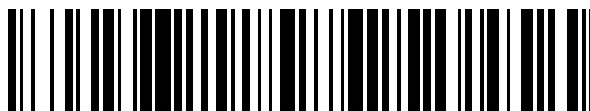


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 482 104**

51 Int. Cl.:

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2004** **E 04762858 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014** **EP 1670440**

54 Título: **Formulaciones HRT**

30 Prioridad:

29.09.2003 DK 200301408

09.10.2003 US 509962 P

10.12.2003 DK 200301828

13.01.2004 US 536121 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.08.2014

73 Titular/es:

NOVO NORDISK FEMCARE AG (100.0%)

ANDREASTRASSE 15

8050 ZÜRICH, CH

72 Inventor/es:

EDWARDS, WILLIAM, MARTIN;

SHALMI, MICHAEL y

JENSEN, MOLLER, BENTE

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 482 104 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

Formulaciones HRT

Campo de esta invención

[0001] La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas nuevas que contienen concentraciones sorprendentemente bajas de estradiol y acetato de noretindrona (de ahora en adelante designado NETA). Estas formulaciones se deben usar para el tratamiento de terapia de reemplazo hormonal (de ahora en adelante designado HRT).

Antecedentes de esta invención

[0002] Una formulación HRT designada Kliogest® fue comercializada al principio de los años 80. Cada tableta Kliogest contiene, como ingredientes activos 2 mg de estradiol y 1 mg de NETA. También, entonces, se sugirió que la dosificación óptima era, al menos para algunos pacientes, la mitad de la dosificación, es decir una tableta con 1 mg de estradiol y 0,5 mg de NETA. El último producto mencionado ha sido comercializado bajo el nombre Activelle®. La administración diaria es una tableta de Kliogest. La administración tiene lugar durante un periodo temporal largo, normalmente meses o incluso años.

[0003] Ejemplos de documentos que definen el estado general de la técnica son las siguientes patentes y solicitudes de patente: US 4,826,831 A; WO 02/055086 A2; y US 2002/193358 A.

[0004] El objetivo de esta invención es encontrar una formulación de HRT que sea extremadamente satisfactoria para los pacientes.

[0005] El objetivo de esta invención es encontrar una formulación de HRT que de un perfil de sangrado satisfactorio y conveniente.

Resumen de esta invención

[0006] Ahora, sorprendentemente, se ha descubierto que el objeto puede ser obtenido cuando 0,5 mg de estradiol y 0,1 mg de NETA son administrados diariamente.

[0007] En las formulaciones de esta invención, el estradiol puede estar presente como tal o puede estar presente como la cantidad correspondiente de un hidrato del mismo, por ejemplo, la cantidad correspondiente del hemihidrato (hemihidrato de estradiol).

[0008] Además, en las formulaciones de esta invención, NETA puede estar presente como tal o puede estar presente como la cantidad correspondiente de noretindrona (de ahora en adelante designada NET) o la cantidad correspondiente de una sal o éster de NET.

[0009] En una forma de realización preferida, la forma de dosificación unitaria es un granulado, tableta o cápsula con un peso total (que excluye cápsula o recubrimiento) de entre aproximadamente 25 y 125 mg.

[0010] En algunas formas de realización, la formulación comprende:

Hemihidrato de estradiol	aproximadamente 0,5 mg
Acetato de noretisterona	aproximadamente 0,1 mg
Monohidrato de lactosa	aproximadamente 37 mg
Almidón de maíz	aproximadamente 37 mg
Hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa	aproximadamente 3 mg
Talco	aproximadamente 0,8 mg
Estearato de magnesio	aproximadamente 0,4 mg

[0011] En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar un síndrome sensible al progestágeno, que se realizan por administración una cantidad eficaz para tratar el síndrome de una formulación de la invención a un paciente con necesidad de tal tratamiento.

Descripción detallada de la invención

[0012] La presente invención se refiere a formulaciones de medicaciones que contienen estradiol y NETA. Tales formulaciones pueden, por ejemplo, ser administradas por vía oral, vaginalmente o por vía transdérmica.

[0013] Las formulaciones de esta invención se pueden usar análogamente al uso de productos similares tales como

Kliogest y Activelle.

[0014] Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, sales de adición de ácido orgánico formadas con ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarat, y α -glicerofosfato.

5 Sales inorgánicas adecuadas también se pueden formar, las cuales incluyen, sin limitación, hidrocloreuro, sulfato, nitrato, bicarbonato, y sales de carbonato.

[0015] En la práctica de la presente invención, una formulación con estradiol y NETA se prepara poniendo en contacto estradiol y NETA con un ligante celulósico.

10 El ligante puede contener, sin limitación, una o varias metilcelulosas, carboximetilcelulosas sódicas (Tylose™), etilcelulosas (Ethocel™), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) e hidroxipropilcelulosas (Klucel™).

Para las formulaciones de tableta, los ligantes imparten cohesión suficiente a los polvos para permitir un tratamiento normal como el encolado, la lubricación, la compresión, el recubrimiento pelicular y el embalaje, pero todavía permiten a la tableta desintegrarse y a la formulación disolverse después de la ingestión.

15 En la presente invención, los ligantes celulósicos también imparten estabilidad mejorada y/o valorización a la sustancia activa de progestágeno.

Típicamente, las formulaciones de la invención comprenden uno o varios ligantes celulósicos en la gama de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 25 %, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 0,75 % a aproximadamente 15 % o de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 10 % del peso total de la forma de dosificación unitaria.

[0016] En una forma de realización de la invención, el ligante es Klucel™ y la forma de dosificación unitaria es una tableta que contiene 0,1 mg de NETA y 3,2 mg de Klucel™ (peso de tableta total = 80-85 mg).

25 [0017] Las formulaciones de la invención pueden opcionalmente comprender uno o varios diluyentes. Diluyentes adecuados incluyen, sin limitación, bien individualmente o en combinación, lactosa USP; lactosa USP, anhidro; lactosa USP, atomizada; almidón USP; almidón directamente comprimible; manitol USP; sorbitol; monohidrato de dextrosa; celulosa microcristalina NF; dihidrato de fosfato cálcico dibásico NF; diluyentes a base de sacarosa; azúcar de confitería; monohidrato de sulfato de calcio monobásico; dihidrato de sulfato de calcio NF; trihidrato de lactato de calcio granuloso NF; dextratos NF (p. ej., Emdex™); Celutab™; dextrosa (p. ej., Cerelose™); inositol; sólidos de cereal hidrolizado tal como Maltrons™ y Mor-Rex™; amilosa; Rexcel™; carbonato cálcico; glicina; bentonita; y similar.

30 Las formulaciones típicamente comprenden uno o varios diluyentes en la gama de aproximadamente 5 % a aproximadamente 99 %, preferiblemente de aproximadamente 25 % a aproximadamente 90 %, y más preferiblemente de aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 % del peso total de la formulación.

[0018] Las formulaciones de la invención pueden opcionalmente comprender uno o varios desintegrantes, particularmente para formulaciones de tableta.

40 Los desintegrantes adecuados incluyen, sin limitación, bien individualmente o en combinación, almidones; glicolato de almidón de sodio; arcillas (como Veegum™ HV); alginatos; almidones de maíz pregelatinizado (como National™ 1551 y National™ 1550); y gomas (como agar, guar, semilla de algarroba, Karaya™, pectina y tragacanto).

Los desintegrantes se pueden adicionar en cualquier paso adecuado durante la preparación de la fórmula farmacéutica, particularmente antes de la granulación o durante el paso de lubricación antes de la compresión.

45 Preferiblemente, las presentes formulaciones farmacéuticas comprenden uno o varios desintegrantes en la gama de aproximadamente 5 % a aproximadamente 99 %, preferiblemente de aproximadamente 25 % a aproximadamente 90 %, y más preferiblemente de aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 % del peso total de la formulación.

[0019] Las formulaciones de la invención opcionalmente comprenden uno o varios lubricantes y/o deslizantes como material portador.

50 Los lubricantes adecuados y/o deslizantes incluyen, sin limitación, bien individualmente o en combinación, tales lubricantes y/o deslizantes como gliceril behenato (Compritol™ 888); estearatos metálicos (p. ej., magnesio, calcio y estearatos de sodio); ácido esteárico; aceites vegetales hidrogenados (p. ej., Sterotex™); talco; ceras; Stearowet™; ácido bórico; benzoato sódico y acetato sódico; cloruro sódico; DL-Leucina; glicoles de polietileno (p. ej., Carbowax™ 4000 y Carbowax™ 6000); oleato de sodio; benzoato sódico; acetato sódico; lauril sulfato de sodio; estearil fumarato sódico (Pruv.TM.); y lauril sulfato de magnesio.

55 Las presentes formulaciones farmacéuticas comprenden uno o varios lubricantes de alrededor de 0,1 % a aproximadamente 10 %, preferiblemente de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 8 %, y más preferiblemente de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 5 % del peso total de la formulación.

60 El estearato de magnesio es un lubricante preferido usado para reducir la fricción entre el equipamiento y la granulación durante la compresión.

[0020] El talco es un agente antiadherente o deslizante preferido usado para reducir el encolado a superficies del equipamiento y también para reducir la estática en la mezcla.

65 Las formulaciones preferiblemente comprenden talco en una cantidad alrededor de 0,1 % hasta aproximadamente 10 %, más preferiblemente de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 5 %, y todavía más preferiblemente de

aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 % del peso total de la formulación.

[0021] Las formulaciones de la invención opcionalmente constan de uno o varios agentes de humidificación, particularmente para formulaciones de tableta.

Los agentes de humidificación adecuados incluyen, bien individualmente o en combinación, agentes de humidificación como ácido oleico; monoestearato de glicerilo; monooleato de sorbitán; monolaurato de sorbitán; oleato de trietanolamina; mono-oleato de sorbitan polioxietilenado; monolaurato de sorbitan polioxietilenado; oleato de sodio; y lauril sulfato de sodio.

Se prefieren los agentes de humidificación que son tensioactivos aniónicos.

Las formulaciones de la invención típicamente constan de uno o varios agentes de humidificación presentes en alrededor del 0,1 % a aproximadamente 15 %, preferiblemente de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 10 %, y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 %, del peso total de la formulación.

[0022] Otros materiales portadores (tales como colorantes, sabores y edulcorantes) y vías de administración se conocen en la técnica farmacéutica y se pueden usar en la preparación de las formulaciones de la presente invención.

Formas de dosificación y recubrimientos

[0023] Una forma de dosificación, como se utiliza en este caso, se refiere a una formulación que se prepara para la administración a un sujeto.

En la práctica de la presente invención, la formulación se puede formular como tabletas, píldoras, cápsulas blandas o duras, pastillas, sellos, polvos dispensables, gránulos, cápsulas, granulados, suspensiones, elixires y similares.

La invención también abarca tabletas multicapas donde una capa dada puede representar un fármaco diferente, al igual que polvos, granulados y gránulos que son encapsulados.

Los polvos, granulados y gránulos pueden ser recubiertos con un polímero adecuado o un material de recubrimiento convencional para conseguir, por ejemplo, estabilidad superior en el tracto gastrointestinal, para conseguir el índice deseado de liberación, o para conseguir un producto con estabilidad mejorada.

Por otra parte, la cápsula que contiene polvo, granulados o gránulos puede ser además recubierta.

La tableta o comprimido también se pueden ranurar para facilitar la división de la dosificación.

Alternativamente, las formas de dosificación de la presente invención pueden ser formas de dosificación unitarias donde la forma de dosificación se destina a entregar una dosis terapéutica por administración.

[0024] Preferiblemente, la formulación se formula en una unidad de dosificación discreta con una cantidad predeterminada de ingredientes activos, tales como tabletas o cápsulas.

Se prefieren tabletas o cápsulas de dosis unitaria.

[0025] Los recubrimientos típicamente comprenden uno o varios compuestos que forman una película, al igual que uno o varios plastificantes.

[0026] Los compuestos que forman películas incluyen, sin limitación, compuestos celulósicos tales como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, metacrilatos, ftalatos de acetato de celulosa, ftalatos de acetato de polivinilo, ceras y elastómeros de silicona.

[0027] Los plastificantes incluyen, sin limitación, glicerina, triacetato de glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles, triacetina, citrato de trietilo, monoglicéridos acetilados MACROGOL 6,000 y similares.

[0028] En un aspecto, la invención proporciona tabletas con progestágeno recubiertas con 1,5-5 % p/p de un compuesto celulósico que forma películas en relación al peso total de la tableta, como, por ejemplo, 1,5 %, 2 %, 2,5 %, 3 %, 3,5 %, 4 %, 4,5 % y 5 % p/p.

[0029] En una forma de realización, la formulación es una tableta que contiene 0,1 mg de NETA y 3,2 mg de Klucel™ (peso de tableta total = 80-85 mg) y es recubierta con 3 % de hidroxipropilmetilcelulosa E3 (peso total aproximadamente 2,3 mg/tableta).

[0030] Las formulaciones de la invención se pueden fabricar usando medios convencionales de granulación y disposición en tabletas, incluyendo, sin limitación, granulación húmeda y disposición en tabletas seguida de recubrimiento de película o compresión directa seguida de recubrimiento de película.

[0031] Típicamente, el proceso de tableta comprende los pasos de preparar gránulos adecuados para la disposición en tabletas a través de la combinación de una mezcla que contiene el medicamento, un ligante, y opcionalmente, un desintegrante y relleno; añadir una cantidad predeterminada de agua o fluido de granulación para formar una mezcla de masa mojada; medir la mezcla de masa mojada en gránulos para ayudar a secarlo; secar los gránulos mojados para eliminar exceso de humedad; medir los gránulos secos en gránulos adecuados para la deposición en tabletas, y añadir lubricante, uno o varios productos de relleno, uno o varios ligantes secos, opcionalmente un desintegrante, y otros excipientes necesarios para depositar en tabletas los gránulos; y un paso de recubrimiento de película.

[0032] Los métodos para preparar las formulaciones de la invención son bien conocidos en la técnica y pueden ser encontrados, por ejemplo, en Remington, 19ª Edición, Vol. II, Capítulo 92, (Mack Publishing Company, Easton PA, 1995).

5 **Otros ingredientes activos**

[0033] Además de progestágeno, las formulaciones de la invención pueden constar de uno o varios ingredientes activos adicionales, incluyendo, sin limitación, un segundo producto de progestágeno, un agente androgénico, un agonista andrógeno, un agonista de progestágeno, un antagonista de estrógeno u otro producto de hormona.

[0034] En una forma de realización, la formulación es una tableta que contiene 0,5 mg de estradiol además de 0,1 mg de NETA.

La formulación de esta invención, particularmente una formulación seca como, por ejemplo, una tableta, se puede preparar poniendo en contacto estradiol y NETA con un ligante celulósico de manera que el ligante celulósico comprenda entre aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 25 %, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 0,75 % a aproximadamente 15 % o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % del peso total de la formulación.

Ejemplos no limitativos de ligantes celulósicos adecuados incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica (Tylose™), etilcelulosa (Ethocel™), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), e hidroxipropilcelulosa (Klucel™).

No obstante, se entiende que se puede utilizar cualquier ligante celulósico que imparta estabilidad mejorada y/o valorización a la formulación.

[0035] En otro aspecto, la formulación de esta invención, particularmente una formulación seca como, por ejemplo, una tableta, se puede preparar mediante el revestimiento de la forma de dosificación con estrógeno y con NETA con 0,5-5 % p/p de un compuesto que forme películas celulósicas en relación al peso total de la tableta, tal como, por ejemplo, 1,5 %, 2 %, 2,5 %, 3 %, 3,5 %, 4 %, 4,5 % y 5 % p/p.

Métodos de tratamiento

[0036] La presente invención también abarca métodos para el tratamiento de síndromes sensibles al progestágeno, como, por ejemplo, en la terapia de sustitución hormonal.

También están incluidas otras vías de administración de progestágeno tales como, por ejemplo, para contracepción y tratamiento de osteoporosis.

Los métodos se realizan a través de la administración de la formulación anteriormente descrita a un sujeto con necesidad de un progestágeno (o una combinación de un progestágeno y otra sustancia activa, como, por ejemplo, un estrógeno).

Síndromes sensibles al progestágeno incluyen, sin limitación, infertilidad relacionada con útero no receptivo, tensión premenstrual, ovulación, dismenorrea primaria y endometriosis, aborto habitual, depresión respiratoria en el síndrome de Pickwick, amenorrea secundaria, sangrado uterino disfuncional, preeclampsia y toxemia del embarazo, infantilismo sexual y síntomas postmenopáusicos.

[0037] Los siguientes ejemplos se destinan como ilustraciones no limitativas de la presente invención.

Ejemplo 1: Estabilidad mejorada de NETA en una formulación de dosis baja

[0038] El propósito de este estudio fue comparar el efecto de (i) ligantes diferentes y (ii) recubrimientos diferentes en la estabilidad de NETA en una formulación de dosis baja.

[0039] La siguiente tabla ilustra las formulaciones de prueba:

Ingredientes	Cantidad (mg/tableta)	Función	Fuente Comercial
Ingredientes activos			
Hemihidrato de estradiol	0,517	Sustancia activa	Schering AG, Alemania/Diosynth B.V., Holanda
Acetato de noretisterona	0,100	Sustancia activa	Schering/Diosynth
Otros ingredientes			
Monohidrato de lactosa	37,5	Relleno	DMV International, Holanda
Almidón de maíz	37,5	Disgregante/relleno	Cerestar Scandinavia
Ligante	3,20	Ligante	
Talco	0,800	Deslizante/lubricante	Luzenac, Italia
Estearato de magnesio	0,400	Lubricante	Acros Chemicals

[0040] Dos ligantes diferentes fueron evaluados: Polyvidon™ VA 64 (polivinilpirrolidona, BASF, Alemania); y Klucel™

EF (hidroxilpropilcelulosa, Aqualon, USA).

[0041] Disposición en tabletas y revestimiento: Se formaron tabletas que contenían cada uno de los tres ligantes celulósicos a través de granulación de lecho fluidizado, compresión en una prensa rotativa, recubrimiento de película en un recipiente de recubrimiento que utiliza un sistema de pulverización de atomización con aire.

Para el recubrimiento pelicular fue usado bien el 1 % o el 3 % de Methocel E3 o E5.

Las tabletas finales contenían los siguientes componentes de revestimiento:

1 % revestimiento de película:

Recubrimiento de película: (cantidad teórica mg/tableta)	0,864
Formador de película	0,821
Triacetato de glicerol	0,043

3 % de revestimiento de película:

Recubrimiento de película: (cantidad teórica mg/tableta)	2,400
Formador de película	2,280
Triacetato de glicerol	0,120

[0042] Embalaje: En el recubrimiento siguiente, cada lote de tableta fue embalado en un paquete dial de calendario ("Dispensador").

[0043] Muchas variaciones de la presente invención se sugerirán ellas mismas a los expertos en la técnica en vista de la descripción detallada anterior.

Tales variaciones obvias están en el ámbito completamente previsto de las reivindicaciones anexas.

[0044] Aquí la palabra "comprende" debe ser interpretada más o menos como "incluye", "contiene" o "comprende" (véase, por ejemplo, Guidelines for Examination in the European Patent Office, Parte C, Capítulo III, 4.13).

REIVINDICACIONES

1. Fórmula farmacéutica que contiene bajas concentraciones de estradiol y acetato de noretindrona (NETA) que comprenden 0,5 mg de estradiol, opcionalmente como un hidrato del mismo, y 0,1 mg de NETA o la cantidad correspondiente de noretindrona (NET) o una cantidad correspondiente de un éster o una sal de NET.
2. Formulación según la reivindicación precedente, donde el contenido de NETA es de 0,1 mg.
3. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, cuya formulación debe ser administrada diariamente.
4. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que es una tableta, píldora, cápsula blanda o dura, gragea, sello para medicamentos, polvo dispensable, gránulo, microesfera, granulado, suspensión o elixir, preferiblemente una tableta, píldora, cápsula blanda o dura.
5. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene una pérdida de masa p/p de no más del 15 %, preferiblemente de no más del 10 %, cuando se evalúa según European Pharmacopoeia 4ª edición 2002, artículo 2.2.32, prueba C.
6. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que por el método descrito en European Pharmacopoeia 4ª edición 2002, artículo 2.9.1, prueba A, se desintegra en 2 horas, preferiblemente en 1 hora, más preferentemente en 30 minutos, de la forma más preferida en 15 minutos.
7. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, con un ligante celulósico seleccionado del grupo que consiste en metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.
8. Formulación según la reivindicación precedente, donde dicho ligante celulósico es seleccionado del grupo formado por Tylose™, Ethocel™ y Klucel™.
9. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el contenido de ligante celulósico está en la gama del 2 al 10 % p/p en relación a la formulación total.
10. Formulación según la reivindicación precedente, donde dicho ligante celulósico es la hidroxipropilcelulosa.
11. Formulación según la reivindicación precedente, donde dicha hidroxipropilcelulosa es Klucel™.
12. Formulación según la reivindicación precedente, donde el estradiol está presente como un hidrato, preferiblemente un hemihidrato.
13. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene lactosa en una cantidad en la gama de 30 a 45 mg, opcionalmente como monohidrato de lactosa.
14. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene almidón de maíz en una cantidad en la gama de 30 a 45 mg.
15. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene hidroxipropilcelulosa en una cantidad en la gama de 2 a 10 mg.
16. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene talco en una cantidad en la gama de 0,5 a 2 mg.
17. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene estearato de magnesio en una cantidad en la gama de 0,1 a 1 mg.
18. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene hidroxipropilmetilcelulosa como revestidor de película en una cantidad en la gama de 0,5 a 3 mg.
19. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene triacetato de glicerol en una cantidad en la gama de 0,05 a 0,2 mg.
20. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que incluye una cantidad en la gama de 2,5 a 4 mg de un ligante celulósico, donde dicho ligante celulósico es seleccionado del grupo que consiste en metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.
21. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende 40 mg de monohidrato de

lactosa, 40 mg de almidón de maíz, 3 mg de hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa, 0,8 mg de talco y 0,4 mg de estearato de magnesio.

- 5 22. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende adem3s un recubrimiento celul3sico.
23. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho recubrimiento celul3sico es hidroxipropilmetilcelulosa.
- 10 24. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho recubrimiento est3 presente en una cantidad en la gama de 0,5 a 5 % p/p en relaci3n a la formulaci3n total.
25. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n precedente, donde dicho recubrimiento est3 presente en una cantidad en la gama de 2 a 4% p/p en relaci3n a la formulaci3n total.
- 15 26. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho recubrimiento est3 presente en una cantidad en la gama de 2,5 a 3,5 % p/p en relaci3n a la formulaci3n total.
- 20 27. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la cantidad total de dicho recubrimiento est3 en la gama de 2 a 3 mg por dosis unitaria.
28. Formulaci3n seg3n cualquiera de las reivindicaciones precedentes para tratar un s3ndrome sensible al progest3geno.