



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123098** (13) **C2**
(51) МПК**A61K 9/20** (2006.01)**A61K 31/565** (2006.01)**A61P 15/18** (2006.01)НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**(21) Номер заявки: **a 2018 00473**(22) Дата подання
заявки: **17.06.2016**(24) Дата, з якої є
чинними права
інтелектуальної
власності: **18.02.2021**(31) Номер
попередньої
заявки
відповідно до
Парижської
конвенції: **15172747.6**(32) Дата подання
попередньої
заявки
відповідно до
Парижської
конвенції: **18.06.2015**(33) Код держави-
учасниці
Парижської
конвенції, до
якої подано
попередню
заявку: **EP**(41) Публікація
відомостей про
заявку: **27.08.2018, Бюл.№
16**(46) Публікація
відомостей про
державну
реєстрацію: **17.02.2021, Бюл.№
7**(86) Номер та дата
подання
міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ **PCT/EP2016/064074,
17.06.2016**

(72) Винахідник(и):

**Жаспар Северін Франсін Ізабелль (BE),
Платтеу Йоханнес Ян (NL),
ван ден Хевел Денні Йохан Марейн (NL)**

(73) Володілець (володільці):

**ЕСТЕТРА СПРЛ,
Rue Saint-Georges 5, 4000 Liège, Belgium (BE)**

(74) Представник:

Кузьменко Сергій Юрійович, реєстр. №283

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:

WO 02/094276 A1, 28.11.2002**US 2005/070488 A1, 31.03.2005****A New Excipient for Fast Disintegrating Oral Dosage
Forms. April 2008 [Інтернет-публікація], URL:****<http://www.phexcom.cn/UploadFiles/200899112624826.pdf>****(знайдено: 03.06.2020)****US 2011/0250274 A1, 13.10.2011****UA 123098 C2****(54) ДИСПЕРГОВАНА У ПОРОЖНИНІ РОТА ОДИНИЦЯ ДОЗУВАННЯ, ЩО МІСТИТЬ ЕСТЕТРОЛЬНИЙ КОМПОНЕНТ**

(57) Реферат:

Винахід стосується диспергованої у порожнині рота твердої фармацевтичної одиниці дозування, що має масу у діапазоні від 30 до 1000 мг, і вказана одиниця дозування складається з:

- естетрольних частинок у кількості від 0,1 до 25 % (мас.), що містять естетрольний компонент у кількості щонайменше 90 % (мас), вибраний з естетролу, складних ефірів естетролу і їх комбінацій; і
 - одного або декількох фармацевтично прийнятних інгредієнтів у кількості від 75 до 99,9 % (мас.);
- при цьому тверда одиниця дозування містить щонайменше 100 мкг естетрольного компонента; і при цьому тверда одиниця дозування може бути одержана способом, що включає:
- одержання естетрольних частинок, що містять щонайменше 90 % (мас.) естетрольного компонента, який вибраний з естетролу, складних ефірів естетролу і їх комбінацій, і вказані естетрольні частинки мають об'ємний медіанний діаметр від 2 мкм до 50 мкм;
 - одержання сухої суміші шляхом змішування естетрольних частинок з однією або декількома фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами; і
 - пресування сухої суміші у тверду одиницю дозування.

ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

Даний винахід належить до диспергованої у порожнині рота твердої фармацевтичної одиниці дозування з масою від 30 до 1000 мг, яка містить естетрольний компонент, вибраний з естетролу, складних ефірів естетролу і їх комбінацій, у кількості щонайменше 0,1 мг. Ця тверда

одиниця дозування складається з:

- естетрольних частинок у кількості від 0,1 до 25 % (мас.), що містять щонайменше 80 % (мас.) естетрольного компонента; і
- одного або декількох фармацевтично прийнятних інгредієнтів у кількості від 75 до 99,9 % (мас.).

Даний винахід також належить до способу одержання вищезгаданої твердої одиниці дозування.

Крім того, винахід належить до застосування твердої одиниці дозування для терапевтичного лікування, гормональної замісної терапії у жінок і для контрацепції у жінок, і вказане застосування включає сублінгвальне, букальне або сублабіальне введення цієї твердої одиниці дозування.

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

Естетрол являє собою людський стероїд, який виробляється винятково під час вагітності в печінці плода. Цей природний гормон був виявлений в сечі вагітних жінок у 1965 р. в дослідженнях Diczfalussy і його колег. За своєю структурою естетрол є естрогенним стероїдом з чотирма гідроксильними групами. Естетрол синтезується в печінці плода з естрадіолу і естріолу за допомогою двох ферментів: 15 α -гідроксилази і 16 α -гідроксилази. Після народження печінка новонародженого швидко втрачає здатність синтезувати естетрол, оскільки ці два ферменти більше не експресуються.

Естетрол потрапляє у материнське циркуляторне русло через плаценту і виявляється в материнській сечі вже на дев'ятому тижні вагітності. У другому триместрі вагітності великий вміст естетролу виявляють в материнській плазмі, при цьому концентрація некон'югованого естетролу постійно зростає приблизно до 1 нг/мл (>3 нмоль/л) наприкінці вагітності. Фізіологічна функція естетролу дотепер невідома. Достатньо широко вивчено можливе використання естетролу як маркерів благополуччя плода. Проте, виявилось, що таке використання не доцільне через велику мінливість вмісту естетролу в материнській плазмі під час вагітності як для кожного індивіда, так і між індивідами.

З 2001 року проводилося ретельне вивчення естетролу. Було виявлено, що при пероральному введенні людині естетрол володіє високою і дозозалежною біодоступністю і тривалим кінцевим періодом напіввиведення, що становлять приблизно 28 годин. Результати дослідження *in vitro* показали, що естетрол з високою селективністю зв'язується з рецепторами естрогену, з переважним зв'язуванням з ER α -формою рецептора, на відміну від естрогенів етинілестрадіолу і 17 β -естрадіолу. Додатково, на відміну від етинілестрадіолу і особливо на відміну від 17 β -естрадіолу, естетрол не зв'язується з глобуліном, що зв'язує статеві гормони (SHBG) і не стимулює вироблення SHBG *in vitro*.

Властивості естетролу також були досліджені *in vivo* в серії прогностичних високо достовірних фармакологічних щуриних моделях. В цих моделях естетрол проявляє естрогенну дію на матку (і міометрій і ендометрій), піхву, впливає на масу тіла, кісткову масу, міцність кісток, на овуляцію (інгібування) і виникнення припливів. Усі вказані ефекти естетролу мають залежність від дози з максимальним ефектом при порівнянних рівнях дози. На диво, було виявлено, що естетрол відвертає розвиток пухлини в моделі пухлини молочної залози, індукованої диметилбензантраценом (ДМБА) у такому ступені і на такому рівні дози, які аналогічні ефекту і дозі антиестрогенного препарату тамоксифен і оварієктомії. Антиестрогенний ефект естетролу у присутності 17 β -естрадіолу також спостерігався в дослідженнях *in vitro* з використанням ракових клітин молочної залози людини.

Букальне, сублінгвальне або сублабіальне введення естетролу згадується у ряді патентних заявок, у тому числі в заявках WO 2002/094275, WO 2002/094276, WO 2002/094278 і WO 2003/018026. У цих публікаціях не описані одиниці дозування, що містять естетрол для букального, сублінгвального або сублабіального введення.

В заявці WO 2010/033832 описана пероральна лікарська форма, що містить естріольну сполуку і фармацевтично прийнятний зв'язувальний матеріал, і при контакті зі слиною в букальній і/або сублінгвальній порожнині з вказаної пероральної лікарської форми вивільняється щонайменше приблизно 90 % естріольної сполуки за період часу менше ніж приблизно 300 секунд.

В патенті США 2007/286829 описана пероральна тверда лікарська форма з можливістю доставки етинілестрадіолу з покращеною біодоступністю, при цьому вказана тверда лікарська

форма містить (I) приблизно від 0,5 мкг приблизно до 50 мкг етинілестрадіолу і (II) носій, що підсилює пероральну розчинність, за допомогою якого досягається щонайменше 15 %-на абсорбція етинілестрадіолу через слизову оболонку порожнини рота при пероральному введенні пацієнту вказаної твердої лікарської форми разом з 2 унціями води або менше.

5 В патенті США 6117446 описана одиниця дозування для букального введення комбінації стероїдних активних речовин, що містить пресовану таблетку біорозкладаного полімерного носія і терапевтично ефективну кількість андрогенної речовини, вибраної з тестостерону і його фармакологічно прийнятних складних ефірів, прогестину і естрогену. В прикладах описані

10 наступних компонентів: естроген, прогестин, андрогени, поліетиленоксид, карбомер і стеарат магнію. Потім одержану суміш гранулюють шляхом грануляції з псевдозрідженим шаром і одержаний таким чином гранулят пресують у таблетки.

У ряді патентних публікацій були описані естетрол-вмісні одиниці дозування для перорального застосування.

15 В заявці WO 2002/094276 описана фармацевтична композиція для застосування в способі гормональної замісної терапії, і вказаний спосіб включає ведення людині, що потребує такого лікування, ефективної кількості естетролу, при цьому вказана композиція практично не містить прогестаген або антипрогестин. В заявці WO 2002/094276 описано одержання таблеток естетролу з масою 185 мг, що містять 1,5 мг естетролу, на основі наступної композиції:

	мг
Естетрол	1,5
Полівінілпіролідон (Kollidon 25® ex BASF)	12,5
Лактоза	135,795
Мікрокристалічна целюлоза (Avicel PH 101 ®)	26,25
Гліцерил пальмітостеарат (Precirol ®)	2,775
Безводний колоїдний діоксид кремнію (Aerosil 200 ®)	1,0
Кросповідон (Polyplasdone XL ®)	4,0
Барвник	0,18

20 В заявці WO 2002/094275 описано застосування естетролу в способі підвищення лібідо у жінки, при цьому вказаний спосіб включає введення вказаній жінці ефективної кількості естетролу. Як придатний спосіб введення вказано пероральне введення. В даній патентній заявці описана та ж сама таблетка естетролу, як і в заявці WO 2002/094276.

25 В заявці WO 2002/094279 описано застосування естетролу як спосіб контрацепції у самок ссавців, і вказаний спосіб включає пероральне введення вказаного естрогенного компонента і прогестагенного компонента самкам з репродуктивним потенціалом у кількості, ефективній для інгібування овуляції. У вказаній міжнародній патентній заявці описана наступна композиція для таблетки естетролу масою 185 мг:

	Мг
Естетрол	1,5
Левоноргестрел	0,15
Полівінілпіролідон (Kollidon 25® від фірми BASF)	13,5
Лактоза	135,645
Мікрокристалічна целюлоза (Avicel PH 101 ®)	26,25
Гліцерил пальмітостеарат (Precirol ®)	2,775
Безводний колоїдний діоксид кремнію (Aerosil 200 ®)	1,0
Кросповідон (Polyplasdone XL ®)	4,0
Барвник	0,18

30 В заявці WO 2003/041718 описано застосування естетролу в способі гормональної замісної терапії у ссавців, і вказаний спосіб включає пероральне введення естетрольного і прогестагенного компонентів в організм ссавця у кількості, ефективній для профілактики або лікування симптомів гіпоестрогенемії. В даній патентній заявці описана та ж сама таблетка естетролу, як і в заявці WO 2002/094279.

35 В заявці WO 2007/081206 описано застосування естетролу в способі лікування гострого судинного розладу у ссавця, і вказаний спосіб включає пероральне введення вказаному ссавцю, за необхідністю, ефективної кількості естетролу. У вказаній патентній заявці описано одержання твердих желатинових капсул, що містять 100 мг естетролу і 25 мг силденафілу цитрату в кожній капсулі.

40 В заявці WO 2008/156365 описано застосування естетролу у лікуванні синдрому аспірації меконія (MAS) у новонародженого, і вказане лікування включає введення ефективної кількості естрогену вказаному новонародженому протягом 7 днів після пологів. В цій міжнародній

патентній заявці описаний супозиторій для застосування у новонароджених, що містить щонайменше 1 мкг естрогену, і вказаний супозиторій додатково відрізняється максимальним діаметром менше 10 мм і масою менше 0,5 г. Допоміжна речовина, що міститься в супозиторії може мати основу з ліпідного матеріалу, який плавиться при температурі тіла або може мати основу з гідрофільного компонента, який розчиняється або руйнується при контакті з водою.

СУТЬ ВІНАХОДУ

Даний винахід належить до диспергованої у порожнині рота твердої фармацевтичної одиниці дозування, що містить естетрольний компонент. У водному середовищі естетрол швидко вивільняється з одиниці дозування. Тверда одиниця дозування проста у виготовленні і ідеально підходить для сублінгвального, букального або сублабіального введення. Перевага і сублінгвального, і трансбукального і сублабіального введення полягає в тому, що естетрольний компонент не повинен проходити через травну систему і можна уникнути впливу першого проходження через печінку. Крім того, при таких способах введення забезпечується швидкий початок дії.

Тверда одиниця дозування згідно з даним винаходом має масу у діапазоні від 30 до 1000 мг, містить щонайменше 100 мкг естетрольного компонента, вибраного з естетролу, складних ефірів естетролу і їх комбінацій, і складається з:

- естетрольних частинок у кількості від 0,1 до 25 % (мас.), що містять щонайменше 80 % (мас.) естетрольного компонента; і

- одного або декількох фармацевтично прийнятних інгредієнтів у кількості від 75 до 99,9 % (мас.).

Ця тверда одиниця дозування може бути одержана способом, що включає:

- одержання естетрольних частинок, що містять естетрольний компонент у кількості щонайменше 80 % (мас.) і мають об'ємний медіанний діаметр від 2 мкм до 50 мкм;

- одержання сухої суміші шляхом змішування естетрольних частинок з одним або декількома фармацевтично прийнятними інгредієнтами; і

- пресування сухої суміші у тверду одиницю дозування.

Швидке і повне розчинення естетрольного компонента в слині має важливе значення для ефективного доставки вказаного компонента твердої одиниці дозування шляхом сублінгвального, букального або сублабіального введення. Автори даного винаходу несподівано виявили, що естетрольний компонент швидко вивільняється і диспергується в слині і всмоктується через слизову оболонку порожнини рота, якщо цей компонент є присутнім в твердій одиниці дозування у вигляді дуже дрібних частинок.

Даний винахід також належить до способу одержання вищезгаданої твердої одиниці дозування, при цьому вказаний спосіб включає наступні етапи:

- одержання естетрольних частинок, що містять естетрольний компонент у кількості щонайменше 80 % (мас.), вибраний з естетролу, складних ефірів естетролу і їх комбінацій, і вказані частинки мають об'ємний медіанний діаметр від 2 мкм до 50 мкм;

- одержання сухої суміші шляхом змішування естетрольних частинок з одним або декількома фармацевтично прийнятними інгредієнтами; і

- одержання сухої суміші шляхом змішування 1 масової частки естетрольних частинок з однією або декількома фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами у кількості від 2 до 1000 масових часток; і

- пресування сухої суміші у тверду одиницю дозування.

КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

На фігурі 1 показана схема способу виробництва, застосовуваного в прикладі 3.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

В першому аспекті даний винахід належить до диспергованої у порожнині рота твердої фармацевтичної одиниці дозування, що має масу від 30 до 1000 мг, і вказана одиниця дозування складається з:

- естетрольних частинок у кількості від 0,1 до 25 % (мас.), що містять естетрольний компонент у кількості щонайменше 80 % (мас.), вибраний з естетролу, складних ефірів естетролу і їх комбінацій; і

- одного або декількох фармацевтично прийнятних інгредієнтів у кількості від 75 до 99,9 % (мас.);

при цьому тверда одиниця дозування містить щонайменше 100 мкг естетрольного компонента;

і при цьому тверда одиниця дозування може бути одержана способом, що включає:

- одержання естетрольних частинок, що містять естетрольний компонент у кількості щонайменше 80 % (мас.), який вибраний з естетролу, складних ефірів естетролу і їх комбінацій, і вказані частинки мають об'ємний медіанний діаметр від 2 мкм до 50 мкм;

5 - одержання сухої суміші шляхом змішування естетрольних частинок з однією або декількома фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами; і

- пресування сухої суміші у тверду одиницю дозування.

Використовуваний у винаході термін "естетрол" належить до 1,3,5(10)-естратриєн-3,15α,16α, 17-тетролу або 15α-гідроксіестроїолу, а також до гідратів естетролу, наприклад, до естетролу моногідрату.

10 Використовуваний у винаході термін "диспергована у порожнині рота одиниця дозування" належить до одиниці дозування, яка призначена для швидкої дезінтеграції у ротовій порожнині при контакті зі слиною і для розподілення естетрольного компонента в слині, щоб вказаний компонент мав можливість всмоктуватися через слизову оболонку ротової порожнини.

15 Використовуваний у винаході термін "фармацевтично прийнятні інгредієнти" включає в себе як фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, так і фармацевтично активні інгредієнти, відмінні від естетрольного компонента, що додатково описано нижче.

Використовуваний у винаході термін "сублінгвальний" належить до фармакологічного шляху введення, за допомогою якого естетрольний компонент дифундує у кров через тканину під язиком.

20 Використовуваний у винаході термін "букальний" належить до фармакологічного шляху введення, за допомогою якого естетрольний компонент дифундує у кров через тканину присінка рота, внутрішньої ділянки ротової порожнини між покривами щоки (слизова оболонка щоки) і зубами/яснами.

25 Використовуваний у винаході термін "сублабіальний" належить до фармакологічного шляху введення, за допомогою якого естетрольний компонент розміщується між губою і яснами.

Якщо не вказано інше, усі процентні значення, вказані у винаході, належать до процентного вмісту по масовій частці.

30 Приклади твердих одиниць дозування, охоплюваних даним винаходом, включають таблетки, драже, пастилки і плівки. Згідно з переважним варіантом здійснення, одиниця дозування являє собою таблетку, і найбільше переважно являє собою пресовану таблетку.

Маса твердої одиниці дозування звичайно становить від 40 до 500 мг, більш переважно від 50 до 300 мг, і найбільше переважно від 70 до 150 мг.

Тверда одиниця дозування переважно містить естетрольний компонент у кількості від 2 до 25 % (мас.), більш переважно від 1 до 20 % (мас.), і найбільше переважно від 1,2 до 15 % (мас.).

35 Кількість естетрольного компонента, що міститься в твердій одиниці дозування, переважно знаходиться у діапазоні від 0,3 до 100 мг, більш переважно від 0,5 до 40 мг, і найбільше переважно від 1 до 20 мг.

40 Естетрольний компонент згідно з даним винаходом переважно вибраний з групи, що складається з естетролу, складних ефірів естетролу, при цьому атом водню щонайменше однієї з гідроксильних груп заміщений на ацильний вуглеводневий радикал карбонової, сульфоновної кислоти або сульфамінової кислоти, що має від 1 до 25 атомів вуглецю; і їх комбінацій. Ще більш переважно, якщо естетрольний компонент являє собою естетрол (у тому числі гідрати естетролу). Найбільше переважно, якщо естетрольний компонент, що міститься в одиниці дозування являє собою моногідрат естетролу.

45 Розмір частинок естетролу в твердій одиниці дозування повинен бути придатним для досягнення достатньої абсорбції естетрольного компонента після сублінгвального, трансбукального або сублабіального введення. Естетрольні частинки в твердій одиниці дозування і (незалежно) естетрольні частинки, використовувані при виготовленні твердої одиниці дозування, переважно мають об'ємний медіанний діаметр у діапазоні від 3 мкм до 35 мкм, більш переважно у діапазоні від 4 мкм до 25 мкм, і найбільше переважно у діапазоні від 5 мкм до 15 мкм.

50 Естетрольні частинки в твердій одиниці дозування і (незалежно) естетрольні частинки, використовувані при виготовленні твердої одиниці дозування, переважно містять не більше ніж обмежену кількість частинок, при цьому розмір частинок перевищує 60 мкм. Переважно, щоб не більше 10 об. % естетрольних частинок мали розмір більше 60 мкм (D_{90}), більш переважно, щоб не більше 5 об. % естетрольних частинок мали розмір частинок більше 60 мкм (D_{95}). Ще більш переважно, щоб не більше 10 об. % естетрольних частинок мали розмір більше 40 мкм (D_{90}), більш переважно, щоб не більше 5 про. % естетрольних частинок мали розмір частинок більше 40 мкм (D_{95}).

Розподілення за розміром естетрольних частинок і частинок з інших матеріалів, використовуваних в способі за винаходом, можна визначати за допомогою лазерної дифракції придатним чином. Розподілення естетрольних частинок за розмірами частинок в твердій одиниці дозування можна визначати придатним чином за допомогою спектроскопічних технологій, наприклад, комбінаційного (Раманівського) розсіювання.

Перевага твердої одиниці дозування за даним винаходом полягає у швидкому вивільненні естетрольного компонента при введенні одиниці дозування у порожнину рота і контакті зі слиною. Швидкість вивільнення естетрольного компонента з одиниці дозування можна визначати придатним чином за допомогою тесту на розчинність, описаного в розділі прикладів, або тесту на розпаданість згідно з Європейською фармакопеею Ph. Eur. 2.9.1 ("Розпаданість таблеток і капсул") і Фармакопеею США USP <701> ("Розпаданість"), які також описані в розділі прикладів. При випробуванні у вищезгаданому тесті на розчинність з твердої одиниці дозування за даним винаходом звичайно через 5 хвилин вивільняється щонайменше 50 %, більш переважно щонайменше 70 %, і найбільше переважно щонайменше 80 % естетрольного компонента. Звичайно при випробуванні у вищезгаданому тесті на розпаданість тверда одиниця дозування за даним винаходом руйнується протягом менше ніж 5 хвилин, більш переважно протягом менше 2 хвилин, ще більш переважно, якщо дезінтеграція відбувається менше ніж за 1,5 хвилини, ще більш переважно протягом менше 1 хвилини, ще більш переважно протягом менше 45 секунд, і найбільше переважно протягом менше 30 секунд.

Естетрольні частинки, використовувані в твердій одиниці дозування і в способі за винаходом, переважно містять естетрольний компонент у кількості щонайменше 90 % (мас.), більш переважно, щонайменше 95 % (мас.) естетрольного компонента, і найбільше переважно, щонайменше 99 % (мас.) естетрольного компонента. Крім естетрольного компонента, естетрольні частинки можуть придатним чином містити фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, які сприяють дисперсії одиниці дозування і розчиненню і абсорбції естетрольного компонента. Приклади таких допоміжних речовин включають мікрокристалічну целюлозу, поверхнево-активні речовини, співрозчинники, підсилювач абсорбції, супердезінтегруючі речовини і буферні речовини.

Естетрольні частинки в одиниці дозування звичайно складають від 0,5 до 350 % (мас.). Більш переважно, кількість естетрольних частинок в одиниці дозування становить від 1 до 22 % (мас.), найбільше переважно від 1,2 до 15 % (мас.).

Тверда одиниця дозування за даним винаходом переважно містить від 50 до 99,5 % (мас.), більш переважно від 55 до 90 % (мас.) наповнювача, вибраного з мальтози, фруктози, сахарози, лактози, глюкози, галактози, трегалози, ксиліту, сорбіту, еритриту, мальтиту, маніту, ізомальту, мікрокристалічної целюлози, солей кальцію (наприклад, фосфатів кальцію) і їх комбінацій.

Згідно з особливо переважним варіантом здійснення, тверда одиниця дозування містить від 30 до 99,5 % (мас.), більш переважно від 50 до 90 % (мас.) наповнювача, вибраного з лактози, ксиліту, сорбіту, еритриту, маніту, ізомальту, мікрокристалічної целюлози, і їх комбінацій.

Є переважним, якщо одиниця дозування містить щонайменше 20 % (мас.) цукрового спирту, вибраного з маніту, ксиліту і їх комбінації. Більш переважно, якщо одиниця дозування містить від 30 до 90 % (мас.) цукрового спирту, вибраного з маніту, ксиліту і їх комбінацій. Найбільше переважно, якщо щоб одиниця дозування містила від 40 до 80 % (мас.) цукрового спирту, вибраного з маніту, ксиліту і їх комбінацій.

Одиниця дозування згідно з будь-яким з попередніх пунктів, при цьому одиниця дозування містить від 0,1 до 20 % (мас.), більш переважно від 0,2 до 10 % (мас.), і найбільше переважно від 1 до 5 % (мас.) дезінтегруючої речовини, вибраної з модифікованих крохмалів (наприклад, натрієвої солі карбоксиметилкрохмалю), зшитого полівінілпіролідону, зшитої кармелози і їх комбінацій.

Комбінація естетрольних частинок, наповнювача і дезінтегруючої речовини звичайно становить, щонайменше, 70 % маси твердої одиниці дозування. Більш переважно, вказана комбінація становить щонайменше 80 % маси, і найбільше переважно, щонайменше 90 % маси одиниці дозування.

Тверда одиниця дозування за даним винаходом переважно містить мікрокристалічну целюлозу у кількості від 0 до 60 % (мас.), більш переважно від 5 до 40 % (мас.), і найбільше переважно від 10-35 % (мас.).

Згідно з іншим переважним варіантом здійснення, одиниця дозування містить від 0,1 до 2 % (мас.), більш переважно від 0,2 до 1,5 % (мас.), і найбільше переважно від 0,5 до 1 % (мас.) мастильної речовини, вибраної зі стеарилфумарату натрію, стеарату магнію, стеаринової кислоти, лаурилсульфату натрію, тальку, поліетиленгліколю, стеарату кальцію і їх сумішей.

Інші допоміжні речовини, які можна придатним чином вводити до складу одиниці дозування, включають мукоадгезивні речовини, ароматизатори, барвники, підсолоджувачі (відмінні від наповнювачів з солодким смаком), речовини, що сприяють ковзанню і їх комбінації.

Тверда одиниця дозування може містити, крім естетрального компонента, один або декілька інших фармацевтично активних інгредієнтів. Приклади таких інших фармацевтично активних інгредієнтів включають стероїдні гормони. Тверда одиниця дозування за даним винаходом переважно містить від 0,05 до 10 мг, більш переважно від 0,1 до 5 мг одного або декількох прогестагенів, переважно, містить один або декілька прогестагенів, вибраних з наступних сполук: прогестерон, левоноргестрел, норгестимат, норетистерон, норетистерон ацетат (NETA), дидрогестерон, дроспіренон, 3-бета-гідроксидезогестрел, 3-кетодезогестрел (=етоноргестрел), 17-деацетил норгестимат, 19-норпрогестерон, ацетоксипрегненолон, алілестренол, анагестон, хлормадинон, ципротерон, демегестон, дезогестрел, дієногест, дигідрогестерон, диметистерон, етистерон, етинодіол діацетат, фторгестон ацетат, гастринон, гестоден, гестринон, гідроксиметилпрогестерон, гідроксипрогестерон, лінестренол (=ліногестренол), медрогестон, медроксипрогестерон, мегестрол, меленгестрол, несторон, номегестрол, номегестрол-ацетат (NOMAC), норетиндрон (=норетистерон), норетинодрел, норгестрел (включає D-норгестрел і DL-норгестрел), норгестриєнон, норметистерон, прогестерон, квінгестанол, (17альфа)-17-гідрокси-11-метил-19-норпрегна-4,15-дієн-20-ін-3-он, тиболон, тримегестон, альгестон ацетофенід, несторон, промегестон, складні ефіри 17-гідроксипрогестерону, 19-нор-17-гідроксипрогестерон, 17альфа-етиніл-тестостерон, 17альфа-етиніл-19-нор-тестостерон, d-17бета-ацетокси-13бета-етил-17альфа-етиніл-гон-4-ен-3-оноксим і проліки вказаних сполук. Переважно, якщо один або декілька прогестагенів, використовуваних згідно з даним винаходом, вибрані з групи, що складається з прогестерону, дезогестрелу, етоногестрелу, гестодену, дієногесту, левоноргестрелу, норгестимату, норетистерону, норетистерон-ацетату (NETA), номегестролу, номегестролу-ацетату (NOMAC), дроспіренону, тримегестону, несторону і дидрогестерону.

Тверда одиниця дозування згідно з даним винаходом переважно містить від 0,05 до 100 мг, більш переважно від 0,1 до 50 мг одного або декількох андрогенів, переважно один або декілька андрогенів, вибраних з наступних сполук: тестостерон, дегідроепіандростерон (ДГЕА), ДГЕА-сульфат (ДГЕА-С), складні ефіри тестостерону (наприклад, тестостерону ундеканат, тестостерону пропіонат, тестостерону фенілпропіонат, тестостерону ізогексаноат, тестостерону енантат, тестостерону буканат, тестостерону деканат, тестостерону буциклат), метилтестостерон, местеролон, станозолол, андростендіон, дигідротестостерон, андростендіол, метонолол, флюоксиместерон, оксиместерон, метандростенолол, MENT (7альфа-метил-19-нортестостерон) і проліки вказаних сполук. Найбільше переважно, якщо один або декілька андрогенів вибрані з групи, що складається з тестостерону, ДГЕА і MENT.

В іншому аспекті даний винахід належить до застосування вищевказаної твердої одиниці дозування для терапевтичного лікування, для гормональної замісної терапії у жінок або контрацепції у жінок, і вказане застосування включає сублінгвальне, букальне або сублабіальне введення цієї одиниці дозування. Приклади терапевтичного лікування, для якого придатним чином можна застосовувати тверду одиницю дозування за даним винаходом, включають лікування остеопорозу і терапію прикриття естрогенами при ендометріозі, раку молочної залози або раку передміхурової залози. Відповідно до переважного варіанта здійснення тверда одиниця дозування застосовується для гормональної замісної терапії у жінок або для жіночої контрацепції. Найбільше переважно, тверда одиниця дозування застосовується для гормональної замісної терапії у жінок, зокрема, для лікування вульвовагінальної атрофії і/або вазомоторних симптомів.

Використання твердої одиниці дозування для терапевтичного лікування, для гормональної замісної терапії у жінок або контрацепції у жінок звичайно включає сублінгвальне, букальне або сублабіальне введення одиниці дозування з метою досягнення дози естетрального компонента щонайменше 0,1 мг, більш переважно від 0,5 до 100 мг і найбільше переважно від 1 до 40 мг.

Для лікування вульвовагінальної атрофії одиницю дозування переважно вводять у кількості, достатній для досягнення дози естетрального компонента щонайменше 0,1 мг. Більш переважно одиниця дозування, що вводиться, містить естетральний компонент у кількості щонайменше 0,5 мг, найбільше переважно щонайменше 1 мг. При лікуванні вульвовагінальної атрофії одиницю дозування переважно вводять у такій кількості, щоб одержати дозу естетрального компонента не більше 50 мг, більш переважно не більше ніж 20 мг, і найбільше переважно не більше ніж 10 мг.

Для лікування вазомоторних симптомів одиницю дозування переважно вводять у кількості, достатній для досягнення дози естетрального компонента щонайменше 0,2 мг. Більш

переважно, при введенні одиниці дозування одержують кількість естетрольного компонента щонайменше 1 мг, найбільше переважно щонайменше 2 мг. При лікуванні вазомоторних симптомів одиницю дозування переважно вводять у такій кількості, щоб одержати дозу естетрольного компонента не більше 100 мг, більш переважно не більше ніж 40 мг і найбільше переважно не більше ніж 20 мг.

Звичайно згадані види застосування твердої одиниці дозування включають введення одиниці дозування один раз на день протягом періоду щонайменше 1 тиждень, більш переважно щонайменше протягом 2 тижнів. Протягом цих періодів тверду одиницю дозування переважно вводять таким чином, щоб добова доза естетрольного компонента становила щонайменше 0,05 мг, більш переважно від 0,1 до 40 мг і найбільше переважно від 0,2 до 20 мг.

Для лікування вульвовагінальної атрофії одиницю дозування переважно вводять для досягнення добової дози естетрольного компонента щонайменше 0,1 мг. Більш переважним є введення одиниці дозування для досягнення добової дози естетрольного компонента від 0,5 до 20 мг, і найбільш переважна добова доза естетрольного компонента становить від 1 до 10 мг.

Для лікування вазомоторних симптомів одиницю дозування переважно вводять для досягнення добової дози естетрольного компонента щонайменше 0,2 мг. Більш переважним є введення одиниці дозування для досягнення добової дози естетрольного компонента від 1 до 40 мг, і найбільш переважна добова доза естетрольного компонента становить від 2 до 20 мг.

Ще в одному аспекті даний винахід належить до способу одержання твердої одиниці дозування, описаної у винаході вище, при цьому вказаний спосіб включає наступні етапи:

- одержання естетрольних частинок, що містять щонайменше 80 % (мас.) естетрольного компонента, який вибраний з естетролу, складних ефірів естетролу і їх комбінацій, і вказані естетрольні частинки мають об'ємний медіанний діаметр від 2 мкм до 50 мкм;
- одержання сухої суміші шляхом змішування естетрольних частинок з однією або декількома фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами; і
- пресування сухої суміші у тверду одиницю дозування.

Спосіб за даним винаходом переважно не включає додавання рідкого розчинника під час або після об'єднання естетрольних частинок з однією або декількома фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами.

В способі за винаходом суху суміш, яку пресують у тверду одиницю дозування, переважно одержують шляхом об'єднання естетрольних частинок з однією або декількома фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами у масовому співвідношенні, яке знаходиться у діапазоні від 1:3 до 1:500, більш переважно у діапазоні від 1:4 до 1:100, і найбільше переважно у діапазоні від 1:5 до 1:10.

Суша суміш, яку пресують у тверду одиницю дозування, переважно містить згаданий вище наповнювач у кількості від 50 до 99,5 % (мас.), більш переважно від 55 до 90 % (мас.), і найбільше переважно від 60 до 88 % (мас.).

Згідно з особливо переважним варіантом здійснення суха суміш містить від 30 до 99,5 % (мас.), більш переважно від 50 до 90 % (мас.), і найбільше переважно від 60 до 80 % (мас.) наповнювача, вибраного з лактози, ксиліту, сорбіту, еритриту, маніту, мікрокристалічної целюлози і їх комбінацій.

Цукровий спирт, вибраний з маніту, ксиліту і їх комбінацій, переважно входить до складу сухої суміші у концентрації щонайменше 20 % (мас.). Більш переважно, якщо вказаний цукровий спирт міститься в сухій суміші у концентрації від 30 до 90 % (мас.), і найбільш переважна концентрація становить від 40 до 80 % (мас.).

Згідно з іншим переважним варіантом здійснення, суха суміш містить від 0,1 до 20 % (мас.), більш переважно від 0,2 до 10 % (мас.), і найбільше переважно від 1 до 5 % (мас.) дезінтегруючої речовини, вибраної з модифікованих крохмалів, зшитого полівінілпіролідону, зшитої кармелози і їх комбінацій.

Комбінація естетрольних частинок, наповнювача і дезінтегруючої речовини звичайно становить щонайменше 70 % від маси сухої суміші. Більш переважно, якщо вказана комбінація становить щонайменше 80 % (мас.), і найбільше переважно щонайменше 90 % від маси сухої суміші.

Тверда одиниця дозування за даним винаходом переважно містить мікрокристалічну целюлозу у кількості від 0 до 60 % (мас.), більш переважно від 5 до 40 % (мас.), і найбільше переважно від 10 до 35 % (мас.).

Використовувана в способі за винаходом суха суміш переважно містить мікрокристалічну целюлозу у кількості від 0 до 60 % (мас.), більш переважно від 5 до 40 % (мас.), і найбільше переважно від 10 до 35 % (мас.).

Суша суміш, призначена для пресування у тверду одиницю дозування, переважно містить від 0,1 до 2 % (мас.), більш переважно від 0,2 до 1,5 % (мас.), і найбільше переважно від 0,5 до 1 % (мас.) мастильної речовини, яка вибрана зі стеарилфумарату натрію, стеарату магнію, стеаринової кислоти, лаурилсульфату натрію, тальку, поліетиленгліколю, стеарату кальцію і їх сумішей.

Сушу суміш переважно пресують у тверду одиницю дозування шляхом прямого пресування.

Одержані способом за винаходом тверді одиниці дозування можуть мати різну упаковку. Переважно, одиниці дозування упаковані у блистерну упаковку, що містить щонайменше 14 одиниць дозування.

Винахід додатково проілюстрований за допомогою наступних прикладів, що не обмежують обсяг винаходу.

ПРИКЛАДИ

Випробування на розчинність

Описаний нижче тест на розчинність може бути використаний для вивчення характеру розчинення диспергованих у порожнині рота одиниць дозування.

Пристрій для тесту на розчинність

- лопатевий і кошиковий тестер на розчинність Vankel VK 7010 або VK 7025, автоматичний пробовідбірник VK 8000, посудини для тесту на розчинність об'ємом 1000 мл і пористі мікронні фільтри (35-контактні).

Середовище розчинення

- 9000 мл демінералізованої води переносять у мірну колбу об'ємом 10000 мл.
- Додають 68,05 г KH_2PO_4 і 8,96 г NaOH і перемішують розчин до повного розчинення.
- Змішують розчин і за необхідністю доводять рівень pH до 6,8 за допомогою NaOH або фосфорної кислоти, і доводять до об'єму шляхом додавання демінералізованої води.

Методика визначення розчинності

- Вносять 900 мл середовища розчинення у кожну посудину лопатевого пристрою.
- Збирають пристрій, нагрівають середовище до температури $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ і видаляють термометр.

- Поміщують одну таблетку на дно кожної з шести посудин перед початком обертання лопатей.

- Негайно запускають обертання лопатей.

- Використовують швидкість перемішування 50 оборотів на хвилину.

- Відбирають проби по 5 мл з посудин через 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75 і 90 хвилин після розчинення для одержання повного профілю розчинення. Забирають зразок з положення посередині між поверхнею середовища розчинення і верхньою поверхнею лопаті мішалки і не менше 10 мм від стінки посудини. Не додають свіже середовище розчинення для заміщення видаленого об'єму розчинення.

Концентрації естетролу у зразках визначають за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з використанням стокових розчинів естетролу як еталона.

Приготування рухомої фази (МР) фосфатного буфера

- Вносять 1,15 г $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (10 мМ) в 1000 мл демінералізованої води, розчиняють його і доводять рівень pH до 3,0 за допомогою фосфорної кислоти.

Пристрій для ВЕРХ

- модуль для розділення Alliance 2695 Separations, що складається з системи доставки чотирикомпонентного розчинника, інжектора змінного об'єму, автоматичного пробовідбірника з регульованою температурою, колонкового термостата і детектора з фотодіодною матрицею 2996 (усе від фірми Waters)

- аналітична колонка: симетрія C18, $3,9 \times 150$ мм, $\text{dp}=5$ мкм (усе від фірми Waters)

- запобіжна колонка: захисна колонка C18, 4×3 мм (Phenomenex)

- витрата: 1,0 мл/хв

- виявлення: УФ, довжина хвилі 280 нм

- температура колонки: 30°C

- температура автоматичного пробовідбірника: 10°C

- об'єм впорскування: 100 мкл

- час роботи: 12 хв

Градiєнт елюювання

Час (хв)	Ацетонiтрил (%)	Фосфатний буфер (%)
0	20	80
9	75	25
10	20	80
12	20	80

Випробування на розчинність проводилися в трьох повторах.

Вимiрювання розміру частинок

5 Розподілення розміру частинок естетролу моногідрату виконували за допомогою лазерного аналізатора розміру частинок Malvern Mastersizer Microplus.

Одержання дисперсійного середовища:

- У колбу відважували 1 г естетролу моногідрату і 1 г сорбітантриолеату.

10 - Додавали 1 літр n-гексану і перемішували протягом щонайменше 1 години при кімнатній температурі.

- Фільтрували через фільтр 0,45 мкм.

Приготування зразка:

- Поміщали 100 мг зразка у хімічний стакан об'ємом 25 мл.

- Додавали декілька крапель дисперсійного середовища.

15 - Ретельно перемішували скляною паличкою для одержання належної суспензії порошку.

- Додавали 10 мл дисперсійного середовища.

- Виконували аналіз за допомогою пристрою для дисперсійного аналізу при швидкості 3000-3500 обертів на хвилину.

Аналіз:

20 Вимірювання розміру частинок проводили три рази з використанням однієї і тієї самої дисперсії. Остаточний результат одержували у вигляді усередненого значення результатів трьох визначень.

Приклад 1

Сублінгвальні таблетки одержують за допомогою описаної нижче методики.

25 Суміш для виготовлення таблеток, композиція якої вказана в таблиці 1, одержують шляхом сухого змішування інгредієнтів за допомогою міксера з низьким зусиллям зсуву.

Таблиця 1

Інгредієнти	% (мас.)
Подрібнений естетрол ¹	12,5
Маніт	47,5
Лактоза	30
ПВП (полівінілпіролідон)	4
Натрію кроскармелоза	4
Ароматизатор	0,5
Аспартам	1
Магнію стеарат	0,5

¹ D (v; 0,5) = приблизно 15 мкм

30 Суміш для таблетування пресують у круглі таблетки масою 80 мг і діаметром 6,5 мм. Вміст естетролу в цих таблетках становить 10 мг.

Приклад 2

Сублінгвальні таблетки одержують за допомогою описаної нижче методики.

35 Суміш для таблетування, композиція якої вказана в таблиці 2, одержують шляхом сухого змішування інгредієнтів за допомогою міксера з низьким зусиллям зсуву.

Таблиця 2

Інгредієнти	% (мас.)
Подрібнений естетрол ¹	12,5
Маніт	47,5
Ксиліт	10

Мікрокристалічна целюлоза	33
Натрію крохмальгліколят	5
Ароматизатор	0,5
Аспартам	1
Магнію стеарат	0,5

¹ D (v; 0,5) = приблизно 15 мкм

Суміш для таблетування пресують у круглі таблетки масою 80 мг і діаметром 6,5 мм. Вміст естетролу в цих таблетках становить 10 мг.

Приклад 3

5 П'ять різних наборів сублінгвальних таблеток (композиції А-Е) одержують відповідно до описаної нижче методики, яка проілюстрована на фіг. 1.

Був запланований наступний вміст естетролу в одній таблетці: 100 мкг для композиції А, 1 мг для композиції В і 10 мг для композицій С, D і Е.

10 Були заплановані наступні показники маси для таблеток: 30 мг для композиції А, 1000 мг для композиції В і 80 мг для композицій С, D і Е.

Естетрол змішують з частиною основного розріджувача і просівають через сито 800 мкм. Усі інші допоміжні речовини також просівають через сито 800 мкм.

15 Вказані матеріали зважують і переносять у ємність для змішування (крім стеарату магнію) і перемішують протягом 15 хвилин. Наприкінці додають стеарат магнію і перемішують ще протягом 3 хвилин.

Здійснюють пресування з використанням таблеткової машини з одним пуансоном, забезпеченої відповідними пуансонами (пуансон 5 мм для таблетки 30 мг (А), пуансон 6 мм для таблетки 80 мг (С, D і Е) і пуансон 15 мм для таблетки 1000 мг (В)).

20 Час розпаданості підраховували відповідно до відомого протоколу, описаного в Європейській фармакопеї Ph. Eur. 2.9.1 ("Розпаданість таблеток і капсул"), і згідно з Фармакопеєю США USP <701> ("Розпаданість") з використанням як рідини води згідно зі специфікацією.

Твердість вимірювали відповідно до відомого протоколу, описаного в Ph. Eur. 2.9.8 ("Опір таблеток роздавлюванню").

25 З остаточними композиціями і відповідними результатами для таблеток можна ознайомитися в таблицях 3 і 4 нижче.

30 Усі композиції були приготовлені і перероблені в таблетки без яких-небудь конкретних труднощів. Слід зазначити, що для всіх композицій був використаний розріджувач з гарними показниками плинності, щоб подолати пов'язані з плинністю проблеми, при цьому концентрація стеарату магнію складала щонайменше 1,5 %, щоб уникнути прилипання.

Таблиця 3

Докладний опис композицій в % (мас.)

Композиція №	А	В	С	D	Е
Подрібнений естетрол ¹	0,33	0,1	12,50	12,40	12,35
Маніт	83,14	83,47	71,00	48,47	38,62
Кукурудзяний крохмаль	10,01	10,00	10,00		
Кросповідон	5,01	5,01	4,99		
Лактоза				29,68	
Полівінілпіролідон (ПВП)				3,98	
Натрію кроскармелоза				3,98	
Ксиліт DC					9,91
Мікрокристалічна целюлоза					32,66
Натрію крохмальгліколят					4,97
Стеарат магнію	1,51	1,51	1,50	1,49	1,48

¹ D (v; 0,5)=15 мкм

Таблиця 4

Експериментально визначені властивості таблеток

Тест (середній результат від 6 зразків)	Час розпаданості	Твердість	Маса
Композиція №	(хв:сек)	(N)	(мг)
A	0:53	39,57	33,22
B	1:07	86,07	1060,37
C	0:39	57,49	81,16
D	0:39	42,71	78,48
E	0:38	37,29	76,49

Можна відзначити, що кінцева маса всіх одержаних таблеток була близька до їхньої цільової маси, і час розпаданості був дуже коротким, навіть для самих великих таблеток масою в 1 г, відповідно до передбачуваного під'язичного, букального або сублінгвального шляху введення для цих таблеток. Твердість усіх таблеток також була у дуже прийнятному діапазоні.

Приклад 4

Рандомізоване відкрите перехресне фармакокінетичне двоетапне дослідження проводять для порівняння біодоступності естетролу у дозі 10 мг при сублінгвальному введенні в одній таблетці 100 мг з біодоступністю при пероральному введенні естетролу, що входить до складу таблетки 83 мг, що містить 10 мг естетролу. Ці таблетки приймаються сублінгвально і перорально здоровими жінками-добровольцями натще.

Десять здорових жінок були відібрані, виходячи з наступних критеріїв: вік від 45 до 65 років (включно), не палять або палили в минулому (щонайменше за 6 місяців до введення), індекс маси тіла (ІМТ)= від 18,5 до 30 кг/м² (включно на момент скринінгу).

Композиція сублінгвальних таблеток масою 100 мг вказана в Таблиці 5 нижче.

Таблиця 5

	Кількість (% мас.)	Дія
Подрібнений естетрол ¹	10	Активний інгредієнт
Ludiflash® ²	84	Розріджувач/ зв'язувальна/супердезінтегруюча речовина
Kollidon CL-SF® ³	3	Супердезінтегруюча речовина
Стеарат магнію	3	Мастильна речовина

¹ D (v; 0,5)=15 мкм

² Суміш маніту (90 % мас.), Kollidon CL-SF®³ і Kollicoat® S30D

³ Кросповідон, високодисперсний, вищої якості

Час розпаданості згаданих таблеток був дуже коротким (у середньому 40 секунд).

На початку першого і другого етапів дослідження у період між 07:00 і 07:28 ранку 5 жінок одержували одну дозу сублінгвальної композиції естетролу шляхом введення однієї таблетки естетролу (маса таблетки 100 мг; 10 мг естетролу), і 5 жінок одержували одну пероральну дозу пероральної композиції естетролу шляхом введення однієї таблетки естетролу (маса таблетки 83 мг, 10 мг естетролу), запиваючи її водою у об'ємі 200 мл.

Випробувані повинні були утримуватися від прийому їжі протягом щонайменше 10 годин до приймання таблетки і щонайменше протягом 4 годин після приймання. Вживання води або напоїв не допускалося протягом 1 години до приймання таблетки. Випробувані одержували 200 мл води за 1 годину перед прийманням таблетки і через 2 години після приймання. Випробувані могли вільно пити воду і фруктовий чай через 4 години після приймання таблетки. Стандартизоване харчування надавалося за 10,5 годин перед прийманням таблетки і через 4, 6, 9 і 13 годин після приймання таблетки.

Послідовність подій, що відбувалися протягом першого і другого етапу, показана в таблиці 6:

Таблиця 6

	Подія
Перший етап	
День 1	Додержання режиму з 19:00
День 2	Введення, узяття зразків крові і сечі, додержання режиму
День 3	Процедура виходу, додержання режиму до 8 ранку
Дні 4-8	Повторні звертання
Дні 9-13	Період відмивання
Другий етап	
День 14	Додержання режиму з 19:00
День 15	Введення, узяття зразків крові і сечі, додержання режиму
День 16	Процедура виходу, додержання режиму до 8 ранку
Дні 17-21	Повторні звертання
Дні 22-26	Період відмивання
День 27	Введення прогестину
День 28	Телефонний дзвінок, перевірка тесту на прогестин

Графік відбору зразків крові і сечі, використовуваний в цьому дослідженні, наведений в таблиці 7.

Таблиця 7

Узяття зразків крові	Узяття крові (4 мл) проводять до введення таблетки (0), і потім через 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 години після введення. Загальна кількість зразків крові на кожному етапі становить 27.
Узяття зразків сечі	Збір сечі проводиться до введення таблетки і через 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 і 144 години після введення. Загальна кількість зразків сечі на кожному етапі становить 11.

5

Концентрацію естетролу в зібраних зразках крові визначають за допомогою високоефективної рідинної хроматографії у поєднанні з тандемною мас-спектрометрією (ВЕРХ-МС/МС). Концентрації глюкоуронізованого естетролу (D-кільце) у зразках сечі також визначають за допомогою ВЕРХ-МС/МС.

10

Результати цих аналізів показують, що біодоступність естетролу при сублінгвальному введенні порівнянна або навіть перевершує біодоступність пероральної форми естетролу. Крім того, одержані дані свідчать про те, що при сублінгвальному введенні естетролу біологічна доступність проявляється раніше, у порівнянні з пероральною формою естетролу. Естетрол для сублінгвального застосування впливає на функціональні показники печінки.

15

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Диспергована у порожнині рота тверда фармацевтична одиниця дозування, що має масу у діапазоні від 30 до 1000 мг, і вказана одиниця дозування складається з:

20

- естетрольних частинок у кількості від 0,1 до 25 % (мас.), що містять естетрольний компонент у кількості щонайменше 90 % (мас.), вибраний з естетролу, складних ефірів естетролу і їх комбінацій; і

- одного або декількох фармацевтично прийнятих інгредієнтів у кількості від 75 до 99,9 % (мас.);

25

при цьому тверда одиниця дозування містить щонайменше 100 мкг естетрольного компонента; і при цьому тверда одиниця дозування може бути одержана способом, що включає:

- одержання естетрольних частинок, що містять щонайменше 90 % (мас.) естетрольного компонента, який вибраний з естетролу, складних ефірів естетролу і їх комбінацій, і вказані естетрольні частинки мають об'ємний медіанний діаметр від 2 мкм до 50 мкм;

30

- одержання сухої суміші шляхом змішування естетрольних частинок з однією або декількома фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами; і

- пресування сухої суміші у тверду одиницю дозування.

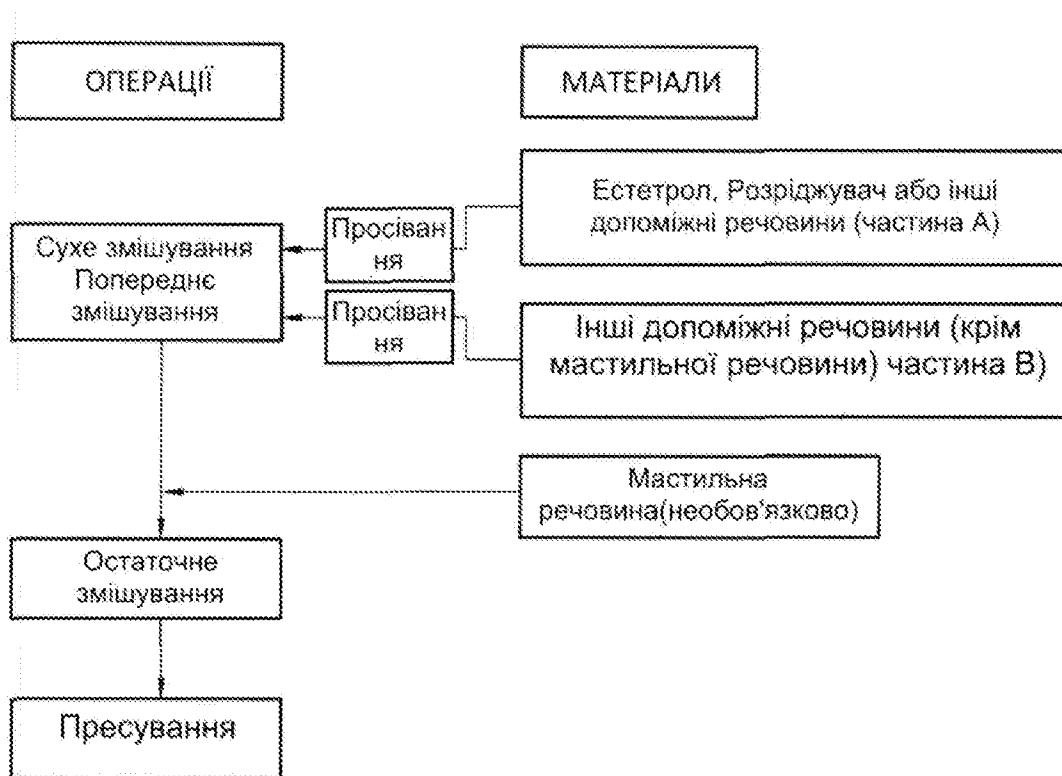
2. Одиниця дозування згідно з п. 1, при цьому маса одиниці дозування становить від 40 до 500 мг.
3. Одиниця дозування згідно з п. 1 або 2, при цьому одиниця дозування містить естетрольний компонент у кількості від 0,5 до 25 % (мас.).
- 5 4. Одиниця дозування згідно з будь-яким з попередніх пунктів, при цьому одиниця дозування містить естетрольний компонент у кількості від 0,3 до 100 мг.
5. Одиниця дозування згідно з будь-яким з попередніх пунктів, в якій естетрольним компонентом є естетрол.
- 10 6. Одиниця дозування згідно з будь-яким з попередніх пунктів, в якій естетрольні частинки мають об'ємний медіанний діаметр від 3 до 35 мкм.
7. Одиниця дозування згідно з будь-яким з попередніх пунктів, при цьому одиниця дозування містить від 50 до 99,5 % (мас.) наповнювача, вибраного з мальтози, фруктози, сахарози, лактози, глюкози, галактози, трегалози, ксиліту, сорбіту, еритриту, мальтиту, маніту, ізомальту, мікрокристалічної целюлози, солей кальцію і їх комбінацій.
- 15 8. Одиниця дозування за п. 7, при цьому одиниця дозування містить від 50 до 99,5 % (мас.) наповнювача, вибраного з лактози, ксиліту, сорбіту, еритриту, маніту, мікрокристалічної целюлози і їх комбінацій.
9. Одиниця дозування за п. 7 або 8, при цьому одиниця дозування містить щонайменше 20 % (мас.) цукрового спирту, вибраного з маніту, ксиліту і їх комбінацій.
- 20 10. Одиниця дозування згідно з будь-яким з попередніх пунктів, при цьому одиниця дозування містить від 0,1 до 20 % (мас.) дезінтегруючої речовини, вибраної з модифікованих крохмалів, зшитого полівінілпіролідону, зшитої кармелози і їх комбінацій.
11. Одиниця дозування згідно з будь-яким з попередніх пунктів, при цьому одиниця дозування містить мікрокристалічну целюлозу у кількості від 0 до 60 % (мас.).
- 25 12. Одиниця дозування згідно з будь-яким з попередніх пунктів, при цьому одиниця дозування містить від 0,1 до 2 % (мас.) мастильної речовини, вибраної зі стеарилфумарату натрію, стеарату магнію, стеаринової кислоти, лаурилсульфату натрію, тальку, поліетиленгліколю, стеарату кальцію і їх сумішей.
13. Тверда одиниця дозування згідно з будь-яким з попередніх пунктів, призначена для терапевтичного лікування або для гормональної замісної терапії у жінок, шляхом, який включає сублінгвальне, букальне або сублабіальне введення одиниці дозування.
- 30 14. Тверда одиниця дозування для застосування за п. 13, і вказане застосування включає щоденне однократне введення протягом періоду щонайменше 1 тиждень.
15. Спосіб контрацепції для жінок, при цьому вказаний спосіб включає сублінгвальне, букальне або сублабіальне введення одиниці дозування згідно з будь-яким з пп. 1-12.
- 35 16. Спосіб за п. 15, при цьому вказаний спосіб включає щоденне однократне введення протягом періоду щонайменше 1 тиждень.
17. Спосіб одержання твердої одиниці дозування згідно з будь-яким з пп. 1-12, і вказаний спосіб включає наступні етапи:
- 40 - одержання естетрольних частинок, що містять естетрольний компонент у кількості щонайменше 90 % (мас), вибраний з естетролу, складних ефірів естетролу і їх комбінацій і мають об'ємний медіанний діаметр від 2 мкм до 50 мкм;
- одержання сухої суміші шляхом змішування 1 частини по масі естетрольних частинок з 2-1000 частин по масі однієї або декількох фармацевтично прийнятних допоміжних речовин; і
- 45 - пресування сухої суміші у тверду одиницю дозування.
18. Спосіб за п. 17, і вказаний спосіб не включає додавання рідкого розчинника під час або після об'єднання естетрольних частинок з однією або декількома фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами.
19. Спосіб за п. 17 або 18, в якому об'ємний медіанний діаметр естетрольних частинок становить від 3 до 35 мкм.
- 50 20. Спосіб згідно з будь-яким з пп. 17-19, в якому суха суміш містить від 50 до 99,5 % (мас.) наповнювача, вибраного з мальтози, фруктози, сахарози, лактози, глюкози, галактози, трегалози, ксиліту, сорбіту, еритриту, мальтиту, маніту, ізомальту, мікрокристалічної целюлози, солей кальцію і їх комбінацій.
- 55 21. Спосіб за п. 20, в якому одиниця дозування містить від 50 до 99,5 % (мас.) наповнювача, вибраного з лактози, ксиліту, сорбіту, еритриту, маніту, мікрокристалічної целюлози і їх комбінацій.
22. Спосіб за п. 20 або 21, в якому суха суміш містить щонайменше 20 % (мас.) цукрового спирту, вибраного з маніту, ксиліту і їх комбінацій.

23. Спосіб згідно з будь-яким з попередніх пунктів 17-22, в якому суха суміш містить від 0,1 до 20 % (мас.) дезінтегруючої речовини, вибраної з модифікованих крохмалів, зшитого полівінілпіролідону, зшитой кармелози і їх комбінацій.

24. Спосіб згідно з будь-яким з попередніх пунктів 17-23, в якому одиниця дозування містить мікрокристалічну целюлозу у кількості від 0 до 60 % (мас.).

25. Спосіб згідно з будь-яким з попередніх пунктів 17-24, в якому суха суміш містить від 0,1 до 2 % (мас.) мастильної речовини, вибраної зі стеарилфумарату натрію, стеарату магнію, стеаринової кислоти, лаурилсульфату натрію, тальку, поліетиленгліколю, стеарату кальцію і їх сумішей.

26. Спосіб згідно з будь-яким з попередніх пунктів 17-25, в якому тверду одиницю дозування одержують шляхом прямого пресування.



ФІГ. 1