



(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)



1-0024039

(51)⁷ A61K 9/20; A61K 31/56

(13) B

(21) 1-2016-02134

(22) 10/12/2014

(86) PCT/EP2014/077127 10/12/2014

(87) WO2015/086643 18/06/2015

(30) 13196904.0 12/12/2013 EP

(45) 25/06/2020 387

(43) 25/10/2017 355A

(73) Donesta Bioscience B.V. (NL)

Boslaan 11, NL-3701 CH Zeist, The Netherlands

(72) PLATTEEuw, Johannes Jan (NL); COELINGH BENNINK, Herman Jan Tijmen (NL)

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

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG LIỀU ĐƠN VỊ RẮN PHÂN RÃ TRONG MIỆNG CHỨA THÀNH PHẦN ESTETROL VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng liều đơn vị rắn phân rã trong miệng có trọng lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 1000 mg và chứa thành phần estetrol với lượng ít nhất là 0,1mg được chọn từ nhóm bao gồm estetrol, estetrol este và hỗn hợp của chúng. Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn này chứa:

- các hạt với lượng nằm trong khoảng từ 4% đến 95% trọng lượng bao gồm:

- thành phần estetrol với lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 80% trọng lượng được chọn từ nhóm bao gồm estetrol, estetrol este và hỗn hợp của chúng;

- rượu đường C₄-C₁₂ với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 97% trọng lượng;

- một hoặc nhiều thành phần dược dụng khác với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 45% trọng lượng; và

- một hoặc nhiều tá dược được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 96% trọng lượng.

Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo sáng chế đặc biệt thích hợp cho việc sử dụng thành phần estetrol qua đường dưới lưỡi, trong má hoặc dưới môi.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều đơn vị rắn phân rã trong miệng có trọng lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 1000 mg và chứa thành phần estetrol với lượng ít nhất là 0,1mg được chọn từ nhóm bao gồm estetrol, estetrol este và hỗn hợp của chúng. Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn này chứa:

- các hạt với lượng nằm trong khoảng từ 4 đến 95% trọng lượng bao gồm:
 - thành phần estetrol với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 80% trọng lượng được chọn từ nhóm bao gồm estetrol, estetrol este và hỗn hợp của chúng;
 - rượu đường C₄-C₁₂ với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 97% trọng lượng;
 - một hoặc nhiều thành phần được dụng khác với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 45% trọng lượng; và
- một hoặc nhiều tá dược được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 96% trọng lượng.

Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo sáng chế đặc biệt thích hợp cho việc dùng thành phần estetrol qua đường dưới lưỡi, trong má hoặc dưới môi.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm dạng liều đơn vị rắn nêu trên.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Estetrol là một steroid ở người, được sản xuất bởi gan của thai nhi chỉ trong giai đoạn mang thai. Hormon tự nhiên này được Diczfalussy 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 người 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 kỹ lưỡng. Tuy nhiên, do mức estetrol trong huyết tương thay đổi trong suốt thai kỳ ở cùng một người mẹ mang thai và cũng không giống nhau giữa những người 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 rất kỹ lưỡng. Ở người, estetrol được thể hiện có độ sinh khả dụng qua đường miệng cao và tỷ lệ với liều lượng 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 là 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, cơn xúc động đột ngột và sự rụng trứng (sự ức chế). Tất cả các tác động này của estetrol đều phụ thuộc vào liều lượng với các tác dụng tối đa ở các mức liều lượng tương đương. Ngạc nhiên là, estetrol ngăn chặn sự phát triển của khối u trong mô hình của khối u vú DMBA đến mức và ở mức liều tương tự với tamoxifen kháng estrogen và tương đương với tác dụng của thủ thuật cắt bỏ buồng trứng. Tác dụng chống sinh estrogen của estetrol khi có mặt 17 β -estradiol cũng đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu *in vitro* bằng cách sử dụng các tế bào ung thư vú 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 2002/0894275, WO 2002/094276, WO 2002/094278 và WO 2003/018026. Dược phẩm dạng liều đơn vị chứa estetrol để sử dụng qua đường trong má, dưới lưỡi hoặc dưới môi chưa được mô tả trong các công bố đơn nêu trên.

WO 2010/033832 mô tả dạng liều dùng qua đường miệng chứa hợp chất estriol và vật liệu nền được dùng, trong đó dạng liều dùng 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 6,117,446 mô tả dược phẩm dạng liều đơn vị để sử dụng qua đường trong má để dùng hỗn hợp của các hoạt chất steroid, bao gồm viên nén được dập chứa chất mang polyme có thể ăn mòn sinh học và lượng cho tác dụng điều trị bệnh của chất sinh androgen được chọn từ nhóm bao gồm testosterone và các este được dùng của nó, progestin và estrogen. Các ví dụ mô tả các dược phẩm 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 dạng liều đơn vị sử dụng qua đường miệng chứa estetrol đã 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
Lactosa	135,795
Xenluloza vi tinh thể (Avicel PH 101 ®)	26,25
Glyxeryl palmitostearat (Precirol ®)	2,775
Silic dioxit 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 ham muốn tình dục ở phụ nữ, phương pháp này bao gồm bước cho những người phụ nữ này dùng một lượng hữu hiệu của estetrol. Việc dùng qua đường miệng được đề cập đến 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
Lactosa	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 máu. 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 nêu trên dùng qua đường miệng, tùy theo nhu cầu, một lượng hữu hiệu của estetrol. Đơn sáng chế này cũng 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 cút su (Meconium Aspiration Syndrome - MAS) ở trẻ mới sinh, phương pháp điều trị này bao gồm bước cho trẻ mới sinh nêu trên dùng một lượng hữu hiệu của estrogen 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 tối

đa nhỏ hơn 10 mm và trọng lượng nhỏ hơn 0,5 g. Tá dược có chứa trong thuốc đạn có thể dựa trên vật liệu lỏng mà tan rã ở nhiệt độ cơ thể hoặc nó có thể dựa trên thành phần ưa nước mà bị hòa tan hoặc phân rã ra khi tiếp xúc với nước.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất được phẩm dạng liều đơn vị rắn phân rã trong miệng chứa thành phần estetrol. Dược phẩm dạng liều đơn vị này chứa liều tải nạp cao của thành phần estetrol và giải phóng nhanh estetrol trong môi trường nước. Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn rất dễ sản xuất và thích hợp để dùng qua đường dưới lưỡi, trong má hoặc dưới môi. Việc dùng qua đường dưới lưỡi, trong má và dưới môi tạo ra ưu điểm là thành phần estetrol không phải chuyển qua hệ tiêu hóa và tránh được sự phơi nhiễm gan ở giai đoạn sớm. Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm ở dạng liều dùng được cải tiến chứa estetrol.

Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo sáng chế có trọng lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 1000 mg và trong đó dược phẩm dạng liều đơn vị này chứa:

- các hạt với lượng nằm trong khoảng từ 4 đến 95% trọng lượng bao gồm:
 - thành phần estetrol với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 80% trọng lượng được chọn từ nhóm bao gồm estetrol, estetrol este và hỗn hợp của chúng;
 - rượu đường C₄-C₁₂ với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 97% trọng lượng;
 - một hoặc nhiều thành phần dược dụng khác với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 45% trọng lượng;
- một hoặc nhiều tá dược được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 96% trọng lượng;

dược phẩm dạng liều đơn vị rắn này chứa thành phần estetrol với lượng ít nhất là 0,1 mg.

Việc hòa tan nhanh và hoàn toàn thành phần estetrol vào trong nước bọt về cơ bản là để phân phối hiệu quả thành phần estetrol thông qua việc dùng dược phẩm ở dạng liều đơn vị qua đường dưới lưỡi, trong má hoặc dưới môi. Mặc dù các tác giả sáng chế không bị ràng buộc bởi lý thuyết, nhưng họ cho rằng các hạt chứa thành phần estetrol và rượu đường góp phần làm giải phóng hiệu quả thành phần estetrol vào trong nước bọt trong khi dùng qua đường dưới lưỡi, trong má hoặc dưới môi. Khi tiến đến tiếp xúc với nước bọt, các tá dược hoặc dược phẩm dạng liều đơn vị hòa tan nhanh, nhờ đó giải

phóng các hạt chứa thành phần estetrol, rượu đường. Các hạt này, khi được giải phóng, sẽ phân rã nhanh nhờ khả năng hòa tan trong nước của rượu đường, nhờ đó cho phép thành phần estetrol có thể được phân tán vào trong nước bọt. Sau đó, thành phần estetrol được hấp phụ ngay qua mô cơ trong khoang miệng và sẽ đi vào vòng tuần hoàn máu.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp bào chế được phẩm dạng liều đơn vị rắn nêu trên, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

- cung cấp hỗn hợp có thể bơm nóng bao gồm thành phần estetrol, rượu đường C₄-C₁₂ và một hoặc nhiều thành phần được dụng tùy ý khác, hỗn hợp có thể bơm nóng này có nhiệt độ ít nhất là 105°C;
- làm lạnh hỗn hợp có thể bơm nóng này để hóa cứng rượu đường C₄-C₁₂ và làm tan hỗn hợp có thể bơm trước hoặc sau khi làm lạnh để tạo ra các hạt rắn;
- trộn các hạt với một hoặc nhiều tá dược được dụng; và tạo hình hỗn hợp thành được phẩm dạng liều đơn vị rắn.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các Fig. 1a, Fig. 1b, Fig. 1c và Fig. 1d mô tả đường cong phân tích nhiệt quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) thu được đối với hai hạt chứa estetrol và manitol khác nhau, đối với estetrol monohydrat và đối với manitol.

Fig. 2 thể hiện các mẫu nhiễu xạ thu được khi mỗi hạt, estetrol monohydrat và manitol nêu trên được phân tích nhiễu xạ bột tia x ở nhiệt độ 25°C

Fig. 3 thể hiện các mẫu nhiễu xạ thu được khi estetrol monohydrat được phân tích nhiễu xạ bột tia x ở nhiệt độ 40°C và 170°C.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến được phẩm dạng liều đơn vị rắn phân rã trong miệng có trọng lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 1000 mg, trong đó được phẩm dạng liều đơn vị này chứa:

- các hạt với lượng nằm trong khoảng từ 4 đến 95% trọng lượng bao gồm:
 - thành phần estetrol với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 80% trọng lượng được chọn từ nhóm bao gồm estetrol, estetrol este và hỗn hợp của chúng;

- rượu đường C₄-C₁₂ với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 97% trọng lượng;
- một hoặc nhiều thành phần được dụng khác với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 45% trọng lượng;
- một hoặc nhiều tá được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 96% trọng lượng;

được phẩm dạng liều đơn vị rắn này chứa thành phần estetrol với lượng ít nhất là 0,1mg.

Thuật ngữ ‘estetrol’ như được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ 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 ‘hạt’ như được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ hạt có đường kính nằm trong khoảng từ 20 đến 500 μ m. Khi đánh giá đường kính của các hạt trong được phẩm dạng liều đơn vị rắn, nên hiểu rằng các hạt này có thể tiếp xúc trực tiếp với nhau, đặc biệt là nếu được phẩm dạng liều đơn vị được bào chế, ví dụ, bằng cách nén.

Thuật ngữ ‘rượu đường’ như được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ rượu polyhydric có công thức chung H(HCHO)_nH hoặc C₆H₁₁O₆-CH₂-(HCHO)_oH. Hầu hết các rượu đường đều có năm hoặc sáu mạch cacbon, do chúng thu được từ các pentoza (đường năm cacbon) và hexoza (đường sáu cacbon), một cách tương ứng. Các rượu đường khác có thể thu được từ các disacarit và thường chứa mười một hoặc mười hai nguyên tử cacbon. Các ví dụ về rượu đường chứa 12 nguyên tử cacbon bao gồm glucoza manitol và glucoza sorbitol. Erytritol là rượu đường có trong tự nhiên chỉ có chứa bốn nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ ‘dưới lưỡi’ như được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ đường dùng được lý bằng cách khuếch tán thành phần estetrol vào máu thông qua mô dưới lưỡi.

Thuật ngữ ‘trong má’ như được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ đường dùng được lý bằng cách khuếch 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 trong bản mô tả dùng để chỉ đường dùng được lý bằng cách đặt thành phần estetrol giữa môi và nướu răng.

Thuật ngữ ‘thể phân tán rắn’ như được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ chế phẩm chứa thành phần estetrol được phân tán hoặc hòa tan trong nền chất mang rắn. Các loại thể phân tán rắn khác nhau có thể được phân biệt dựa trên dạng vật lý của thành phần estetrol và chất mang. Thành phần estetrol được tạo hỗn dịch trong chất mang dưới

dạng các hạt kết tinh hoặc vô định hình được tách pha, hoặc nó tồn tại dưới dạng hỗn hợp phân tử đồng nhất của chất mang và thuốc (vô định hình). Chất mang này có thể tồn tại dưới dạng vô định hình hoặc kết tinh. Thông tin cụ thể hơn về các thể phân tán rắn này có thể được tìm thấy trong tài liệu Williams et al., Strategies to Address Low Drug Solubility in Discovery and Development, Pharmacological Reviews (2013) 65, 416-445.

Các ví dụ về các dược phẩm dạng liều đơn vị rắn được bao gồm trong sáng chế bao gồm viên nén, viên thuốc kẹo, viên thuốc hình thoi và màng thuốc. Phù hợp với phương án được ưu tiên, dược phẩm dạng liều đơn vị là viên nén, tốt nhất là viên nén được dập.

Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn thường có trọng lượng nằm trong khoảng từ 60 đến 900 mg, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 75 đến 750 mg, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mg.

Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo sáng chế tạo ra ưu điểm là thành phần estetrol được giải phóng nhanh khi dược phẩm dạng liều đơn vị được đưa vào khoang miệng và tiếp xúc với nước bọt. Tốc độ giải phóng của thành phần estetrol từ dược phẩm dạng liều đơn vị có thể được xác định thích hợp bằng cách sử dụng thử nghiệm độ tan được mô tả trong các ví dụ. Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo sáng chế, khi được thử nghiệm độ 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 thời gian 5 phút.

Các hạt chứa thành phần estetrol và rượu đường thường có mặt trong dược phẩm dạng liều đơn vị với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 90% trọng lượng. Tốt hơn nữa là, các hạt này có mặt trong dược phẩm dạng liều đơn vị với lượng nằm trong khoảng từ 8 đến 75% trọng lượng, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 10 đến 50% trọng lượng.

Các hạt chứa thành phần estetrol và rượu đường tốt hơn là có cỡ trung bình được tính theo thể tích nằm trong khoảng từ 30 đến 200 μm , tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 40 đến 150 μm và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 50 đến 120 μm .

Các hạt thường chứa thành phần estetrol với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 6 đến 30% trọng lượng và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 7 đến 25% trọng lượng.

Rượu đường C₄-C₁₂ thường có chứa trong các hạt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 30 đến 95% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 50 đến 94% trọng lượng và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 75 đến 93% trọng lượng.

Việc giải phóng thành phần estetrol từ hạt vào trong nước bọt sẽ tăng nhanh nếu các hạt này chứa chất nền kết tinh, hòa tan được trong nước với lượng ít nhất là 50% trọng lượng, tốt hơn nữa là ít nhất 65% trọng lượng và tốt nhất là ít nhất 75% trọng lượng.

Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn tốt hơn là chứa thành phần estetrol với lượng ít nhất là 1% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 2 đến 40% trọng lượng và tốt nhất là từ 2,2 đến 15% trọng lượng.

Lượng thành phần estetrol có chứa trong dược phẩm dạng liều đơn vị rắn tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,3 đến 100 mg, tốt hơn nữa là 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 trí tốt hơn nữa là, thành phần estetrol là estetrol (bao gồm estetrol hydrat). Tốt nhất là, thành phần estetrol là estetrol khan.

Estetrol khan tạo ra ưu điểm là nó hòa tan vào trong nước bọt nhanh hơn so với estetrol monohydrat. Điều này đặc biệt đúng với estetrol khan kết tinh hòa tan vào trong nước bọt nhanh hơn đáng kể so với estetrol monohydrat kết tinh.

Estetrol khan hút ẩm mạnh. Tuy nhiên các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng estetrol khan có chứa trong các hạt của dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo sáng chế có thể ổn định ở mức cao, tức là, nó vẫn ở trạng thái khan dù là dược phẩm dạng liều đơn vị được giữ lại tiếp xúc trực tiếp với khí quyển trong thời gian một vài tuần.

Thành phần estetrol tốt hơn nếu được chứa trong các hạt ở dạng kết tinh.

Theo một phương án được ưu tiên đặc biệt, các hạt chứa thể phân tán rắn của thành phần estetrol trong chất nền chứa rượu đường C₄-C₁₂. Thông thường, pha phân tán chứa thành phần estetrol có đường kính trung bình được tính theo thể tích nhỏ hơn 5 µm, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 500 nm và tốt nhất là nhỏ hơn 250 nm.

Các hạt chứa estetrol tốt hơn là chứa rượu đường C₄-C₁₂ được chọn từ nhóm bao gồm manitol, erytritol, isomalt và hỗn hợp của chúng. Thậm trí tốt hơn nữa là, rượu

đường được chọn từ nhóm bao gồm manitol, erytritol và hỗn hợp của chúng. Tốt nhất là, rượu đường là manitol.

Rượu đường C₄-C₁₂ tốt hơn nếu được chứa trong các hạt ở dạng kết tinh.

Thành phần estetrol và rượu đường C₄-C₁₂ thường được chứa trong các hạt ở tỷ lệ trọng lượng nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:50, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2:3 đến 1:25 và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1:2 đến 1:10.

Ngoài thành phần estetrol và rượu đường C₄-C₁₂, các hạt còn có thể chứa một hoặc nhiều thành phần dược dụng khác. Các ví dụ về các thành phần dược dụng khác này bao gồm hormon steroid (khác với thành phần estetrol), vitamin, chất phân rã, chất bám chặt vào niêm mạc, chất độn, và hỗn hợp của chúng. Thông thường, một hoặc nhiều thành phần dược dụng khác có mặt trong các hạt với lượng không nhiều hơn 30% trọng lượng, tốt hơn nữa là không nhiều hơn 15% trọng lượng và tốt nhất là không nhiều hơn 5% trọng lượng.

Dược phẩm 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, drospironon, 3-beta-hydroxydesogestrel, 3-keto desogestrel (=etonogestrel), 17-deaxetyl norgestimat, 19-norprogesteron, axetoxypregnenolon, alylestrenol, anageston, clomadinon, xyproteron, 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-axetoxy-13beta-etyl-17alpha-etinyl-gon-4-en-3-on oxim và tiền chất thuốc chứa các hợp chất này. Tốt hơn là một hoặc nhiều progestogen được sử dụng phù hợp với 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 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 nhóm bao gồm 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 buxiclat); metyltestosterone; mesterolone; stanozolol; androstenedione; dihydrotestosterone; androstenediol; metenolone; floxymesterone; oxymesterone; metandrostenolol; MENT và tiền chất thuốc chứa các hợp chất này. Tốt nhất là một hoặc nhiều androgen được chọn từ nhóm bao gồm testosterone, DHEA và MENT.

Một hoặc nhiều tá dược được dụng khác được liên kết với hạt trong dược phẩm dạng liều đơn vị rắn tốt hơn là bao gồm một hoặc nhiều tá dược sau đây: rượu đường C₄-C₁₂, crospovidon, hydroxypropyl xenluloza (được thể bậc thấp), croscarmelloza natri, lactoza xenluloza vi tinh thể, tinh bột được hồ hóa sơ bộ, tinh bột natri glycolat, natri lauryl sulphat và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án được ưu tiên đặc biệt, tá dược nêu trên cùng tạo thành một hoặc nhiều tá dược được dụng với lượng ít nhất là 50% trọng lượng, tốt hơn nữa là ít nhất 80% trọng lượng và tốt nhất là ít nhất 85% trọng lượng.

Theo một phương án được ưu tiên đặc biệt, ngoài các hạt chứa các thành phần estetrol và cả một lượng đáng kể rượu đường C₄-C₆, dược phẩm dạng liều đơn vị rắn còn chứa một hoặc nhiều tá dược được dụng. Thuận lợi là, rượu đường C₄-C₆ có mặt trong một hoặc nhiều tá dược được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 90% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 30 đến 70% trọng lượng và tốt nhất là từ 35 đến 65% trọng lượng.

Rượu đường C₄-C₆ sau đó tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm manitol, xylitol và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án được ưu tiên đặc biệt, ngoài các hạt, dược phẩm dạng liều đơn vị rắn còn chứa manitol có mặt trong một hoặc nhiều tá dược được

dụng với lượng nằm trong khoảng từ 15 đến 70% trọng lượng, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 25 đến 60% trọng lượng.

Theo một phương án được ưu tiên khác, dược phẩm dạng liều đơn vị rắn chứa chất phân rã với lượng là 5,50% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 8 đến 40% trọng lượng và tốt nhất là từ 10 đến 30% trọng lượng được chọn từ nhóm bao gồm crospovidon, hydroxypropyl xenluloza được thế thấp, croscarmelloza natri và xenluloza tinh thể và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án được ưu tiên đặc biệt, chất phân rã được chọn từ nhóm bao gồm crospovidon, xenluloza tinh thể và hỗn hợp của chúng.

Ngoài các hạt chứa các thành phần estetrol, dược phẩm dạng liều đơn vị rắn còn chứa một hoặc nhiều tá dược được dụng với lượng ít nhất là 30%, tốt hơn nữa là ít nhất 50% trọng lượng trong các hạt chứa chất phân rã được phân tán trong chất nền chứa rượu đường C₄-C₆. Tốt hơn là, các hạt này chứa chất phân rã với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 50% trọng lượng và rượu đường C₄-C₆ với lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 90% trọng lượng. Thậm chí tốt hơn nữa là, các hạt nêu trên chứa chất phân rã với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 50% trọng lượng và manitol với lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 85% trọng lượng. Các hạt nêu trên thường có cỡ hạt trung bình được tính theo thể tích nằm trong khoảng từ 50 đến 300 μm , tốt nhất là nằm trong khoảng từ 70 đến 200 μm . F-Melt® (Fuji Chemical Industry Co.) là một ví dụ về vật liệu hạt có bán trên thị trường có chứa chất phân rã được phân tán trong chất nền chứa rượu đường C₄-C₆ (manitol và xylitol). Ludiflash® (BASF) là một ví dụ khác về vật liệu hạt có bán trên thị trường có chứa chất phân rã được phân tán trong chất nền chứa rượu đường C₄-C₆ (manitol).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng dược phẩm dạng liều đơn vị rắn nêu trên trong phương pháp điều trị bệnh, 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 dạng liều đơn vị qua đường dưới lưỡi, trong má hoặc dưới môi. Các ví dụ về phương pháp điều trị bệnh trong đó dược phẩm 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. Phù hợp với phương án được ưu tiên, dược phẩm 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, liệu rần được sử dụng trong liệu pháp thay thế hormon ở phụ nữ, đặc biệt là để điều trị các triệu chứng của chứng teo âm hộ - âm đạo và/hoặc vận mạch.

Để điều trị chứng teo âm hộ - âm đạo, được phẩm dạng liệu đơn vị tốt hơn là được sử dụng với lượng đủ để tạo ra ít nhất 0,05 mg thành phần estetrol. Tốt hơn nữa là, được phẩm dạng liệu đơn vị được sử dụng tạo ra ít nhất 0,1 mg, tốt nhất là ít nhất 0,2 mg thành phần estetrol. Trong phương pháp điều trị chứng teo âm hộ - âm đạo, được phẩm dạng liệu đơn vị tốt hơn là được sử dụng với lượng mà tạo ra không nhiều hơn 5 mg, tốt hơn nữa là không nhiều hơn 2 mg và tốt nhất là không nhiều hơn 1 mg thành phần estetrol.

Để điều trị các triệu chứng vận mạch, được phẩm dạng liệu đơn vị tốt hơn là được sử dụng với lượng đủ để tạo ra ít nhất 1 mg thành phần estetrol. Tốt hơn nữa là, được phẩm dạng liệu đơn vị được sử dụng tạo ra ít nhất 2 mg, tốt nhất là ít nhất 5 mg thành phần estetrol. Trong phương pháp điều trị các triệu chứng vận mạch, được phẩm dạng liệu 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 được phẩm dạng liệu đơn vị rần này bao gồm việc dùng được phẩm dạng liệu 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, được phẩm dạng liệu đơn vị rần tốt hơn là được sử dụng để tạo ra liều hằng ngày của 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, được phẩm dạng liệu đơn vị tốt hơn là được sử dụng để tạo ra liều hằng ngày của ít nhất là 0,05 mg thành phần estetrol. Tốt hơn nữa là, được phẩm dạng liệu đơn vị được sử dụng để tạo ra liều hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5 mg, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2 mg thành phần estetrol.

Để điều trị các triệu chứng vận mạch, được phẩm dạng liệu đơn vị tốt hơn là được sử dụng để tạo ra liều hằng ngày ít nhất là 1 mg thành phần estetrol. Tốt hơn nữa là, được phẩm dạng liệu đơn vị được sử dụng để tạo ra liều hằng ngày nằm trong khoảng từ 2 đến 20 mg, tốt nhất là từ 5 đến 40 mg thành phần estetrol.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp bào chế được phẩm dạng liều đơn vị rắn như được mô tả trong phần mô tả trước đó, phương pháp này bao gồm các bước:

- cung cấp hỗn hợp có thể bơm nóng bao gồm thành phần estetrol, rượu đường C₄-C₁₂ và một hoặc nhiều thành phần được dụng tùy ý khác, hỗn hợp có thể bơm nóng này có nhiệt độ ít nhất là 105°C;
- làm lạnh hỗn hợp có thể bơm nóng này để hóa cứng rượu đường C₄-C₁₂ và làm tan hỗn hợp có thể bơm trước hoặc sau khi làm lạnh để tạo ra các hạt rắn;
- trộn các hạt với một hoặc nhiều tá được dụng; và
- tạo hình hỗn hợp thành được phẩm dạng liều đơn vị rắn.

Thành phần estetrol được sử dụng trong phương pháp này tốt hơn là estetrol (bao gồm estetrol hydrat). Thậm chí tốt hơn nữa là thành phần estetrol được chọn từ nhóm bao gồm estetrol khan và estetrol monohydrat. Tốt nhất là, thành phần estetrol là estetrol monohydrat.

Các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện ra rằng phương pháp này cho phép bào chế được phẩm dạng liều đơn vị rắn chứa estetrol khan, bắt đầu từ estetrol monohydrat. Các tác giả cho rằng khi bào chế hỗn hợp có thể bơm nóng ở nhiệt độ tăng cao, estetrol monohydrat được loại nước thành dạng khan của nó.

Rượu đường C₄-C₁₂ được sử dụng trong phương pháp bào chế tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm manitol, erytritol, isomalt và hỗn hợp của chúng. Thậm chí tốt hơn nữa là, rượu đường này được chọn từ nhóm bao gồm manitol, erytritol và hỗn hợp của chúng. Tốt nhất là, rượu đường là manitol.

Hỗn hợp có thể bơm nóng có thể được bào chế thích hợp bằng cách gia nhiệt hỗn hợp pha trộn chứa thành phần estetrol và rượu đường C₄-C₁₂ đến nhiệt độ cao hơn nhiệt độ nóng chảy của rượu đường C₄-C₁, ví dụ, đến nhiệt độ ít nhất là 160°C, tốt hơn nữa là ít nhất là 170°C và tốt nhất là ít nhất là 180°C.

Theo cách khác, rượu đường C₄-C₁₂ có thể được gia nhiệt đến nhiệt độ cao hơn nhiệt độ nóng chảy của rượu đường này (ví dụ, đến nhiệt độ ít nhất là 160°C, tốt hơn là ít nhất là 170°C và tốt nhất là ít nhất là 180°C), sau đó thành phần estetrol này được bổ sung vào rượu đường.

Hỗn hợp có thể bơm nóng thường có nhiệt độ ít nhất là 160°C, tốt hơn nữa là ít nhất là 170°C và tốt nhất là ít nhất là 180°C.

Theo phương án được ưu tiên đặc biệt, nhiệt độ của hỗn hợp có thể bơm nóng bao gồm thành phần estetrol được duy trì dưới nhiệt độ nóng chảy của thành phần estetrol. Thông thường, nhiệt độ của hỗn hợp có thể bơm nóng được duy trì dưới 240°C, tốt hơn nữa là dưới 230°C và tốt nhất là dưới 225°C.

Hỗn hợp có thể bơm nóng tốt hơn là được trộn kỹ để phân tán đồng nhất thành phần estetrol dưới dạng các hạt rất mịn trong toàn bộ rượu đường nóng chảy.

Theo một phương án được ưu tiên đặc biệt về phương pháp này, hỗn hợp có thể bơm nóng được phun lạnh để tạo ra các hạt rắn. Ở đây, thuật ngữ “phun lạnh” dùng để chỉ quy trình trong đó hỗn hợp có thể bơm được phun vào khí quyển lạnh và/hoặc phun lên trên bề mặt lạnh và trong đó việc truyền nhiệt từ các hạt phun vào không khí lạnh và/hoặc bề mặt lạnh làm cho các hạt này đặc lại.

Việc tạo hình hỗn hợp của các hạt và một hoặc nhiều tá được được dụng thành được phẩm dạng liều đơn vị rắn tốt hơn là bao gồm bước nén hỗn hợp này.

Khả năng nén là khả năng của lớp bột để tạo ra viên nén bền về mặt cơ học; trong khi khả năng nén là khả năng của lớp bột được nén và sau đó bị giảm về thể tích. Việc nén có thể được ứng dụng cho bột thuốc bao gồm các quy trình nén và làm đặc đồng thời hệ thống hai pha (chất rắn dạng hạt-khí) do lực tác dụng. Việc làm đặc dùng để chỉ sự tăng độ bền cơ học của vật liệu do các tương tác của hạt/hạt.

Được phẩm dạng liều đơn vị rắn thu được bằng phương pháp này có thể được đóng gói theo các cách khác nhau. Tốt hơn là, được phẩm dạng liều đơn vị được đóng gói trong vỏ bọc trong suốt được dán lên bì cứng chứa ít nhất 14 liều đơn vị.

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

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Các viên nén chứa estetrol với lượng là 2,5% trọng lượng được điều chế bằng phương pháp được mô tả dưới đây.

Manitol (nhiệt độ nóng chảy bằng 168°C) được gia nhiệt bằng cách đưa bồn gia nhiệt đến nhiệt độ 200°C. Bột estetrol monohydrat (đường kính trung bình được tính theo khối lượng $\approx 75 \mu\text{m}$) được bổ sung từ từ vào manitol nóng chảy trong khi khuấy cho đến khi hỗn hợp có chứa estetrol và manitol ở tỷ lệ trọng lượng bằng 1:5.

Hỗn hợp nóng chảy được đưa vào thiết bị làm lạnh phun (máy sấy phun ProCept R&D) ở tốc độ bằng 3 g/phút. Không khí làm mát có nhiệt độ bằng 5°C được đưa vào đồng thời ở tốc độ bằng 500 l/phút. Hỗn hợp nấu chảy được đưa vào thiết bị làm lạnh phun thông qua vòi phun dung dịch kép có đường kính trong bằng 1,2 mm, bằng cách sử dụng lưu lượng khí trong vòi phun bằng 4,7 l/phút.

Hạt thu được theo cách này có đường kính trung bình được tính theo khối lượng bằng khoảng 100 µm.

Hỗn hợp tạo viên nén được bào chế bằng cách sử dụng hạt manitol-estetrol nêu trên dựa trên công thức được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1

Thành phần	Lượng (theo gam)	% trọng lượng
Hạt manitol-estetrol (5:1)	5,00	15,00
Prosolv® HD 90 (Xenluloza vi tinh thể được silicat hóa)	3,33	10,00
Pruv® (natri stearyl fumarat)	0,16	0,48
Ac-Di-sol® (natri croscarmellose)	1,65	4,95
Aspartam	0,16	0,48
Hương liệu cây chanh lá cam	0,08	0,24
F-Melt® (tá dược) ¹	22,95	68,86

¹ chứa manitol, xylitol, xenluloza vi tinh thể và crospovidon

Hạt và tá dược được trộn trong thời gian 15 phút trong máy trộn rơi tự do trước khi được nén thành viên nén 100 mg bằng cách sử dụng máy nén Excenter. Mỗi viên nén chứa 2,5 mg estetrol.

Các phương pháp phân tích HPLC cho các viên nén cho thấy các mức tạp chất trong các viên nén là rất thấp.

Ví dụ 2

Các viên nén chứa estetrol với lượng 2,49% trọng lượng được bào chế bằng phương pháp được mô tả dưới đây.

Hạt chứa estetrol và manitol với tỷ lệ trọng lượng bằng 1:10 được điều chế bằng quy trình được mô tả trong Ví dụ 1.

Hỗn hợp tạo viên nén được điều chế bằng cách sử dụng hạt nêu trên dựa trên công thức được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2

Thành phần	Lượng (theo gam)	% trọng lượng
Hạt manitol-estetrol (10:1)	5,00	27,38
Prosolv® HD 90 (Xenluloza vi tinh thể được silicat hóa)	1,81	9,91
Pruv® (natri stearyl fumarat)	0,10	0,55
Ac-Di-sol® (natri croscarmeloza)	1,00	5,48
Aspartam	0,10	0,55
Hương liệu cây chanh lá cam	0,05	0,27
F-Melt® (tá dược)	10,20	55,86

Hạt và tá dược được trộn trong thời gian 15 phút trong máy trộn rơi tự do trước khi được dập thành các viên nén 100 mg bằng cách sử dụng máy nén Excenter. Mỗi viên nén chứa khoảng 2,5 mg estetrol.

Các phương pháp phân tích HPLC cho các viên nén cho thấy mức tạp chất trong các viên nén là rất thấp.

Ví dụ 3

Các viên nén trong Ví dụ 1 được thử nghiệm độ tan như được mô tả dưới đây.

Thiết bị hòa tan

- Thiết bị thử hòa tan dạng cánh và giỏ VanKel VK 7010 hoặc VK 7025, máy lấy mẫu tự động VK 8000, các bình hòa tan 1000 mL và bộ lọc micron xốp (35 ống)

Môi trường hòa tan

- Chuyển 9000 ml nước được khử khoáng vào bình tam giác 10000 ml để đo thể tích.
- 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 được khử khoáng.

Quy trình hòa tan

- Chuyển 900 ml môi trường hòa tan vào từng bình trong thiết bị dạng cánh.
- Lắp ráp thiết bị, 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.
- 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 lưới 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 bằng cách sử dụng dung dịch gốc estetrol là đối chứng.

Chuẩn bị dung dịch đệm phosphat pha động (MP)

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

Bộ dụng cụ HPLC

- Môđun 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

Gradien 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. Các kết quả trung bình thu được được thể hiện trong Bảng 3

Bảng 3

Thời gian (phút)	% trung bình
0	0
5	79,8
10	86,7
20	89,4
30	89,9
45	89,5
60	89,6
75	89,7
90	89,9

Ví dụ 4

Các bảng trong Ví dụ 2 đều được thử nghiệm độ tan như được mô tả trong Ví dụ 3.

Thử nghiệm độ tan được tiến hành ba lần. Các kết quả trung bình thu được được thử nghiệm trong Bảng 4

Bảng 4

Thời gian (phút)	% trung bình
0	0
5	106,8
10	109,1
20	109,8
30	110,1
45	110,0
60	109,8
75	109,6
90	109,7

Ví dụ 5

Các hạt chứa estetrol và manitol được mô tả trong các ví dụ 1 và 2 được phân tích bằng phương pháp phân tích nhiệt quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC). Estetrol monohydrat và manitol đều được phân tích DSC. Các kết quả về các phương pháp phân tích DSC này được thể hiện trên các hình vẽ từ Fig. 1a đến Fig. 1d.

Đường cong DSC đối với estetrol monohydrat (Fig. 1b) thể hiện rằng việc khử nước của estetrol monohydrat xảy ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 đến 125°C, sau đó làm nóng chảy estetrol khan quanh nhiệt độ 241,5°C. Estetrol khan được phân rã nhờ làm nóng chảy.

Từ các hình vẽ này, có thể kết luận được rằng manitol có trong các hạt ở dạng kết tinh và estetrol có mặt ở dạng kết tinh khan.

Ví dụ 6

Các hạt trong các ví dụ 1 và 2, estetrol monohydrat cũng như manitol đều được phân tích nhiễu xạ bột tia x ở nhiệt độ 25°C. Các kết quả được thể hiện trên Fig. 2. Các mẫu nhiễu xạ của các hạt trong các Ví dụ 1 và 2 được mô tả dưới dạng các mẫu 2 và 1, một cách tương ứng. Các mẫu nhiễu xạ của estetrol monohydrat và manitol được mô tả dưới dạng các mẫu 3 và 4, một cách tương ứng.

Ngoài ra, estetrol monohydrat được phân tích nhiễu xạ bột tia x ở nhiệt độ 40°C và 170°C. Các kết quả được thể hiện trên Fig. 3. Mẫu nhiễu xạ thu được ở nhiệt độ 40°C tương ứng với mẫu 2. Mẫu nhiễu xạ thu được ở nhiệt độ 170°C tương ứng với mẫu 1.

Tất cả các mẫu thử nghiệm đều thể hiện các đỉnh Bragg cho thấy độ kết tinh của các mẫu thử nghiệm.

Nhiều xạ đồ của manitol là nhiễu xạ đồ của dạng đa hình beta.

Nhiều xạ đồ của các hạt trong các ví dụ 1 và 2 thể hiện các đỉnh Bragg khác với các đỉnh của estetrol monohydrat và đỉnh của manitol, cho thấy sự tạo thành pha khác nhau (dạng tinh thể) trong hoặc sau khi phun lạnh.

Nhiều xạ đồ của estetrol monohydrat ở nhiệt độ 40°C và 170°C cho thấy rằng cấu trúc tinh thể khác nhau được tạo ra nhờ vào việc loại nước monohydrat ở nhiệt độ cao hơn.

Ví dụ 7

Các viên nén 200 mg chứa 10 mg estetrol được bào chế bằng phương pháp được mô tả dưới đây.

Manitol (nhiệt độ nóng chảy 168°C) được gia nhiệt bằng sự hỗ trợ của bồn gia nhiệt đến nhiệt độ 200°C. Bột estetrol monohydrat (đường kính trung bình được tính theo khối lượng $\approx 75 \mu\text{m}$) được bổ sung từ từ vào manitol nóng chảy bằng cách khuấy cho đến khi hỗn hợp có chứa estetrol và manitol với tỷ lệ trọng lượng bằng 1:9.

Hỗn hợp nóng chảy được đưa vào thiết bị làm lạnh phun (Máy sấy phun ProCept R&D) ở tốc độ bằng 15 g/phút. Không khí làm mát có nhiệt độ bằng 5°C được đưa vào đồng thời ở tốc độ bằng 250 l/phút. Hỗn hợp nóng chảy được đưa vào thiết bị phun lạnh

thông qua vòi phun dung dịch kép có đường kính trong bằng 1,2 mm, bằng cách sử dụng lưu lượng khí trong vòi phun bằng 7 l/phút.

Hạt thu được có đường kính trung bình được tính theo khối lượng bằng khoảng 90 μm .

Hỗn hợp tạo viên nén được bào chế bằng cách sử dụng hạt manitol-estetrol nêu trên dựa trên công thức tạo viên nén được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5

Thành phần	Gam	% trọng lượng
Hạt manitol-estetrol (9:1)	600	49,5
SuperTab 11SD ¹	120	9,9
Natri stearyl fumarat	18	1,5
Ludiflash® ²	474	39,1

¹ Lactosa được sấy phun (ex DFE Pharma)

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

Hạt và tá dược được trộn trong thời gian 15 phút ở tốc độ 15 vòng/phút trong máy trộn hình chữ V. Tiếp theo, hỗn hợp được sàng trên sàng Retsch 800 μm . Sau khi sàng, hỗn hợp phối trộn được chuyển lại vào máy trộn hình chữ V và được trộn lại ở tốc độ 15 vòng/phút trong thời gian 15 phút.

Hỗn hợp phối trộn được nén sau đó trên máy nén viên nén dạng dập lỗ đơn Korsch XP1 bằng cách sử dụng máy dập lỗ dạng tròn có đường kính 6,5 mm và chiều sâu của cốc dập lỗ là 0,26. Chiều sâu đổ đầy được điều chỉnh để tạo ra trọng lượng viên nén là 200 mg. Tốc độ được cài đặt là 30 sản phẩm một phút. Hỗn hợp phối trộn được nén bằng cách sử dụng lực nén thay đổi khác nhau. Tóm tắt các điều chỉnh để tạo viên nén được đưa ra trong Bảng 6.

Bảng 6

Mã	Vị trí cao hơn (mm)	Vị trí thấp hơn (mm)	Lực nén (kN)		Lực phun (kN)
			Dập lỗ cao hơn	Dập lỗ thấp hơn	
1	5,65	9,39	5,0	4,8	235
2	5,99	9,39	10,2	9,1	300

độ dễ vỡ vụn và thời gian phân rã của các viên nén thu được được xác định phù hợp với các quy trình chuẩn được mô tả trong European Pharmacopoeia, 8th ed.

Các kết quả của các phép đo này được thể hiện trong Bảng 7

Bảng 7

Mê	Tính chịu nghiền	Độ dễ vỡ vụn	Thời gian phân rã	
			Nước	HCl 0,1 N
1	46 N	0,4%	52 giây	31 giây
2	90 N	0,1%	205 giây	166 giây

Ví dụ 8

Nghiên cứu dược lực học, bắc cầu, hai giai đoạn, một liều, được tiến hành theo kiểu nhãn mở, ngẫu nhiên được tiến hành để so sánh độ sinh khả dụng dưới lưỡi của 10 mg estetrol được sử dụng trong hai viên nén 100 mg (mỗi viên nén chứa 5 mg estetrol và có cùng chế phẩm như các viên nén được mô tả trong Ví dụ 7) với độ khả dụng qua đường miệng của estetrol được chứa trong viên nén 83 mg chứa 10 mg estetrol. Các viên nén này được sử dụng dưới lưỡi và qua đường miệng cho người tình nguyện nữ sau kỳ mãn kinh khỏe mạnh trong tình trạng nhịn đói.

Mười hai đối tượng nữ sau kỳ mãn kinh khỏe mạnh được lựa chọn dựa trên các tiêu chuẩn sau: Người da trắng, độ tuổi từ 45 đến 65 (bao gồm cả), người không hút thuốc hoặc người trước đây đã hút thuốc (ít nhất là 6 tháng trước khi dùng theo liều), chỉ số cơ thể (body-mass index - BMI) = từ 18,5 đến 30 kg/m² (kể cả ở thời điểm sàng lọc).

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, 6 đối tượng tiếp nhận một liều chế phẩm dưới lưỡi chứa estetrol bằng cách sử dụng hai viên nén chứa estetrol (trọng lượng của viên nén là 100 mg; mỗi viên nén chứa 5 mg estetrol) và 6 đối tượng tiếp nhận một liều qua đường miệng của chế phẩm 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 uống 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 uống 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 đã tiêu chuẩn hóa được cung cấp 10,5 giờ trước và 4, 6, 9, và 13 giờ sau khi dùng viên nén.

Trình tự của các sự kiện xảy ra trong giai đoạn thứ nhất và thứ hai được thể hiện trong Bảng 8:

Bảng 8

	Sự kiện
Giai đoạn thứ nhất	
• Ngày 1	Cách ly từ 19:00
• Ngày 2	Cho dùng theo liều, lấy mẫu máu và nước tiểu, cách ly
• Ngày 3	Thủ tục xin ra, cách ly cho đến 8 giờ sáng
• Ngày 4-8	Thăm khám lại
• Ngày 9-13	Tắm rửa
Giai đoạn thứ hai	
• Ngày 14	Cách ly từ 19:00
• Ngày 15	Cho dùng theo liều, lấy mẫu máu và nước tiểu, cách ly
• Ngày 16	Thủ tục xin ra, cách ly cho đến 8 giờ sáng
• Ngày 17-21	Thăm khám lại
• Ngày 22-26	Tắm rửa
• Ngày 27	Tiêm trong cơ 200 mg progesteron
• 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 9.

Bảng 9

Lấy mẫu máu	Tiến hành lấy 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 mẫu 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 của estetrol trong các mẫu máu đã thu được xác định bằng phương pháp HPLC/MS/MS. Nồng độ của estetrol được glucuronit hóa (D-vòng) 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 rằng độ sinh khả dụng của estetrol được sử dụng dưới lưỡi có thể so sánh được hoặc thậm chí cao hơn estetrol được sử dụng qua đường miệng. Hơn nữa, dữ 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 dạng liều đơn vị rắn phân rã trong miệng có trọng lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 1000 mg, trong đó dược phẩm dạng liều đơn vị này chứa:
 - các hạt với lượng nằm trong khoảng từ 4 đến 95% trọng lượng bao gồm:
 - thành phần estetrol với lượng nằm trong khoảng từ 3% đến 80% trọng lượng được chọn từ nhóm bao gồm estetrol, estetrol este và hỗn hợp của chúng;
 - rượu đường C₄-C₁₂ với lượng nằm trong khoảng từ 20% đến 97% trọng lượng;
 - một hoặc nhiều thành phần được dụng khác với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 45% trọng lượng;
 - một hoặc nhiều tá dược được dụng với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 96% trọng lượng;được phẩm dạng liều đơn vị rắn này chứa thành phần estetrol với lượng ít nhất là 0,1 mg.
2. Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo điểm 1, trong đó thành phần estetrol là estetrol, tốt hơn là estetrol khan.
3. Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo điểm 1 hoặc 2, trong đó các hạt có mặt trong dược phẩm dạng liều đơn vị với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 90% trọng lượng.
4. Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó các hạt có cỡ trung bình được tính theo thể tích nằm trong khoảng từ 30 đến 200 μm , tốt hơn là nằm trong khoảng từ 40 đến 150 μm .
5. Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó rượu đường C₄-C₁₂ được chọn từ nhóm bao gồm manitol, erytritol, isomalt và hỗn hợp của chúng.

6. Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó một hoặc nhiều tá dược được dụng bao gồm ít nhất là 30% trọng lượng của một hoặc nhiều tá dược được dụng trong các hạt chứa chất phân rã được phân tán trong chất nền chứa rượu đường C₄-C₆.
7. Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo điểm 6, trong đó các hạt chứa chất phân rã với lượng nằm trong khoảng từ 10% đến 50% trọng lượng và rượu đường C₄-C₆ với lượng nằm trong khoảng từ 40% đến 90% trọng lượng.
8. Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo điểm 7, trong đó chất phân rã được chọn từ nhóm bao gồm crospovidon, hydroxypropyl xenluloza, croscarmelloza natri và xenluloza tinh thể và hỗn hợp của chúng.
9. Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 8, trong đó rượu đường C₄-C₆ được chọn từ nhóm bao gồm manitol, xylitol và hỗn hợp của chúng.
10. Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm dạng liều đơn vị chứa progestogen với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10 mg.
11. Dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm này có dạng viên nén có tác dụng thay thế hormon ở phụ nữ hoặc viên nén có tác dụng tránh thai.
12. Phương pháp bào chế dược phẩm dạng liều đơn vị rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:
 - cung cấp hỗn hợp có thể bơm nóng gồm thành phần estetrol, rượu đường C₄-C₁₂ và một hoặc nhiều thành phần dược dụng tùy ý khác, trong đó hỗn hợp có thể bơm nóng này có nhiệt độ ít nhất là 105°C;
 - làm lạnh hỗn hợp có thể bơm nóng này để hóa cứng rượu đường C₄-C₁₂ và làm tan hỗn hợp có thể bơm trước hoặc sau khi làm lạnh để tạo ra các hạt rắn;
 - trộn các hạt với một hoặc nhiều tá dược được dụng; và

- tạo hình hỗn hợp thành được phẩm dạng liều đơn vị rắn.

13. Phương pháp theo điểm 12, trong đó hỗn hợp có thể bơm nóng có nhiệt độ ít nhất là 160°C , tốt hơn là nằm trong khoảng từ 180°C đến 240°C .

14. Phương pháp theo điểm 12 hoặc 13, trong đó hỗn hợp có thể bơm nóng được phun lạnh để tạo ra các hạt rắn.

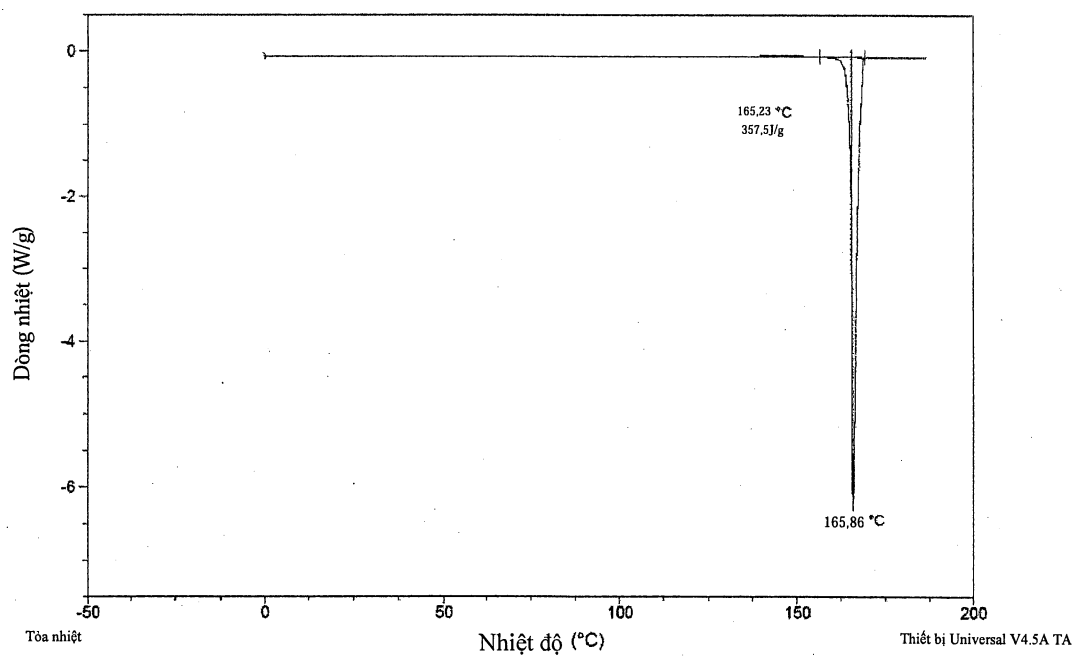
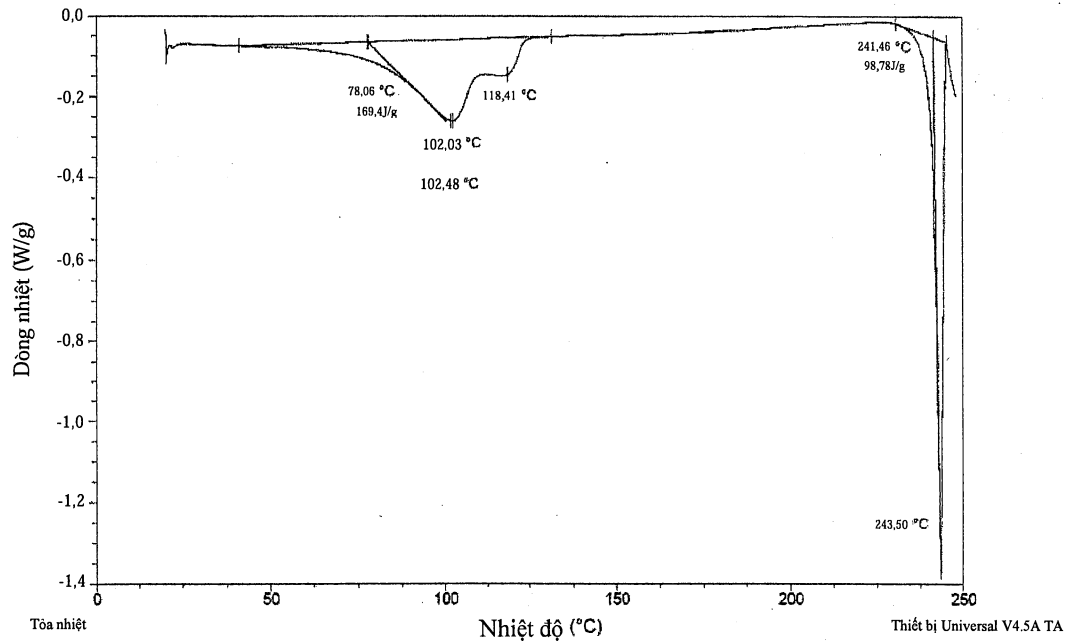
Fig. 1a - manitol**Fig. 1b - estetrol monohydrat**

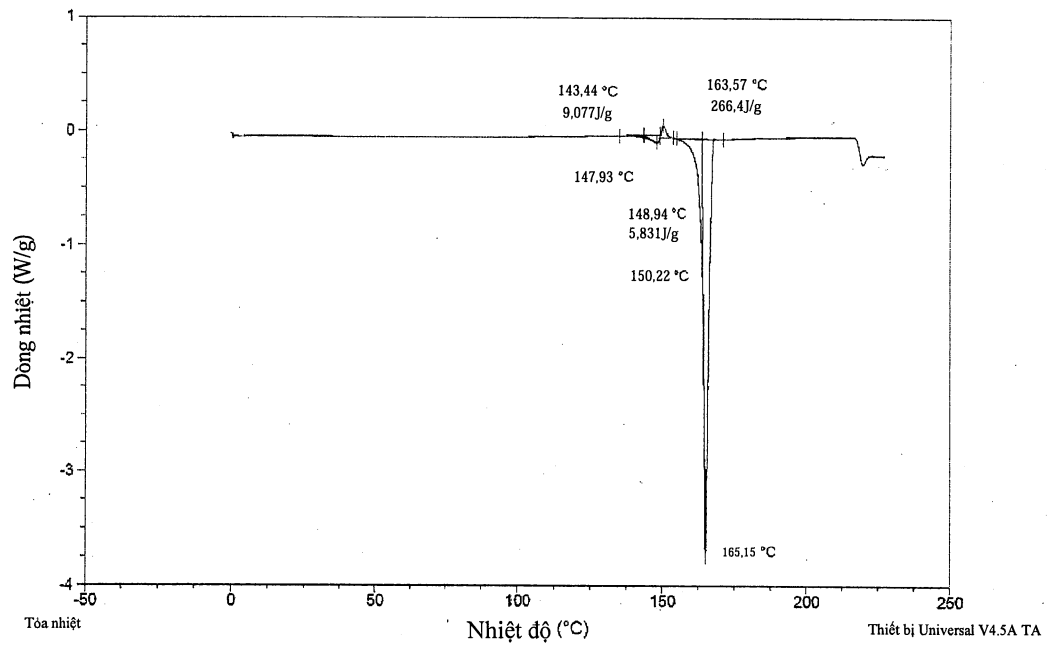
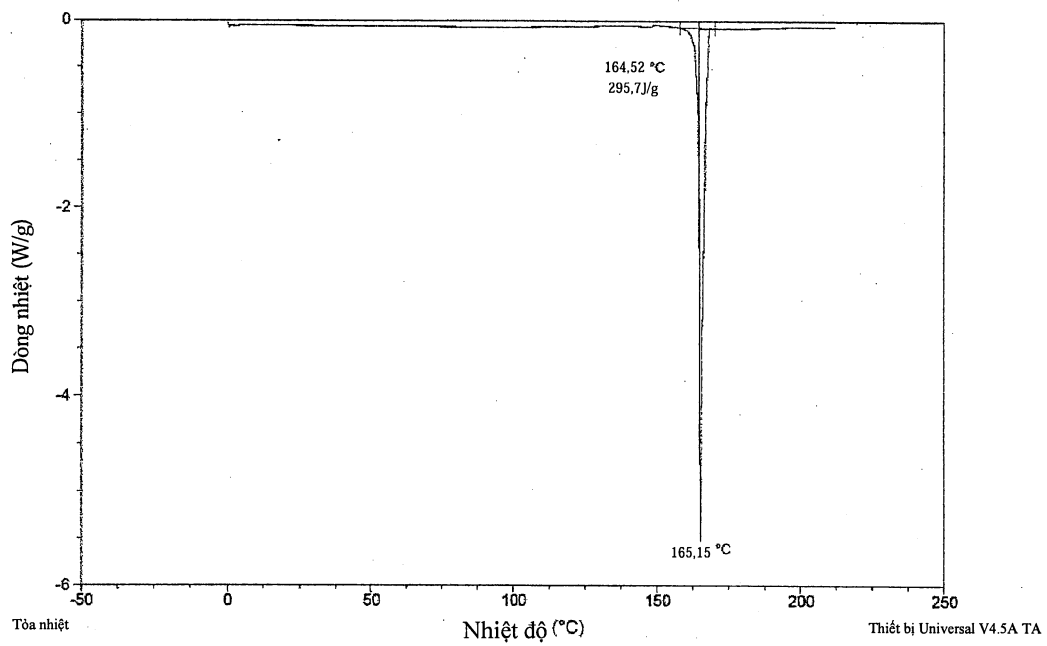
Fig. 1c - hạt trong Ví dụ 1**Fig. 1d - hạt trong Ví dụ 2**

Fig. 2

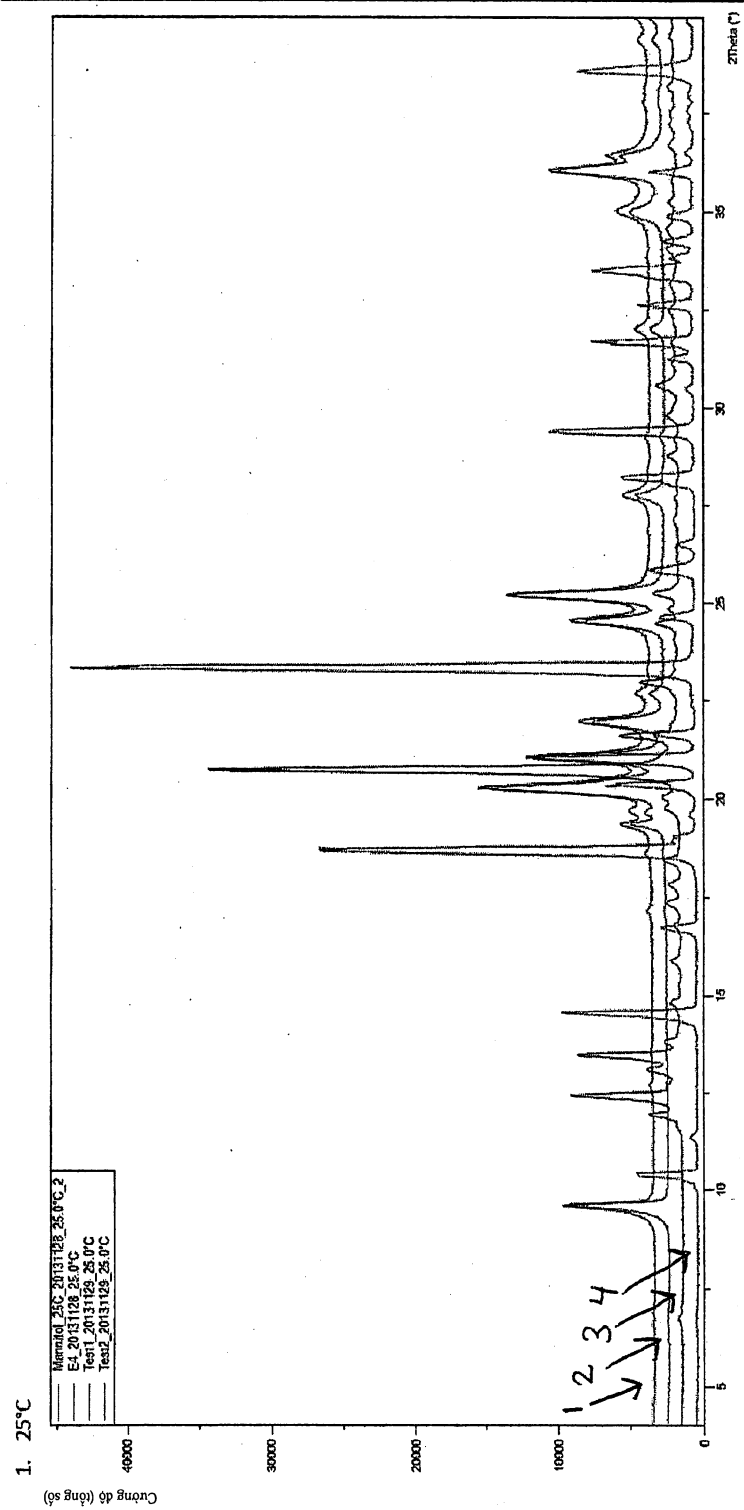


Fig. 3

