

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 584**

51 Int. Cl.:

A61P 5/24 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2011** **E 11713829 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014** **EP 2558076**

54 Título: **Formas de dosificación oral sólidas de dosis baja para TSH**

30 Prioridad:

15.04.2010 EP 10160069

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

13.04.2015

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**MLETZKO, STEPHAN;
SCHÜRMANN, ROLF y
GUDE, KERSTIN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 533 584 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

Formas de dosificación oral sólidas de dosis baja para TSH

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a una forma de dosificación de dosis baja para terapia de sustitución hormonal (TSH). Más particularmente, la presente invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida que comprende alrededor de 0,5 mg de estradiol (abreviado "E2") y alrededor de 0,5 mg de drospirenona (abreviada ("DRSP"), y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. A pesar de las dosis bajas de E2 y DRSP, se ha encontrado sorprendentemente que una proporción muy alta de mujeres que sufren sofocos moderados a graves responden realmente a este tratamiento. En consecuencia, la forma de dosificación de la invención se puede usar como TSH de
10 mantenimiento o se puede usar cuando ya se inicia TSH.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Los estrógenos, y en particular E2, se han usado durante décadas para tratar síntomas de deficiencia de estrógenos, es decir, síntomas vasomotores. Los sofocos son el síntoma clínico más común y molesto de la menopausia, que afecta a aproximadamente 75% de mujeres postmenopáusicas (Sterns et al. Lancet 2002; 360; 1851-1861). Otros síntomas menopáusicos incluyen cambios de humor, cambios urogenitales, disfunción sexual, y cambios de la piel. El incremento en la aparición de sofocos está ligado a la reducción del nivel de estrógeno endógeno que está de acuerdo con la menopausia. Los síntomas menopáusicos provocan malestar y angustia, oscilando desde tolerable hasta, algunas veces, suficientemente grave para afectar a la calidad de vida de la mujer. También, la pérdida de estrógeno endógeno durante la menopausia acelera el riesgo de enfermedades crónicas,
20 tales como osteoporosis (Slemenda et al. Epidemiology of Osteoporosis. En: Treatment of the Postmenopausal Woman Basic and Clinical Aspects. Raven Press. Nueva York. 1994, p. 161-168). Actualmente, hay más de 40 millones de mujeres menopáusicas en los Estados Unidos de América, y casi la mitad de ellas están por encima de los 63 años (Warren et al. Clin Obstet Gynecol 2004; 47(2); 450-470). A medida que continúa aumentando la expectativa de vida, la mayoría de las mujeres gastarán un tercio de su tiempo vital en la postmenopausia.

25 Aunque las dosis de E2 se ajustan durante la terapia de acuerdo con las respuestas individuales, no es necesario decir que es importante establecer la dosis de E2 más baja que se puede usar en confianza para iniciar o mantener la terapia.

30 Los factores importantes, que son relevantes para identificar la dosis inicial más baja de E2, incluyen el alivio rápido y adecuado de síntomas vasomotores, y la idoneidad para la mayoría de las mujeres. Además de ser eficaz, la dosis inicial o la dosis de mantenimiento debería ser bien tolerada.

35 Notelovitz et al. (Obstet Gynecol 2000; 95(5); 726-731) evaluaron un intervalo de dosis de E2 para el alivio de los síntomas en mujeres menopáusicas que necesitaron tratamiento para síntomas vasomotores moderados y graves, y usaron los datos recogidos para identificar la dosis inicial más baja ideal. Más en particular, Notelovitz et al. realizaron un estudio de 12 semanas controlado por placebo, bienmascarado, aleatorizado, en el que se asignaron 333 mujeres menopáusicas con sofocos moderados o graves a tratamiento con 0,25 mg de E2, 0,5 mg de E2, 1 mg de E2, 2 mg de E2, o placebo (administrado oralmente). El número y gravedad de los sofocos se registró de forma diaria.

40 Notelovitz et al. encontraron una relación lineal significativa de la respuesta frente a la dosis entre la dosis de E2 y la reducción en los síntomas vasomotores, evaluada por el número de sofocos moderados a graves y la puntuación ponderada semanalmente de los sofocos. Al final del período de tratamiento de 12 semanas, las disminuciones en el número de sofocos y en la puntuación ponderada semanalmente de sofocos fueron significativamente mayores en los grupos de 0,5, 1, y 2 mg en comparación con el grupo de placebo. Sin embargo, en la semana 4, solamente los grupos de 1 y 2 mg mostraron significancia en comparación con el grupo de placebo.

45 En consecuencia, Notelovitz et al. concluyeron que 1 mg de E2 es la dosis de partida más útil para tratar síntomas menopáusicos moderados a graves en mujeres menopáusicas. Según Notelovitz et al., dosis más bajas requieren más tiempo (0,5 mg de E2) o son ineficaces (0,25 mg de E2) para el alivio de los síntomas en mujeres que sufren síntomas vasomotores moderados a graves. En cambio, una dosis mayor de 2 mg de E2 es eficaz para el alivio de los síntomas, pero está asociada con un incremento de sucesos adversos relacionados con estrógenos.

50 No obstante, y como también lo enfatiza la Women's Health Initiative (WHI), todavía existe la necesidad de desarrollar e investigar formas de dosificación que tengan menores dosis de E2 para el tratamiento de síntomas vasomotores. En particular, existe la necesidad de desarrollar formas de dosificación que tengan menores dosis de E2 para el tratamiento de síntomas vasomotores, que tengan un comienzo rápido y fiable, y por tanto sean adecuadas para ser usadas cuando ya se ha iniciado la terapia de sustitución hormonal, evitando de ese modo el tratamiento inicial con formas de dosificación que contienen mayores dosis de E2.

55 Esto también se recalca en las directrices de la FDA, en las que los patrocinadores son alentados a investigar calendarios de dosificación y sistemas de suministro de fármacos que puedan lograr eficacia con las exposiciones

más bajas posibles ((Guidance for Industry: Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms - Recommendations for Clinical Evaluation; U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; CDER; enero de 2003).

5 Las formas de dosificación que comprenden una combinación de E2 y DRSP se han descrito en el documento WO 01/52857. Aunque las formas de dosificación de E2 de dosis baja están englobadas formalmente por la descripción en el documento WO 01/52857, la dosis de E2 preferida descrita allí es 1 mg.

En el documento WO 2006/048261 se describen formas de dosificación solamente de E2 de dosis baja.

En los Estados Unidos de América se ha aprobado y comercializado un producto para TSH, Angeliq®, que contiene 1 mg de E2 y 0,5 mg de DRSP.

10 SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Ahora se ha encontrado sorprendentemente que una dosis de E2 que previamente se creyó que era demasiado baja es muy eficaz para proporcionar un alivio rápido y adecuado de síntomas vasomotores moderados a graves si tal dosis baja de E2 se combina con una dosis baja de DRSP. Como será manifiesto a partir de los ejemplos proporcionados aquí, se ha encontrado sorprendentemente que una proporción muy elevada de mujeres que sufren sofocos moderados a graves respondieron al tratamiento con una forma de dosificación oral sólida que comprende una dosis baja de E2 (alrededor de 0,5 mg), cuando se combina con una dosis baja de DRSP (alrededor de 0,5 mg).

15 En consecuencia, tales formas de dosificación proporcionan efectivamente un alivio adecuado de síntomas vasomotores moderados a graves, en particular sofocos moderados a graves, en mujeres postmenopáusicas ya dentro de las primeras pocas semanas de tratamiento. De este modo, tal forma de dosificación de dosis baja se puede usar para iniciar la terapia de sustitución hormonal o, como alternativa, como terapia de mantenimiento. Además, las formas de dosificación de dosis baja de la invención mejoran el comportamiento hemorrágico, en particular reduce la frecuencia de metrorragias (incrementa la tasa de incidencia de amenorrea).

20 En consecuencia, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida que comprende alrededor de 0,5 mg de E2 y alrededor de 0,5 mg de DRSP, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una unidad de envasado que consiste en un número de formas de dosificación oral sólidas envasadas separadamente y retirables de forma individual según la invención, y destinada a la administración oral durante un período de al menos 21 días.

30 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida según la invención para uso como un medicamento.

En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida según la invención para la prevención, tratamiento o alivio de síntomas vasomotores en una mujer.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida según la invención para reducir la frecuencia de metrorragias, o incrementar la tasa de incidencia de amenorrea, en una mujer.

35 En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para prevenir, tratar o aliviar síntomas vasomotores en una mujer, comprendiendo dicho método administrar una forma de dosificación según la invención a una mujer que lo necesite.

40 En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para reducir la frecuencia de metrorragias, o incrementar la tasa de incidencia de amenorrea, en una mujer, comprendiendo dicho método administrar una forma de dosificación según la invención a una mujer que lo necesite.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una forma de dosificación sólida oral que comprende alrededor de 0,5 mg de E2 y alrededor de 0,5 mg de DRSP, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 Como se indica *más arriba*, se encontró que el número de pacientes que respondió a esta terapia de dosis baja es sorprendentemente elevado.

50 Como aparece a partir de los ejemplos proporcionados aquí, se investigaron cuatro grupos de pacientes; un Grupo de Placebo, un 1^{er} Grupo de Tratamiento que recibe 0,3 mg de E2 (sin DRSP), un 2^o Grupo de Tratamiento que recibe 0,5 mg de E2 en combinación con 0,25 mg de DRSP, y un 3^{er} Grupo de Tratamiento que recibe 0,5 mg de E2 en combinación con 0,5 mg de DRSP. Como está abundantemente claro de los datos mostrados en los ejemplos, el número de respondedores en el 3^{er} Grupo de Tratamiento fue significativamente mayor que el número de respondedores en los 1^{er} y 2^o Grupos de Tratamiento, así como en el Grupo de Placebo. A pesar del hecho de que se administró la misma dosis de E2 a los sujetos en los 2^o y 3^{er} Grupos de Tratamiento, la proporción de sujetos que

fueron respondedores en el 3^{er} Grupo de Tratamiento fue tan alta como 75,8%, que se debería de comparar con 62,7% de respondedores en el 2^o Grupo de Tratamiento.

Puesto que es bien sabido que el número de respondedores que reciben THS con la preparación Angeliq® es elevado, es sorprendente en sí mismo que cuando la dosis de E2 y DRSP se reduce en un 50% (en comparación con las dosis de E2 y DRSP en la preparación Angeliq®), el número de respondedores en el 2^o Grupo de Tratamiento no cae por debajo de 50%. De hecho, y como ya se indicó anteriormente, la proporción de sujetos que fueron respondedores en el 2^o Grupo de Tratamiento fue tan alta como 62,7%. Sin embargo, parece haber un efecto sinérgico muy fuerte cuando la dosis de DRSP se incrementa de 0,25 mg a 0,5 mg, ya que, como se mencionó anteriormente, la proporción de respondedores aumenta entonces de 62,7% a 75,8%, a pesar de que la dosis de E2 se mantiene en el nivel (0,5 mg).

DRSP, que es un progestágeno con actividad anti-aldostrona, se ha desarrollado para TSH en combinación con E2, y constituye parte del producto de TSH comercialmente disponible, Angeliq®, véase *más arriba*. DRSP se caracteriza además por un perfil farmacológico que está mucho más relacionado con el de la progesterona endógena que con el de otros progestágenos sintéticos usados hoy en día. La principal razón para incorporar DRSP en productos de TSH es que DRSP protege al endometrio de los efectos adversos del E2. Hasta ahora, no se ha establecido ninguna prueba clínica de ningún efecto de DRSP sobre la prevención, tratamiento o alivio de síntomas vasomotores. En consecuencia, los datos dados a conocer aquí son de hecho sorprendentes.

Además, un problema habitual asociado con la administración de productos para TSH, tales como Angeliq®, es la aparición de metrorragias. Se ha encontrado que las formas de dosificación de dosis baja de la invención dan lugar a menos metrorragias en las mujeres, en particular mujeres postmenopáusicas, en comparación con productos de TSH que contienen una mayor dosis de E2.

Cuando se usa aquí, el término “respondedor” se define como una mujer que experimenta una reducción (con respecto a la línea base) de $\geq 2,7$ sofocos moderados a graves por día en la semana 4, y una reducción (con respecto a la línea base) de $\geq 5,8$ sofocos moderados a graves por día en la semana 12.

Aquí, el término “E2” (o “estradiol”) pretende significar que el E2 puede estar en forma de 17- α -E2 o 17- β -E2. Preferiblemente, el E2 está en forma de 17- β -E2. El término “E2” (o “estradiol”) también cubre formas hidratadas de E2, en particular hemihidrato de E2. Se debería entender que todas las dosis de E2 mencionadas aquí se refieren a E2 anhidro. De este modo, si se emplea un hidrato de E2, tal como hemihidrato de E2, se entenderá que se debería usar una dosis que es equimolar a la dosis señalada de E2 anhidro. A título de ejemplo, se puede calcular fácilmente que una dosis de 0,5 mg de E2 anhidro corresponde a una dosis de $0,5 \times 1,033$ mg = 0,52 mg de hemihidrato de E2. El término “E2” (o “estradiol”) también engloba ésteres farmacéuticamente aceptables de E2, tales como benzoato de E2 o valerato de E2, en particular valerato de E2.

La expresión “alrededor de 0,5 mg de E2” pretende significar que también se puede emplear una dosis ligeramente menor o mayor que 0,5 mg, tal como una dosis de E2 en el intervalo de 0,45-0,55 mg, por ejemplo 0,48-0,52 mg. Los ejemplos específicos de dosis de E2 incluyen 0,45 mg, 0,46 mg, 0,47 mg, 0,48 mg, 0,49 mg, 0,50 mg, 0,51 mg, 0,52 mg, 0,53 mg, 0,54 mg, y 0,55 mg. La dosis de E2 preferida es 0,50 mg. Como se entenderá, se pueden emplear dosis similares ligeramente menores o mayores de hemihidrato de E2 y ésteres farmacéuticamente aceptables de E2.

Igualmente, la expresión “alrededor de 0,5 mg de DRSP” pretende significar que se puede emplear también una dosis ligeramente menor o mayor que 0,5 mg, tal como una dosis de DRSP en el intervalo de 0,45-0,55 mg, por ejemplo 0,48-0,52 mg. Los ejemplos específicos de dosis de DRSP incluyen 0,45 mg, 0,46 mg, 0,47 mg, 0,48 mg, 0,49 mg, 0,50 mg, 0,51 mg, 0,52 mg, 0,53 mg, 0,54 mg, y 0,55 mg. La dosis de DRSP preferida es 0,50 mg.

Los síntomas vasomotores comprenden, pero no se limitan a, sofocos, ataques de sudoración tales como sudores nocturnos, y palpitaciones. Los síntomas vasomotores pueden ser “leves”, “moderados” o “graves”, según se definen por las directrices de la FDA (citadas *más arriba*). De este modo, en el presente contexto, la expresión “síntomas vasomotores leves” se define como una “sensación de calor sin sudoración”; la expresión “síntomas vasomotores moderados” se define como “sensación de calor con sudoración, pero capaz de continuar la actividad”; y la expresión “síntomas vasomotores graves” se define como “sensación de calor con sudoración, que provoca el cese de la actividad”.

Los síntomas psicológicos de la deficiencia estrogénica comprenden, pero no se limitan a, insomnio y otras afecciones del sueño, mala memoria, pérdida de confianza, cambios de humor, ansiedad, pérdida de libido, dificultades en la concentración, dificultad en la toma de decisiones, energía y deseo disminuidos, irritabilidad y episodios de llanto. El tratamiento o alivio de los síntomas mencionados anteriormente puede estar asociado con la fase perimenopáusica de la vida de una mujer o después, algunas veces mucho tiempo después, de la menopausia. Se anticipa que la forma de dosificación de la invención es también aplicable a estos y a otros síntomas transitorios durante la fase perimenopáusica, la menopausia, o la fase postmenopáusica. Además, los síntomas mencionados anteriormente se pueden aliviar si la causa de la deficiencia estrogénica es hipogonadismo, castración o insuficiencia ovárica primaria. En otra realización de la invención, la forma de dosificación de la invención se usa

para la preparación, tratamiento o alivio de efectos permanentes de deficiencia estrogénica. Los efectos permanentes comprenden cambios físicos tales como atrofia urogenital, atrofia de las mamas, enfermedad cardiovascular, cambios en la distribución del pelo, grosor del pelo, cambios en el estado de la piel, y osteoporosis. La atrofia urogenital, y las afecciones asociadas con ella, tales como sequedad vaginal, aumentan en pH vaginal y cambios subsiguientes en la flora, o sucesos que conducen a tal atrofia, tales como disminución en la vascularidad, fragmentación de las fibras elásticas, fusión de fibras de colágeno, o disminución en el volumen de células, son síntomas que se piensa que son particularmente relevantes para ser prevenidos, tratados o aliviados con la forma de dosificación de la invención. Además, se piensa que la forma de dosificación de la invención es relevante para otros cambios urogenitales asociados con deficiencia estrogénica, disminuciones en la producción de moco, cambios en la población de células, disminuciones en la producción de glicógeno, disminuciones en el crecimiento de lactobacilos, o incrementos en el crecimiento de estreptococos, estafilococos, o bacilos coliformes. Otros cambios asociados que se pueden prevenir o tratar mediante la administración de la forma de dosificación de la invención son aquellos que pueden hacer a la vagina susceptible a la lesión o infección, tales como descargas exudativas, vaginitis, y dispareunia.

Además, las infecciones del aparato urinario y la incontinencia son otros síntomas habituales asociados con niveles reducidos de estrógenos. Otras realizaciones de la invención incluyen la prevención, tratamiento o alivio de cambios físicos asociados con deficiencia de estrógenos, tales como cambios en la piel, cambios en la distribución del pelo, grosor del pelo, atrofia de las mamas, u osteoporosis. Además, se piensa que la desmineralización ósea, la reducción de la masa y densidad óseas, el adelgazamiento e interrupción de las trabéculas, y/o el incremento consiguiente de fracturas óseas o deformaciones óseas son particularmente relevantes. El tratamiento profiláctico de la osteoporosis es una aplicación terapéutica interesante de la forma de dosificación de la invención. Una realización particularmente interesante de la invención se refiere a la disminución de la frecuencia, persistencia, duración y/o gravedad de sofocos (en particular sofocos moderados a graves), ataques de sudoración, palpitaciones, afecciones del sueño, cambios de humor, nerviosismo, ansiedad, mala memoria, pérdida de confianza, pérdida de libido, mala concentración, energía disminuida, deseo disminuido, irritabilidad, atrofia urogenital, atrofia de las mamas, enfermedad cardiovascular, cambios en la distribución del pelo, grosor del pelo, cambios en el estado de la piel y osteoporosis (incluyendo la prevención de osteoporosis), lo más importante sofocos, ataques de sudoración, palpitaciones, afecciones del sueño, cambios de humor, nerviosismo, ansiedad, atrofia urogenital, atrofia de las mamas, así como la prevención o manejo de osteoporosis. Otra realización interesante de la invención se refiere a la prevención, tratamiento o alivio de sofocos, ataques de sudoración, palpitaciones, afecciones del sueño, cambios de humor, nerviosismo, ansiedad, mala memoria, pérdida de confianza, pérdida de libido, mala concentración, energía disminuida, deseo disminuido, irritabilidad, atrofia urogenital, atrofia de las mamas, enfermedad cardiovascular, cambios en la distribución del pelo, grosor del pelo, cambios en el estado de la piel y osteoporosis (incluyendo la prevención de osteoporosis), lo más importante sofocos, ataques de sudoración, palpitaciones, afecciones del sueño, cambios de humor, nerviosismo, ansiedad, atrofia urogenital, atrofia de las mamas, así como la prevención o manejo de osteoporosis.

Como se entenderá, la forma de dosificación de la invención es adecuada para ser usada ya como el tratamiento inicial de las afecciones mencionadas anteriormente, en particular para la prevención, tratamiento o alivio de síntomas vasculares moderados a graves, tales como sofocos. Como alternativa, la forma de dosificación de la invención se puede usar como terapia de mantenimiento, es decir, las mujeres que sufren síntomas vasomotores pueden, tras el tratamiento inicial con un producto de TSH de mayor dosificación, tal como Angeliq®, cambiar al producto de TSH descrito aquí.

En una realización preferida, la mujer a tratar según la invención es una mujer postmenopáusica.

Los términos “perimenopausia”, “menopausia” y “postmenopausia” se usan en su significado convencional, por ejemplo como se define en la Sección A de “Menopause Practice: A Clinicians’s Guide”, 3ª Edición, 2007, The North American Menopause Society (NAMS). Más particularmente, el término “menopausia” se entiende como la última menstruación natural (inducida por los ovarios). Es un único suceso y un resultado de la disfunción de los folículos ováricos dependiente de la edad. La menopausia resulta de la disminución por parte de los ovarios de su producción de las hormonas sexuales estrógeno y progesterona. Cuando el número de folículos cae por debajo de un cierto umbral, los ovarios ya no pueden producir folículos maduros y hormonas sexuales. La capacidad para la reproducción termina con la menopausia. La fase perimenopáusica empieza con el comienzo de síntomas climatéricos cuando el ciclo se hace irregular, y termina un año después de la menopausia. El final de la fase perimenopáusica se puede identificar después de un período de tiempo alargado sin hemorragia. La postmenopausia es la fase que comienza en la menopausia y continúa hasta la muerte.

La mujer a tratar según la invención puede ser una mujer histerectomizada o no histerectomizada. En una realización interesante de la invención, la mujer a tratar según la invención es una mujer no histerectomizada, en particular una mujer postmenopáusica no histerectomizada.

La histerectomía es la eliminación quirúrgica del útero. Una histerectomía total es la eliminación del útero y del cuello uterino. Una histerectomía parcial es la eliminación del útero dejando el muñón del cuello uterino (también denominado supracervical). La histerectomía puede ir acompañada de eliminación quirúrgica de los ovarios (ooforectomía). La eliminación de las gónadas femeninas, los ovarios, es la castración femenina. Las mujeres que

sufren histerectomía total con salpingo-ooforectomía (eliminación de ambos ovarios, es decir, castración) pierden la mayoría de su producción hormonal, incluyendo muchos estrógenos y progestágenos. Una mujer que sufre menopausia natural tiene órganos femeninos intactos y funcionales, mientras que una mujer que ha sido histerectomizada y castrada no los tiene. En consecuencia, en el presente contexto, la expresión “mujer histerectomizada” se refiere a una mujer que ha sufrido histerectomía total o parcial, y una “mujer no histerectomizada” se refiere a una mujer que no ha sufrido histerectomía total o parcial.

Como se explica *más arriba*, la forma de dosificación de la invención es adecuada para ser usada ya como el tratamiento inicial de las afecciones mencionadas anteriormente, en particular para la prevención, tratamiento o alivio de síntomas vasomotores moderados a graves, tales como sofocos. En consecuencia, en una realización interesante, la forma de dosificación de la invención se administra a una mujer que no ha recibido previamente terapia con estrógenos, o que actualmente no está recibiendo terapia con estrógenos. En otra realización interesante de la invención, la forma de dosificación de la invención se administra a una mujer que ha recibido previamente terapia con estrógenos, o que actualmente está recibiendo terapia con estrógenos, en particular terapia estrogénica en la que la dosis administrada diaria de E2 es $>0,5$ mg.

En el presente contexto, la expresión “forma de dosificación sólida oral” se refiere generalmente a comprimidos (tanto formas tragables solamente como masticables), cápsulas, gránulos, gránulos encerrados en saquitos, y pastillas. Por tanto, la forma de dosificación de la invención puede estar en forma de un comprimido, cápsula, cápsula de gel, gránulo, saquito, o una pastilla. En una realización preferida de la invención, la forma de dosificación está en forma de un comprimido o una cápsula, en particular en forma de un comprimido.

La forma de dosificación de la invención se proporciona preferiblemente en forma de una forma de dosificación de liberación inmediata. Cuando se usa aquí, la expresión “liberación inmediata” significa que al menos 70% de al menos uno, pero preferiblemente ambos, de los ingredientes activos se disuelve en 30 minutos cuando se somete a un ensayo de disolución en 900 ml de agua, o 900 ml de HCl 0,1N, a 37°C usando el Método II de Paletas USP XXIII, operado a una velocidad de agitación de 50 rpm. En una realización preferida, al menos 80% de al menos uno, pero preferiblemente ambos, ingredientes activos se disuelve en 30 minutos cuando se somete a ensayo de disolución como se describe anteriormente. En una realización incluso más preferida, al menos 90% del al menos uno, pero preferiblemente ambos, de los ingredientes activos se disuelve en 30 minutos cuando se somete a ensayo de disolución como se describe anteriormente.

La preparación de formas de dosificación de liberación inmediata es bien conocida por la persona experta. Por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, 1990, Capítulo 31, páginas 591-595, se da una descripción general de diversos factores que influyen en las propiedades de disolución. Por ejemplo, las formas de dosificación de liberación inmediata se pueden preparar proporcionando el ingrediente o ingredientes activos en forma micronizada, tal como se describe en el documento WO 01/52857. Como alternativa, el ingrediente o ingredientes activos se pueden depositar sobre la superficie de partículas portadoras inertes, por ejemplo disolviendo el ingrediente o ingredientes activos en un disolvente orgánico adecuado y pulverizando después el ingrediente o ingredientes activos sobre la superficie de dichas partículas portadoras inertes, tal como se describe en el documento WO 01/52857. Como una alternativa adicional, las formas de dosificación de liberación inmediata se pueden preparar incorporando excipientes que promueven la disolución en la forma de dosificación, tal como se describe en el documento WO 01/52857. Los excipientes preferidos que promueven la disolución son tensioactivos, tales como los mencionados desde la página 5, línea 5, hasta la página 7, línea 4, del documento WO 2006/128907. Entre estos tensioactivos, se prefieren los denominados polisorbatos, en particular polisorbato 80. Como será conocido por la persona experta, los polisorbatos están comercialmente disponibles con la marca Tween®. Como una alternativa todavía adicional, las formas de dosificación de liberación inmediata se pueden preparar proporcionando el ingrediente o ingredientes activos en forma amorfa, tal como se describe en el documento WO 2009/138224.

Como se usa aquí, el término “micronizado” significa que el ingrediente o ingredientes activos tienen la siguiente distribución de tamaños de partículas, según se determina mediante difracción por láser: 90% de las partículas tienen un diámetro de ≤ 20 μm , y 50% de las partículas tienen un diámetro de ≤ 10 μm , preferiblemente ≤ 5 μm . Se debería entender que el término “micronizado” también significa que la distribución de tamaños de partículas, según se determina mediante difracción por láser, es tal que el 90% de las partículas tienen un diámetro mayor que 0,1 μm , preferiblemente mayor que 0,2 μm . La determinación del tamaño de partículas mediante difracción por láser se puede llevar a cabo usando Sympatec HELIOS, (dispersión) operado con una presión de 1-4 bares.

Como se menciona anteriormente, la forma de dosificación de la invención exhibe preferiblemente liberación inmediata del ingrediente o ingredientes activos. Esto significa a su vez que el tiempo de disgregación de la forma de dosificación es preferiblemente corto, a fin de permitir la liberación rápida del ingrediente o ingredientes activos. El tiempo de disgregación debería ser preferiblemente menor que 10 minutos, más preferiblemente menor que 5 minutos, según se determina de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 27; capítulo <701>) sin usar un disco. En una realización incluso más preferida, el tiempo de disgregación es menor que 4 minutos, tal como menor que 3 minutos, por ejemplo menor que 2 minutos.

Por el término “biodisponibilidad” se quiere decir la cantidad de DRSP o E2 que se ha absorbido en la sangre

circulante tras la administración oral, y a menudo se determina con respecto a la cantidad presente en la sangre circulante tras la administración intravenosa (i.v.) de una cantidad similar del mismo ingrediente activo. La biodisponibilidad se puede determinar como la relación AUC_{0-24h} (administración oral)/ AUC_{0-24h} (administración i.v.).

5 Como se describe en por ejemplo el documento WO 2006/048261, una forma de dosificación que contiene una dosis baja de E2 se puede convertir en químicamente inestable en presencia de excipientes, que tienen potenciales de descomposición, tales como oxidantes, mayores o similares a polivinilpirrolidona (PVP). En consecuencia, se prefiere que la cantidad de tales excipientes no sea demasiado elevada en la forma de dosificación de la invención. Por lo tanto, una realización interesante de la invención engloba una forma de dosificación en la que la relación ponderal entre PVP y E2 es 10:1 o menos. En números absolutos, la forma de dosificación de la invención contiene preferiblemente menos de 5 mg de PVP, tal como alrededor de 4 mg de PVP.

10 Por el término "polivinilpirrolidona" (o "PVP") se quiere decir un polímero sintético que tiene una fórmula empírica $(C_6H_9NO)_n$ y un peso molecular que oscila de 2.500 a 3.000.000, y que consiste esencialmente en grupos 1-vinil-2-pirrolidona lineales. Obviamente, se excluyen preferiblemente otros excipientes que tienen el mismo poder oxidante que PVP con respecto a E2, o se usan en cantidades limitadas en la forma de dosificación de la invención. Un ejemplo de tal otro excipiente puede ser crospovidona. Cuando se usa en una forma de dosificación oral sólida, PVP tiene una diversidad de funciones, tal como la de actuar como un disgregante, como un auxiliar de la disolución (solubilizante, mejora de la humectabilidad), como agente de suspensión, y como aglutinante de comprimido. En particular, PVP se usa en relación con fármacos muy hidrófobos, para superar la etapa crítica de solubilizar el fármaco activo en el fluido gástrico antes de que tenga lugar la disolución real.

20 A fin de mejorar la estabilidad química del ingrediente o ingredientes activos presentes en la forma de dosificación de la invención, pero en particular E2, se puede complejar con una ciclodextrina.

25 La expresión "complejo de E2-ciclodextrina" o "E2 complejo con ciclodextrina" pretende significar un complejo entre E2 y una ciclodextrina, en el que la molécula de E2 está al menos parcialmente insertada en la cavidad de una molécula de ciclodextrina. La relación molar entre E2 y la ciclodextrina se puede ajustar a cualquier valor deseable. En realizaciones interesantes de la invención, una relación molar entre E2 y la ciclodextrina es de alrededor de 2:1 a 1:10, preferiblemente de alrededor de 1:1 a 1:5, lo más preferible de alrededor de 1:1 a 1:3, tal como 1:1 ó 1:2, en particular 1:2. Además, la molécula de E2 se puede insertar al menos parcialmente en la cavidad de dos o más moléculas de ciclodextrina, por ejemplo una única molécula de E2 se puede insertar en dos moléculas de ciclodextrina para dar una relación 1:2 entre E2 y la ciclodextrina. De forma similar, el complejo puede contener más de una molécula de E2 insertada al menos parcialmente en una única molécula de ciclodextrina, por ejemplo dos moléculas de E2 se pueden insertar al menos parcialmente en una única molécula de ciclodextrina para dar una relación 2:1 entre E2 y ciclodextrina. Los complejos entre E2 y las ciclodextrinas se pueden obtener mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo como se describe en los documentos US 5.798.338 y EP 1.353.700.

35 La expresión "complejo de DRSP-ciclodextrina" o "DRSP complejada con ciclodextrina" pretende significar un complejo entre DRSP y una ciclodextrina, en el que la molécula de DRSP está al menos parcialmente insertada en la cavidad de una molécula de ciclodextrina. La relación molar entre DRSP y la ciclodextrina se puede ajustar a cualquier valor deseable. En realizaciones interesantes de la invención, una relación molar entre DRSP y la ciclodextrina es de alrededor de 2:1 a 1:10, preferiblemente de alrededor de 1:1 a 1:5, lo más preferible de alrededor de 1:1 a 1:3, en particular 1:3. Además, la molécula de DRSP se puede insertar al menos parcialmente en la cavidad de dos o más moléculas de ciclodextrina, por ejemplo una única molécula de DRSP se puede insertar en dos moléculas de ciclodextrina para dar una relación 1:2 ó 1:3 entre DRSP y ciclodextrina. De forma similar, el complejo puede contener más de una molécula de DRSP insertada al menos parcialmente en una única molécula de ciclodextrina, por ejemplo dos moléculas de DRSP se pueden insertar al menos parcialmente en una única molécula de ciclodextrina para dar una relación 2:1 entre DRSP y ciclodextrina. Los complejos entre DRSP y ciclodextrinas se pueden obtener mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo como se describe en el documento US 6.610.670 y referencias allí.

50 El término "ciclodextrina" pretende significar una ciclodextrina o un derivado de la misma así como mezclas de diversas ciclodextrinas, mezclas de diversos derivados de ciclodextrinas, y mezclas de diversas ciclodextrinas y sus derivados. La ciclodextrina se puede seleccionar del grupo que consiste en α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina y sus derivados. Se prefiere particularmente β -ciclodextrina. La ciclodextrina se puede modificar de manera que algunos o todos los grupos hidroxilo primarios o secundarios del macrociclo estén alquilados o acilados. Los métodos para modificar estos grupos hidroxilo son bien conocidos por la persona experta en la técnica, y muchas de tales ciclodextrinas modificadas están comercialmente disponibles. De este modo, algunos o todos los grupos hidroxilo de la ciclodextrina pueden haber estado sustituidos con un grupo O-R o un grupo O-C(O)-R, en el que R es un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alqueno de C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquino de C_{2-6} opcionalmente sustituido, un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. De este modo, R puede ser un grupo metilo, un etilo, un propilo, un butilo, un pentilo, o un hexilo, es decir, O-C(O)-R puede ser un acetato. Además, los grupos hidroxilo pueden estar perbenzilados, perbenzoilados, benzilados o benzoilados sólo en una cara del macrociclo, es decir, solamente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos hidroxilo están benzilados o benzoilados. Naturalmente, los grupos hidroxilo también pueden estar peralquilados o peracilados, tal como permetilados o peracetilados, alquilados o acilados, tal como metilados o acetilados, en sólo una cara del macrociclo, es decir,

solamente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 grupos hidroxilo están alquilados o acilados, tal como metilados o acetilados. Las ciclodextrinas usadas habitualmente son hidroxipropil- β -ciclodextrina, DIMEB, RAMEB y las sulfoalquil éter ciclodextrinas, tales como sulfobutil éter ciclodextrina (disponible con la marca Captisol®). Aunque de hecho se contemplan ingredientes activos complejados con ciclodextrinas, en una realización de la invención, la forma de dosificación no contiene ninguna ciclodextrina.

En el presente contexto, la expresión “alquilo de C_{1-6} ” pretende significar una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada, que tiene de uno a seis átomos de carbono, tal como metilo; etilo; propilo, tal como n-propilo e isopropilo; butilo, tal como n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo; pentilo, tal como n-pentilo, isopentilo y neopentilo; y hexilo, tal como n-hexilo e isohexilo. Igualmente, la expresión “alquilo de C_{1-4} ” pretende significar una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada, que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, tal como metilo; etilo; propilo, tal como n-propilo e isopropilo; y butilo, tal como n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

Aunque se describen anteriormente diversos complejos de DRSP y E2 con ciclodextrina, actualmente se prefiere que ni DRSP ni E2 estén complejados con una ciclodextrina. En consecuencia, en una realización preferida, la forma de dosificación de la invención no contiene una ciclodextrina.

El término “aglutinante”, como se usa aquí, generalmente quiere describir un agente que imparte cualidades cohesivas al material o materiales en polvo, ligando así partículas primarias de materiales en polvo a agregados secundarios. Cuando se fabrican comprimidos usando un procedimiento que implica la compresión directa de una mezcla en polvo del ingrediente activo en comprimidos, se añade un aglutinante a la mezcla en polvo para incrementar la cohesión dentro del comprimido durante las etapas de compresión. En consecuencia, se afirma que el aglutinante está incluido en la “fase externa”. Por el contrario, cuando se fabrican formas de fabricación en las que el ingrediente activo se combina con excipientes en un granulado, es decir, en el que el procedimiento de fabricación implica una etapa de granulación, el aglutinante se puede añadir a la mezcla de granulación para estabilizar los gránulos resultantes. Entonces, se afirma que el aglutinante está presente en la “fase interna”. El aglutinante también se puede añadir tras terminar la etapa de granulación, que se refiere al aglutinante en la “fase externa”. De este modo, se ha de entender que la expresión “fase interna” se refiere a la composición dentro de los gránulos, y la expresión “fase externa” se refiere a la composición fuera de los gránulos. En algunas realizaciones interesantes de la invención, el aglutinante está preferiblemente en la “fase interna”. Sin desear tener el aglutinante en la “fase interna”, el experto sabe que el aglutinante se puede añadir opcionalmente como un polvo seco a la mezcla de materiales en polvo. Otra opción es disolver o suspender el aglutinante en agua o en cualquier otro disolvente adecuado o mezcla de disolventes, incluyendo disoluciones acuosas, que entonces se usa como líquido de granulación. Todavía otra opción es añadir el aglutinante parcialmente como un polvo seco a la mezcla en polvo y parcialmente en forma disuelta o suspendida vía el líquido de granulación.

La expresión “primer aglutinante de elección” engloba un aglutinante que actúa como aglutinante (en forma seca así como en forma húmeda, hinchada o disuelta) y que también tiene propiedades solubilizantes. PVP es el único ejemplo de tal aglutinante. La expresión “segundo aglutinante de elección” engloba aglutinantes que actúan como aglutinante, en forma seca, húmeda, hinchada o disuelta, en la preparación de una forma de dosificación oral. Se caracterizan por carecer o por tener propiedades de humectabilidad limitadas. Es decir, que al poner en contacto un estrógeno, tal como E2, con un medio (tal como una disolución acuosa) que comprende un “segundo aglutinante de elección”, el ángulo de contacto entre el medio y el estrógeno no disminuye efectivamente, o no disminuye en absoluto. Además, tal aglutinante normalmente no incrementa la velocidad de disolución del ingrediente o ingredientes activos. Los aglutinantes usados habitualmente incluyen goma arábica; ácido algínico; alginato de metal alcalino; carbómero; dextrina; fosfato dicálcico; gelatina; glucosa; goma guar; aceite vegetal hidrogenado; silicato de aluminio y magnesio; manitol congelado por pulverización; zeína; almidón, tal como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de arroz, almidón de tapioca o almidón de trigo; almidón parcial o totalmente modificado o pregelatinizado; derivados de almidón, tales como maltodextrina; almidón parcial o totalmente modificado o pregelatinizado; celulosa, tal como celulosa microcristalina; derivados de celulosa, tal como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa; y sus mezclas.

Por “almidón” se quiere decir generalmente una sustancia que tiene la fórmula empírica $(C_6H_{10}O_5)_n$, en la que n es 300-1000, y el peso molecular es de 50.000-160.000 y que consiste en amilosa y amilopectina, que son ambas polisacáridos basadas en unidades de α -glucosa. El almidón deriva de materiales vegetales, y se encuentra habitualmente en forma de gránulos microscópicos pequeños (5-25 micrómetros de diámetro) que comprenden capas estratificadas de moléculas de almidón formadas alrededor de un núcleo de hilum. El gránulo de almidón puede tener forma redonda, ovalada o angular, y consiste en un agregado cristalino orientado radialmente de dos polímeros de D-glucosa anhidros: amilosa y amilopectina. La primera es un polímero de cadena lineal de varios cientos de unidades de glucosa enlazadas mediante enlaces alfa-1-4-glicosídicos. La amilopectina es un polímero ramificado de varios miles de unidades de glucosa con enlaces alfa-1-6-glicosídicos en los puntos ramificados y enlaces alfa-1-4 en las regiones lineales. Las ramificaciones individuales pueden tener entre 20-30 restos de glucosa.

En realizaciones específicas de la invención, el almidón se selecciona de los almidones que tienen un contenido de amilosa en el intervalo de 10% y 40% en peso. Los ejemplos típicos son almidón de maíz, almidón de patata, almidón de arroz, almidón de tapioca y almidón de trigo.

En una realización de la invención, el almidón se usa como un aglutinante en una concentración de 1-5% en peso de la forma de dosificación, preferiblemente en el intervalo de 2-3% en peso. El almidón se puede usar en forma hinchada, suspendida o disuelta en un líquido de granulación, o en forma de polvo seco. El almidón se puede usar en su forma no modificada, en su forma modificada, así como en su forma parcialmente modificada. Cuando se usa aquí con el fin de granular una mezcla pulverulenta de DRSP, E2 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, el almidón está preferiblemente en la forma no modificada. La cantidad total de almidón, sin embargo, puede ser significativamente mayor que la indicada anteriormente, por ejemplo en el intervalo de 5-25% en peso de la forma de dosificación.

Las expresiones “almidón modificado” y “almidón pregelatinizado” son expresiones intercambiables, y definen almidón que se ha procesado química y/o mecánicamente para romper todos o parte de los gránulos en presencia de agua y se han secado subsiguientemente. Algunos tipos de almidón pregelatinizado se pueden modificar para darles un carácter de compresibilidad y capacidad de fluidez mejorado. Típicamente, el almidón pregelatinizado contiene 5% de amilosa libre, 15% de amilopectina libre y 80% de almidón no modificado. El almidón pregelatinizado puede ser almidón de maíz que se procesa de la manera química y/o mecánica descrita anteriormente. Otros tipos de almidón distintos del almidón de maíz pueden estar pregelatinizados, tales como almidón de arroz o de patata.

Las expresiones “almidón parcialmente modificado” y “almidón pregelatinizado” son expresiones intercambiables, y definen un almidón pregelatinizado que se modifica en un grado menor que el almidón pregelatinizado. Los grados farmacéuticos de almidón completamente pregelatinizado no usan aditivos, y se preparan extendiendo una suspensión acuosa de almidón no gelatinizado en tambores calientes en los que tiene lugar la gelatinización y el secado subsiguiente. Al someter al almidón humedecido a presión mecánica se produce el almidón parcialmente pregelatinizado.

La expresión “almidón no modificado” define almidón no procesado como se define bajo el término “almidón” anteriormente.

La expresión “derivados de celulosa” engloba celulosa en la que una porción, o todos, de los grupos hidroxilo libres se han sustituido por grupos éter y/o éster. De este modo, un derivado de celulosa es un éster de celulosa y/o un éter de celulosa. Los grupos éter o éster pueden tener diversas longitudes de la cadena de carbono, tales como cadenas con hasta 10 átomos de carbono, preferiblemente hasta 8, 6, 5, ó 4 átomos de carbono. Los ejemplos típicos de derivados de celulosa son la carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa. Los aglutinantes interesantes son los derivados de celulosa poco sustituidos, especialmente hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. La expresión “poco sustituidos” indica que no menos de 5% y no más de 16% de los grupos hidroxilo han sido sustituidos por un grupo éter y/o éster. Los derivados de celulosa se pueden seleccionar según su viscosidad resultante en una disolución acuosa al 2%. Típicamente, los derivados de celulosa adecuados como aglutinantes presentan un intervalo de viscosidad resultante en una disolución acuosa al 2% de 1-20 mPas, preferiblemente de 2-12 mPas, lo más preferible de alrededor de 3-6 mPas. El derivado de celulosa se usa típicamente en una concentración de 0,5-5% en peso de la forma de dosificación.

En una realización interesante de la invención, se usa hidroxipropilcelulosa, tal como hidroxipropilcelulosa poco sustituida, en una concentración de 0,5-5% en peso de la forma de dosificación, preferiblemente en el intervalo de 1-3% en peso.

En una realización preferida de la invención, el aglutinante está presente en la denominada “fase interna” de una mezcla granulada junto con el ingrediente o ingredientes activos y opcionalmente uno o más excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables. De este modo, el aglutinante se puede suspender o disolver en un líquido de granulación adecuado, que entonces se pulveriza sobre la mezcla pulverulenta del ingrediente o ingredientes activos. Puesto que el aglutinante se usa para la preparación de materia granulada, el aglutinante se selecciona preferiblemente de almidón no modificado, maltodextrina, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

De este modo, se debería entender que un aglutinante, en algunas realizaciones de la invención, está presente en la fase interna solamente, es decir, internamente y/o sobre la superficie de la forma granulada del ingrediente o ingredientes activos. En otras realizaciones de la invención, el aglutinante está presente en la fase externa, es decir, solamente fuera de los gránulos. En todavía otras realizaciones de la invención, el aglutinante está presente en la fase interna así como también en la fase externa.

La forma de dosificación de la invención puede contener un superdisgregante. Sin embargo, actualmente se cree que la adición de superdisgregantes no es necesaria debido a las características de disgregación favorables de la forma de dosificación según la invención. Los ejemplos específicos de superdisgregantes incluyen glicolato de almidón sódico, croscarmelosa y PVP reticulada. En consecuencia, en una realización preferida, la forma de dosificación de la invención no contiene un superdisgregante.

El término “disgregante” define un agente que asegura el proceso de disgregación, con lo que una forma de dosificación se rompe en fragmentos y partículas, exponiendo un gran área superficial del ingrediente o ingredientes activos al fluido gástrico y permitiendo así que se produzca la disolución más rápidamente. Los ejemplos típicos de

5 disgregantes “normales” son agar; ácido alginico, alginatos; bentonita; veegum; derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa sódica; gelatina; pectinas, derivados de poliácido metacrílico de almidón; almidón no modificado, modificado así como también parcialmente modificado; derivados poliméricos de azúcar, tales como polisacáridos de soja; ciclodextrina polimérica; y xilano. Un disgregante puede estar presente en la fase interna o externa. En una realización interesante de la invención, el disgregante es almidón, tal como una mezcla de almidón no modificado y almidón modificado.

10 Los ejemplos adicionales de otros excipientes, que se pueden incluir en la forma de dosificación de la invención, incluyen cargas (azúcares, tales como lactosa, sacarosa, dextrosa y dextratos; alcoholes de azúcares, tales como manitol, sorbitol y xilitol; carbonatos y fosfatos de metales alcalino-térreos, tales como carbonato de calcio y fosfato de calcio; celulosa, tales como celulosa en polvo y celulosa microcristalina; sílice coloidal; dióxido de titanio; caolín; talco), y lubricantes (tales como estearato de magnesio).

15 Dado que la forma de dosificación está preferiblemente en forma de un comprimido, un parámetro crítico adicional a considerar a fin de proporcionar una rápida disgregación es la dureza del comprimido. El comprimido prensado puede mostrar suficiente dureza para resistir el estrés físico durante el envasado, transporte y aplicación. Por otro lado, la dureza debería permitir la rápida disgregación del comprimido. De este modo, en una realización de la invención, se añade un agente de endurecimiento.

20 En el presente contexto, la expresión “agente de endurecimiento” significa un excipiente que se incorpora en una composición de comprimido prensada para impartirle mayor dureza. Los agentes de endurecimiento ejemplares incluyen carbonato de calcio; trifosfato di- y tricálcico; sulfato de calcio; celulosa microcristalina; celulosa en polvo; dextratos; dextrina; azúcares, tales como dextrosa, fructosa, lactosa, manitol, sorbitol y sacarosa; palmitoestearato de glicerilo; caolín; carbonato de magnesio; óxido de magnesio; maltodextrina; cloruro de potasio, cloruro de sodio; almidón; almidón pregelatinizado; talco y aceite vegetal hidrogenado. En una realización preferida, el agente de endurecimiento es almidón modificado.

25 La “dureza” de un comprimido se mide como la fuerza en N (Newton) requerida para romper un comprimido. En una realización interesante, el comprimido de la invención tiene una dureza en el intervalo de 25N a 120N, preferiblemente en el intervalo de 35N a 90N, lo más preferible en el intervalo de 40N a 80N, que corresponde a un núcleo de comprimido de forma redonda de alrededor de 80 mg de peso. Es bien sabido por el experto cómo definir intervalos de dureza adecuados dependiendo del tamaño y de la forma de los comprimidos.

30 En una realización preferida, el núcleo del comprimido se proporciona con un revestimiento de película para facilitar la ingestión del comprimido. El revestimiento de película puede contener agentes de revestimiento de película tales como hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol, talco, y agentes colorantes tales como dióxido de titanio, pigmento amarillo de óxido férrico.

35 Puesto que la forma de dosificación se proporciona preferiblemente como una forma de dosificación de liberación inmediata, se prefiere que la forma de dosificación no contenga un revestimiento de película resistente a fluidos gástricos (revestimiento de película entérico).

40 La frase “forma granulada” indica que la forma física resultante, cuando una mezcla pulverulenta de un ingrediente o ingredientes activos y uno o más excipientes se transforma en partículas y/o gránulos parcialmente aglomerados, tiene un tamaño de partículas mayor que la mezcla pulverulenta sin procesar. La transformación puede tener lugar usando cualquier aparato adecuado conocido por la persona experta, preferiblemente poniendo en contacto la mezcla pulverulenta con un líquido de granulación usando un equipo de granulación adecuado, tal como granulación de lecho fluidizado.

45 Por el término “granular” se entiende un procedimiento mecánico mediante el cual un polvo que comprende el componente activo y excipientes se aglomera parcialmente en partículas y/o gránulos que tienen un tamaño de partículas mayor que el polvo sin procesar. En una realización, la mezcla pulverulenta de DRSP y E2 y los excipientes se pone en contacto con un líquido de granulación, que puede comprender el aglutinante, empapado, parcialmente disuelto o completamente disuelto en el líquido de granulación. El líquido de granulación puede ser cualquier disolvente adecuado, pero generalmente son aplicables disoluciones acuosas o simplemente agua. En una realización, la mezcla pulverulenta se pone en contacto con el líquido de granulación usando equipo adecuado para la granulación en húmedo, tal como equipo de lecho fluidizado. Además, se puede usar granulación de cizallamiento elevado en lugar de granulación de lecho fluidizado.

50 En otra realización adecuada de la invención, el líquido de granulación no contiene el aglutinante. El aglutinante se añade entonces en forma seca a la mezcla pulverulenta de la DRSP y el E2 concurrentemente con un líquido de granulación.

55 Como se indica *más arriba*, otro aspecto de la presente invención se refiere a una unidad de envasado que consiste en un número de formas de dosificación oral sólidas envasadas separadamente y retirables de forma individual según la invención, y destinada a la administración oral durante un período de al menos 21 días. Tal unidad de envasado se puede preparar de manera análoga a aquella para la obtención de anticonceptivos orales, y puede ser, por ejemplo, un paquete de blíster convencional o cualquier otra forma conocida para este fin, tal como un paquete

5 que contiene el número apropiado de unidades de dosificación en un paquete de blíster herméticamente cerrado con un soporte de cartón, cartulina, lámina metalizada, plástico, y encerrado en una cubierta adecuada. Cada paquete de blíster puede estar numerado o marcado de otro modo. En una realización preferida de la invención, la administración oral está destinada para 28 días, es decir, el paquete de blíster contiene en este caso 28 formas de dosificación envasadas de forma separada y retirables de forma individual. Evidentemente, el número de formas de dosificación en este caso es 28 o un múltiplo de 28, tal como un múltiplo de 2 a 12 de 28, por ejemplo un múltiplo de 2 a 6 de 28.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

10 **Ejemplo 1 – Estudio clínico**

Diseño del estudio

El estudio clínico fue un estudio controlado por placebo, aleatorizado, bienmascarado, multicéntrico, para determinar la dosis eficaz más baja de E2 administrado oralmente para el alivio de síntomas vasomotores moderados a graves en mujeres postmenopáusicas a lo largo de un período de tratamiento de 12 semanas.

15 El Grupo de Placebo recibió diariamente un comprimido que contiene 0 mg de E2 (y nada de DRSP) durante 12 semanas.

El 1^{er} Grupo de Tratamiento recibió diariamente un comprimido que contiene 0,3 mg de E2 (y nada de DRSP) durante 12 semanas.

20 El 2^o Grupo de Tratamiento recibió diariamente un comprimido que contiene 0,5 mg de E2 y 0,25 mg de DRSP durante 12 semanas.

El 3^{er} Grupo de Tratamiento recibió diariamente un comprimido que contiene 0,5 mg de E2 y 0,5 mg de DRSP durante 12 semanas.

Los cuatro grupos tuvieron valores comparables de la media y de la mediana en la línea base con respecto a la frecuencia de sofocos moderados a graves.

25 Eficacia

La tabla a continuación muestra la proporción de respondedores por grupo de tratamiento:

Parámetro	Grupo de Placebo	1 ^{er} Grupo de Trat. (0,3 mg de E2)	2 ^o Grupo de Trat. (0,5 mg de E2/ 0,25 de mg DRSP)	3 ^{er} Grupo de Trat. (0,5 mg de E2/ 0,5 mg de DRSP)
Número de sujetos	176 (100%)	170 (100%)	177 (100%)	178 (100%)
Responder:				
No	129 (73,3%)	91 (50,8%)	66 (37,3%)	43 (24,2%)
Sí	47 (26,7%)	88 (49,2%)	111 (62,7%)	135 (75,8%)
Valor de p ¹⁾		<0,0001	<0,0001	<0,0001
¹⁾ Los valores de p se determinaron mediante la prueba exacta de Fisher comparando el Grupo de Tratamiento en cuestión con el Grupo de Placebo.				

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral sólida que comprende alrededor de 0,5 mg de estradiol y alrededor de 0,5 mg de drospirenona, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
2. La forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que dicha forma de dosificación es un comprimido.
- 5 3. La forma de dosificación según la reivindicación 1 ó 2, en la que dicho estradiol está en forma de hemihidrato de estradiol.
4. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho estradiol está en forma de un éster farmacéuticamente aceptable de estradiol.
- 10 5. Una unidad de envasado que consiste en un número de formas de dosificación oral sólidas envasadas separadamente y retirables de forma individual como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-4, y destinada para la administración oral durante un período de al menos 21 días.
6. La unidad de envasado según la reivindicación 5, en la que dicha administración oral es durante un período de 28 días.
- 15 7. La unidad de envasado según la reivindicación 5 ó 6, en la que el número de formas de dosificación es 28 o un múltiplo de 28.
8. La unidad de envasado según la reivindicación 7, en la que el número de formas de dosificación es un múltiplo de 2 a 12 de 28.
9. La unidad de envasado según cualquiera de las reivindicaciones 5-8, en la que dicha unidad de envasado es un paquete de blíster.
- 20 10. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para uso como un medicamento.
11. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para uso en la prevención, tratamiento o alivio de síntomas vasomotores en una mujer.
12. La forma de dosificación para uso según la reivindicación 11, en la que dichos síntomas vasomotores son síntomas vasomotores moderados a graves.
- 25 13. La forma de dosificación para uso según la reivindicación 11 ó 12, en la que dichos síntomas vasomotores son sofocos.
14. La forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para uso en la reducción de la frecuencia de metrorragias, o en el incremento de la tasa de incidencia de amenorrea, en una mujer.
- 30 15. La forma de dosificación para uso según cualquiera de las reivindicaciones 11-14, en la que dicha mujer es una mujer postmenopáusica.