

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 403 218**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2002** **E 02792980 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013** **EP 1458363**

54 Título: **Preformulación para la preparación de comprimidos de mezclas naturales de estrógenos conjugados**

30 Prioridad:

14.12.2001 EP 01129840

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.05.2013

73 Titular/es:

**ABBOTT PRODUCTS GMBH (100.0%)
HANS-BÖCKLER-ALLEE 20
30173 HANNOVER, DE**

72 Inventor/es:

**THUMBECK, BERND;
BONNACKER, INGO y
LERCH, MARTINA**

74 Agente/Representante:

GARCÍA-CABRERIZO Y DEL SANTO, Pedro

ES 2 403 218 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preformulación para la preparación de comprimidos de mezclas naturales de estrógenos conjugados

La presente invención se refiere a preformulaciones farmacéuticas en forma de un extracto seco de mezclas naturales de estrógenos equinos conjugados, en particular de mezclas de estrógenos conjugados obtenidos a partir de la orina de yeguas preñadas. Según esto se proporcionan extractos secos como preformulaciones adecuadas para la preparación de formas galénicas sólidas, por ejemplo para la preparación de comprimidos, de estas mezclas naturales de estrógenos conjugados. La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de estas preformulaciones en forma de un extracto seco.

Los estrógenos se usan en medicina para la terapia de sustitución de hormonas. En particular se usan mezclas de estrógenos para el tratamiento y la profilaxis de las molestias del climaterio que aparecen en mujeres tras menopausia natural o artificial. Según esto han resultado especialmente eficaces y muy compatibles ciertas mezclas naturales de estrógenos equinos conjugados tal como se encuentran en la orina de yeguas preñadas.

El contenido en sólido disuelto en la orina de yeguas preñadas (= *pregnant mares' urine*, a continuación abreviada como "PMU") puede oscilar naturalmente en amplios intervalos y en general puede encontrarse en un intervalo de 40 a 90 g de sustancia seca por litro. Además de urea y otros componentes de la orina habituales están contenidos en el contenido en sólidos de la PMU componentes fenólicos, por ejemplo cresoles y la dihidro-3,4-bis[(3-hidroxifenil)metil]-2(3H)-furanona conocida como HPMF. La mezcla de estrógenos natural contenida en la PMU se encuentra en la mayor parte en forma conjugada, por ejemplo como sal de sodio del semiestér del ácido sulfúrico (a continuación abreviada como "sal de sulfato"). El contenido en estrógenos conjugados (= *conjugated estrogen*, a continuación abreviado como "CE") puede calcularse como sal de estrogénosulfato y puede ascender con respecto a la sustancia seca a entre el 0,3% y el 1% en peso.

Mediante la separación de las sustancias asociadas indeseadas, tales como urea y en particular cresoles y HPMF, se obtienen extractos habituales de la PMU que contienen los estrógenos conjugados a partir de la orina de yeguas preñadas (PMU) en forma disuelta (extractos de disolución). Ciertos procedimientos más nuevos obtienen según esto mezclas naturales de estos estrógenos conjugados (CE) mediante extracción en fase sólida de la mezcla de estrógenos conjugados a partir de la orina de yeguas preñadas por ejemplo en gel de sílice RP (documento WO 98/08525) o en resinas adsorbedoras poliméricas semipolares, en particular en resinas adsorbedoras poliméricas semipolares no iónicas (documento WO 98/08526). Con estos procedimientos pueden separarse las sustancias asociadas indeseadas de manera eficaz y eficiente de la PMU y pueden obtenerse extractos de disolución acuosa de CE de buena calidad. La concentración de CE en el extracto de disolución está sujeta, sin embargo, a ciertas oscilaciones inevitables dado que la PMU usada para la obtención de CE como un material de partida natural está sujeta a oscilaciones de calidad naturales debido a la procedencia, al almacenamiento, al transporte y al pretratamiento eventual etc.

En la preparación de preparaciones farmacéuticas de mezclas naturales de estrógenos equinos conjugados a partir de extractos de disolución que contienen CE debe garantizarse una calidad y concentración de dosificación constantes de la preparación. Las oscilaciones naturales que aparecen dependiendo del rendimiento y la calidad del material de partida del contenido de estrógenos equinos conjugados en los extractos de disolución usados para la preparación de preparaciones farmacéuticas deben compensarse por tanto mediante medidas adecuadas para proporcionar un material de calidad constante y especificación definida para la transformación galénica posterior.

Por tanto existe una necesidad urgente de procedimientos mejorados adecuados para la transformación lo más cuidadosa posible con los productos de los extractos de disolución acuosa que contienen CE obtenidos mediante el tratamiento de la PMU en una preformulación galénica sólida que contenga la mezcla natural de estrógenos equinos conjugados como componente activo en forma y concentración definidas así como en distribución homogénea y pueda usarse como sustancia bruta farmacéutica sólida que contiene principio activo ("extracto seco") entonces de manera sencilla para la transformación galénica posterior en formas sólidas, tales como por ejemplo para la preparación de comprimidos o la preparación de comprimidos directa. La mezcla natural de estrógenos equinos conjugados debe encontrarse por consiguiente en una forma que garantice la estabilidad química de las hormonas, es decir de los estrógenos conjugados contenidos en las mezclas y que facilite la transformación de estas hormonas en una forma galénica sólida, por ejemplo en un comprimido.

En la solicitud internacional WO 97/04752 se describe un procedimiento para la preparación de un comprimido de matriz que contiene estrógenos conjugados con liberación de principio activo controlada, en el que se disuelven estrógenos conjugados en cantidad de partida definida en un disolvente hidroalcohólico y entonces se pulverizan sobre el vehículo orgánico, siendo estos vehículos una combinación de polímeros orgánicos formadores de gel, que influyen en el comportamiento de liberación tales como derivados de celulosa, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, y vehículos orgánicos no formadores de gel tales como lactosa. Tras la pulverización de una cantidad definida de estrógenos conjugados se seca y a continuación se granula con otros coadyuvantes de preparación de comprimidos y se comprime para dar comprimidos.

Por consiguiente es objetivo de la presente invención la facilitación de una sustancia bruta farmacéutica sólida, que fluye libremente (extracto seco) como material de partida para la preparación galénica de productos farmacéuticos que contienen CE en forma sólida, por ejemplo mediante preparación de comprimidos o preparación de comprimidos directa, conteniendo la sustancia bruta proporcionada como material de partida para la transformación galénica la mezcla natural de estrógenos equinos conjugados obtenida a partir de la orina de yeguas preñadas como componente activo en forma definida, distribución homogénea así como un contenido en principio activo definido, normalizado en un vehículo farmacéutico.

Se encontró ahora sorprendentemente que pueden aplicarse extractos de disolución acuosa obtenidos mediante el tratamiento de PMU que contienen una mezcla de estrógenos equinos conjugados naturales (CE) de manera sencilla como componente de principio activo sobre un vehículo farmacéutico sólido fluidificado en un lecho fluidizado en distribución homogénea y con concentración definida, normalizada, produciéndose partículas revestidas con principio activo de forma definida y encontrándose unido el principio activo, es decir la mezcla natural de estrógenos equinos conjugados, de manera muy estable en una forma sólida. Esta preformulación farmacéutica puede transformarse posteriormente como extracto seco en forma de polvo y/o granulado sólido, que fluye libremente de alta calidad fácilmente de manera galénica, en particular mediante preparación de comprimidos o preparación de comprimidos directa, en preparaciones farmacéuticas sólidas.

La presente invención se refiere, por tanto, a una preformulación farmacéutica en forma de un extracto seco sólido, que fluye libremente para la preparación de comprimidos, caracterizada por

- (a) un contenido en principio activo definido por cantidad de material de soporte, normalizado (con respecto a los componentes de hormonas principales) de una mezcla de estrógenos equinos conjugados naturales,
- (b) aplicándose el contenido en principio activo mediante pulverización de una disolución acuosa sobre un vehículo farmacéutico en forma de polvo y/o granulado del grupo de celulosas microcristalinas o una mezcla de celulosa microcristalina con lactosa y secado.

Los estrógenos equinos conjugados son una mezcla de diversas formas conjugadas de estrógenos que se obtienen a partir de la orina de yeguas preñadas. Los dos componentes principales son estronasulfato de sodio y equilinasulfato de sodio. Un tercer componente esencial es el 17- α -dihidroequilinasulfato. Junto a esto son importantes también 17- α -estradiolsulfato de sodio y 17- β -dihidroequilinasulfato de sodio. Los estrógenos conjugados (CE) contienen habitualmente del 52,5% al 61,5% en peso de estronasulfato de sodio, del 22,5% al 30,5% en peso de equilinasulfato de sodio, del 13,5% al 19,5% en peso de 17- α -dihidroequilinasulfato de sodio, del 2,5% al 9,5% en peso de 17- α -estradiolsulfato de sodio y del 0,5% al 4% en peso de 17- β -dihidroequilinasulfato de sodio. La proporción total de estronasulfato de sodio y equilinasulfato de sodio se encuentra habitualmente en el intervalo del 79,5% al 88% en peso. El contenido total en estrógenos libres tales como estrona, equilina y 17- α -dihidroequilina asciende habitualmente a no más del 1,3% en peso. Los datos de porcentaje mencionados anteriormente se refieren al denominado "contenido etiquetado", tal como puede determinarse y calcularse habitualmente éste de acuerdo con la Farmacopea Europea 2001 o de manera análoga la USP (Farmacopea de Estados Unidos) a través de perfiles de cromatografía de gases, en comparación con disoluciones de referencia.

El contenido en principio activo de las hormonas contenidas en la mezcla de estrógenos equinos conjugados naturales se normaliza habitualmente en los componentes de hormonas principales, aplicándose por regla general a la suma de los tres componentes principales estrona, equilina y 17- α -dihidroequilina y eventualmente sin embargo también a la suma de estos tres componentes principales y adicionalmente 17- α -estradiol y 17- β -dihidroequilina (respectivamente hormonas conjugadas y libres).

En configuraciones convenientes de la presente invención, la preformulación farmacéutica se caracteriza por que el contenido en principio activo calculado como sustancia seca (TS) de un extracto que contiene la mezcla de estrógenos equinos conjugados naturales a partir de la orina de yeguas preñadas (contenido en hormonas total incluyendo los estrógenos libres y otros sólidos) con respecto a la cantidad del vehículo farmacéutico en la preformulación se encuentra en el intervalo de 0,25 a 0,70 g de TS/g de vehículo, preferentemente en el intervalo de 0,28 a 0,64 g de TS/g de vehículo.

Si el contenido en principio activo (contenido en hormonas total incluyendo los estrógenos libres) de la preformulación farmacéutica se calcula como mezcla de estrógenos conjugados equinos naturales (CE) con respecto a la cantidad del vehículo farmacéutico en la preformulación, entonces el contenido en principio activo se encuentra en el intervalo de 35 a 100 mg de CE/g de vehículo, preferentemente en el intervalo de 43 a 90 mg de CE/g de vehículo.

Tras el secado de la preformulación farmacéutica obtenida mediante pulverización del contenido en principio activo de CE de una disolución acuosa sobre el vehículo farmacéutico en forma de polvo y/o granulado del grupo de celulosas microcristalinas o sobre una mezcla de al menos una de estas celulosas microcristalinas con lactosa, puede presentar ésta de manera condicionada por la preparación aún una proporción baja de humedad residual. Habitualmente se encuentra la proporción de humedad residual según esto en el contexto de los valores máximos habituales en los procedimientos de secado usados. Así, la humedad residual asciende en la preformulación

farmacéutica en particular como máximo a aproximadamente el 3,0% en peso, preferentemente como máximo a aproximadamente el 1,0% en peso, con respecto a la preformulación total como el 100% en peso (suma del contenido en principio activo calculado como sustancia seca, del vehículo farmacéutico y considerando la proporción de humedad residual).

Si el contenido en principio activo de la preformulación farmacéutica de acuerdo con la invención se calcula como contenido en hormonas total (suma de todas las hormonas conjugadas y libres), entonces el contenido en principio activo se encuentra en el intervalo de aproximadamente 35 a 100 mg por 1 g del vehículo farmacéutico, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 43 a 90 mg por 1 g del vehículo farmacéutico.

Ciertas formas de realización convenientes de la preformulación farmacéutica de acuerdo con la invención se caracterizan por que en el contenido en principio activo las hormonas conjugadas (respectivamente como sal de sodio del éster de sulfato), en particular las hormonas principales conjugadas, están contenidas en las siguientes proporciones: del 52,5% al 61,5% de estrona, del 22,5% al 30,5% de equilina, del 13,5% al 19,5% de 17- μ -dihidroequilina, del 2,5% al 9,5% de estradiol, del 0,5% al 4,0% de 17- μ -dihidroequilina.

Adicionalmente, en variantes ventajosas de la preformulación farmacéutica de acuerdo con la invención, la proporción total de hormonas libres en la preformulación se encuentra en el intervalo de como máximo aproximadamente 2 a 3 mg por 1 g del vehículo farmacéutico. Preferentemente, la proporción de hormonas libres en el contenido en principio activo de la preformulación con respecto al contenido total de hormonas (suma de todas las hormonas conjugadas y libres) se encuentra por debajo del 5% en peso. Dependiendo del tratamiento del extracto de disolución acuosa que contiene hormonas usado para la preparación de la preformulación farmacéutica de acuerdo con la invención puede encontrarse la proporción de hormonas libres con respecto al contenido en hormonas total también claramente por debajo de esto, por ejemplo por debajo del 2% en peso.

Se mostró sorprendentemente que mediante pulverización de un extracto de disolución de CE obtenido a partir de la PMU mediante la técnica de lecho fluidizado sobre determinados vehículos farmacéuticos, concretamente celulosas microcristalinas o mezclas de estas celulosas microcristalinas con lactosa, pueden aplicarse de manera homogénea las hormonas conjugadas en estos vehículos y que es ventajosamente adecuado el extracto seco sólido, que fluye libremente obtenido mediante esto para preparar formas galénicas sólidas, tales como por ejemplo comprimidos. En particular, las preformulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención en forma de extracto seco pueden distribuirse y comprimirse de manera homogénea en un comprimido, preferentemente en un comprimido de matriz, pudiéndose conseguir perfiles de liberación deseados. Sorprendentemente se mostró según esto también que mediante la elección del vehículo farmacéutico dependiendo de la solubilidad en agua del vehículo o de la mezcla de vehículos puede influirse ventajosamente en la velocidad de liberación de hormonas conjugadas que se encuentran comprimidas en un comprimido de matriz. Según esto, en particular el tipo y la composición del vehículo farmacéutico o de la mezcla de vehículos, o sea el tipo y las propiedades de la celulosa microcristalina y lactosa, el tamaño de partícula y la porosidad del granulado de principio activo y la distribución del tamaño de partícula influyen ventajosamente en la calidad de la capacidad de compresión de la preformulación farmacéutica obtenida de acuerdo con la invención y como consecuencia en el perfil de liberación de las hormonas conjugadas de un comprimido de matriz preparado por medio de esta preformulación farmacéutica. Adicionalmente, aunque no es parte de la invención reivindicada, además de los vehículos o mezclas de vehículos farmacéuticos seleccionados de acuerdo con la invención mencionados anteriormente pueden existir cantidades bajas de otros estabilizadores o coadyuvantes de comprimidos habituales en la preformulación farmacéutica de acuerdo con la invención en baja cantidad, de manera que se facilita otra influencia del perfil de liberación de las hormonas así como su estabilidad en la preformulación farmacéutica o preparaciones farmacéuticas sólidas preparadas a partir de la misma tales como comprimidos, en particular comprimidos de matriz. Tales coadyuvantes de comprimidos son por ejemplo cargas, disgregantes, agentes que aceleran o favorecen la disgregación, aglutinantes secos, agentes secantes o agentes de adsorción, agentes deslizantes (por ejemplo agentes reguladores del flujo, lubricantes o de desmoldeo). Estos coadyuvantes de comprimidos mencionados a modo de ejemplo, o también otros coadyuvantes familiares para el experto y usados habitualmente en la preparación de comprimidos, pueden añadirse mediante mezclado a las preformulaciones de acuerdo con la invención como máximo en aquellas cantidades en las que deben encontrarse éstos también en el comprimido de matriz acabado.

La aplicabilidad eficaz de la preformulación de acuerdo con la invención para la preparación de formas galénicas sólidas de mezclas naturales de estrógenos equinos conjugados, en particular por ejemplo de comprimidos o preferentemente comprimidos de matriz, representa una etapa parcial esencial en la preparación de la verdadera forma galénica sólida para la administración terapéutica o profiláctica a pacientes y se basa además de otros factores también en el tipo de los vehículos farmacéuticos en forma de polvo y/o granulado seleccionados de acuerdo con la invención, concretamente vehículos farmacéuticos del grupo de celulosas microcristalinas y la lactosa usada de manera facultativa en la mezcla con celulosa microcristalina. Si el vehículo farmacéutico en la preformulación farmacéutica de acuerdo con la invención es una celulosa microcristalina, entonces ésta puede ser un tipo individual de celulosa microcristalina o también una mezcla de diversos tipos de celulosas microcristalinas. Otra variante de la invención contiene mezclas de celulosa microcristalina con lactosa, que se encuentran respectivamente en forma de polvo y/o granulado. En la variante de las preformulaciones de acuerdo con la invención, en las que como vehículo se encuentran mezclas de una celulosa microcristalina con lactosa, puede

variarse su razón de mezcla en amplios intervalos, habiendo de prestar atención sin embargo convenientemente a que la cantidad de celulosa microcristalina no debiera encontrarse por debajo del 60% en peso, preferentemente no por debajo del 80% en peso, y la cantidad de lactosa no por encima del 40% en peso, preferentemente no por encima del 20% en peso. Se dan razones de mezcla convenientes de celulosa microcristalina con respecto a lactosa, siempre que la razón en peso de celulosa microcristalina con respecto a lactosa se encuentre en el intervalo de 8:2 a 6:4, preferentemente en el intervalo de 7,5:2,5 a 6,5:3,5. En una configuración ventajosa de la preformulación de acuerdo con la invención, la razón de mezcla de celulosa microcristalina con respecto a lactosa asciende a aproximadamente 7:3 como razón en peso.

Las celulosas microcristalinas pueden obtenerse en el comercio como materia prima farmacéutica en diversas realizaciones, por ejemplo como Avicel® (por ejemplo de la empresa Lehmann & Voss & Co., Hamburgo, Alemania), en particular como Avicel®-tipos PH 101, PH 102, PH 102 SCG o PH 103. Las celulosas microcristalinas obtenidas en el comercio como Avicel® para fines farmacéuticos presentan habitualmente por ejemplo la siguiente especificación general: contenido en agua por debajo del 5% en peso (tipo PH 103: por debajo del 3% en peso); ceniza por debajo de 10; índice de refracción 1,55; pH (dispersión) de 5,5 a 7,0; tamaño de grano promedio para

tipo	PH 101	PH 102	PH 102 SCG	PH 103
	50 µm	100 µm	130 µm	50 µm;

y una distribución del tamaño de partícula de:

tipo	PH 101	PH 102	PH 102 SCG	PH 103
250 µm	< 1%	< 8%	< 8%	< 1%
150 µm			> 23%	
75 µm	< 30%	> 45%	> 63%	< 30%

Otra celulosa microcristalina que puede usarse de acuerdo con la invención, que puede obtenerse en el comercio para fines farmacéuticos se comercializa bajo el nombre comercial Vivapur®, por ejemplo como tipo Vivapur® 101 o Vivapur® 12 (por ejemplo de la empresa J. Rettenmaier & Söhne GmbH + Co, Rosenberg, Alemania). Vivapur® 101 presenta habitualmente por ejemplo la siguiente especificación general: pérdida debida al secado como máximo del 6% en peso; grado de polimerización (identidad) < 350; densidad aparente de 0,26 a 0,32 g/ml; distribución del tamaño de grano: d_{10} : < 30 µm, d_{50} : de 40 a 70 µm, d_{90} : > 80 µm; análisis granulométrico por tamizado (residuo en el tamizado por chorro de aire): > 250 µm como máximo del 1% en peso, > 75 µm como máximo del 30% en peso, > 32 µm al menos del 50% en peso. pH de 5,0 a 7,0; ceniza de sulfato como máximo el 0,05% en peso. Vivapur® 12 presenta habitualmente por ejemplo la siguiente especificación general: pérdida debida al secado como máximo del 6% en peso; densidad aparente aproximadamente 0,35 g/ml; volumen compactado de aproximadamente 1,9 ml/g; tamaño de grano promedio 160 µm; distribución del tamaño de grano: d_{10} : < 30 µm, d_{50} : de 40 a 70 µm, d_{90} : > 80 µm; análisis granulométrico por tamizado (residuo en el tamizado por chorro de aire): 400 µm como máximo del 1% en peso, 160 µm como máximo del 50% en peso, 50 µm al menos del 70% en peso.

La lactosa puede obtenerse igualmente como materia prima farmacéutica en el comercio como un polvo blanco, tamizado, cristalino, sin olor, ligeramente insoluble en agua y prácticamente insoluble en etanol, por ejemplo como Capsulac® (de la empresa Meggle), en particular como Capsulac® 60 o Capsulac® 200. La lactosa que puede obtenerse en el comercio como Capsulac® 60 para fines farmacéuticos presenta habitualmente la siguiente especificación: sustancias que reaccionan de manera ácida o alcalina como máximo 0,4 ml de disolución de hidróxido de sodio 0,1 N; rotación específica de 54,4° a 55,9°; agua (DAB) del 4,5% al 5,5% en peso; pérdida debida al secado como máximo del 0,5% en peso; ceniza de sulfato como máximo del 0,1% en peso; residuo seco como máximo del 0,1% en peso; distribución del tamaño de grano (tamizado a sacudidas, 25 g, 10 minutos): < 100 µm como máximo del 10% en peso, < 630 µm al menos del 97% en peso. La lactosa que puede obtenerse en el comercio como Capsulac® 200 (tipo EP D 80) para fines farmacéuticos presenta habitualmente la siguiente especificación: sustancias que reaccionan de manera ácida o alcalina como máximo 0,19 ml de disolución de hidróxido de sodio 0,1 N; rotación específica 55,4°; agua total del 5,39% en peso; pérdida debida al secado del 0,17% en peso; ceniza de sulfato del 0,04% en peso; residuo seco del 0,04% en peso; distribución del tamaño de grano (tamizado por chorro de aire, 10 g, 2 minutos): < 32 µm del 45 al 75% en peso, < 100 µm al menos del 90% en peso.

En configuraciones convenientes, las preformulaciones de acuerdo con la invención pueden caracterizarse por otros parámetros, tales como por ejemplo la distribución del tamaño de partícula, el tamaño de partícula medio o promedio, la porosidad de las partículas, el peso aparente promedio (densidad aparente) y/o el volumen aparente promedio.

Las preformulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención convenientes presentan por ejemplo un volumen aparente promedio en el intervalo de 1,8 a 3,0 ml/g. El peso aparente promedio (densidad aparente) de la preformulación farmacéutica de acuerdo con la invención se encuentra por ejemplo en el intervalo de 0,3 a 0,6 g/ml. En una alternativa, la preformulación farmacéutica de acuerdo con la invención se caracteriza por que la

preformulación presenta una distribución del tamaño de partícula caracterizada mediante análisis granulométrico por tamizado como suma de paso porcentual dependiendo del ancho de malla del tamiz del 100% en peso de las partículas con un ancho de malla de 500 μm , de al menos el 98% en peso de las partículas con un ancho de malla de 250 μm , de aproximadamente el 65% al 99,5% en peso de las partículas con un ancho de malla de 160 μm , de aproximadamente el 35% al 87% en peso de las partículas con un ancho de malla de 125 μm y una proporción fina inferior al 23% en peso con un ancho de malla de 63 μm , respectivamente con respecto a la suma total de las fracciones de tamizado como el 100% en peso. Como alternativa se caracteriza la preformulación farmacéutica de acuerdo con la invención por que la preformulación presenta una distribución del tamaño de partícula caracterizada mediante análisis granulométrico por tamizado dependiendo del ancho de malla del tamiz de aproximadamente el 0,15% a como máximo el 2% en peso de las partículas mayores de un ancho de malla de 250 μm , de aproximadamente el 3% al 31% en peso de las partículas mayores de un ancho de malla de 160 μm , de aproximadamente el 8% al 36% en peso de las partículas mayores de un ancho de malla de 125 μm y una proporción fina de las partículas de aproximadamente el 3 a como máximo el 23% en peso con un ancho de malla de 63 μm , respectivamente con respecto a la suma total de las fracciones de tamizado como el 100% en peso. El tamaño de partícula medio (promedio) de la preformulación farmacéutica de acuerdo con la invención se encuentra convenientemente en el intervalo de 50 a 250 μm , preferentemente en el intervalo de 75 a 150 μm .

La presente invención se refiere además también a un procedimiento para la preparación de los extractos secos de acuerdo con la invención descritos anteriormente de mezclas naturales de estrógenos equinos conjugados, en particular de mezclas de estrógenos conjugados obtenidos a partir de la orina de yeguas preñadas, proporcionándose mediante estos extractos secos preformulaciones farmacéuticas de mezclas naturales de estrógenos conjugados que son adecuadas para la preparación de formas galénicas sólidas, por ejemplo para la preparación de comprimidos y en particular en caso deseado también para la preparación de comprimidos directa. El procedimiento de la invención para la preparación de la preformulación farmacéutica de acuerdo con la invención en forma de un extracto seco sólido que fluye libremente del tipo definido anteriormente para la preparación de comprimidos se caracteriza por que sobre un vehículo farmacéutico en forma de polvo y/o granulado fluidificado en un aparato de lecho fluidizado que se selecciona del grupo de celulosas microcristalinas o una mezcla de celulosa microcristalina con lactosa se pulveriza una disolución acuosa que contiene una mezcla de estrógenos equinos conjugados naturales como principio activo, en una cantidad que corresponde al contenido en principio activo definido de manera deseada en la preformulación farmacéutica, normalizado (con respecto a los componentes de hormonas principales), y se secan las partículas obtenidas que contienen principio activo.

Los tipos de celulosa microcristalina y los tipos de lactosa que pueden usarse en el procedimiento se han descrito de manera más amplia ya anteriormente en relación con las preformulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención.

Para el procedimiento de acuerdo con la invención pueden usarse como extractos de disolución acuosa que contienen CE, obtenidos a partir de la PMU de cualquier procedencia en un amplio intervalo de concentración de CE variable, que pueden obtenerse mediante los procedimientos de tratamiento de la PMU descritos de manera más amplia anteriormente con respecto al estado de la técnica, en particular mediante el procedimiento descrito en el documento WO 98/08526 o similares usando resinas adsorbedoras semipolares, preferentemente resinas adsorbedoras semipolares no iónicas. Dependiendo de la concentración de CE y de las sustancias asociadas que permanecen eventualmente en estos extractos pueden concentrarse estos extractos acuosos mediante eliminación posterior del disolvente o pueden ajustarse mediante la adición de agua adicional o de disolventes orgánicos miscibles con agua, tales como por ejemplo alcoholes alifáticos de bajo peso molecular, a contenidos en principio activo deseados para su uso en el procedimiento de la presente invención.

En una variante del procedimiento de acuerdo con la invención, la disolución acuosa usada que contiene principio activo puede contener como disolvente adicional, por consiguiente, además del agua aún otros disolventes orgánicos miscibles con agua, en particular aún uno o varios alcoholes alifáticos de bajo peso molecular. Los alcoholes alifáticos de bajo peso molecular adecuados son en particular aquéllos con de uno a cuatro átomos de carbono, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol o n-butanol. Se prefieren metanol, etanol o isopropanol. Los disolventes orgánicos, en particular los alcoholes pueden añadirse también en mezcla entre sí como disolventes adicionales a la disolución acuosa. La cantidad de la proporción de disolvente orgánico miscible con agua, en particular de la proporción de alcohol, puede encontrarse en la disolución acuosa en los intervalos tal como se han descrito éstos como adecuados en el documento WO 98/08526. Otros disolventes miscibles con agua eventualmente adecuados tales como cetonas o éteres solubles en agua se han descrito igualmente en el documento WO 98/08526.

Preferentemente se usan en el procedimiento de acuerdo con la invención, sin embargo, disoluciones acuosas que contiene principio activo, es decir disoluciones o concentrados de extracto de CE, que son una disolución acuosa de CE adecuada para la transformación galénica posterior, en su mayor parte libre de disolventes orgánicos, es decir una disolución en su mayor parte puramente acuosa o un concentrado de CE en su mayor parte libre de disolventes orgánicos. Se prefieren mucho según esto disoluciones o concentrados puramente acuosos de la mezcla natural de estrógenos conjugados.

Ciertas variantes de realización convenientes del presente procedimiento de acuerdo con la invención se caracterizan por que la disolución acuosa usada presenta un contenido en principio activo calculado como sustancia seca de la mezcla de estrógenos conjugados equinos naturales (contenido en hormonas total incluyendo los estrógenos libres y otros sólidos) en el intervalo de aproximadamente el 3,5% al 20% en peso con respecto a la disolución acuosa como el 100% en peso. Preferentemente, el contenido en principio activo calculado como sustancia seca de la mezcla natural de estrógenos equinos conjugados se encuentra en la disolución acuosa en el intervalo de aproximadamente el 3,5% al 14,5% en peso con respecto a la disolución acuosa como el 100% en peso. Si el contenido en principio activo de la disolución acuosa usada de acuerdo con la invención en el procedimiento se calcula como contenido en hormonas total (incluyendo los estrógenos libres), entonces la disolución acuosa usada presenta un contenido en principio activo en el intervalo de 10 a 100 mg por 1 g de disolución acuosa, preferentemente en el intervalo de 10 a 40 mg por 1 g de disolución acuosa.

Si en el procedimiento de acuerdo con la invención se usa un concentrado como disolución acuosa, entonces éste presenta convenientemente un contenido en principio activo calculado como sustancia seca de la mezcla de estrógenos equinos conjugados naturales (contenido en hormonas total incluyendo los estrógenos libres y otros sólidos) en el intervalo superior al 20% en peso con respecto al concentrado como el 100% en peso. Si el contenido en principio activo del concentrado acuoso usado de acuerdo con la invención en el procedimiento se calcula como contenido en hormonas total (incluyendo los estrógenos libres) de la mezcla de estrógenos conjugados equinos naturales (CE), entonces el concentrado usado presenta convenientemente un contenido en principio activo superior a 40 mg por 1 g de concentrado (100% en peso).

Convenientemente se usan en el procedimiento de acuerdo con la invención disoluciones acuosas en las que el contenido en hormonas total (incluyendo los estrógenos libres) con respecto a la sustancia seca contenida en la disolución acuosa como el 100% en peso se encuentra en el intervalo del 18% al 31% en peso.

El procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de los extractos secos o preformulaciones de acuerdo con la invención de mezclas naturales de estrógenos conjugados, en particular de mezclas de estrógenos conjugados obtenidos a partir de la orina de yeguas preñadas puede realizarse de por sí en cualquiera de los aparatos de secado de lecho fluidizado habituales, en particular aquéllos para el uso en la actividad farmacéutica. Los aparatos de lecho fluidizado adecuados son por ejemplo el aparato de lecho fluidizado "Strea I". En el procedimiento de acuerdo con la invención se dispone el vehículo farmacéutico en forma de polvo o granulado, por ejemplo de celulosa microcristalina o una mezcla de celulosa microcristalina con lactosa, en el aparato de lecho fluidizado en una cantidad de producción calculada previamente y se fluidifica por medio de una corriente de aire. A continuación se pulveriza sobre el vehículo una disolución acuosa que contiene como principio activo una mezcla natural de estrógenos conjugados en una cantidad que corresponde al contenido en principio activo deseado en la preformulación y se secan las partículas obtenidas que contienen principio activo.

El procedimiento puede realizarse según esto tanto de manera continua como de manera discontinua en el funcionamiento por cargas así como además del tipo y la cantidad del vehículo usado o además del tipo, la cantidad y el contenido en principio activo de la disolución acuosa usada, adicionalmente pueden controlarse parámetros de procedimiento familiares para el experto en la técnica de lecho fluidizado tales como por ejemplo temperatura del aire de alimentación y de escape, cantidad de la corriente de aire de alimentación y de escape, la velocidad de pulverización de la disolución acuosa así como en modo de procedimiento continuo también por la velocidad de la entrada de sólido y la descarga de producto o el tiempo de permanencia del producto en el aparato de lecho fluidizado.

En una variante conveniente del procedimiento de acuerdo con la invención, por ejemplo la temperatura regulada por medio de la temperatura de aire de salida del producto de preformulación fluidificado en el aparato de lecho fluidizado se encuentra en el intervalo de 25°C a 60°C, preferentemente en el intervalo de 45°C a 55°C. En un ejemplo de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, la temperatura regulada por medio de la temperatura de aire de salida del producto de preformulación fluidificado en el aparato de lecho fluidizado se encuentra a aproximadamente de 45°C a 55°C.

En una variante conveniente del procedimiento de acuerdo con la invención, por ejemplo la humedad de procedimiento regulada por la humedad relativa del aire de salida en el aparato de lecho fluidizado se encuentra en el intervalo del 50% al 80% de r.h. (r.h. = *relative humidity* o humedad relativa).

En una variante conveniente del procedimiento de acuerdo con la invención se pulveriza por ejemplo la disolución acuosa usada que contiene principio activo con una velocidad de pulverización de 20 a 50 g/min sobre el vehículo farmacéutico en forma de polvo y/o granulado fluidificado en el aparato de lecho fluidizado.

En el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de los extractos secos o las preformulaciones de acuerdo con la invención de mezclas naturales de estrógenos conjugados, en particular de mezclas de estrógenos conjugados obtenidos a partir de la orina de yeguas preñadas se usan en variantes de realización convenientes vehículos en forma de polvo y/o granulado que están caracterizados por determinadas propiedades de partículas y por consiguiente pueden usarse para el control dirigido de las propiedades de partículas del producto de

extracto seco o preformulación. Como parámetros adecuados para las propiedades de partículas de los vehículos en forma de polvo y/o granulado usados pueden consultarse, del mismo que para la caracterización de los productos de extracto seco o preformulación preparados en esta base, por ejemplo la distribución del tamaño de partícula, el tamaño de partícula medio o promedio, la porosidad de las partículas o el peso aparente promedio así como otros parámetros considerados por el experto en caso concreto como convenientes. A continuación se indican para la orientación algunos intervalos convenientes de estos parámetros de partículas.

En una variante ventajosa del procedimiento de acuerdo con la invención se usa un vehículo farmacéutico en forma de polvo y/o granulado, en particular una celulosa microcristalina, que presenta una distribución del tamaño de partícula caracterizada mediante análisis granulométrico por tamizado como suma de paso porcentual dependiendo del ancho de malla del tamiz del 100% en peso de las partículas con un ancho de malla de 500 μm , de al menos el 99% en peso de las partículas con un ancho de malla de 250 μm , de aproximadamente el 85% al 95% en peso de las partículas con un ancho de malla de 160 μm , de aproximadamente el 70% al 80% en peso de las partículas con un ancho de malla de 125 μm y una proporción fina de hasta aproximadamente el 50% en peso con un ancho de malla de 63 μm , respectivamente con respecto a la suma total de las fracciones de tamizado como el 100% en peso. Los vehículos farmacéuticos en forma de polvo y/o granulados usados en el procedimiento de acuerdo con la invención especialmente convenientes, en particular la celulosa microcristalina, presentan según esto un tamaño de partícula medio (promedio) en el intervalo de 50 a 130 μm . El vehículo farmacéutico en forma de polvo y/o granulado usado en el procedimiento de acuerdo con la invención, en particular la celulosa microcristalina, presenta por ejemplo un peso aparente (densidad aparente) en el intervalo de aproximadamente 25 a 35 g/ml. Adicionalmente, los vehículos farmacéuticos en forma de polvo y/o granulado usados en el procedimiento de acuerdo con la invención, en particular la celulosa microcristalina, están caracterizados por que el contenido en agua (pérdida debida al secado) asciende como máximo a aproximadamente el 6% en peso.

Según el procedimiento de acuerdo con la invención se proporciona de manera ventajosa un material de partida que sirve para la preparación de productos farmacéuticos que contienen la mezcla natural de estrógenos conjugados a partir de la PMU como componente activo, que es adecuado como extracto seco o preformulación de excelente calidad ventajosamente para la transformación posterior mediante preparación de comprimidos directa.

El procedimiento de acuerdo con la invención y la preformulación de acuerdo con la invención presentan una serie de ventajas en particular también con respecto a otros modos de procedimiento. Pueden transformarse extractos acuosos que contienen CE con baja concentración de hormonas. A diferencia de las observaciones en el secado por pulverización convencional de tales extractos que contienen CE, no se observan en caso del procedimiento de acuerdo con la invención adherencias indeseadas en el lecho fluidizado por ejemplo en las boquillas. La carga térmica de los componentes de hormonas valiosos de los extractos acuosos usados es muy baja en caso del procedimiento de acuerdo con la invención en el lecho fluidizado. Las propiedades adhesivas, por ejemplo aglutinación, del extracto acuoso que contiene CE surten menos efecto que en otros procedimientos de secado tales como por ejemplo en la tecnología de un único recipiente. En comparación a los modos de trabajo en secadoras a vacío etc., el procedimiento de acuerdo con la invención es un procedimiento que puede realizarse de manera continua que además permite (tanto en modo de procedimiento continuo como discontinuo) la carga de grandes cantidades de líquido, también sin humidificación en exceso. En el procedimiento de acuerdo con la invención puede tratarse un amplio espectro de extractos tanto con respecto a la concentración de hormonas como a la concentración de sustancias asociadas. Debido a ello, el procedimiento puede resolver muy bien los problemas que han de superarse en la práctica a escala industrial debido a las oscilaciones naturales del material de partida de PMU. Se demostró que mediante pulverización de un concentrado de hormonas con ayuda de la técnica de lecho fluidizado sobre vehículos usados de acuerdo con la invención, tal como celulosa microcristalina o eventualmente mezclas de celulosa microcristalina con lactosa, pueden aplicarse las hormonas conjugadas de manera homogénea en los vehículos. Las preformulaciones preparadas según el procedimiento de acuerdo con la invención en forma de extractos secos sólidos, que fluyen libremente son productos que contienen hormonas en forma de polvo o partículas muy estables que pueden distribuirse y comprimirse sorprendentemente bien de manera homogénea en comprimidos de matriz. Por consiguiente pueden prepararse comprimidos de matriz a partir de las preformulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención de manera sencilla con un perfil de liberación deseado.

Los ejemplos siguientes explicarán en más detalle la invención, sin embargo sin limitar su alcance.

Ejemplos

Ejemplo 1:

Secado o preparación de una preformulación con principio activo que contiene hormonas en un aparato de lecho fluidizado y balance de hormonas

Se realizó una serie de ensayos con el objetivo de desarrollar un principio activo que contuviera hormonas mediante secado de las hormonas a partir de concentrado de orina de yeguas preñadas. Las hormonas conjugadas debían llevarse según esto a una forma que garantizara la estabilidad química de las hormonas y permitieran la

transformación de las hormonas en un comprimido. Se usó un concentrado de orina (disolución acuosa concentrada de orina de yeguas preñadas = PMU) de una campaña de recolección en Asia que estaba caracterizado por su cantidad en sustancia seca y concentración de hormonas. El concentrado de orina se trató antes de su uso de acuerdo con el procedimiento del documento WO 98/08526 para eliminar sustancias asociadas indeseadas tales como urea, HPMF y cresoles.

En los ensayos se demostró que mediante pulverización del concentrado de hormonas mediante la técnica de lecho fluidizado sobre vehículos tales como celulosa microcristalina o mezclas de celulosa microcristalina con lactosa podían aplicarse las hormonas conjugadas de manera homogénea sobre los coadyuvantes.

Un concentrado de orina proporcionado por una campaña de recolección se pulverizó sobre celulosa microcristalina o sobre una mezcla de celulosa microcristalina y lactosa y debido a ello se aplicaron las hormonas en el soporte o la mezcla de vehículos. Este procedimiento se realizó en una granuladora de lecho fluidizado. El tamaño de partícula y la porosidad del granulado de principio activo se regularon mediante la temperatura del aire de alimentación y de escape y la velocidad de pulverización. Como parámetros para el procedimiento sirvieron la temperatura del producto (regulada por medio de la temperatura del aire de salida) que estaba ajustada en el intervalo de 25° a 55°C, así como la humedad del procedimiento (regulada por la humedad relativa del aire de salida) que estaba ajustada en el intervalo del 50% al 80% de humedad del aire relativa. La velocidad de pulverización se seleccionó correspondientemente para mantener los intervalos mencionados anteriormente.

Para la fabricación de extractos secos de mezclas naturales de estrógenos conjugados se usó en estos ensayos un aparato de lecho fluidizado (Strea 1) con el que puede prepararse aproximadamente 1 kg de extracto seco por mezcla de reacción. El extracto de disolución acuosa que contiene una mezcla natural de estrógenos conjugados se introdujo según el procedimiento "top-spray" en el aparato de lecho fluidizado. El equipo técnico adicional comprendía:

- balanza Sartorius / 6,2 kg / tipo LC6200S-OD2,
- bomba de manguera Masterflex 07523-27 con cabeza de bomba 7518-10,
- medidor de humedad del tipo HR 73 de Mettler Toledo.

Los ensayos en el aparato de lecho fluidizado se realizaron con extractos de disolución acuosa que contenían una mezcla natural de estrógenos conjugados que procedían de una campaña de recolección en Asia procesada de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 98/08526, presentando los extractos acuosos que contenían hormonas los siguientes contenidos en hormonas: ensayo 1: TS = 9,2% en peso

ensayo 2: TS = 15,9% en peso
ensayo 3: TS = 19,3% en peso
ensayo 4: TS = 9,2% en peso

En otros ensayos se usaron extractos de disolución acuosos que contienen CE con TS = 11,8% en peso (ensayo 5) o TS = 9,9% en peso (ensayo 6). Los extractos de disolución acuosos presentaban todos un precipitado cristalino u oleoso que, sin embargo, no influye negativamente de manera esencial en un tratamiento homogéneo. Los extractos de disolución acuosos tenían sólo un contenido en hormonas relativamente bajo, por lo que los extractos secos se ajustaron a un contenido deseado teórico de 45 mg de estrógenos conjugados por g de extracto seco.

Como vehículos para la mezcla natural de estrógenos conjugados se usaron:

- Avicel PH 102,
- Capsulac 60.

REALIZACIÓN DEL ENSAYO

Preparación de un extracto seco con un contenido de 45 mg de estrógenos conjugados por g de extracto seco con disposición de 570 a 680 g del vehículo.

Ensayo 1:

extracto usado:	4023,1 g; TS = 9,2% en peso;
densidad:	1,0365 g/l; CE = 12,14 g/l
muestra:	677,0 g de Avicel PH 102
velocidad de pulverización:	40-50 g/min (aproximadamente valor promedio)
humedad relativa del aire de salida:	70-80%
temperatura del aire de salida:	32-34°C

Ensayo 2:

extracto usado: 2400,0 g; TS = 15,9% en peso;
 densidad: 1,0662 g/l; CE = 20,86 g/l
 muestra: 661,9 g de Avicel PH 102
 velocidad de pulverización: 40-50 g/min (aproximadamente valor promedio)
 humedad relativa del aire de salida: 70-80 %
 temperatura del aire de salida: 32-34°C

Ensayo 3:

5

extracto usado: 1904,6 g; TS = 19,3% en peso;
 densidad: 1,0662 g/l; CE = 20,86 g/l
 muestra: 574,8 g de Avicel PH 102
 velocidad de pulverización: 40-50 g/min (aproximadamente valor promedio)
 humedad relativa del aire de salida: 70-80 %
 temperatura del aire de salida: 32-34°C

Los 3 ensayos transcurrieron sin problemas. Los tiempos de pulverización se encontraban en el ensayo 1 en 83 minutos, en el ensayo 2 a 46 minutos y en el ensayo 3 a 35 minutos.

10 Ensayo 4:

extracto usado: 4023,1 g; TS = 9,2% en peso;
 densidad: 1,0365 g/l; CE = 12,14 g/l
 muestra: 677,0 g de Avicel PH 102
 velocidad de pulverización: 40-50 g/min (aproximadamente valor promedio)
 humedad relativa del aire de salida: 50-60%
 temperatura del aire de salida: 35-40°C

Este ensayo es una repetición del ensayo 1, mediante el cual debería comprobarse si mediante la reducción de la velocidad de pulverización puede prepararse un extracto seco más fino. El extracto seco resultó más fino en análisis granulométricos por tamizado en comparación con el extracto seco obtenido en el ensayo 1 (véase resumen de los resultados de los ensayos).

15

Otros ensayos se realizaron de manera de procedimiento análoga con respecto a los ensayos 1 a 3 con Avicel PH 102 (ensayo 5) o con mezclas de Avicel PH 102 y Capsulac 60 (razón en peso 7:3; ensayo 6).

20

RESULTADOS DE LOS ENSAYOS

Los resultados detallados con respecto al balance de hormonas en los ensayos 1 a 4 están resumidos en las tablas I a IV.

25

En principio se encontró que con una muestra de 570 g a 680 g de Avicel PH 102 como vehículo es posible una aplicación continua y rápida el extracto (ensayos 1 a 3). Para las cantidades de extracto variadas usadas de 1900 a 4023 g se encontraban los tiempos de pulverización para estos ensayos entre 35 y 83 minutos. De esto resultaron cantidades de aplicación de 0,55 g a 0,64 g de sólido del extracto por g de Avicel (valor promedio: 0,59 g).

30

Para mantener en otro ensayo (ensayo 5) el contenido deseado predeterminado de 45 mg de estrógenos conjugados por g de extracto seco o para determinar los límites para cantidades de principios activos aplicables como máximo, se redujo en este ensayo la muestra de Avicel PH 102 en 342,5 g, o sea en comparación con los ensayos anteriores 1 a 4 una reducción de casi el 50%. Deberían aplicarse 4640 g de extracto. Según esto no se produjeron problemas hasta aproximadamente 1600 g de extracto pulverizado, dado que hasta cantidad como en los ensayos anteriores 1 a 4 de nuevo se dispuso una cantidad de aplicación de 0,56 g de sólido del extracto por g de Avicel. Con aproximadamente 2000 g de extracto pulverizado resultó una cantidad de aplicación de 0,68 g y con aproximadamente 2500 g de 0,86 g de sólido del extracto por g de Avicel. Hasta esta cantidad de aplicación pudo pulverizarse el extracto ampliamente sin problemas. Después se redujo mucho la velocidad de pulverización, dado que a partir de esta cantidad el sólido del extracto sobrepasa la cantidad del vehículo y el producto a partir de este punto mostraba una tendencia a la adhesión. El procedimiento se condujo entonces tan sólo a una humedad relativa de < 25%, dado que se obturaba el filtro del aire de salida; la cantidad de aire ya no era suficiente para mantener en vertical el lecho fluidizado. El tiempo de pulverización neto ascendía a más de 5 horas.

35

40

45

Por tanto, en resumen puede decirse que hasta una aplicación de 0,6 g de sólido del extracto por g de Avicel debería tratarse el extracto total. A aproximadamente 0,86 g de aplicación de sólido del extracto se encuentra el límite superior de cantidad que puede absorber Avicel PH 102 en extracto sin alteración. Después es necesaria una reducción de la aplicación de pulverización y una adaptación correspondiente de los parámetros restantes.

El ensayo 4 representa una repetición del ensayo 1. En este caso se produjo mediante modificación de los parámetros (velocidad de pulverización más baja y debido a ello temperatura del aire de salida más alta y una humedad del aire de salida más baja) una trituration más fina.

En el ensayo 6 adicional se realizó como en el ensayo 4 una reducción de la muestra, para poder ajustarla a 45 mg de estrógenos conjugados por g de trituration (reducción > 60% en comparación con el ensayo 1 y el ensayo 2). Adicionalmente se usó en este caso lactosa (razón de Avicel con respecto a lactosa = 7 con respecto a 3). En este ensayo fue necesaria a partir de una cantidad de aplicación de 0,6 g de sólido del extracto por g de mezcla de Avicel/lactosa una reducción de la velocidad de pulverización de 20 g/min a < 9 g/min (en V-140 se encontraba el límite en 0,86 g de sólido). La cantidad de extracto pulverizada ascendía en este momento a aproximadamente un 40% en peso (< 1600 g). A partir de aproximadamente 1800 g se produjo también en este caso una tendencia a la adhesión, como ya se observó en el ensayo 4. El ensayo se interrumpió tras la aplicación del 70% de la cantidad de extracto, dado que no era posible otra reducción de la velocidad de pulverización (< 9 g/min) debido a los aparatos.

Tabla I

Balance de hormonas para el ensayo 1								
Estrógenos	Estrógenos totales				Estrógenos libres:			
	Extracto de disolución		Extracto seco		Extracto de disolución		Extracto seco	
	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ²⁾	[mg/g]	[%] ²⁾
17- α -Estradiol	0,455	4,34	1,856	4,31	0,047		0,196	
17- β -Estradiol	0,646	6,17	2,631	6,12	0,082		0,344	
17- α -DH-equilina	1,270	12,12	5,160	11,99	0,098	0,94	0,405	0,94
17- β -DH-equilina	0,322	3,07	1,323	3,08	0,019		0,077	
17- α -DH-equilenina	0,057	0,54	0,229	0,53	0,007		0,021	
17- β -DH-equilenina	0,031	0,30	0,215	0,50	0,000		0,000	
Estrona	6,193	59,12	25,371	58,971	0,2471	2,36	1,015	2,36
Equilina	2,236	21,34	9,312	21,64	0,057	0,54	0,229	0,53
δ -8,9-Deshidroestrone	0,293	2,80	1,223	2,84	0,022		0,076	
Equilenina	0,124	1,18	0,515	1,20	0,000		0,000	
Contenido en hormonas total	11,627		47,835		0,579		2,363	
Suma de hormonas principales ³⁾	10,476		43,022		0,468		1,922	

1) con respecto a 17- α -estradiol, 17- α -DH-equilina, 17- β -DH-equilina, estrona y equilina
 2) con respecto a la suma de 17- α -estradiol, 17- α -DH-equilina, 17- β -DH-equilina, estrona y equilina de estrógenos totales
 3) suma de hormonas 17- α -estradiol, 17- α -DH-equilina, 17- β -DH-equilina, estrona, equilina

Tabla II

Balance de hormonas para el ensayo 2								
Estrógenos	Estrógenos totales				Estrógenos libres			
	Extracto de disolución		Extracto seco		Extracto de disolución		Extracto seco	
	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ²⁾	[mg/g]	[%] ²⁾
17- α -Estradiol	0,826	4,46	2,085	4,49	0,087		0,223	
17- β -Estradiol	1,220	6,58	3,074	6,62	0,163		0,417	
17- α -DH-equilina	2,302	12,42	5,824	12,54	0,177	0,96	0,437	0,94
17- β -DH-equilina	0,634	3,42	1,506	3,24	0,036		0,087	
17- α -DH-equilenina	0,124	0,57	0,298	0,64	0,012		0,030	
17- β -DH-equilenina	0,103	0,56	0,242	0,52	0,000		0,000	
Estrona	10,835	58,47	27,056	58,28	0,423	2,28	1,056	2,27
Equilina	3,934	21,23	9,957	21,45	0,092	0,50	0,223	0,50
δ -8,9-Deshidroestrone	0,529	2,85	1,348	2,90	0,016		0,079	
Equilenina	0,220	1,19	0,543	1,17	0,000		0,000	
Contenido en hormonas total	20,727		51,933		1,006		2,562	
Suma de hormonas principales ³⁾	18,531		46,428		0,815		2,036	

1) con respecto a 17- α -estradiol, 17- α -DH-equilina, 17- β -DH-equilina, estrona y equilina
 2) con respecto a la suma de 17- α -estradiol, 17- α -DH-equilina, 17- β -DH-equilina, estrona y equilina de estrógenos totales
 3) suma de las hormonas 17- α -estradiol, 17- α -DH-equilina, 17- β -DH-equilina, estrona, equilina

Tabla III

Balance de hormonas para el ensayo 3								
Estrógenos	Estrógenos totales				Estrógenos libres			
	Extracto de disolución		Extracto seco		Extracto de disolución		Extracto seco	
	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g]	[%] ²⁾	[mg/g]	[%] ²⁾
17- α -Estradiol	1,003	4,64	2,208	4,57	0,102		0,227	
17- β -Estradiol	1,402	6,49	3,072	6,36	0,166		0,365	
17- α -DH-equilina	2,678	12,40	5,984	12,39	0,207	0,96	0,463	0,96
17- β -DH-equilina	0,633	2,93	1,432	2,96	0,038		0,091	
17- α -DH-equilenina	0,118	0,55	0,232	0,48	0,021		0,031	
17- β -DH-equilenina	0,045	0,21	0,057	0,12	0,000		0,000	
Estrona	12,713	58,87	28,105	58,18	0,492	2,28	1,083	2,24
Equilina	4,569	21,16	10,582	21,90	0,107	0,50	0,241	0,50
δ -8,9-Deshidroestrone	0,539	2,50	1,265	2,62	0,021		0,113	
Equilenina	0,222	1,03	0,492	1,02	0,000		0,000	
Contenido en hormonas total	23,922		53,429		1,154		2,614	
Suma de hormonas principales ³⁾	21,596		48,311		0,946		2,105	
1) con respecto a 17- α -estradiol, 17- α -DH-equilina, 17- β -DH-equilina, estrona y equilina								
2) con respecto a la suma de 17- α -estradiol, 17- α -DH-equilina, 17- β -DH-equilina, estrona y equilina de estrógenos totales								
3) suma de las hormonas 17- α -estradiol, 17- α -DH-equilina, 17- β -DH-equilina, estrona, equilina								

Tabla IV

Balance de hormonas para el ensayo 4								
Estrógenos	Estrógenos totales				Estrógenos libres			
	Extracto de disolución		Extracto seco		Extracto de disolución		Extracto seco	
	[mg/g]	[%] ¹⁾	[mg/g] ¹⁾	[%]	[mg/g]	[%] ²⁾	[mg/g]	[%] ²⁾
17- α -Estradiol	0,646	4,56	2,284	4,56	0,057		0,201	
17- β -Estradiol	1,093	7,71	3,798	7,58	0,151		0,531	
17- α -DH-equilina	1,876	13,23	6,367	12,71	0,134	0,94	0,484	0,97
17- β -DH-equilina	0,523	3,69	1,768	3,53	0,018		0,109	
17- α -DH-equilenina	0,070	0,49	0,274	0,55	0,008		0,030	
17- β -DH-equilenina	0,000	0,00	0,103	0,21	0,000		0,000	
Estrona	8,022	56,57	28,947	57,77	0,282	1,99	1,038	2,07
Equilina	3,114	21,96	10,743	21,44	0,068	0,50	0,229	0,46
δ -8,9-Deshidroestrone	0,381	2,69	1,339	2,67	0,022		0,083	
Equilenina	0,119	0,84	0,543	1,08	0,000		0,000	
Contenido en hormonas total	15,844		56,166		0,740		2,705	
Suma de hormonas principales ³⁾	14,181		50,109				2,057	
1) con respecto a 17- α -estradiol, 17- α -DH-equilina, 17- β -DH-equilina, estrona y equilina								
2) con respecto a la suma de 17- α -estradiol, 17- α -DH-equilina, 17- β -DH-equilina, estrona y equilina de estrógenos totales								
3) suma de las hormonas 17- α -estradiol, 17- α -DH-equilina, 17- β -DH-equilina, estrona, equilina								

5 EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ENSAYOS

La preparación de un extracto seco en el aparato de lecho fluidizado, también con vehículos de distinta distribución del tamaño de grano no es problemática. La determinación del rendimiento se encontraba en todos los ensayos entre el 90% y el 95%. La distribución de hormonas, con respecto a 17- α -DH-equilina, estrona y equilina, es constante en el extracto y en la trituración. El procedimiento de secado no tiene por tanto ninguna influencia sobre la estabilidad de las hormonas. El contenido en humedad residual se encontraba entre el 3% y el 6% de r.h..

Tal como muestran los ensayos, es posible tratar grandes cantidades de extracto que contiene hormonas de 2 a 4 kg en el intervalo de poco tiempo, es decir pulverizarlas sobre vehículos y secarlas correspondientemente. Pueden destacarse como especialmente importantes las cantidades de aplicación determinadas (g de sólido del extracto por g de vehículo, por ejemplo Avicel), que pueden aplicarse como máximo sin problemas de procedimiento en el vehículo seleccionado. En este caso se determinó que en caso de muestra de por ejemplo Avicel como vehículo se encuentra completamente sin problemas una aplicación de hasta aproximadamente 0,6 g de sustancia seca de principio activo del extracto de disolución acuosa que contiene hormonas por g de Avicel (ensayos 1, 2 y 3 del ejemplo 1).

Ejemplo 2:

Preparación de extractos secos usando disoluciones acuosas de extracto de hormonas con contenido en hormonas variable

Se realizaron otros ensayos de pulverización para aplicar un extracto de disolución acuosa, que contenía mezclas naturales de estrógenos conjugados equinos en diversas concentraciones, en un vehículo farmacéutico seleccionado del grupo de celulosas microcristalinas. Los ensayos de pulverización se realizaron de manera análoga al ejemplo 1 en un aparato de pulverización de lecho fluidizado con 6 extractos de disolución acuosa distintos A a F. Las propiedades de los extractos de disolución acuosa usados A a F (disoluciones de principio activo) así como los parámetros de procedimiento respectivamente usados son evidentes a partir de la tabla V. Otras propiedades de las preformulaciones farmacéuticas obtenidas en forma de un extracto seco sólido, que fluye libremente están indicadas en la tabla VI.

Las preformulaciones farmacéuticas obtenidas en forma de un extracto seco sólido, que fluye libremente se sometieron aún a un análisis granulométrico por tamizado. El análisis granulométrico por tamizado se realizó con una máquina de tamizado Retsch con las siguientes condiciones: tiempo de tamizado de 5 min, tiempo de impulso 3 s, altura de vibración 1,50 mm, cantidad de muestra respectivamente de manera aproximada 20 g. Se usaron tamices con un ancho de malla a partir de 1000 µm. Los resultados de los análisis granulométricos por tamizado están reproducidos en la tabla VII.

Tabla V

Preparación de fracciones de extracto seco, que contienen mezclas naturales de estrógenos conjugados equinos, ensayos en la secadora de pulverización de lecho fluidizado												
Disoluciones de principio activo	A			B			C		D		E	F
TS[%]	3,5			7,4			12,7		14,5		6,6	13,6
CE [mg/g]:	10,726			17,655			33,451		26, 274		16,229	38,224
CE/TS [%]	30,65			23,9			26,34		18,12		24,59	28,11
“TEF” Ch.-B.:	V-A-1	V-A-2	V-A-3	V-B-1	V-B-2	V-B-3	V-C-1	V-C-2	V-D-1	V-D-2	V-E	V-F
Mezcla de reacción [g]:	2300,00	2300,00	986,56	2295,08	2295,08	2295,08	2295,08	2166,23	2265,40	2265,40	2321,61	2335,91
Extracto conc. [g]	18227,0	18227,0	8278,0	11049,0	11049,0	11049,0	5833,2	5504,4	7760,0	7760,0	12224,0	5500,0
Temp. de producto [°C]	45-50	60	45-50	45-50	45-50	45-50	45-50	45-50	55	45-50	45-50	46-50
Temp. de aire de alimentación [°C]	117-121	114-121	112-120	91-119	100-119	118-121	102-121	106-120	94-117	86-118	96-120	87-116
Temp. de aire de salida [°C]	43-45	50-57	42-43	42-47	39-47	39-48	38-46	43-45	50-53	44-46	43-46	45-50
Humedad del aire de salida [% de h.r.]	23-36	14-17	27-31	21-29	19-29	22-35	21-36	25-31	17-19	19-29	24-32	28-36
Velocidad de pulverización [g/min]	34-40	20-30	21-34	30-39	30-46	37-43	36-45	30-42	40-52	27-37	32-36	30
Cantidad de aire [m³/h]	80-100	80-100	70-85	80-100	80-100	80-100	80-90	80-95	110-170	80-130	80-100	80-100
Duración de pulverización [h:m]	07:58	12:17	04:25	02:05	04:50	04:43	02:40	02:30	01:05	04:18	06:03	03:25
con interrupción de procedimiento [S/N]	S	S	N	S	N	N	N	N	S	S	S	N
Humedad residual [%]	2,7	3,2	2,7	2,1	2,5	2,7	2,7	2,6	2,5	2,5	2,5	2,9

Tabla VI

Propiedades de preformulaciones farmacéuticas obtenidas de acuerdo con el ejemplo 2 que contienen una mezcla natural de estrógenos equinos conjugados como fracción de extracto seco sólida, que fluye libremente.					
N.º de ensayo	TS [%] CE [mg/g] CE/TS [%]	g de sustancia seca / 1 g de vehículo (Vivapor 101)	mg de contenido de CE por g de vehículo	Volumen aparente [ml/g]	Densidad aparente [g/ml]
V-A-1	3,5	277,3	85	2,36	0,42
V-A-2	10,726			2,12	0,47
V-A-3	30,65	293,6	90	2,16	0,46
V-B-1	7,4	355,6	85	2,48	0,4
V-B-2	17,655			2,5	0,4
V-B-3	23,9			2,68	0,37
V-C-1	12,7	322,8	85	2,84	0,35
	33,451				
V-C-2	26,34	322,7		2,44	0,41
V-D-1	14,5	496,7	90	2,28	0,44
V-D-2	26,274				
	18,12			2,12	0,47
V-E	6,6 16,229 24,59	347,5	90	2,28	0,44
V-F	13,6 38,224 28, 11	320,2	90	2,4	0,42

Tabla VII

Análisis granulométricos por tamizado de preformulaciones farmacéuticas obtenidas de acuerdo con el ejemplo 2 en forma de extractos secos sólidos, que fluyen libremente														
Ancho de malla (µm)	V-A-1		V-B-1		V-C-1		V-E		V-F		Avicel PH 102		Vivapur 101	
	DG (%)	SR (%)	DG(%)	SR (%)	DG (%)	SR(%)	DG (%)	SR (%)	DG (%)	SR (%)	DG (%)	SR (%)	DG (%)	SR (%)
1000	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0
	100	0	100	0	100	0								
	100	0	100	0										
	100	0	100	0			100	0	100	0	100	0	100	0
500	100	0	100	0										
	100	0	100	0	100	0								
	100	0	100	0	100	0								
	100	0	100	0	100	0								
250	99,59	0,41	99,17	0,83	99,20	0,80	99,39	0,61	98,33	1,67	99,48	0,52	100	0
	99,75	0,25	99,17	0,83	99,81	0,19								
	99,85	0,15	98,33	1,67										
	92,88	6,71	88,88	10,28	81,55	17,66	83,09	16,30	86,30	12,02	88,70	10,78	100	0
160	96,44	3,31	81,00	18,17	95,66	4,15								
	95,54	4,32	67,32	31,01										
	71,77	21,11	66,31	22,58	57,14	24,40	47,53	35,56	70,83	15,47	76,84	11,87	99,65	0,35
	86,71	9,73	54,26	26,74	86,78	8,88								
125	78,70	16,84	37,94	29,98										
	9,82	61,95	12,68	53,62	8,85	48,29	6,72	40,80	15,37	55,45	43,73	33,11	59,96	39,69
	21,06	65,65	6,57	47,69	22,53	64,25								

Análisis granulométricos por tamizado de preformulaciones farmacéuticas obtenidas de acuerdo con el ejemplo 2 en forma de extractos secos sólidos, que fluyen libremente													
	V-A-1		V-B-1		V-C-1		V-E		V-F		Avicel PH 102		Vivapur 101
	V-A-2		V-B-2		V-C-2								
	V-A-3		V-B-3										
Ancho de malla (µm)	DG (%)	SR (%)	DG(%)	SR (%)	DG (%)	SR(%)	DG (%)	SR (%)	DG (%)	SR (%)	DG (%)	SR (%)	SR (%)
Proporción fina	13,97	64,73	3,93	33,42		8,85		6,72		15,37		43,73	59,96
		9,82		12,68		22,53							
		21,06		6,57									
		13,97		3,93									
1) DG = suma de paso / 2) SR = residuo de tamizado													

Ejemplo 3:**Ensayos orientadores para la preparación de comprimidos**

- 5 Para someter a prueba la capacidad de transformación posterior galénica de los extractos secos o las preformulaciones preparados en el ejemplo 1 mediante tecnología de lecho fluidizado, se mezclaron los extractos secos o las preformulaciones con otros coadyuvantes de preparación de comprimidos y se comprimieron para dar comprimidos de matriz. Se demostró que las mezclas pudieron distribuirse y comprimirse de manera homogénea en un comprimido de matriz. Sorprendentemente se demostró según esto que mediante la elección del vehículo y de los otros coadyuvantes de preparación de comprimidos dependiendo de la solubilidad en agua de la mezcla de vehículo y coadyuvante de preparación de comprimidos puede influirse de manera decisiva en la velocidad de liberación de las hormonas conjugadas comprimidas en el comprimido de matriz, y que así pueden ajustarse perfiles de liberación deseados, predeterminados. También la composición del vehículo usado como soporte para los estrógenos conjugados, por ejemplo de la mezcla de celulosa microcristalina con lactosa, el tamaño de partícula y la porosidad del granulado de principio activo, al igual que la distribución del tamaño de partícula influyen según esto en la calidad de la compactibilidad y el perfil de liberación de las hormonas que se liberan de la matriz.
- 10
- 15

REIVINDICACIONES

1. Preformulación farmacéutica para la preparación de comprimidos, **caracterizada**

(a) **por** un contenido en principio activo de una mezcla de estrógenos equinos conjugados naturales a partir de la orina de yeguas preñadas, en la que el contenido en principio activo

(i) está definido por cantidad de un vehículo farmacéutico, y

(ii) está normalizado con respecto a los componentes de hormonas principales que comprenden estrona, equilina, 17- α -dihidroequilina y eventualmente 17- α -estradiol y 17- β -dihidroequilina, respectivamente en sus formas libres y conjugadas;

(b) **por que** el contenido en principio activo está aplicado mediante pulverización de una disolución acuosa que contiene la mezcla de estrógenos equinos conjugados naturales en el vehículo farmacéutico en forma de polvo y/o granulado del grupo de celulosas microcristalinas o una mezcla de celulosa microcristalina con lactosa y secado; y

(c) **por que** la preformulación farmacéutica se encuentra en forma de un extracto seco sólido, que fluye libremente.

2. Preformulación de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el contenido en principio activo

(a) se calcula como sustancia seca (TS) de un extracto que contiene la mezcla de estrógenos equinos conjugados naturales a partir de la orina de yeguas preñadas (contenido en hormonas total incluyendo los estrógenos libres y otros sólidos) con respecto a la cantidad del vehículo farmacéutico en la preformulación y se encuentra en el intervalo de 0,25 a 0,70 g de TS/g de vehículo, preferentemente en el intervalo de 0,28 a 0,64 g de TS/g de vehículo; o

(b) se calcula como mezcla de estrógenos conjugados equinos naturales (CE) con respecto a la cantidad del vehículo farmacéutico en la preformulación y se encuentra en el intervalo de 35 a 100 mg de CE/g de vehículo, preferentemente en el intervalo de 43 a 90 mg de CE/g de vehículo; o

(c) se calcula como contenido en hormonas total (suma de todas las hormonas conjugadas y libres) y se encuentra en el intervalo de aproximadamente 35 a 100 mg por 1 g del vehículo farmacéutico, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 43 a 90 mg por 1 g del vehículo farmacéutico.

3. Preformulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada por que** la humedad residual en la preformulación asciende como máximo al 3,0% en peso, preferentemente como máximo al 1,0% en peso, con respecto a la preformulación total como el 100% en peso.

4. Preformulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el contenido en principio activo normalizado en los componentes de hormonas principales contiene las hormonas conjugadas en las siguientes proporciones: del 52,5% al 61,5% de estronasulfato de sodio, del 22,5% al 30,5% equilinasulfato de sodio, del 13,5% al 19,5% de 17- α -dihidroequilinasulfato de sodio, del 2,5% al 9,5% de estradiolsulfato de sodio y del 0,5% al 4,0% de 17- β -dihidroequilinasulfato de sodio.

5. Preformulación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada por que** la proporción de hormonas libres con respecto al contenido total de hormonas (suma de todas las hormonas conjugadas y libres) en el principio activo de la preformulación se encuentra por debajo del 5% en peso, preferentemente por debajo del 2% en peso.

6. Preformulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el vehículo farmacéutico es celulosa microcristalina o una mezcla de celulosas microcristalinas.

7. Preformulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el vehículo farmacéutico es una mezcla de celulosa microcristalina con lactosa.

8. Preformulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizada por que** la razón en peso de celulosa microcristalina con respecto a lactosa se encuentra en el intervalo de 8:2 a 6:4, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 7,5:2,5 a 6,5:3,5, y en particular asciende aproximadamente a 7:3.

9. Preformulación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** el volumen aparente promedio de la preformulación se encuentra en el intervalo de 1,8 a 3,0 ml/g.

10. Preformulación de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** el peso aparente promedio (densidad aparente) de la preformulación se encuentra en el intervalo de 0,3 a 0,6 g/ml.

11. Preformulación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** la preformulación presenta una distribución del tamaño de partícula caracterizada mediante análisis granulométrico por

tamizado como suma de paso porcentual dependiendo del ancho de malla del tamiz del 100% en peso de las partículas con un ancho de malla de 500 μm , de al menos el 98% en peso de las partículas con un ancho de malla de 250 μm , de aproximadamente el 65% al 99,5% en peso de las partículas con un ancho de malla de 160 μm , de aproximadamente el 35% al 87% en peso de las partículas con un ancho de malla de 125 μm , y una proporción fina inferior al 23% en peso con un ancho de malla de 63 μm , respectivamente con respecto a la suma total de las fracciones de tamizado como el 100% en peso.

12. Preformulación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** la preformulación presenta una distribución del tamaño de partícula caracterizada mediante análisis granulométrico por tamizado dependiendo del ancho de malla del tamiz de aproximadamente el 0,15% a como máximo el 2% en peso de las partículas mayores de un ancho de malla de 250 μm , de aproximadamente el 3% al 31% en peso de las partículas mayores de un ancho de malla de 160 μm , de aproximadamente el 8% al 36% en peso de las partículas mayores de un ancho de malla de 125 μm y una proporción fina de las partículas de aproximadamente el 3% a como máximo el 23% en peso con un ancho de malla de 63 μm , respectivamente con respecto a la suma total de las fracciones de tamizado como el 100% en peso.

13. Preformulación de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** el tamaño de partícula medio (promedio) de la preformulación se encuentra en el intervalo de 50 a 250 μm , preferentemente en el intervalo de 75 a 150 μm .

14. Procedimiento para la preparación de una preformulación farmacéutica para la preparación de comprimidos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado por que**

(a) se fluidifica un vehículo farmacéutico en forma de polvo y/o granulado, que se selecciona del grupo de celulosas microcristalinas o una mezcla de celulosa microcristalina con lactosa, en un aparato de lecho fluidizado,

(b) se pulveriza una disolución acuosa que contiene una mezcla de estrógenos equinos conjugados naturales a partir de la orina de yeguas preñadas como principio activo sobre el vehículo farmacéutico fluidificado, pulverizándose la disolución acuosa en una cantidad que corresponde al contenido en principio activo deseado en la preformulación farmacéutica, definido por cantidad del vehículo farmacéutico y normalizado con respecto a los componentes de hormonas principales que comprenden estrona, equilina, 17- α -dihidroequilina y eventualmente 17- α -estradiol y 17- β -dihidroequilina, respectivamente en sus formas libres y conjugadas,

(c) se secan las partículas que contienen principio activo obtenidas y

(d) se obtiene una preformulación farmacéutica en forma de un extracto seco sólido, que fluye libremente.

15. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizado por que** la disolución acuosa usada que contiene principio activo contiene además de agua como disolvente adicional aún uno o varios disolventes orgánicos miscibles con agua, preferentemente alcoholes de bajo peso molecular.

16. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, **caracterizado por que** la disolución acuosa usada que contiene principio activo es una disolución absolutamente acuosa en su mayor parte de la mezcla de estrógenos equinos conjugados naturales.

17. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 14 a 16, **caracterizado por que** la disolución acuosa usada presenta un contenido en principio activo que

(a) se calcula como sustancia seca de la mezcla de estrógenos conjugados equinos naturales (contenido en hormonas total incluyendo los estrógenos libres y otros sólidos) y se encuentra en el intervalo de aproximadamente el 3,5% al 20% en peso con respecto a la disolución acuosa como el 100% en peso, o

(b) se calcula como contenido en hormonas total (incluyendo los estrógenos libres) y se encuentra en el intervalo de 10 a 40 mg por 1 g de la disolución acuosa.

18. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 14 a 16, **caracterizado por que** la disolución acuosa usada es un concentrado que presenta un contenido en principio activo que

(a) se calcula como sustancia seca de la mezcla de estrógenos equinos conjugados naturales (contenido en hormonas total incluyendo los estrógenos libres y otros sólidos) y es mayor del 20% en peso con respecto al concentrado como el 100% en peso, o

(b) se calcula como mezcla de estrógenos conjugados equinos naturales (CE) y con respecto a la cantidad del concentrado es mayor del 40 mg por 1 g.

19. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 14 a 18, **caracterizado por que** el contenido en hormonas total (incluyendo los estrógenos libres) en la disolución acuosa usada con respecto a la sustancia seca contenida en la misma como el 100% en peso se encuentra en el intervalo del 18% al 31% en peso.

20. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 14 a 18, **caracterizado por que** la temperatura regulada por medio de la temperatura del aire de salida del producto de preformulación fluidificado en el aparato de lecho fluidizado se encuentra en el intervalo de 25°C a 60°C, preferentemente en el intervalo de 45°C a 55°C.
- 5 21. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 14 a 18, **caracterizado por que** la humedad del procedimiento regulada por la humedad relativa del aire de salida en el aparato de lecho fluidizado se encuentra en el intervalo del 50% al 80% de humedad relativa.
- 10 22. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 14 a 18, **caracterizado por que** la disolución acuosa usada que contiene principio activo se pulveriza con una velocidad de pulverización de 20 a 50 g/min sobre el vehículo farmacéutico.
- 15 23. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 14 a 22, **caracterizado por que** el vehículo farmacéutico usado en forma de polvo y/o granulado, en particular la celulosa microcristalina, presenta una distribución del tamaño de partícula caracterizada mediante análisis granulométrico por tamizado como suma de paso porcentual dependiendo del ancho de malla del tamiz del 100% en peso de las partículas con un ancho de malla de 500 µm, de al menos el 99% en peso de las partículas con un ancho de malla de 250 µm, de aproximadamente el 85% al 95% en peso de las partículas con un ancho de malla de 160 µm, de aproximadamente el 70% al 80% en peso de las partículas con un ancho de malla de 125 µm y una proporción fina de hasta
- 20 aproximadamente el 50% en peso con un ancho de malla de 63 µm, respectivamente con respecto a la suma total de las fracciones de tamizado como el 100% en peso.
24. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 14 a 22, **caracterizado por que** el vehículo farmacéutico usado en forma de polvo y/o granulado, en particular la celulosa microcristalina, presenta un tamaño de
- 25 partícula medio (promedio) en el intervalo de 50 a 130 µm.
25. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 14 a 22, **caracterizado por que** el vehículo farmacéutico usado en forma de polvo y/o granulado, en particular la celulosa microcristalina, presenta un peso aparente (densidad aparente) en el intervalo de aproximadamente 25 a 35 g/ml.
- 30 26. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 14 a 22, **caracterizada por que** el vehículo farmacéutico usado en forma de polvo y/o granulado, en particular la celulosa microcristalina, presenta un contenido en agua (pérdida debida al secado) de como máximo aproximadamente el 6% en peso.