược phẩm dạng liều chứa axit tetrahydrofolic là hoạt chất duy nhất có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, với điều kiện axit tetrahydrofolic phải đáp ứng các tiêu chuẩn về độ ổn định được bàn luận đây. Theo một phương án, dược phẩm dạng liều chứa axit tetrahydrofolic là hoạt chất duy nhất về cơ bản là tương tự với các dược phẩm dạng liều được mô tả ở đây, nhưng không chứa progestogen và estrogen.

Dược phẩm (hoặc kit) nêu trên có thể là chế phẩm một pha, tức là chế phẩm trong đó lượng progestogen và estrogen vẫn không thay đổi trong toàn bộ khoảng thời gian 21, 22, 23 hoặc 24 ngày. Theo cách khác, lượng của một hoặc cả hai hoạt chất (tức là progestogen và estrogen) có thể thay đổi trong khoảng thời gian 21, 22, 23 hoặc 24 ngày để tạo ra chế phẩm nhiều pha, ví dụ chế phẩm hai hoặc ba pha, như chế phẩm được mô tả trong US 4,621,079. Theo đó, mặc dù chế phẩm đó có thể là chế phẩm một pha hay nhiều pha, nhưng tốt hơn nếu lượng axit tetrahydrofolic vẫn không thay đổi trong toàn bộ chu kỳ, tức là trong toàn bộ 28 ngày.

Đơn vị đóng gói chứa dược phẩm dạng liều được mô tả trên đây có thể được bào chế theo cách tương tự với cách bào chế các thuốc tránh thai dùng qua đường miệng khác. Ví dụ, đơn vị đóng gói có thể là đồ bao gói dạng vĩ thông thường hoặc dạng bất kỳ khác đã biết cho mục đích này, như đồ bao gói chứa một số đơn vị liều thích hợp (trong trường hợp này thường là 28 hoặc bội số của 28 đơn vị liều) trong đồ bao gói dạng vĩ kín có lớp nền làm bằng bìa, giấy bồi, lá kim loại hoặc chất dẻo và được chứa trong vỏ thích hợp.

Tương tự, dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều theo sáng chế cũng là thích hợp để điều trị các bệnh, tình trạng hoặc triệu chứng liên quan đến tình trạng mức estrogen nội sinh suy giảm ở phụ nữ. Trong trường hợp này, tốt hơn nếu phối hợp các progestogen nêu trên với estrogen được chọn từ nhóm bao gồm estradiol, estradiol sulfamat, estradiol valerat, estradiol benzoat. Ví dụ cụ thể về dược phẩm dạng liều được ưu tiên là dược phẩm dạng liều chứa từ 0,25mg đến 3mg drospirenone và từ 0,5mg đến 2mg estradiol, như từ 1mg đến 3mg drospirenone và từ 0,5mg đến 2mg estradiol, tốt hơn nếu chứa từ 1,5mg đến 2,5mg drospirenone và từ 0,5mg đến 1,5mg estradiol; tốt hơn nữa nếu chứa khoảng 2mg drospirenone và khoảng 1mg estradiol (như trong chế phẩm Angeliq®). Các ví dụ khác bao gồm dược phẩm hoặc dược phẩm

dạng liều chứa estradiol valerat và cyproterone axetat, estradiol valerat và dienogest, etinylestradiol và gestodene, và etinylestradiol và levo-norgestrel. Mức estrogen suy giảm có thể xảy ra do nhiều nguyên nhân khác nhau. Ví dụ, mức estrogen suy giảm có thể là do thời kỳ mãn kinh tự nhiên, quanh thời kỳ mãn kinh, sau thời kỳ mãn kinh, giảm năng tuyến sinh dục, do cắt hai buồng trứng và suy buồng trứng nguyên phát gây ra. Mức estrogen thấp, bất kể nguyên nhân, đều làm giảm chất lượng cuộc sống chung của phụ nữ. Các triệu chứng, bệnh và tình trạng được biểu hiện có thể chỉ gây bất tiện nhưng cũng có thể đe dọa tính mạng của người bệnh. Các dược phẩm và dược phẩm dạng liều được mô tả ở đây có tác dụng làm thuyên giảm một cách hiệu quả tất cả các dấu hiệu sinh lý và tâm lý của tình trạng thiếu estrogen. Các triệu chứng thoáng qua, như các dấu hiệu về vận mạch và các triệu chứng tâm lý chắc chắn sẽ được lưu ý trong lĩnh vực điều trị. Các dấu hiệu về vận mạch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng bốc hỏa, các cơn vã mồ hôi, như vã mồ hôi ban đêm và đánh trống ngực. Các triệu chứng tâm lý do thiếu estrogen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng mất ngủ và các tình trạng bệnh lý khác của giấc ngủ, trí nhớ kém, mất tự tin, thay đổi tâm trạng, lo âu, mất ham muốn tình dục, khó tập trung, khó ra quyết định, giảm sinh lực và nghị lực, dễ bị kích thích và hay khóc. Việc điều trị các triệu chứng nêu trên có thể liên quan đến giai đoạn quanh thời kỳ mãn kinh trong cuộc đời người phụ nữ, hoặc sau thời kỳ mãn kinh, đôi khi là một thời gian dài sau thời kỳ mãn kinh. Cần thấy rằng dược phẩm và dược phẩm dạng liều được mô tả ở đây có thể được sử dụng cho các triệu chứng này và các triệu chứng thoáng qua khác trong giai đoạn quanh thời kỳ mãn kinh, trong thời kỳ mãn kinh hoặc sau thời kỳ mãn kinh. Hơn nữa, các triệu chứng nêu trên có thể được làm giảm nhẹ nếu nguyên nhân của chứng thiếu estrogen là giảm năng tuyến sinh dục, cắt cả hai buồng trứng hoặc suy buồng trứng nguyên phát. Theo một phương án khác của sáng chế, dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều được mô tả ở đây được sử dụng để điều trị ảnh hưởng lâu dài của chứng thiếu estrogen. Ảnh hưởng lâu dài này bao gồm các thay đổi về thể chất như chứng hệ niệu-sinh dục, teo vú, bệnh tim mạch, các thay đổi về phân bố lông-tóc, dày lông-tóc, các thay đổi về tình trạng da và loãng xương. Chứng teo hệ niệu-sinh dục và các tình trạng có liên quan, như khô âm đạo, tăng độ pH âm đạo và các thay đổi sau đó của hệ vi sinh vật âm đạo, hoặc tình trạng gây ra chứng chứng teo, như giảm mức độ có mạch, đứt đoạn các sợi đàn hồi, dính kết các sợi collagen hoặc giảm thể tích tế bào, là các triệu chứng được cho là đặc biệt thích hợp để được điều trị bằng dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều được mô tả ở đây. Ngoài ra, dược phẩm và dược phẩm dạng liều được mô tả ở đây được cho là thích hợp để điều trị các thay đổi khác của hệ niệu-sinh dục liên quan đến thiếu estrogen, giảm mức tạo dịch nhầy, các thay đổi trong quần thể tế bào, giảm mức

tạo glycogen, giảm sinh trưởng các vi khuẩn lactobacillus hoặc tăng sinh trưởng liên cầu khuẩn, tụ cầu khuẩn hoặc trực khuẩn dạng coli. Các thay đổi có liên quan khác được cho là có thể phòng ngừa bằng cách sử dụng dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều được mô tả ở đây, là các thay đổi có thể khiến cho âm đạo dễ bị tổn thương hoặc nhiễm khuẩn, như tiết dịch rỉ, bệnh viêm âm đạo và chứng giao hợp đau. Ngoài ra, bệnh nhiễm khuẩn đường tiết niệu và tiểu tiện mất kiểm soát là các triệu chứng phổ biến khác liên quan đến mức estrogen giảm. Các phương án khác của sáng chế bao gồm phòng ngừa hoặc làm thuyên giảm các thay đổi thực thể liên quan đến chứng thiếu estrogen, như các thay đổi ở da, các thay đổi về phân bố lông-tóc, dày lông-tóc, teo vú hoặc loãng xương. Việc phòng ngừa và kiểm soát chứng loãng xương, nhất là chứng loãng xương sau thời kỳ mãn kinh, là phương án được đặc biệt quan tâm của sáng chế. Ngoài ra, tình trạng mất khoáng xương, giảm khối lượng và mật độ xương, mỏng hoặc gián đoạn của bề xương và/hoặc hậu quả là tăng khả năng gãy xương hoặc biến dạng xương được cho là đặc biệt thích hợp để điều trị bằng dược phẩm hoặc dược phẩm dạng liều theo sáng chế. Việc điều trị dự phòng chứng loãng xương là ứng dụng điều trị được quan tâm của dược phẩm và dược phẩm dạng liều theo sáng chế. Một phương án được đặc biệt quan tâm của sáng chế liên quan đến việc làm giảm tần suất, mức độ dai dẳng, thời gian và/hoặc mức độ nghiêm trọng của chứng bốc hỏa, các cơn vã mồ hôi, đánh trống ngực, các tình trạng bệnh lý của giấc ngủ, các thay đổi tâm trạng, chứng hốt hoảng, lo âu, trí nhớ kém, mất tự tin, mất ham muốn tình dục, kém tập trung, giảm sinh lực, giảm nghị lực, dễ bị kích thích, teo hệ niệu-sinh dục, teo vú, bệnh tim mạch, các thay đổi về phân bố lông-tóc, dày lông-tóc, các thay đổi về tình trạng da và loãng xương (kể cả việc phòng ngừa chứng loãng xương); nhất là chứng bốc hỏa, các cơn vã mồ hôi, đánh trống ngực, các tình trạng bệnh lý của giấc ngủ, các thay đổi tâm trạng, chứng hốt hoảng, lo âu, teo hệ niệu-sinh dục, teo vú, cũng như phòng ngừa hoặc kiểm soát chứng loãng xương. Một phương án được quan tâm khác của sáng chế liên quan đến việc điều trị chứng bốc hỏa, các cơn vã mồ hôi, đánh trống ngực, các tình trạng bệnh lý của giấc ngủ, các thay đổi tâm trạng, chứng hốt hoảng, lo âu, trí nhớ kém, mất tự tin, mất ham muốn tình dục, kém tập trung, giảm sinh lực, giảm nghị lực, dễ bị kích thích, teo hệ niệu-sinh dục, teo vú, bệnh tim mạch, các thay đổi về phân bố lông-tóc, dày lông-tóc, các thay đổi về tình trạng da và loãng xương (kể cả việc phòng ngừa chứng loãng xương), nhất là chứng bốc hỏa, các cơn vã mồ hôi, đánh trống ngực, các tình trạng bệnh lý của giấc ngủ, các thay đổi tâm trạng, chứng hốt hoảng, lo âu, teo hệ niệu-sinh dục, teo vú, cũng như phòng ngừa hoặc kiểm soát chứng loãng xương.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế còn được minh hoạ thêm bằng các ví dụ không mang tính giới hạn dưới đây.

Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

Xác định các sản phẩm phân huỷ

Việc tách và định lượng canxi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat cũng như mức độ thoái biến của nó được tiến hành bằng phương pháp HPLC (sắc ký lỏng hiệu năng cao) trên cột đảo pha (xem Dược điển châu Âu 2.2.9, Dược điển Hoa Kỳ <621>, Dược điển Nhật Bản số 27) bằng cách sử dụng chuẩn ngoại. Các mẫu được phân tích ngay.

Bộ dò		Dò tử ngoại ở bước sóng 280nm		
		Để nhận biết: Bộ dò DAD 210-250nm		
Thể tích tiêm mẫu:	10µl			
Cột:	Thép, chiều dài: 5cm; đường kính trong: 4,6mm			
Pha tĩnh:	Atlantis® C18; cỡ hạt 3µm hoặc tương đương			
Nhiệt độ của lò gia nhiệt cột:	35°C			
Tốc độ dòng:	2 ml/phút			
Pha động:	A: NaH ₂ PO ₄ 0,05M được điều chỉnh tới độ pH 3,50-3,55 bằng axit phosphoric			
	B: Metanol			
	C: Nước			
Gradient:	Thời gian	%A	%B	%C
	(phút)	(thể tích/thể tích)	(thể tích/thể tích)	(thể tích/thể tích)
	Bắt đầu	99	1	0
	26	73	27	0
	26	0	27	73

27	0	27	73
27	0	90	10
35	0	90	10

Gán pic	Chú giải	t _R (tương đối)
ABGA	Sản phẩm thoái biến	0,39
L-MEFOX	Sản phẩm thoái biến	0,75
Canxi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat	Hoạt chất	1

Độ hoà tan

Độ hoà tan của etinylestradiol và drospirenone được nghiên cứu bằng phương pháp cánh khuấy II được mô tả trong Dược điển Hoa Kỳ XXIX sử dụng nước ở nhiệt độ 37°C làm môi trường hoà tan và tốc độ khuấy 50 vòng/phút.

Độ hoà tan của canxi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat được nghiên cứu bằng phương pháp cánh khuấy II được mô tả trong Dược điển Hoa Kỳ XXIX sử dụng dung dịch axit ascorbic 0,03% trong nước (được điều chỉnh đến độ pH 3,5 bằng dung dịch đệm phosphat 0,05M) ở nhiệt độ 37°C làm môi trường hoà tan và tốc độ khuấy 50 vòng/phút.

Ví dụ 1: Nén trực tiếp; xenluloza vi tinh thể

Nhân viên nén có trọng lượng 80mg có thành phần dưới đây được bào chế bằng cách nén trực tiếp:

Thành phần	Lượng (mg)
Etinylestradiol (dưới dạng phức chất với β -xyclodextrin được micron hoá)	0,030
Drospirenone được micron hoá	3,000
Metafolin®	0,451

Xenluloza vi tinh thể (Avicel® PH-101)	73,319
Croscarmellose natri	1,600
Magie stearat	1,600.

Độ ổn định của canxi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat khi bảo quản ở các điều kiện khác nhau được thử nghiệm. Thu được các số liệu như sau về độ ổn định (xem Bảng 1 và Bảng 2 dưới đây) khi bảo quản lần lượt ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60% và ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75%. Độ ổn định được thử nghiệm trong đồ chứa hở và kín.

Bảng 1: Tổng lượng các sản phẩm phân huỷ tính theo %

Tháng	25°C/độ ẩm tương đối 60%, đồ chứa kín	25°C/độ ẩm tương đối 60%, đồ chứa hở	40°C/độ ẩm tương đối 75%, đồ chứa kín	40°C/độ ẩm tương đối 75%, đồ chứa hở
0	2,1	2,1	2,1	2,1
1	2,4	2,6	3,0	7,2
3	2,7	2,6	3,2	15,0
6	3,2	-	4,2	-
9	3,6	-	5,1	-
12	5,2	-	-	-

Bảng 2: Lượng Metafolin® tính theo %

Tháng	25°C/độ ẩm tương đối 60%, đồ chứa kín	40°C/độ ẩm tương đối 75%, đồ chứa kín
0	101,2	101,2
1	103,1	101,2
3	99,2	96,0
6	99,8	94,3
9	99,8	96,6
12	103,1	-

Như có thể thấy, thu được độ ổn định thoả đáng của canxi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat ở nhiệt độ 25°C, ngay cả ở điều kiện mà viên nén được để cho tiếp xúc với không khí ẩm. Ngoài ra, thu được độ ổn định thoả đáng ở nhiệt độ 40°C (đồ chứa kín), trong khí đó, quan sát thấy sự thoái biến đáng kể của canxi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat khi viên nén được bảo quản ở nhiệt độ 40°C và đồng thời được cho tiếp xúc với không khí ẩm. Các số liệu về độ ổn định nêu trên cũng được thể hiện trên Fig.1.

Profin độ hoà tan được thể hiện trên Fig.2. Như có thể thấy từ Fig.2, etinylestradiol và canxi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat được phóng thích ngay từ được phẩm dạng viên nén, trong khi đó độ hoà tan của drospirenone là thấp ở mức chưa đạt yêu cầu. Phát hiện này là đáng ngạc nhiên, cụ thể là do viên nén này bị vỡ trong thời gian 5 phút trong các điều kiện được sử dụng.

Ví dụ 2: Nén trực tiếp; Cellactose® (bột lactoza monohydrat/xenluloza)

Nhân viên nén có trọng lượng 80mg có thành phần dưới đây được bào chế bằng cách nén trực tiếp:

Thành phần	Lượng (mg)
Etinylestradiol (dưới dạng phức chất với β -xyclodextrin được micron hoá)	0,030
Drospirenone được micron hoá	3,000
Metafolin [®]	0,451
Cellactose [®]	73,319
Croscarmellose natri	1,600
Magie stearat	1,600.

Độ ổn định của canxi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat khi bảo quản ở các điều kiện khác nhau được thử nghiệm. Thu được các số liệu như sau về độ ổn định (xem Bảng 3 và Bảng 4 dưới đây) khi bảo quản lần lượt ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60% và ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75%. Thử nghiệm độ ổn định này được tiến hành với đồ chứa hở và bình đựng nắp kín.

Bảng 3: Tổng lượng các sản phẩm phân huỷ tính theo %

Số tháng	25°C/độ ẩm tương đối 60%, đồ chứa kín	25°C/độ ẩm tương đối 60%, đồ chứa hở	40°C/độ ẩm tương đối 75%, đồ chứa kín	40°C/độ ẩm tương đối 75%, đồ chứa hở
0	2,3	2,3	2,3	2,3
1	3,0	3,3	3,9	12,7
9	4,3	-	5,9	-
12	5,1	-	7,9	-

Bảng 4: Lượng Metafolin® tính theo %

Tháng	25°C/độ ẩm tương đối 60%, đồ chứa kín	40°C/độ ẩm tương đối 75%, đồ chứa kín
0	96,0	96,0
1	97,0	95,0
9	97,1	94,9
12	96,1	-

Như có thể thấy, thu được độ ổn định thỏa đáng của canxi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat ở nhiệt độ 25°C. Tuy nhiên, tương tự như trong Ví dụ 1, độ hoà tan của drospirenone là thấp ở mức chưa đạt yêu cầu.

Ví dụ 3: Nén trực tiếp; Tablettose® (lactoza monohydrat)

Nhân viên nén có trọng lượng 80mg có thành phần dưới đây được bào chế bằng cách nén trực tiếp:

Thành phần	Lượng (mg)
Etinylestradiol (dưới dạng phức chất với β -cyclodextrin được micron hoá)	0,030
Drospirenone được micron hoá	3,000
Metafolin®	0,451
Tablettose®	74,119
Tinh bột 1500®	1,600
Magie stearat	0,800.

Độ ổn định của canxi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat được thấy là chưa đạt yêu cầu khi được bảo quản lần lượt ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60% và ở nhiệt độ

40°C/độ ẩm tương đối 75%. Tương tự như trong Ví dụ 1 và Ví dụ 2, độ hoà tan của drospirenone là thấp ở mức chưa đạt yêu cầu.

Ví dụ 4: Nén trực tiếp; xenluloza vi tinh thể/lactoza monohydrat

Để nghiên cứu độ hoà tan của drospirenone có thể gia tăng không, tác giả sáng chế đã quyết định bào chế viên nén theo Ví dụ 1, nhưng trong đó khoảng một phần ba xenluloza vi tinh thể được thay thế bằng lactoza monohydrat (bất chấp tác dụng làm mất ổn định đối với canxi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat của lactoza monohydrat; tham khảo Ví dụ 2 và Ví dụ 3).

Nhân viên nén có trọng lượng 80mg có thành phần dưới đây được bào chế bằng cách nén trực tiếp:

Thành phần	Lượng (mg)
Etinylestradiol (dưới dạng phức chất với β -cyclodextrin được micron hoá)	0,030
Drospirenone được micron hoá	3,000
Metafolin®	0,451
Xenluloza vi tinh thể (Avicel® PH-101)	48,899
Lactoza monohydrat (Pharmatose®DCL 11)	24,420
Croscarmelloza natri	1,600
Magie stearat	1,600.

Đã quan sát thấy độ ổn định thoả đáng của canxi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat khi bảo quản ở các điều kiện bảo quản khác nhau.

Profin hoà tan được thể hiện trên Fig.3, và như có thể thấy từ Fig.3, độ hoà tan của drospirenone là thấp ở mức chưa đạt yêu cầu, và hầu như đồng nhất với profin phóng thích thu được đối với viên nén được bào chế trong Ví dụ 1.

Ví dụ 5: Tạo hạt tầng sôi; xenluloza vi tinh thể/lactoza monohydrat

Nhân viên nén có trọng lượng 80mg có thành phần dưới đây được bào chế:

Thành phần	Lượng (mg)
Etinylestradiol (dưới dạng phức chất với β -xyclodextrin được micron hoá)	0,020
Drospirenone được micron hoá	3,000
Metafolin®	0,451
Xenluloza vi tinh thể (Avicel® PH-101)	24,800
Lactoza monohydrat, dạng tinh thể	45,319
HPC có độ nhớt 5	1,600
Croscarmeloza natri	3,200
Magie stearat	1,600.

Chế phẩm dạng hạt được bào chế bằng cách nạp drospirenone, etinylestradiol, lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể vào thiết bị tạo hạt tầng sôi và hoạt hoá tầng sôi. Phun liên tục dung dịch nước chứa chất kết dính (HPC) lên tầng sôi trong khi làm khô bằng cách gia nhiệt dòng không khí của tầng sôi. Vào cuối quy trình, canxi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat, croscarmeloza và magie stearat được hút vào thiết bị tạo hạt và được trộn với các hạt bằng cách duy trì tầng sôi. Hạt thu được được nén thành nhân viên nén bằng cách sử dụng thiết bị dập viên nén.

Quan sát thấy độ ổn định thoả đáng của canxi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat trong các điều kiện bảo quản khác nhau.

Ngoài ra, như có thể thấy từ Fig.3, quan sát thấy profin phóng thích ngay của drospirenone, cụ thể, độ hoà tan của drospirenone là tương đương với profin hoà tan của thuốc tránh thai dùng qua đường miệng Yasmin® chứa drospirenone.

Ví dụ 6: Tạo hạt tầng sôi; xenluloza vi tinh thể

Nhân viên nén có trọng lượng 80mg có thành phần dưới đây được bào chế:

Thành phần	Lượng (mg)
Etinylestradiol (dưới dạng phức chất với β -cyclodextrin được micron hoá)	0,030
Drospirenone được micron hoá	3,000
Metafolin®	0,451
Xenluloza vi tinh thể (Avicel® PH-101)	71,719
HPC có độ nhớt 5	1,600
Croscarmelloza natri	1,600
Magie stearat	1,600.

Chế phẩm dạng hạt được bào chế theo phương pháp như được mô tả trong Ví dụ 5. Quan sát thấy độ ổn định thoả đáng của canxi 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolat trong các điều kiện bảo quản khác nhau.

Như có thể thấy từ Fig.3, drospirenone được phóng thích chậm hơn từ viên nén này so với viên nén được bào chế trong Ví dụ 5. Tuy nhiên, sự phóng thích drospirenone vẫn là thoả đáng và tương đương với thuốc tránh thai dùng qua đường miệng Yaz® chứa drospirenone.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn dùng qua đường miệng chứa:
 - i) muối được dụng của axit 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolic; và
 - ii) các hạt chứa progestogen, estrogen, và xenluloza vi tinh thể.
2. Dược phẩm dạng liều theo điểm 1, trong đó progestogen được chọn từ nhóm bao gồm levo-norgestrel, norgestrel, norethindrone (norethisterone), norethindrone (norethisterone) axetat, dienogest, ethynodiol diaxetat, dydrogesterone, medroxyprogesterone axetat, norethynodrel, alylestrenol, lynestrenol, quingestanol axetat, medrogestone, norgestrienone, dimethisterone, ethisterone, chlormadinone axetat, megestrol, promegestone, desogestrel, 3-keto-desogestrel, norgestimate, gestodene, tibolone, cyproterone axetat và drospirenone.
3. Dược phẩm dạng liều theo điểm 2, trong đó progestogen là drospirenone.
4. Dược phẩm dạng liều theo điểm 3, trong đó dropirenon có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 2,5 đến 3,5mg.
5. Dược phẩm dạng liều theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó estrogen được chọn từ nhóm bao gồm etinylestradiol, estradiol, estradiol sulfamat, estradiol valerat, estradiol benzoat, estrone, mestranol và estrone sulfat.
6. Dược phẩm dạng liều theo điểm 5, trong đó estrogen là etinylestradiol.
7. Dược phẩm dạng liều theo điểm 6, trong đó etinylestradiol có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,015 đến 0,035mg.
8. Dược phẩm dạng liều theo điểm bất kỳ trong các điểm nêu trên, trong đó muối của axit 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolic là muối canxi.
9. Dược phẩm dạng liều theo điểm 8, trong đó muối canxi của axit 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolic ở dạng tinh thể.
10. Dược phẩm dạng liều theo điểm 9, trong đó dạng tinh thể là dạng tinh thể kiểu I.
11. Dược phẩm dạng liều theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó độ hòa tan in vitro của progestogen là sao cho ít nhất 70%, tốt hơn nếu ít nhất 80%, được hòa tan từ dược phẩm trong thời gian 30 phút, như được xác định theo phương pháp cánh khuấy II của Dược điển Mỹ số XXIX khi sử dụng nước ở nhiệt độ 37°C làm môi trường hòa tan và tốc độ khuấy là 50 vòng/phút.
12. Dược phẩm dạng liều theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó độ hòa tan in vitro của estrogen là sao cho ít nhất 70%, tốt hơn nếu ít nhất 80%, được hòa tan

từ được phẩm trong thời gian 30 phút, như được xác định theo phương pháp cánh khuấy II của Dược điển Mỹ số XXIX khi sử dụng nước ở nhiệt độ 37°C làm môi trường hòa tan và tốc độ khuấy là 50 vòng/phút.

13. Quy trình sản xuất dược phẩm dạng liều đơn vị rắn dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

- (i) đưa progestogen, estrogen và xenluloza vi tinh thể vào quy trình tạo hạt,
- (ii) trộn muối dược dụng của axit 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolic với các hạt được tạo ra trong bước (i), và
- (iii) bào chế các hạt thu được trong bước (ii) thành dược phẩm dạng liều đơn vị rắn dùng qua đường miệng.

14. Quy trình theo điểm 13, trong đó bước tạo hạt được thực hiện bằng kỹ thuật tạo hạt tầng sôi.

15. Dược phẩm chứa 21, 22, 23 hoặc 24 dược phẩm dạng liều đơn vị rắn dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 được đóng gói riêng rẽ và có thể lấy ra một cách riêng rẽ được đặt trong một đơn vị đóng gói, và 7, 6, 5 hoặc 4 dược phẩm dạng liều đơn vị rắn dùng qua đường miệng chứa muối dược dụng của axit 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolic là hoạt chất duy nhất được đóng gói riêng rẽ và có thể lấy ra một cách riêng rẽ được đặt trong một đơn vị đóng gói.

16. Kit chứa 21, 22, 23 hoặc 24 dược phẩm dạng liều đơn vị rắn dùng qua đường miệng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 được đóng gói riêng rẽ và có thể lấy ra một cách riêng rẽ được đặt trong một đơn vị đóng gói, và 7, 6, 5 hoặc 4 dược phẩm dạng liều đơn vị rắn dùng qua đường miệng chứa muối dược dụng của axit 5-metyl-(6S)-tetrahydrofolic là hoạt chất duy nhất được đóng gói riêng rẽ và có thể lấy ra một cách riêng rẽ được đặt trong một đơn vị đóng gói.

1/3

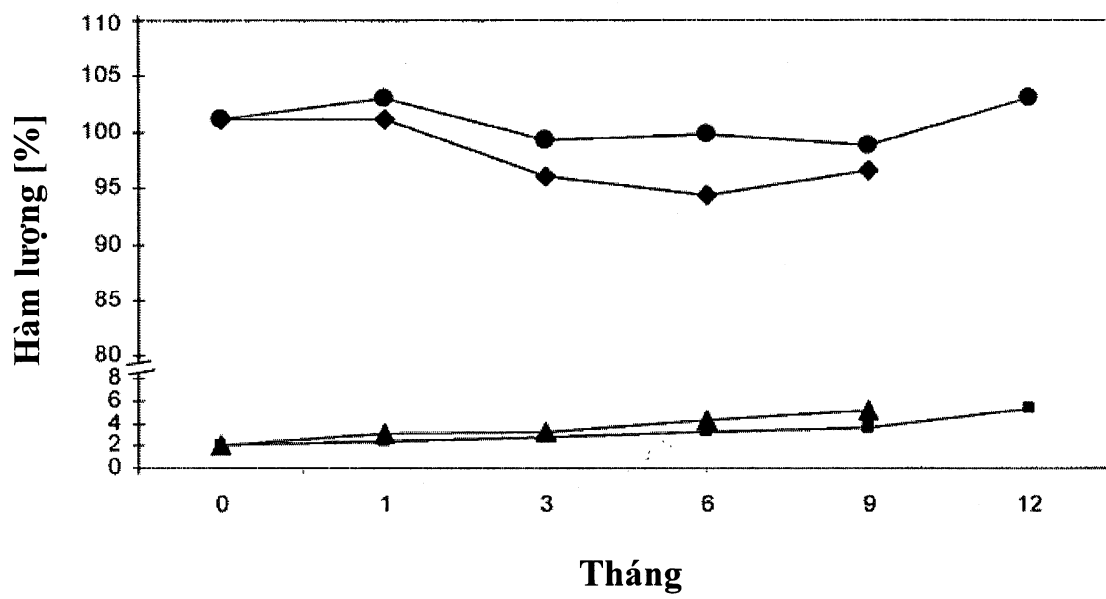


Fig.1

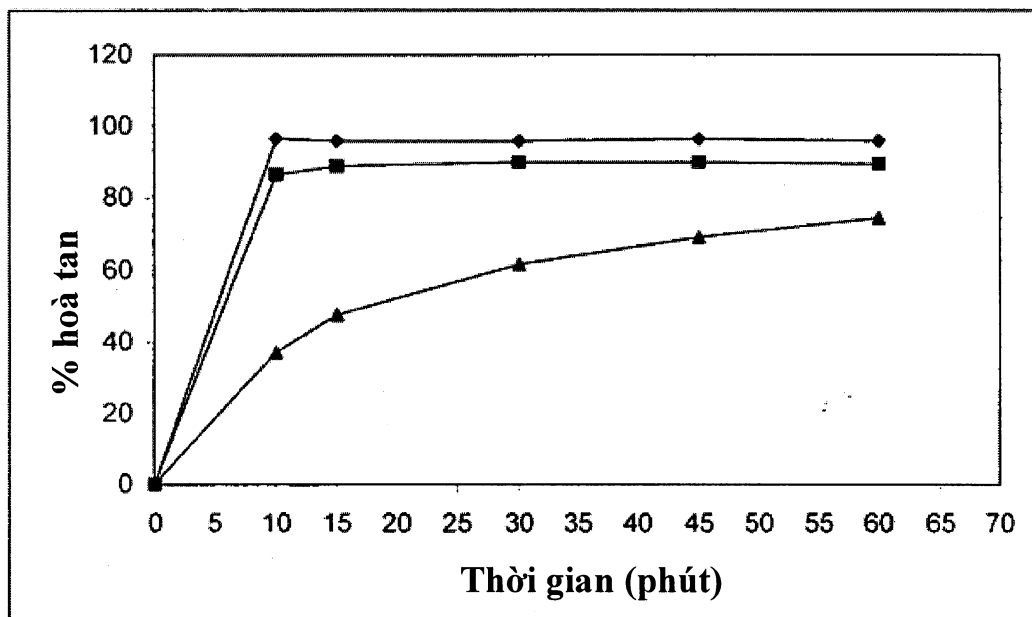


Fig.2

3/3

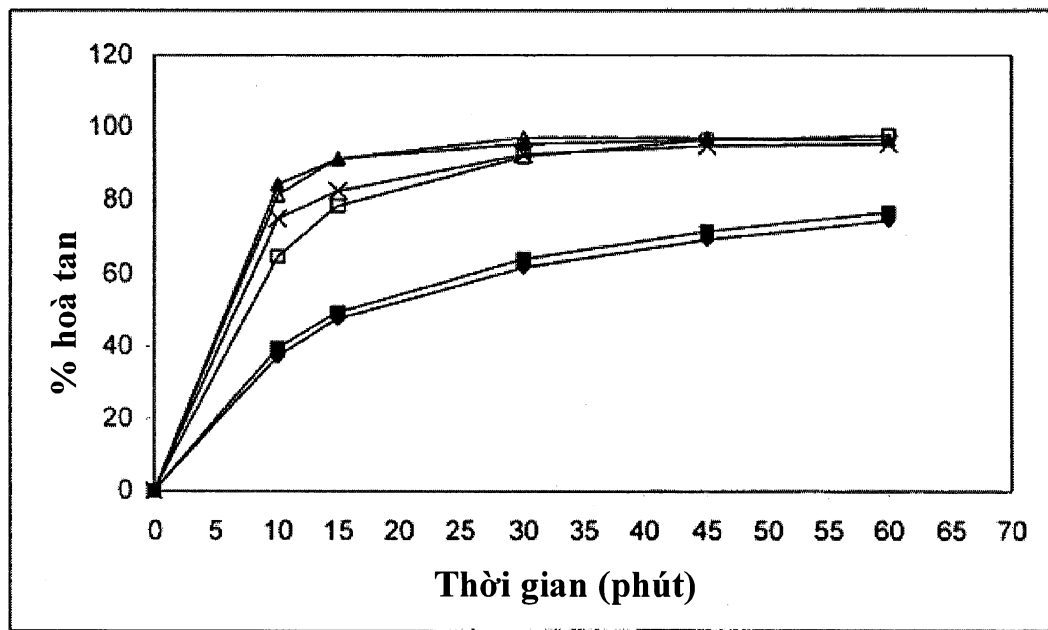


Fig.3