

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201890085** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.05.31

(22) Дата подачи заявки
2016.06.17

(51) Int. Cl. **A61K 9/00** (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)

(54) ДИСПЕРГИРУЕМАЯ В ПОЛОСТИ РТА ЕДИНИЦА ДОЗИРОВАНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ЭСТЕТРОЛЬНЫЙ КОМПОНЕНТ

(31) **15172767.4**

(32) **2015.06.18**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2016/064065**

(87) **WO 2016/203006 2016.12.22**

(71) Заявитель:
**МИТРА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ С.А.
(BE)**

(72) Изобретатель:
**Жаспар Северин Франсин Изабель
(BE), Платтеу Йоханнес Ян, Ван ден
Хевел Денни Йохан Марейн (NL)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к диспергируемой в полости рта твердой фармацевтической единице дозирования с массой от 30 до 1000 мг, и указанная единица дозирования состоит из эстетрольных частиц в количестве от 0,1 до 25 мас.%, содержащих по меньшей мере 80 мас.%, эстетрольного компонента, который выбран из эстетрола, сложных эфиров эстетрола и их комбинаций; и одного или нескольких фармацевтически приемлемых ингредиентов в количестве от 75 до 99,9 мас.%; при этом указанная твердая единица дозирования содержит по меньшей мере 100 мкг эстетрольного компонента, и такую твердую единицу дозирования можно получить способом, включающим влажное гранулирование эстетрольных частиц, средневзвешенный средний размер которых составляет от 2 до 50 мкм. Твердая единица дозирования проста в изготовлении и идеально подходит для сублингвального, буккального или подвального введения.

A1

201890085

201890085

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-546803ЕА/019

ДИСПЕРГИРУЕМАЯ В ПОЛОСТИ РТА ЕДИНИЦА ДОЗИРОВАНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ЭСТЕТРОЛЬНЫЙ КОМПОНЕНТ

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к диспергируемой в полости рта твердой фармацевтической единице дозирования с массой от 30 до 1000 мг, которая содержит эстетрольный компонент в количестве по меньшей мере 0,1 мг, и указанный компонент выбран из эстетрола, сложных эфиров эстетрола и их комбинаций. Такая твердая единица дозирования состоит из:

- эстетрольных частиц в количестве от 0,1 до 25% масс., содержащих по меньшей мере 80% масс. эстетрольного компонента; и
- одного или нескольких фармацевтически приемлемых ингредиентов в количестве от 75 до 99,9% масс..

Настоящее изобретение также относится к способу получения вышеупомянутой твердой единицы дозирования.

Кроме того, изобретение относится к применению твердой единицы дозирования для терапевтического лечения, гормональной заместительной терапии у женщин и для контрацепции у женщин, и указанное применение включает сублингвальное, буккальное или сублабиальное введение этой твердой единицы дозирования.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Эстетрол представляет собой человеческий стероид, который вырабатывается исключительно во время беременности в печени плода. Этот природный гормон был обнаружен в моче беременных женщин в 1965 г. в исследованиях Diczfalussy и его коллег. По своей структуре эстетрол является эстрогенным стероидом с четырьмя гидроксильными группами. Эстетрол синтезируется в печени плода из эстрадиола и эстриола посредством двух ферментов: 15 α -гидроксилазы и 16 α -гидроксилазы. После рождения печень новорожденного быстро теряет способность синтезировать эстетрол, поскольку эти два фермента больше не экспрессируются.

Эстетрол попадает в материнское циркуляторное русло через плаценту и обнаруживается в материнской моче уже на девятой

неделе беременности. Во втором триместре беременности большое содержание эстетрола выявляют в материнской плазме, при этом концентрация неконъюгированного эстетрола постоянно возрастает приблизительно до 1 нг/мл (> 3 нмоль/л) в конце беременности. Физиологическая функция эстетрола до сих пор неизвестна. Достаточно широко изучено возможное использование эстетрола в качестве маркеров благополучия плода. Тем не менее, оказалось, что такое использование не целесообразно по причине большой изменчивости содержания эстетрола в материнской плазме во время беременности как для каждого индивида, так и между индивидами.

С 2001 года проводилось тщательное изучение эстетрола. Было обнаружено, что при пероральном введении человеку эстетрол обладает высокой и дозозависимой биодоступностью и продолжительным конечным периодом полувыведения, составляющим приблизительно 28 часов. Результаты исследования *in vitro* показали, что эстетрол с высокой селективностью связывается с рецепторами эстрогена, с предпочтительным связыванием с ER α -формой рецептора, в отличие от эстрогенов этинилэстрадиола и 17 β -эстрадиола. Дополнительно, в отличие от этинилэстрадиола и особенно в отличие от 17 β -эстрадиола, эстетрол не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (SHBG) и не стимулируют выработку SHBG *in vitro*.

Свойства эстетрола также были исследованы *in vivo* в серии прогностических высоко достоверных фармакологических крысиных моделях. В этих моделях эстетрол проявляет эстрогенное действие на матку (и миометрий и эндометрий), влагалище, влияет на массу тела, костную массу, прочность костей, на овуляцию (ингибирование) и возникновение приливов. Все указанные эффекты эстетрола имеют зависимость от дозы с максимальным эффектом при сопоставимых уровнях дозы. К удивлению, было выявлено, что эстетрол предотвращает развитие опухоли в модели опухоли молочной железы, индуцированной диметилбензантраценом (ДМБА) в такой степени и на таком уровне дозы, которые аналогичны эффекту и дозе антиэстрогенного препарата тамоксифен и овариэктомии. Антиэстрогенный эффект эстетрола в присутствии 17 β -эстрадиола

также наблюдался в исследованиях *in vitro* с использованием раковых клеток молочной железы человека.

Буккальное, сублингвальное или сублабиальное введение эстетрола упоминается в ряде патентных заявок, в том числе в заявках WO 2002/094275, WO 2002/094276, WO 2002/094278 и WO 2003/018026. В этих публикациях не описаны содержащие эстетрол единицы дозирования для буккального, сублингвального или сублабиального введения.

В заявке WO 2010/033832 описана пероральная лекарственная форма, содержащая эстриольное соединение и фармацевтически приемлемый связующий материал, и при контакте с слюной в буккальной и/или сублингвальной полости из указанной пероральной лекарственной формы высвобождается по меньшей мере приблизительно 90% эстриольного соединения за период времени менее чем приблизительно 300 секунд.

В патенте США 2007/286829 описана пероральная твердая лекарственная форма с возможностью доставки этинилэстрадиола с улучшенной биодоступностью, при этом указанная твердая лекарственная форма содержит (I) приблизительно от 0,5 мкг приблизительно до 50 мкг этинилэстрадиола и (II) носитель, усиливающий пероральную растворимость, с помощью которого достигается по меньшей мере 15%-ная абсорбция этинилэстрадиола через слизистую оболочку полости рта при пероральном введении пациенту указанной твердой лекарственной формы вместе с 2 унциями воды или меньше.

В патенте США 6117446 описана единица дозирования для буккального введения комбинации стероидных активных веществ, содержащая прессованную таблетку биоразлагаемого полимерного носителя и терапевтически эффективное количество андрогенного вещества, выбранного из тестостерона и его фармакологически приемлемых сложных эфиров, прогестина и эстрогена. В примерах описаны единицы дозирования для буккального применения, которые получают путем тщательного смешивания следующих компонентов: эстроген, прогестин, андрогены, полиэтиленоксид, карбомер и стеарат магния. Затем полученную смесь гранулируют путем грануляции с псевдооживленным слоем и полученный таким образом

гранулят прессуют в таблетки.

В ряде патентных публикаций были описаны содержащие эстетрол единицы дозирования для перорального применения.

В заявке WO 2002/094276 описана фармацевтическая композиция для применения в способе гормональной заместительной терапии, и указанный способ включает ведение нуждающемуся в таком лечении человеку эффективного количества эстетрола, при этом указанная композиция практически не содержит прогестаген или антипрогестин. В заявке WO 2002/094276 описано получение таблеток эстетрола с массой 185 мг, содержащих 1,5 мг эстетрола, на основе следующей композиции:

	мг
Эстетрол	1,5
Поливинилпирролидон (Kollidon 25® ex BASF)	12,5
Лактоза	135,795
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 101 ®)	26,25
Глицерил пальмитостеарат (Precirol ®)	2,775
Безводный коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200 ®)	1,0
Кросповидон (Polyplasdone XL ®)	4,0
Краситель	0,18

В заявке WO 2002/094275 описано применение эстетрола в способе повышения либидо у женщины, при этом указанный способ включает введение указанной женщине эффективного количества эстетрола. В качестве подходящего способа введения указано пероральное введение. В данной патентной заявке описана та же самая таблетка эстетрола, как и в заявке WO 2002/094276.

В заявке WO 2002/094279 описано применение эстетрола в качестве способа контрацепции у самок млекопитающих, и указанный способ включает пероральное введение указанного эстрогенного компонента и прогестагенного компонента самкам с репродуктивным потенциалом в количестве, эффективном для ингибирования овуляции. В указанной международной патентной заявке описана следующая композиция для таблетки эстетрола массой 185 мг:

	мг
--	----

Эстетрол	1,5
Левоноргестрел	0,15
Поливинилпирролидон (Kollidon 25® от фирмы BASF)	13,5
Лактоза	135,645
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 101 ®)	26,25
Глицерил пальмитостеарат (Precirol ®)	2,775
Безводный коллоидный диоксид кремния (Aerosil 200 ®)	1,0
Кросповидон (Polyplasdone XL ®)	4,0
Краситель	0,18

В заявке WO 2003/041718 описано применение эстетрола в способе гормональной заместительной терапии у млекопитающих, и указанный способ включает пероральное введение эстетрольного и прогестагенного компонентов в организм млекопитающего в количестве, эффективном для профилактики или лечения симптомов гипоестрогенемии. В данной патентной заявке описана та же самая таблетка эстетрола, как и в заявке WO 2002/094279.

В заявке WO 2007/081206 описано применение эстетрола в способе лечения острого сосудистого расстройства у млекопитающего, и указанный способ включает пероральное введение указанному млекопитающему, при необходимости, эффективного количества эстетрола. В указанной патентной заявке описано получение твердых желатиновых капсул, содержащих 100 мг эстетрола и 25 мг силденафила цитрата в каждой капсуле.

В заявке WO 2008/156365 описано применение эстетрола в лечении синдрома аспирации мекония (MAS) у новорожденного, и указанное лечение включает введение эффективного количества эстрогена указанному новорожденному в течение 7 дней после родов. В этой международной патентной заявке описан суппозиторий для применения у новорожденных, содержащий по меньшей мере 1 мкг эстрогена, и указанный суппозиторий дополнительно отличается максимальным диаметром менее 10 мм и массой менее 0,5 г. Содержащееся в суппозитории вспомогательное вещество может иметь основу из липидного материала, который плавится при температуре тела или может иметь основу из гидрофильного компонента, который растворяется или разрушается при контакте с водой.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к диспергируемой в полости рта твердой фармацевтической единице дозирования, содержащей эстетрольный компонент. В водной среде эстетрол быстро высвобождается из единицы дозирования. Твердая единица дозирования проста в изготовлении и идеально подходит для сублингвального, буккального или сублабиального введения. Преимущество и сублингвального, и трансбуккального и сублабиального введения состоит в том, что эстетрольный компонент не должен проходить через пищеварительную систему и можно избежать влияния первого прохождения через печень. Кроме того, при таких способах введения обеспечивается быстрое начало действия.

Твердая единица дозирования согласно настоящему изобретению имеет массу в диапазоне от 30 до 1000 мг, содержит по меньшей мере 100 мкг эстетрольного компонента, выбранного из эстетрола, сложных эфиров эстетрола и их комбинаций, и состоит из:

- эстетрольных частиц в количестве от 0,1 до 25% масс., содержащих по меньшей мере 80% масс. эстетрольного компонента; и
- одного или нескольких фармацевтически приемлемых ингредиентов в количестве от 75 до 99,9% масс..

Эта твердая единица дозирования может быть получена способом, включающим:

- получение эстетрольных частиц, содержащих эстетрольный компонент в количестве по меньшей мере 80% масс. и имеющих объемный медианный диаметр от 2 мкм до 50 мкм;
- смешивание эстетрольных частиц с одним или несколькими гранулирующими вспомогательными веществами для получения гранулируемой смеси;
- смешивание гранулируемой смеси с гранулирующей жидкостью для получения эстетрол-содержащих гранул, при этом указанная гранулирующая жидкость содержит жидкий растворитель в количестве по меньшей мере 60% масс.;
- удаление жидкого растворителя из эстетрол-содержащих гранул для получения сухих эстетрол-содержащих гранул;
- необязательно, смешивание этих сухих гранул с одним или

несколькими вспомогательными веществами для таблетирования; и

- формование сухих гранул или смеси из сухих гранул и одного или нескольких вспомогательных веществ для таблетирования в твердую единицу дозирования.

Быстрое и полное растворение эстетрольного компонента в слюне имеет важное значение для эффективной доставки указанного компонента твердой единицы дозирования путем сублингвального, буккального или сублабиального введения. Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что эстетрольный компонент быстро высвобождается и диспергируется в слюне и всасывается через слизистую оболочку полости рта, если этот компонент присутствует в твердой единице дозирования в виде очень мелких частиц.

Настоящее изобретение также относится к способу получения вышеупомянутой твердой единицы дозирования, при этом указанный способ включает следующие этапы:

- получение эстетрольных частиц, содержащих эстетрольный компонент в количестве по меньшей мере 80% масс., выбранный из эстетрола, сложных эфиров эстетрола и их комбинаций, и указанные частицы имеют объемный медианный диаметр от 2 мкм до 50 мкм;

- смешивание эстетрольных частиц с одним или несколькими гранулирующими вспомогательными веществами для получения гранулируемой смеси;

- смешивание гранулируемой смеси с гранулирующей жидкостью для получения эстетрол-содержащих гранул, при этом указанная гранулирующая жидкость содержит жидкий растворитель в количестве по меньшей мере 60% масс.;

- удаление жидкого растворителя из эстетрол-содержащих гранул для получения сухих эстетрол-содержащих гранул;

- необязательно, смешивание этих сухих гранул с одним или несколькими вспомогательными веществами для таблетирования; и

- формование сухих гранул или смеси из сухих гранул и одного или нескольких вспомогательных веществ для таблетирования в твердую единицу дозирования.

Производство эстетрол-содержащих гранул таким способом можно осуществлять подходящим образом, например, в грануляторе с

высоким усилием сдвига, грануляторе с низким усилием сдвига или в грануляторе с псевдоожиженным слоем.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

На фигуре 1 показана схема способа производства, применяемого в примере 4.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте настоящее изобретение относится к диспергируемой в полости рта твердой фармацевтической единице дозирования, имеющей массу от 30 до 1000 мг, и указанная единица дозирования состоит из:

- эстетрольных частиц в количестве от 0,1 до 25% масс., содержащих эстетрольный компонент в количестве по меньшей мере 80% масс., выбранный из эстетрола, сложных эфиров эстетрола и их комбинаций; и

- одного или нескольких фармацевтически приемлемых ингредиентов в количестве от 75 до 99,9% масс.;

при этом твердая единица дозирования содержит по меньшей мере 100 мкг эстетрольного компонента;

и при этом твердая единица дозирования может быть получена способом, включающим:

- получение эстетрольных частиц, содержащих эстетрольный компонент в количестве по меньшей мере 80% масс., и имеющих объемный медианный диаметр от 2 мкм до 50 мкм;

- смешивание эстетрольных частиц с одним или несколькими гранулирующими вспомогательными веществами для получения гранулируемой смеси;

- смешивание гранулируемой смеси с гранулирующей жидкостью для получения эстетрол-содержащих гранул, при этом указанная гранулирующая жидкость содержит жидкий растворитель в количестве по меньшей мере 60% масс.;

- удаление жидкого растворителя из эстетрол-содержащих гранул для получения сухих эстетрол-содержащих гранул;

- необязательно, смешивание этих сухих гранул с одним или несколькими вспомогательными веществами для таблетирования; и

- формование сухих гранул или смеси из сухих гранул и одного или нескольких вспомогательных веществ для таблетирования

в твердую единицу дозирования.

Используемый в изобретении термин «эстетрол» относится к 1,3,5(10)-эстратриен-3,15 α ,16 α ,17-тетролу или 15 α -гидроксиэстриолу, а также к гидратам эстетрола, например, к эстетролу моногидрату.

Используемый в изобретении термин «диспергируемая в полости рта единица дозирования» относится к единицам дозирования, которая предназначена для быстрой дезинтеграции в ротовой полости при контакте со слюной и для распределения эстетрольного компонента в слюне, чтобы указанный компонент мог всасываться через слизистую оболочку ротовой полости.

Используемый в изобретении термин «фармацевтически приемлемые ингредиенты» включает в себя как фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, так и их фармацевтически активные ингредиенты, отличные от эстетрольного компонента, что дополнительно описано ниже.

Используемый в изобретении термин «сублингвальный» относится к фармакологическому пути введения, посредством которого эстетрольный компонент диффундирует в кровь через ткань под языком.

Используемый в изобретении термин «буккальный» относится к фармакологическому пути введения, посредством которого эстетрольный компонент диффундирует в кровь через ткань преддверия рта, внутренней области ротовой полости между покровами щеки (слизистая оболочка щеки) и зубами/деснами.

Используемый в изобретении термин «сублабиальный» относится к фармакологическому пути введения, посредством которого эстетрольный компонент размещается между губой и десной.

Используемый в изобретении термин «гранулирование», если не указано иное, относится к способу, с помощью которого получают первичные частицы порошка, которые путем адгезии образуют более крупные, состоящие из множества частиц элементы, называемые «гранулами».

Используемый в изобретении термин «вспомогательное вещество для таблетирования» относится к фармацевтически приемлемому

вспомогательному веществу, которое может быть использовано при производстве твердых единиц дозирования, таких как таблетки.

Если не указано иное, все процентные значения, указанные в изобретении, относятся к процентному содержанию по массовой доле.

Примеры твердых единиц дозирования, охватываемых настоящим изобретением, включают таблетки, драже, пастилки и пленки. Согласно предпочтительному варианту осуществления, единица дозирования представляет собой таблетку, и наиболее предпочтительно представляет собой прессованную таблетку.

Масса твердой единицы дозирования обычно составляет от 40 до 500 мг, более предпочтительно от 50 до 300 мг, и наиболее предпочтительно от 70 до 150 мг.

Твердая единица дозирования предпочтительно содержит эстетрольный компонент в количестве по меньшей мере 1% масс., более предпочтительно от 2 до 25% масс., и наиболее предпочтительно от 2,2 до 15% масс..

Количество эстетрольного компонента, содержащегося в твердой единице дозирования, предпочтительно находится в диапазоне от 0,3 до 100 мг, более предпочтительно от 0,5 до 40 мг, и наиболее предпочтительно от 1 до 20 мг.

Эстетрольный компонент согласно настоящему изобретению предпочтительно выбран из группы, состоящей из эстетрола, сложных эфиров эстетрола, при этом атом водорода по меньшей мере одной из гидроксильных групп замещен на ацильный углеводородный радикал карбоновой, сульфоновой кислоты или сульфаминовой кислоты, имеющий от 1 до 25 атомов углерода; и их комбинаций. Еще более предпочтительно, если эстетрольный компонент представляет собой эстетрол (в том числе гидраты эстетрола). Наиболее предпочтительно, если содержащийся в единице дозирования эстетрольный компонент представляет собой моногидрат эстетрола.

Размер частиц эстетрола в твердой единице дозирования должен быть подходящим для достижения достаточной абсорбции эстетрольного компонента после сублингвального, трансбуккального или сублабиального введения. Эстетрольные частицы в твердой

единице дозирования и (независимо) эстетрольные частицы, используемые при изготовлении твердой единицы дозирования, предпочтительно имеют объемный медианный диаметр в диапазоне от 3 мкм до 35 мкм, более предпочтительно в диапазоне от 4 мкм до 25 мкм, и наиболее предпочтительно в диапазоне от 5 мкм до 15 мкм.

Эстетрольные частицы в твердой единице дозирования и (независимо) эстетрольные частицы, используемых при изготовлении твердой единицы дозирования, предпочтительно содержат не более чем ограниченное количество частиц, при этом размер частиц превышает 60 мкм. Предпочтительно, чтобы не более 10 об.% эстетрольных частиц имели размер более 60 мкм (D_{90}), более предпочтительно, чтобы не более 5 об.% эстетрольных частиц имели размер частиц более 60 мкм (D_{95}). Еще более предпочтительно, чтобы не более 10 об.% эстетрольных частиц имели размер более 40 мкм (D_{90}), более предпочтительно, чтобы не более 5 об.% эстетрольных частиц имели размер частиц более 40 мкм (D_{95}).

Распределение по размеру эстетрольных частиц и частиц из других материалов, используемых в способе по изобретению, можно определять с помощью лазерной дифракции подходящим образом. Распределение эстетрольных частиц по размерам частиц в твердой единице дозирования можно определять подходящим образом с помощью спектроскопических технологий, например, комбинационного (Рамановского) рассеяния.

Преимущество твердой единицы дозирования по настоящему изобретению состоит в быстром высвобождении эстетрольного компонента при введении единицы дозирования в полость рта и контакте со слюной. Скорость высвобождения эстетрольного компонента из единицы дозирования можно определять подходящим образом с помощью теста на растворимость, описанного в разделе примеров, или теста на распадаемость в соответствии с Европейской фармакопеей Ph. Eur. 2.9.1 («Распадаемость таблеток и капсул») и Фармакопеей США USP <701> («Распадаемость»), которые также описаны в разделе примеров. При испытании на вышеупомянутую растворимость из твердой единицы дозирования по настоящему изобретению обычно через 5 минут высвобождается по

меньшей мере 50%, более предпочтительно по меньшей мере 70%, и наиболее предпочтительно по меньшей мере 80% эстетрольного компонента. Обычно при испытании на вышеупомянутую распадаемость твердая единица дозирования по настоящему изобретению разрушается в течение менее чем 5 минут, более предпочтительно в течение менее 2 минут, еще более предпочтительно, если дезинтеграция происходит менее чем за 1,5 минуты, еще более предпочтительно в течение менее 1 минуты, еще более предпочтительно в течение менее 45 секунд, и наиболее предпочтительно в течение менее 30 секунд.

Эстетрольные частицы, используемые в твердой единице дозирования и в способе по изобретению, предпочтительно содержат эстетрольный компонент в количестве по меньшей мере 90% масс., более предпочтительно, по меньшей мере 95% масс. эстетрольного компонента, и наиболее предпочтительно, по меньшей мере 99% масс. эстетрольного компонента. Кроме эстетрольного компонента, эстетрольные частицы могут подходящим образом содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, которые способствуют дисперсии единицы дозирования, и растворению и абсорбции эстетрольного компонента. Примеры таких вспомогательных веществ включают поверхностно-активные вещества, сорастворители, усилитель абсорбции, супердезинтегрирующие вещества и буферные вещества.

Эстетрольные частицы в единице дозирования обычно составляют от 0,5 до 20% масс.. Более предпочтительно, количество эстетрольных частиц в единице дозирования составляет от 1 до 18% масс., наиболее предпочтительно от 5 до 15% масс..

Твердая единица дозирования по настоящему изобретению предпочтительно содержит от 50 до 99,8% масс. водорастворимых углеводов, выбранных из мальтозы, фруктозы, сахарозы, лактозы, глюкозы, галактозы, трегалозы, ксилита, сорбита, эритрита, мальтита, маннита, изомальта и их комбинаций. Более предпочтительные водорастворимые углеводы выбраны из лактозы, маннита, эритрита и их комбинации. Еще более предпочтительный водорастворимый углевод выбран из маннита, эритрита и их комбинации. Наиболее предпочтительным водорастворимым углеводом

является маннит.

Водорастворимый углевод в единице дозирования предпочтительно присутствует в кристаллической форме. Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, в единице дозирования содержится от 0,1 до 15% масс., более предпочтительно от 0,2 до 10% масс. и наиболее предпочтительно от 1 до 5% масс. дезинтегрирующего вещества, выбранного из модифицированных крахмалов (например, натриевой соли карбоксиметилкрахмала), сшитого поливинилпирролидона, сшитой кармеллозы и их комбинации.

Эстетрольные частицы присутствуют в твердой единице дозирования по настоящему изобретению в качестве компонента гранул, в которых дополнительно содержится одно или несколько гранулирующих вспомогательных веществ. В пероральной единице дозирования сухие эстетрол-содержащие гранулы обычно составляют от 20 до 99,9% масс.. Более предпочтительно, доля этих гранул от массы пероральной единицы дозирования составляет от 50 до 99,8% масс., наиболее предпочтительно от 60 до 99,7%.

Обычно сухие эстетрол-содержащие гранулы, в которых содержатся эстетрольные частицы, имеют объемный медианный диаметр от 100 до 4000 мкм, более предпочтительно от 150 до 1000 мкм, и наиболее предпочтительно от 200 до 600 мкм.

Сухие эстетрол-содержащие гранулы обычно содержат одно или несколько гранулирующих вспомогательных веществ в количестве от 70 до 95% масс. и эстетрольный компонент в количестве от 5 до 30% масс.. Более предпочтительно, если упомянутые гранулы содержат от 75 до 90% масс. одного или нескольких гранулирующих вспомогательных веществ и от 10 до 25% масс. эстетрольного компонента.

Другие гранулирующие вспомогательные вещества, которые можно подходящим образом вводить в состав эстетрол-содержащих гранул, включают водорастворимые углеводы, разбавители/наполнители (например, соли кальция, микрокристаллическую целлюлозу), связующие вещества, дезинтегрирующие вещества, мукоадгезивные вещества, ароматизаторы, красители, вещества, способствующие скольжению,

смазывающие вещества и их комбинации.

Сухие эстетрол-содержащие гранулы предпочтительно содержат водорастворимые углеводы в количестве по меньшей мере 20% масс., более предпочтительно по меньшей мере 35% масс., и наиболее предпочтительно по меньшей мере 45% масс., как указано выше.

Сухие эстетрол-содержащие гранулы предпочтительно содержат по меньшей мере 30%, более предпочтительно по меньшей мере 40% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 50% водорастворимых углеводов по отношению к массе одного или нескольких гранулирующих вспомогательных веществ.

Сухие эстетрол-содержащие гранулы обычно содержат связующее вещество в количестве от 0 до 20% масс., как указано выше. Более предпочтительно, упомянутые гранулы содержат от 0,1 до 15% масс., и более предпочтительно от 0,2 до 10% масс. связующего вещества.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, сухие эстетрол-содержащие гранулы содержат дезинтегрирующее вещество в количестве от 0,1 до 20% масс., более предпочтительно от 0,2 до 10% масс., как указано выше.

Кроме сухих эстетрол-содержащих гранул, твердая единица дозирования по настоящему изобретению может подходящим образом содержать от 0,1 до 80% масс., более предпочтительно от 0,2 до 50% масс., и наиболее предпочтительно от 0,3 до 40% масс. вспомогательных веществ для таблетирования, выбранных из лактозы, маннита, ксилита, микрокристаллической целлюлозы, крахмала, натрий-кроскармеллозы, поливинилпирролидона и их комбинаций. Согласно одному из особенно предпочтительных вариантов осуществления вспомогательные вещества для таблетирования содержат по меньшей мере 50% масс. маннита. Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, вспомогательные вещества для таблетирования содержат по меньшей мере 50% масс. лактозы.

Твердая единица дозирования может содержать, помимо эстетрольного компонента, один или несколько других фармацевтически активных ингредиентов. Примеры таких других фармацевтически активных ингредиентов включают стероидные

гормоны. Твердая единица дозирования по настоящему изобретению предпочтительно содержит от 0,05 до 10 мг, более предпочтительно от 0,1 до 5 мг одного или нескольких прогестагенов, предпочтительно, содержит один или несколько прогестагенов, выбранных из следующих соединений: прогестерон, левоноргестрел, норгестимат, норэтистерон, норэтистерон ацетат (NETA), дидрогестерон, дроспиренон, 3-бета-гидроксидезогестрел, 3-кетодезогестрел (= этногестрел), 17-деацетил норгестимат, 19-норпрогестерон, ацетоксипрегненолон, аллилэстренол, анагестон, хлормадион, ципротерон, демегестон, дезогестрел, диеногест, дигидрогестерон, диметистерон, этистерон, этинодиол диацетат, фторгестон ацетат, гастринон, гестоден, гестринон, гидроксиметилпрогестерон, гидроксипрогестерон, линестренол (= линоэстренол), медрогестон, медроксипрогестерон, мегестрол, меленгестрол, несторон, номегестрол, номегестрол-ацетат (NOMAC), норэтиндрон (= норэтистерон), норэтинодрел, норгестрел (включает D-норгестрел и DL-норгестрел), норгестриенон, норметистерон, прогестерон, квингестанол, (17альфа)-17-гидрокси-11-метил-19-норpregна-4,15-диен-20-ин-3-он, тиболон, тримегестон, альгестон ацетофенид, несторон, промегестон, сложные эфиры 17-гидроксипрогестерона, 19-нор-17-гидроксипрогестерон, 17альфа-этинил-тестостерон, 17альфа-этинилэстрадиол-19-нор-тестостерон, d-17бета-ацетокси-13бета-этил-17альфа-этинилэстрадиол-гон-4-ен-3-он оксим и пролекарства указанных соединений. Предпочтительно, если один или несколько прогестагенов, используемых согласно настоящему изобретению, выбраны из группы, состоящей из прогестерона, дезогестрела, этногестрела, гестодена, диеногеста, левоноргестрела, норгестимата, норэтистерона, норэтистерон-ацетата (NETA), номегестрола, номегестрола-ацетата (NOMAC), дроспиренона, тримегестона, несторона и дидрогестерона.

Твердая единица дозирования согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит от 0,05 до 100 мг, более предпочтительно от 0,1 до 50 мг одного или нескольких андрогенов, предпочтительно один или несколько андрогенов, выбранных из следующих соединений: тестостерон, дегидроэпиандростерон (ДГЭА), ДГЭА-сульфат (ДГЭА-С), сложные

эфиры тестостерона (например, тестостерона ундеканоат, тестостерона пропионат, тестостерона фенилпропионат, тестостерона изогексаноат, тестостерона энантат, тестостерона буканат, тестостерона деканоат, тестостерона буциклат), метилтестостерон, местеролон, станозолол, андростендион, дигидротестостерон, андростендиол, метонолол, флюоксиместерон, оксиместерон, метандростенолол, MENT (7альфа-метил-19-нортестостерон) и пролекарства указанных соединений. Наиболее предпочтительно, если один или несколько андрогенов выбраны из группы, состоящей из тестостерона, ДГЭА и MENT.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению вышеуказанной твердой единицы дозирования для терапевтического лечения, для гормональной заместительной терапии у женщин или контрацепции у женщин, и указанное применение включает сублингвальное, буккальное или сублабиальное введение этой единицы дозирования. Примеры терапевтического лечения, для которого подходящим образом можно применять твердую единицу дозирования по настоящему изобретению, включают лечение остеопороза и терапию прикрытия эстрогенами при эндометриозе, раке молочной железы или раке предстательной железы. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления твердая единица дозирования применяется для гормональной заместительной терапии у женщин или для женской контрацепции. Наиболее предпочтительно, твердая единица дозирования применяется для гормональной заместительной терапии у женщин, в частности, для лечения вульвовагинальной атрофии и/или вазомоторных симптомов.

Использование твердой единицы дозирования для терапевтического лечения, для гормональной заместительной терапии у женщин или контрацепции у женщин обычно включает сублингвальное, буккальное или сублабиальное введение единицы дозирования с целью достижения дозы эстетрольного компонента по меньшей мере 0,1 мг, более предпочтительно от 0,5 до 100 мг и наиболее предпочтительно от 1 до 40 мг.

Для лечения вульвовагинальной атрофии единицу дозирования предпочтительно вводят в количестве, достаточном для достижения дозы эстетрольного компонента по меньшей мере 0,1 мг. Более

предпочтительно, вводимая единица дозирования содержит эстетрольный компонент в количестве по меньшей мере 0,5 мг, наиболее предпочтительно по меньшей мере 1 мг. При лечении вульвовагинальной атрофии единицу дозирования предпочтительно вводят в таком количестве, чтобы получить дозу эстетрольного компонента не более 50 мг, более предпочтительно не более чем 20 мг, и наиболее предпочтительно не более чем 10 мг.

Для лечения вазомоторных симптомов единицу дозирования предпочтительно вводят в количестве, достаточном для достижения дозы эстетрольного компонента по меньшей мере 0,2 мг. Более предпочтительно, при введении единицы дозирования получают количество эстетрольного компонента по меньшей мере 1 мг, наиболее предпочтительно по меньшей мере 2 мг. При лечении вазомоторных симптомов единицу дозирования предпочтительно вводят в таком количестве, чтобы получить дозу эстетрольного компонента не более 100 мг, более предпочтительно не более чем 40 мг и наиболее предпочтительно не более чем 20 мг.

Обычно упомянутые виды применения твердой единицы дозирования включают введение единицы дозирования один раз в день в течение периода по меньшей мере 1 неделю, более предпочтительно по меньшей мере в течение 2 недель. В течение этих периодов твердую единицу дозирования предпочтительно вводят таким образом, чтобы суточная доза эстетрольного компонента составляла по меньшей мере 0,05 мг, более предпочтительно от 0,1 до 40 мг и наиболее предпочтительно от 0,2 до 20 мг.

Для лечения вульвовагинальной атрофии единицу дозирования предпочтительно вводят для достижения суточной дозы эстетрольного компонента по меньшей мере 0,1 мг. Более предпочтительно, если единицу дозирования вводят для достижения суточной дозы эстетрольного компонента от 0,5 до 20 мг, и наиболее предпочтительная суточная доза эстетрольного компонента составляет от 1 до 10 мг.

Для лечения вазомоторных симптомов единицу дозирования предпочтительно вводят для достижения суточной дозы эстетрольного компонента по меньшей мере 0,2 мг. Более предпочтительно, если единицу дозирования вводят для достижения

суточной дозы эстетрольного компонента от 1 до 40 мг, и наиболее предпочтительная суточная доза эстетрольного компонента составляет от 2 до 20 мг.

Еще в одном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения твердой единицы дозирования, описанной в изобретении выше, при этом указанный способ включает следующие этапы:

- получение эстетрольных частиц, содержащих эстетрольный компонент в количестве по меньшей мере 80% масс., выбранный из эстетрола, сложных эфиров эстетрола и их комбинаций, и объемный медианный диаметр указанных частиц составляет от 2 мкм до 50 мкм;

- смешивание эстетрольных частиц с одним или несколькими гранулирующими вспомогательными веществами для получения гранулируемой смеси;

- смешивание гранулируемой смеси для с гранулирующей жидкостью для получения эстетрол-содержащих гранул, при этом указанная гранулирующая жидкость содержит жидкий растворитель в количестве по меньшей мере 60% масс.;

- удаление жидкого растворителя из эстетрол-содержащих гранул для получения сухих эстетрол-содержащих гранул;

- необязательно, смешивание этих сухих гранул с одним или несколькими вспомогательными веществами для таблетирования; и

- формование сухих гранул или смеси из сухих гранул и одного или нескольких вспомогательных веществ для таблетирования в твердую единицу дозирования.

В способе по изобретению гранулируемую смесь предпочтительно получают путем объединения эстетрольных частиц с одним или несколькими гранулирующими вспомогательными веществами в массовом соотношении, которое находится в диапазоне от 1:2 до 1:1000, более предпочтительно в диапазоне от 1:3 до 1:100, и наиболее предпочтительно в диапазоне от 1:4 до 1:10.

Одно или несколько гранулирующих вспомогательных веществ, используемых для приготовления гранулируемой смеси, предпочтительно включает водорастворимый углевод, как указано выше. Предпочтительно количество указанного водорастворимого

углевода составляет по меньшей мере 50% масс., более предпочтительно по меньшей мере 60% масс., и наиболее предпочтительно по меньшей мере 80% от массы одного или нескольких гранулирующих вспомогательных веществ.

Одно или несколько гранулирующих вспомогательных веществ в гранулируемой смеси предпочтительно включает связующее вещество в количестве от 0,1 до 20% масс., более предпочтительно от 0,15 до 10% масс., и наиболее предпочтительно от 0,2 до 5,0% масс., как указано выше; все процентные значения рассчитываются по массе гранулируемой смеси.

Одно или несколько гранулирующих вспомогательных веществ в гранулируемой смеси может подходящим образом включать дезинтегрирующее вещество, как указано выше. Предпочтительно, количество этого дезинтегрирующего вещества составляет от 0,1 до 20% масс., более предпочтительно от 0,2 до 10% от массы гранулируемой смеси.

Эстетрол-содержащие гранулы предпочтительно получают путем смешивания гранулируемой смеси с гранулирующей жидкостью в массовом соотношении, которое находится в диапазоне от 0,5:1 до 20:1. Еще более предпочтительно, если гранулируемая смесь и гранулирующая жидкость смешаны в массовом соотношении, которое находится в диапазоне от 0,8:1 до 12:1, еще более предпочтительный диапазон составляет от 1:1 до 10:1, и наиболее предпочтительный диапазон составляет от 1,5:1 до 5:1. Вышеуказанное массовое соотношение рассчитывается, исходя из общего количества гранулируемой смеси и гранулирующей жидкости, используемого при изготовлении сухих эстетрол-содержащих гранул.

Эстетрол-содержащие гранулы предпочтительно получают путем смешивания гранулируемой смеси с гранулирующей жидкостью в грануляторе с высоким усилием сдвига, грануляторе с низким усилием сдвига или в грануляторе с псевдоожиженным слоем. Наиболее предпочтительным является изготовление гранул в грануляторе с низким усилием сдвига. Гранулирующая жидкость, используемая в настоящем способе, предпочтительно содержит полярный растворитель в количестве по меньшей мере 60% масс., более предпочтительно по меньшей мере 80% масс., и наиболее

предпочтительно по меньшей мере 90% масс., и указанный растворитель выбран из воды, метанола, этанола, изопропанола, ацетона и их комбинаций.

Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления, гранулирующая жидкость содержит полярные растворители в количестве по меньшей мере 60% масс., более предпочтительно по меньшей мере 80% масс., и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90% масс., и указанные растворители выбраны из воды, этанола и их комбинаций. Используемый в гранулирующей жидкости полярный растворитель предпочтительно содержит по меньшей мере 80% масс. воды, более предпочтительно по меньшей мере 90% масс. воды.

Используемая в способе по изобретению гранулирующая жидкость может подходящим образом содержать другие вспомогательные вещества, отличные от жидкого растворителя. Примеры таких дополнительных вспомогательных веществ включают связующие вещества, дезинтегрирующие вещества, мукоадгезивные вещества, красители, вкусовые добавки и их комбинации.

Гранулирующая жидкость предпочтительно содержит связующее вещество в количестве от 0,5 до 40% масс., более предпочтительно от 1 до 25% масс., и наиболее предпочтительно от 2 до 20% масс., при этом связующее вещество выбрано из следующего: производные целлюлозы, крахмал и производные крахмала (например, предварительно желатинизированный крахмал), поливиниловый спирт (ПВС), поливинилпирролидон (ПВП), агар, желатин, гуаровая камедь, гуммиарабик, альгинат, полиэтиленгликоль (ПЭГ), глюкоза, сахароза, сорбит и их комбинации. Используемое в способе по изобретению связующее вещество предпочтительно выбрано из производных целлюлозы, предварительно желатинизированного крахмала, поливинилпирролидона и их комбинаций.

Примеры производных целлюлозы, которые могут быть использованы в единице дозирования в качестве связующего вещества, включают гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и их комбинации.

В способе настоящего изобретения жидкий растворитель предпочтительно удаляют после завершения смешивания гранулируемой смеси с гранулирующей жидкостью. В предпочтительном варианте применяют пониженное давление (например, менее 200 мбар), чтобы облегчить удаление жидкого растворителя в ходе изготовления эстетрол-содержащих гранул. Обычно жидкий растворитель удаляют при повышенной температуре (например, $> 50^{\circ}\text{C}$).

Сухие эстетрол-содержащие гранулы, полученные способом по изобретению, обычно имеют объемный медианный диаметр в диапазоне от 100 до 4000 мкм. Более предпочтительно, объемный медианный диаметр этих гранул находится в диапазоне от 200 до 1000 мкм, наиболее предпочтительно в диапазоне от 200 до 600 мкм.

Примеры одного или нескольких вспомогательных веществ для таблетирования, которые необязательно объединяют с сухими эстетрол-содержащими гранулами перед формовкой твердой единицы дозирования, включают лактозу, маннит, ксилит, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал, натрий-кроскармеллозу, поливинилпирролидон и их комбинацию.

Согласно способу по изобретению, сухие эстетрол-содержащие гранулы предпочтительно смешивают с одним или несколькими вспомогательными веществами для таблетирования в массовом соотношении, которое находится в диапазоне от 1:4 до 9:1, более предпочтительно в диапазоне от 1:2,5 до 3:1 и наиболее предпочтительный диапазон составляет от 1:1,5 до 1,5:1.

Согласно способу по изобретению, твердую единицу дозирования можно подходящим образом формовать путем прямого прессования или компрессионного формования. Наиболее предпочтительным способом является получение твердой единицы дозирования путем прямого прессования.

Упаковка твердых единиц дозирования, полученных способом по изобретению, может быть разной. Предпочтительным способом является блистерная упаковка единиц дозирования, содержащая по меньшей мере 14 единиц дозирования.

Изобретение дополнительно проиллюстрировано с помощью

следующих примеров, не ограничивающих объем изобретения.

ПРИМЕРЫ

Испытание на растворимость

Описанный ниже тест на растворимость может быть использован для изучения характера растворения диспергируемых в полости рта единиц дозирования.

Устройство для теста на растворимость

- лопастной и корзиночный тестер на растворимость Vankel VK 7010 или VK 7025, автоматический пробоотборник VK 8000, сосуды для теста на растворимость объемом 1000 мл и пористые микронные фильтры (35-контактные).

Среда растворения

- 9000 мл деминерализованной воды переносят в мерную колбу объемом 10000 мл.

- Добавляют 68,05 г KH_2PO_4 и 8,96 г NaOH и перемешивают раствор до полного растворения.

- Смешивают раствор и при необходимости доводят уровень pH до 6,8 с помощью NaOH или фосфорной кислоты, и доводят до объема путем добавления деминерализованной воды.

Методика определения растворимости

- Вносят 900 мл среды растворения в каждый сосуд лопастного устройства.

- Собирают устройство, нагревают среду до температуры $37 \pm 0,5$ °C и удаляют термометр.

- Помещают одну таблетку на дно каждого из шести сосудов перед началом вращения лопастей.

- Немедленно запускают вращение лопастей.

- Используют скорость перемешивания 50 оборотов в минуту.

- Отбирают пробы по 5 мл из сосудов через 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75 и 90 минут после растворения для получения полного профиля растворения. Забирают образец из положения посередине между поверхностью среды растворения и верхней поверхностью лопасти мешалки и не менее 10 мм от стенки сосуда. Не добавляют свежую среду растворения для замещения удаленного объема растворения.

Концентрации эстетрола в образцах определяют с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием стоковых растворов эстетрола в качестве эталона.

Приготовление подвижной фазы (MP) фосфатного буфера

- Вносят 1,15 г $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (10 мМ) в 1000 мл деминерализованной воды, растворяют его и доводят уровень pH до 3,0 с помощью фосфорной кислоты.

Устройство для ВЭЖХ

- модуль для разделения Alliance 2695 Separations, состоящий из системы доставки четырехкомпонентного растворителя, инжектора переменного объема, автоматического пробоотборника с регулируемой температурой, колоночного термостата и детектора с фотодиодной матрицей 2996 (все от фирмы Waters)

- аналитическая колонка: симметрия C18, 3,9×150 мм, dp=5 мкм (все от фирмы Waters)

- предохранительная колонка: защитная колонка C18, 4×3 мм (Phenomenex)

- расход: 1,0 мл/мин

- обнаружение: УФ, длина волны 280 нм

- температура колонки: 30 °C

- температура автоматического пробоотборника: 10 °C

- объем впрыска: 100 мкл

- время работы: 12 мин

Градиент элюирования

Время (мин)	Ацетонитрил (%)	Фосфатный буфер (%)
0	20	80
9	75	25
10	20	80
12	20	80

Испытания на растворимость проводились в трех повторях.

Измерение размера частиц

Распределение размера частиц эстетрола моногидрата выполняли с помощью лазерного анализатора размера частиц Malvern Mastersizer MicroPlus.

Получение дисперсионной среды:

- В колбу отвешивали 1 г эстетрола моногидрата и 1 г сорбитантриолеата.

- Добавляли 1 литр n-гексана и перемешивали в течение по меньшей мере 1 часа при комнатной температуре.

- Фильтровали через фильтр 0,45 мкм.

Приготовление образца:

- Помещали 100 мг образца в химический стакан объемом 25 мл.

- Добавляли несколько капель дисперсионной среды.

- Тщательно перемешивали стеклянной палочкой для получения надлежащей суспензии порошка.

- Добавляли 10 мл дисперсионной среды.

- Выполняли анализ с помощью устройства для дисперсионного анализа при скорости 3000–3500 оборотов в минуту.

Анализ:

Измерения размера частиц проводили три раза с использованием одной и той же дисперсии. Окончательный результат получали в виде усредненного значения результатов трех определений.

Пример 1

Сублингвальные таблетки получают с помощью описанной ниже методики.

Гранулируемую смесь, композиция которой указана в таблице 1, получают путем сухого смешивания ингредиентов.

Таблица 1

Ингредиенты	% масс.
Измельченный эстетрол ¹	25
Маннит	40
Лактоза	35

¹ D (v; 0,5) = приблизительно 15 мкм

Гранулирующую жидкость, композиция которой указана в таблице 2, получают путем диспергирования прежелатинизированного крахмала в воде.

Таблица 2

Ингредиенты	% масс.
-------------	---------

Прежелатинизированный крахмал	2
Очищенная вода	98

Гранулируемую смесь гранулируют в грануляторе с высоким усилием сдвига при постепенном добавлении водной гранулирующей жидкости. Общее количество добавленной гранулирующей жидкости составляет 25% от массы гранулируемой смеси.

Полученный таким образом гранулят подвергают сушке в вакуумной сушильной печи при 40 °С и затем просеивают через сито 500 мкм.

Смесь для таблетирования, композиция которой указана в таблице 3, получают путем перемешивания сухого гранулята с вспомогательными веществами в течение 15 минут (за исключением стеарата магния). После добавления стеарата магния перемешивание продолжают в течение дополнительных 5 минут.

Таблица 3

Ингредиенты	% масс.
Гранулированный эстетрол	50
Лактоза	10
Ludiflash ® ²	38,5
Стеарат магния	1,5

² Смесь маннита (90% масс., кросповидона (5% масс. и поливинилацетата (5% масс..

Смесь для таблетирования прессуют в круглые таблетки массой 80 мг и диаметром 6,5 мм. Содержание эстетрола в этих таблетках составляет 10 мг.

Пример 2

Сублингвальные таблетки получают с помощью описанной ниже методики.

Гранулируемую смесь, композиция которой указана в таблице 4, получают путем сухого смешивания ингредиентов.

Таблица 4

Ингредиенты	% масс.
Измельченный эстетрол ¹	25
Лактоза	75

¹ D (v; 0,5)=приблизительно 15 мкм

Гранулирующую жидкость, композиция которой указана в таблице 5, получают путем диспергирования поливинилпирролидона (ПВП) в воде.

Таблица 5

Ингредиенты	% масс.
ПВП (поливинилпирролидон)	3
Очищенная вода	97

Гранулируемую смесь гранулируют в грануляторе с низким усилием сдвига при постепенном добавлении гранулирующей жидкости. Общее количество добавленной гранулирующей жидкости составляет 25% от массы гранулируемой смеси.

Полученный таким образом гранулят высушивают в грануляторе с низким усилием сдвига при 40 °С и затем просеивают через сито 500 мкм.

Смесь для таблетирования, композиция которой указана в таблице 6, получают путем перемешивания сухого гранулята с вспомогательными веществами в течение 15 минут (за исключением стеарата магния). После добавления стеарата магния перемешивание продолжают в течение дополнительных 5 минут.

Таблица 6

Ингредиенты	% масс.
Гранулированный эстетрол	50
Маннит	43,5
Кросповидон	5
Стеарат магния	1,5

Смесь для таблетирования прессуют в круглые таблетки массой 80 мг и диаметром 6,5 мм. Содержание эстетрола в этих таблетках составляет приблизительно 10 мг.

Пример 3

Сублингвальные таблетки получают с помощью описанной ниже методики.

Гранулируемую смесь, композиция которой указана в таблице 7, получают путем сухого смешивания ингредиентов.

Таблица 7

Ингредиенты	% масс.
-------------	---------

Измельченный эстетрол ¹	25
Лактоза	75

¹ D (v; 0,5)=приблизительно 15 мкм

Гранулирующую жидкость, композиция которой указана в таблице 8, получают путем диспергирования гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ) в воде.

Таблица 8

Ингредиенты	% масс.
Гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ)	2
Очищенная вода	97

Гранулируемую смесь гранулируют в грануляторе с псевдоожиженным слоем с постепенным добавлением гранулирующей жидкости. Общее количество добавленной гранулирующей жидкости составляет 35% от массы гранулируемой смеси.

Полученный таким образом гранулят высушивают в грануляторе с псевдоожиженным слоем при 50 °С, после чего просеивают через сито 500 мкм.

Смесь для таблетирования, композиция которой указана в таблице 9, получают путем перемешивания сухого гранулята с вспомогательными веществами, согласно таблице 9, в течение 15 минут (за исключением стеарата магния). После добавления стеарата магния перемешивание продолжают в течение дополнительных 5 минут.

Таблица 9

Ингредиенты	% масс.
Гранулированный эстетрол	50
Маннит	43,5
Натрия крахмалгликолят	5
Стеарат магния	1,5

Смесь для таблетирования прессуют в круглые таблетки массой 80 мг и диаметром 6,5 мм. Содержание эстетрола в этих таблетках составляет приблизительно 10 мг.

Пример 4

Семь разных наборов сублингвальных таблеток (композиции А – G) получают в соответствии с описанной ниже методикой,

показанной на фиг.1.

Было запланировано следующее содержание эстетрола в одной таблетке: 100 мкг для композиции А, 250 мкг для композиции В, 7,5 мкг для композиции С, 1 мкг для композиции D и 10 мкг для композиций Е, F и G.

Были запланированы следующие показатели массы для таблеток: 30 мг для композиций А и С, 1000 мг для композиций В и D, и 80 мг для композиций Е, F и G.

Эстетрол смешивают с частью основного разбавителя и просеивают через сито 800 мкм. Все другие вспомогательные вещества также просеивают через сито 800 мкм.

Получают раствор связующего вещества из 10% ПВП (поливинилпирролидон) в деминерализованной воде (концентрация ПВП в растворе связующего вещества, используемого для композиций В, С и F составляет 15%). Гранулирование начинают с добавления связующего раствора к сухой смеси, состоящей из внутригранулярных вспомогательных веществ (вес партии составляет ± 100 грамм). После 30 секунд перемешивания образуется гранулят, затем добавляют чистую деминерализованную воду до момента образования подходящего гранулята (что выявляют визуально, общая продолжительность гранулирования составляет 1 минуту).

Гранулят подвергают сушке в течение ночи в вакуумной печи при 40 °C, а затем измельчают с помощью сита 800 мкм. Полученную таким образом смесь перемешивают в течение 15 минут с внегранулярными вспомогательными веществами (за исключением стеарата магния). В конце добавляют стеарат магния и перемешивают в течение 3 минут.

Осуществляют прессование с использованием таблеточной машины с одним пуансоном, снабженной соответствующими пуансонами (пуансон 5 мм для таблетки 30 мг (А и С), пуансон 6 мм для таблетки 80 мг (Е, F и G) и пуансон 15 мм для таблетки 1000 мг (В и D)).

Время распадаемости подсчитывали в соответствии с известным протоколом, описанным в Европейской фармакопее Ph. Eur. 2.9.1 («Распадаемость таблеток и капсул»), и согласно Фармакопее США

USP <701> («Распадаемость») с использованием в качестве жидкости воды согласно спецификации.

Твердость измеряли в соответствии с известным протоколом, описанным в Ph. Eur. 2.9.8 («Сопротивление таблеток раздавливанию»).

С окончательными композициями и соответствующими результатами для таблеток можно ознакомиться в таблицах 10 и 11 ниже.

В ходе экспериментов не было обнаружено каких-либо проблем, сыпучесть смеси была хорошей и прилипание не наблюдалось.

Таблица 10 - подробное описание композиций в % масс..

Композиция №	A	B	C	D	E	F	G
<u>Внутри гранулы</u>							
Измельченный эстетрол ¹	0,33	24,92	25,00	0,10	12,49	12,48	12,49
Маннит	91,17	65,89	65,49	91,90	79,25	18,99	
поливинилпирролидон (ПВП)	2,00	2,99	3,00	2,00	2,01		1,46
Прежелатинизированный крахмал						1,01	
Кросповидон	4,01	4,00	4,00	4,00	4,00		
Лактоза						17,51	36,04
Деминерализованная вода (на 100 г гранулируемой смеси)	22	26	26	23	19	16	24
<u>Вне гранулы</u>							
Кросповидон	0,99	1,10	1,00	1,01	0,99		5,00
Лактоза						10,01	
Ludiflash ® ²						38,49	
Маннит							43,49
Стеарат магния	1,49	1,10	1,50	0,99	1,25	1,50	1,52

¹ D (v; 0,5)=15 мкм

² Смесь маннита (90% масс., кросповидона (5% масс. и поливинилацетата (5% масс..

Таблица 11 – экспериментально определенные свойства таблеток

Тест (средний результат от 6 образцов)	Время распадаемости	Твердость	Масса
Композиция №	(мин:сек)	(N)	(мг)
A	0:39	14,17	28,2
B	1:44	85,85	1058,6
C	1:05	28,46	30,1
D	0:40	66,74	1048,9
E	0:32	29,70	78,9
F	0:41	30,97	82,2
G	0:33	22,69	78,1

Можно отметить, что конечная масса всех полученных таблеток была близка к их целевой массе, и время распадаемости было очень коротким, даже для самых больших таблеток массой в 1 г, в соответствии с предполагаемым подъязычным, буккальным или сублабиальным путем введения для этих таблеток. Твердость всех таблеток также была в очень приемлемом диапазоне.

Пример 5

Рандомизированное открытое перекрестное фармакокинетическое двухэтапное исследование проводят для сравнения биодоступности эстетрола в дозе 10 мг при сублингвальном введении в одной таблетке 80 мг (имеющей ту же композицию, что и таблетки, описанные в примере 4, композиция E) с биодоступностью при пероральном введении эстетрола, входящего в состав таблетки 83 мг, содержащей 10 мг эстетрола. Эти таблетки принимались сублингвально и перорально здоровыми женщинами-добровольцами натощак.

Десять здоровых женщин были отобраны, исходя из следующих критериев: возраст от 45 до 65 лет (включительно), некурящие или курильщицы в прошлом (по меньшей мере за 6 месяцев до введения), индекс массы тела (ИМТ)=от 18,5 до 30 кг/м² (включительно на момент скрининга).

В начале первого и второго этапа исследования в период

между 07:00 и 07:28 утра 5 женщин получали одну дозу сублингвальной композиции эстетрола путем введения одной таблетки эстетрола (масса таблетки 80 мг; 10 мг эстетрола), и 5 женщин получали одну пероральную дозу пероральной композиции эстетрола путем введения одной таблетки эстетрола (масса таблетки 83 мг, 10 мг эстетрола), запивая ее водой в объеме 200 мл.

Испытуемые должны были воздерживаться от приема пищи в течение по меньшей мере 10 часов до приема таблетки и по меньшей мере в течение 4 часов после приема. Употребление воды или напитков не допускалось в течение 1 часа до приема таблетки. Испытуемые получали 200 мл воды за 1 час перед приемом таблетки и через 2 часа после приема. Испытуемые могли свободно пить воду и фруктовый чай через 4 часа после приема таблетки. Стандартизированное питание предоставлялось за 10,5 часов перед приемом таблетки и через 4, 6, 9 и 13 часов после приема таблетки.

Последовательность событий, происходивших в течение первого и второго этапа, показана в таблице 12:

Таблица 12

	Событие
Первый этап	
День 1	Соблюдение режима с 19:00
День 2	Введение, взятие образцов крови и мочи, соблюдение режима
День 3	Процедура выхода, соблюдение режима до 8 утра
Дни 4-8	Повторные обращения
Дни 9-13	Период отмывания
Второй этап	
День 14	Соблюдение режима с 19:00
День 15	Введение, взятие образцов крови и мочи, соблюдение режима
День 16	Процедура выхода, соблюдение режима до 8 утра
Дни 17-21	Повторные обращения

Дни 22–26	Период отмывания
День 27	Введение прогестина
День 28	Телефонный звонок, проверка теста на прогестин

График отбора образцов крови и мочи, используемый в этом исследовании, приведен в таблице 13.

Таблица 13

Взятие образцов крови	Взятие крови (4 мл) проводят до введения таблетки (0), и затем 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 часа после введения. Общее количество образцов крови на каждом этапе составляет 27.
Взятие образцов мочи	Сбор мочи проводится до введения таблетки и через 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 и 144 часа после введения. Общее количество образцов мочи на каждом этапе составляет 11.

Концентрацию эстетрола в собранных образцах крови определяют с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Концентрации глюкуроноидизированного эстетрола (D-кольцо) в образцах мочи также определяется с помощью ВЭЖХ-МС/МС.

Результаты этих анализов показывают, что биодоступность эстетрола при сублингвальном введении сравнима или даже превосходит биодоступность пероральной формы эстетрола. Кроме того, полученные данные свидетельствуют о том, что при сублингвальном введении эстетрола наблюдается более ранняя биологическая доступность по сравнению с пероральной формой эстетрола. Эстетрол для сублингвального применения оказывает меньшее влияние на функциональные показатели печени.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Диспергируемая в полости рта твердая фармацевтическая единица дозирования, имеющая массу в диапазоне от 30 до 1000 мг, и указанная единица дозирования состоит из:

- эстетрольных частиц в количестве от 0,1 до 25% масс., содержащих эстетрольный компонент в количестве по меньшей мере 80% масс., выбранный из эстетрола, сложных эфиров эстетрола и их комбинаций; и

- одного или нескольких фармацевтически приемлемых ингредиентов в количестве от 75 до 99,9% масс.;

при этом твердая единица дозирования содержит по меньшей мере 100 мкг эстетрольного компонента;

и при этом твердая единица дозирования может быть получена способом, включающим:

- получение эстетрольных частиц, содержащих эстетрольный компонент в количестве по меньшей мере 80% масс., и имеющих объемный медианный диаметр от 2 мкм до 50 мкм;

- смешивание эстетрольных частиц с одним или несколькими гранулирующими вспомогательными веществами для получения гранулируемой смеси;

- смешивание гранулируемой смеси с гранулирующей жидкостью для получения эстетрол-содержащих гранул, при этом указанная гранулирующая жидкость содержит жидкий растворитель в количестве по меньшей мере 60% масс.;

- удаление жидкого растворителя из эстетрол-содержащих гранул для получения сухих эстетрол-содержащих гранул;

- необязательно, смешивание этих сухих гранул с одним или несколькими вспомогательными веществами для таблетирования; и

- формование сухих гранул или смеси из сухих гранул и одного или нескольких вспомогательных веществ для таблетирования в твердую единицу дозирования.

2. Единица дозирования согласно п.1, при этом масса единицы дозирования составляет от 40 до 500 мг.

3. Единица дозирования согласно п.1 или 2, при этом единица дозирования содержит эстетрольный компонент в количестве от 0,5 до 25% масс..

4. Единица дозирования согласно любому из предшествующих пунктов, при этом единица дозирования содержит эстетрольный компонент в количестве от 0,3 до 100 мг.

5. Единица дозирования согласно любому из предшествующих пунктов, в которой эстетрольным компонентом является эстетрол.

6. Единица дозирования согласно любому из предшествующих пунктов, в которой эстетрольные частицы имеют объемный медианный диаметр от 3 до 35 мкм.

7. Единица дозирования согласно любому из предшествующих пунктов, при этом единица дозирования содержит от 50 до 99,5% масс. водорастворимого углевода, выбранного из мальтозы, фруктозы, сахарозы, лактозы, глюкозы, галактозы, трегалозы, ксилита, сорбита, эритрита, мальтита, маннита, изомальта и их комбинаций.

8. Единица дозирования по п.7, при этом единица дозирования содержит маннит в количестве по меньшей мере 20% масс..

9. Единица дозирования согласно любому из предшествующих пунктов, при этом единица дозирования содержит от 0,1 до 20% масс. дезинтегрирующего вещества, выбранного из модифицированных крахмалов, сшитого поливинилпирролидона, сшитой кармеллозы и их комбинаций.

10. Твердая единица дозирования согласно любому из предшествующих пунктов для применения при терапевтическом лечении или для применения в гормональной заместительной терапии у женщин, при этом указанное применение включает сублингвальное, буккальное или сублабиальное введение единицы дозирования.

11. Твердая единица дозирования для применения по п.10, при этом указанное применение включает однократное ежедневное введение в течение по меньшей мере 1 недели.

12. Способ контрацепции у женщин, при этом указанный способ включает сублингвальное, буккальное или сублабиальное введение единицы дозирования согласно любому из пп.1-9.

13. Способ по п.12, и указанный способ включает однократное ежедневное введение в течение по меньшей мере 1 недели.

14. Способ получения твердой единицы дозирования согласно любому из предшествующих пунктов, и указанный способ включает

следующие этапы:

- получение эстетрольных частиц, содержащих по меньшей мере 80% масс. эстетрольного компонента, выбранного из эстетрола, эфиров эстетрола и их комбинаций, и имеющего объемный медианный диаметр от 2 мкм до 50 мкм;
- смешивание эстетрольных частиц с одним или несколькими гранулирующими вспомогательными веществами для получения гранулируемой смеси;
- смешивание гранулируемой смеси с гранулирующей жидкостью для получения эстетрол-содержащих гранул, при этом указанная гранулирующая жидкость содержит по меньшей мере 60% масс. жидкого растворителя;
- удаление жидкого растворителя из эстетрол-содержащих гранул для получения сухих эстетрол-содержащих гранул;
- необязательно, смешивание этих сухих гранул с одним или несколькими вспомогательными веществами для таблетирования; и
- формование сухих гранул или смеси из сухих гранул и одного или нескольких вспомогательных веществ для таблетирования в твердую единицу дозирования.

15. Способ по п.14, в котором эстетрольные частицы имеют объемный медианный диаметр от 3 до 35 мкм.

16. Способ по п.14 или 15, в котором гранулируемая смесь содержит от 0,1 до 20% масс. дезинтегрирующего вещества, выбранного из модифицированных крахмалов, сшитого ПВП, кросскармеллозы и их комбинаций.

17. Способ согласно любому из пп.14-16, в котором гранулируемую смесь получают путем объединения эстетрольных частиц с одним или несколькими гранулирующими вспомогательными веществами в массовом соотношении, которое находится в диапазоне от 1:4 до 1:1000.

18. Способ согласно любому из пп.14-17, в котором эстетрол-содержащие гранулы получают путем смешивания гранулируемой смеси с гранулирующей жидкостью в массовом соотношении, которое находится в диапазоне от 0,5:1 до 20:1.

19. Способ согласно любому из пп.14-18, в котором эстетрол-содержащие гранулы получают смешиванием гранулируемой смеси с

гранулирующей жидкостью в грануляторе с высоким усилием сдвига, грануляторе с низким усилием сдвига и в грануляторе с псевдоожиженным слоем.

20. Способ по любому из пп.14-19, в котором гранулирующая жидкость содержит по меньшей мере 60% масс. полярного растворителя, выбранного из воды, метанола, этанола, изопропанола, ацетона и их комбинаций.

21. Способ по п.20, в котором гранулирующая жидкость содержит по меньшей мере 60% масс. полярных растворителей, выбранных из воды, этанола и их комбинаций.

22. Способ по п.20 или 21, в котором полярный растворитель содержит по меньшей мере 80% масс. воды.

23. Способ согласно любому из пп.14-22, в котором гранулирующая жидкость содержит от 2 до 50% масс. связующего вещества, при этом указанное связующее вещество выбрано из производных целлюлозы, крахмала и производных крахмала, поливинилового спирта, поливинилпирролидона, агара, желатина, гуаровой камеди, гуммиарабика, альгината, полиэтиленгликоля, глюкозы, сахарозы, сорбита и их комбинаций.

24. Способ по п.23, в котором связующее вещество выбрано из производных целлюлозы, предварительно желатинированного крахмала, поливинилпирролидона и их комбинаций.

25. Способ по п.23 или 24, в котором производные целлюлозы выбраны из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы и их комбинаций.

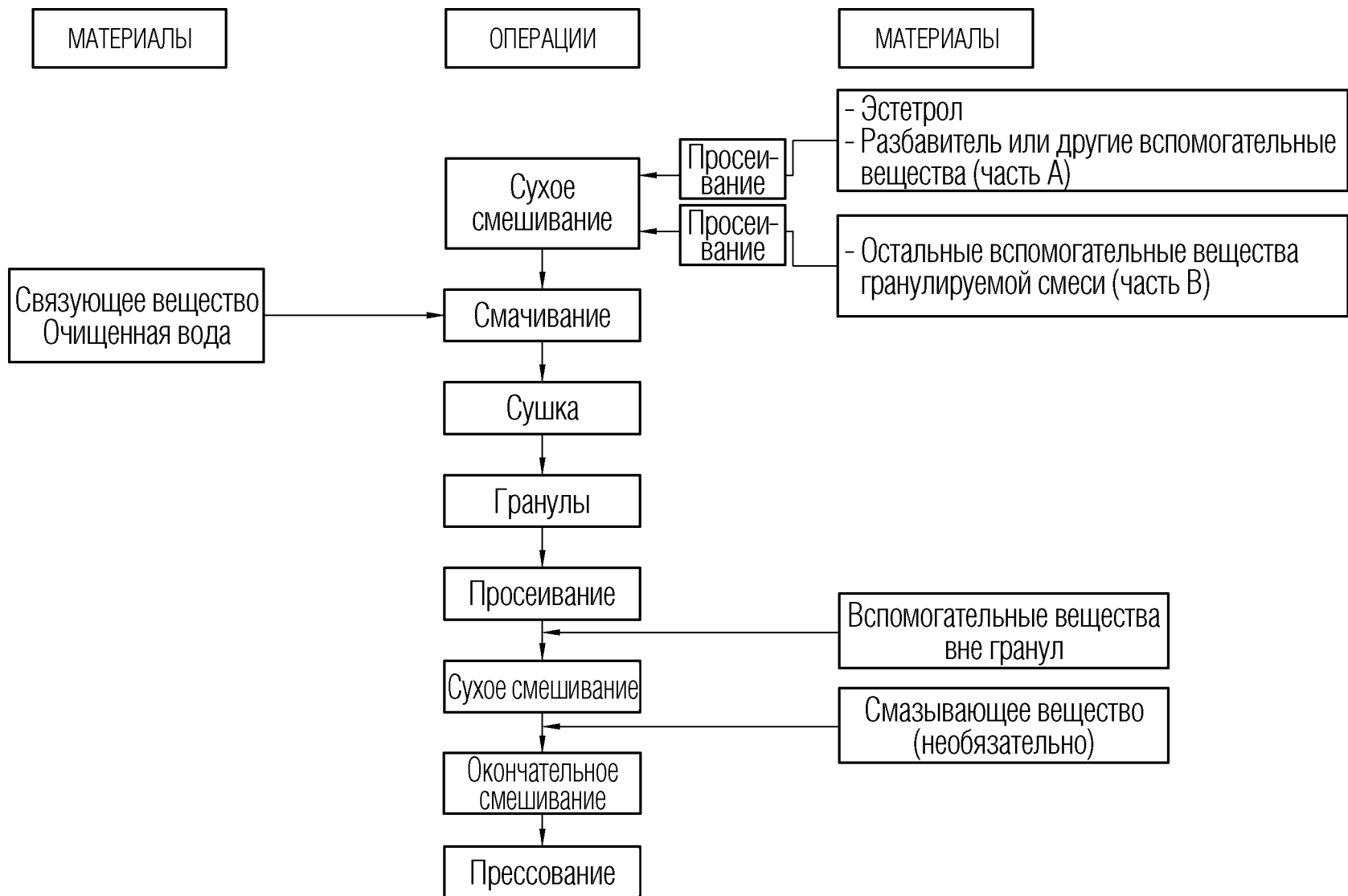
26. Способ согласно любому из пп.14-25, в котором сухие эстетрол-содержащие гранулы имеют объемный медианный диаметр в диапазоне от 100 до 4000 мкм.

27. Способ согласно любому из пп.14-26, в котором одно или несколько вспомогательных веществ для таблетирования включает лактозу, маннит, ксилит, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал, натрий кроскармеллозу, поливинилпирролидон и их комбинации.

28. Способ согласно любому из пп.14-27, в котором твердую

единицу дозирования формуют путем прямого прессовани или компрессионного формования.

По доверенности



ФИГ. 1