

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 337**

51 Int. Cl.:

A61K 31/567 (2006.01)

A61K 31/5685 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2012 E 12742967 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 2734193**

54 Título: **Comprimido que contiene dehidroepiandrosterona (DHEA)**

30 Prioridad:

19.07.2011 EP 11174451

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

10.09.2015

73 Titular/es:

**PANTARHEI BIOSCIENCE B.V. (100.0%)
Boslaan 11
3701 CH Zeist, NL**

72 Inventor/es:

**COELINGH BENNINK, HERMAN JAN TIJMEN y
PLATTEEUW, JOHANNES JAN**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 545 337 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

Comprimido que contiene dehidroepiandrosterona (DHEA).

5 Campo técnico de la invención

[0001] La presente invención se refiere a un comprimido que contiene la dehidroepiandrosterona andrógena humana (DHEA). Más particularmente, la invención proporciona un comprimido pequeño con un peso de 30-200 mg, donde dicho comprimido comprende al menos 60 % en peso de gránulos que comprenden 50-90% DHEA en peso de los gránulos.

[0002] La invención también proporciona un método de fabricación del comprimido anteriormente mencionado.

15 Antecedentes de la invención

[0003] La dehidroepiandrosterona (DHEA), también conocida como 3-beta-hidroxiandrost-5-en-17-ona, dehidroisoandrosterona, trans-dehidroandrosterona, Δ^5 -androst-3- β -ol-17-ona, y prasterona es un compuesto intermedio de origen natural formado en el curso de síntesis de varios esteroides a partir de colesterol. DHEA es la hormona esteroide más abundante en seres humanos y se produce principalmente por la corteza suprarrenal como un éster de sulfato inactivo (DHEA-S). La producción de DHEA también tiene lugar en los testículos, ovarios, y cerebro.

[0004] DHEA ha estado implicada en una amplia gama de efectos biológicos en seres humanos y otros mamíferos. Actúa sobre el receptor andrógeno tanto directamente como a través de sus metabolitos, que incluyen androstanediol y androstenediona, que pueden sufrir otra conversión para producir la testosterona andrógena y los estrógenos estrona, estradiol, y estriol.

[0005] DHEA ha sido propuesto para uso en el tratamiento de muchas condiciones médicas, tales como lupus eritematoso sistémico, insuficiencia suprarrenal primaria, enfermedad de Addison, libido reducida, obesidad, osteoporosis, fibromialgia y condiciones ginecológicas benignas tales como endometriosis. También se ha sugerido el uso de DHEA en anticonceptivos orales hormonales para mujer con el objetivo de prevenir la pérdida de testosterona y mantener niveles fisiológicos de andrógenos (WO 2003/041719). El tema de pérdida de andrógenos, especialmente testosterona, es un problema potencial experimentado por todas las mujeres que usan anticonceptivos orales hormonales.

[0006] DHEA se puede administrar por vías diferentes. A diferencia de varios otros andrógenos conocidos, DHEA es activa por vía oral. El solicitante ha descubierto que la administración diaria de DHEA en una dosificación oral de alrededor de 50 mg a mujeres usuarias de anticonceptivos orales hormonales normaliza completamente la testosterona total y la testosterona libre en al menos 50%, sin causar niveles excesivamente altos de testosterona o síntomas clínicos de hiperandrogenicidad y sin aumentar los niveles de estradiol. Además de la capacidad de DHEA para restaurar y normalizar los niveles de andrógenos, se han observado importantes beneficios clínicos significativos en diferentes aspectos de función sexual (excitación, receptividad, sensación genital, lubricación), humor y síntomas de angustia menstrual.

[0007] Así, sería deseable incluir DHEA en, por ejemplo, comprimidos de anticonceptivo orales. No obstante, los comprimidos de anticonceptivos orales son relativamente pequeños, normalmente con una masa de aproximadamente 80 mg. La incorporación de aproximadamente 50 mg de DHEA en un comprimido de aproximadamente 80 mg plantea un real desafío puesto que en tal comprimido DHEA inevitablemente se vuelve el componente principal, dejando muy poco espacio para otros constituyentes que se usan normalmente en comprimidos para permitir la formación de comprimidos, para promover la disolución, para prevenir la retrogradación etc.

[0008] Las unidades de dosificación oral que contienen DHEA se conocen en la técnica. US 2005/137178 describe un método de tratamiento o reducción del riesgo de adquirir hipercolesterolemia que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una dehidroepiandrosterona. Las unidades de dosificación oral que contienen hasta 15 % en peso de DHEA son descritas en los ejemplos de esta solicitud de patente estadounidense.

[0009] Corvi morra et al. (Development of a sustained-release matrix tablet formulation of DHEA as ternary complex with α -cyclodextrin and glycine, J Incl Phenom Macrocycl Chem (2007) 57, 699- 704) describe un comprimido de liberación prolongada con un peso de 550 mg y que contiene 25 mg de DHEA.

[0010] WO 2004/105694 se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyen un agente activo; una sustancia de vitamina E; y un surfactante. En los ejemplos es descrita una composición farmacéutica que tiene un peso total de 675 mg y que contiene 100 mg de DHEA.

[0011] WO 2010/145010 se refiere a la reducción o eliminación de la frecuencia de sofocos, síntomas vasomotores y sudores nocturnos por administración de una combinación de a (i) precursor de esteroide sexual (i), tal como DHEA, y

(ii) un modulador receptor de estrógeno selectivo o un antiestrógeno. Los ejemplos de la solicitud internacional describen una cápsula de gelatina que contiene 25 % en peso de DHEA. Bergamante et al. (2006) divulga comprimidos pequeños de DHEA y bajo contenido de agente activo.

5 Resumen de la invención

[0012] Los inventores han descubierto una vía para producir un comprimido que puede ser usado adecuadamente para administrar por vía oral DHEA en dosificaciones de alrededor de 50 mg y que es suficientemente pequeño para ser incorporado en, por ejemplo, paquetes de blíster ordinarios de anticonceptivos orales.

10

[0013] Fue descubierto que un granulado con una carga útil excepcionalmente alta de DHEA se puede preparar por granulación húmeda de una premezcla de DHEA y celulosas microcristalinas. Además, se ha observado que este granulado puede ser incorporado adecuadamente en comprimidos en concentraciones altísimas de 90 % en peso o más, permitiendo así la producción de comprimidos con un contenido DHEA de 70 % en peso o más.

15

[0014] Por consiguiente, la presente invención proporciona un comprimido que comprende 60-90 % en peso de un granulado que se compone de 50-90 % en peso de DHEA; 6-35 % en peso de celulosa microcristalina; y opcionalmente hasta 20 % en peso de uno o más de otros ingredientes de gránulo farmacéuticamente aceptables. Además de los gránulos el comprimido puede comprender 0-40 % en peso de uno o más de otros componentes de comprimido farmacéuticamente aceptables.

20

[0015] Los comprimidos de la presente invención pueden ser usados adecuadamente en anticonceptivos orales para la prevención de pérdida de testosterona y para mantener niveles fisiológicos de andrógenos. Otros beneficios clínicos de los comprimidos presentes incluyen mejora de la función sexual, humor y bienestar.

25

[0016] La invención también proporciona un proceso de fabricación del comprimido anteriormente mencionado, donde dicho proceso comprende las etapas de:

30

- Proporcionar una premezcla seca de DHEA, celulosa microcristalina y opcionalmente unos o más de otros ingredientes de gránulo farmacéuticamente aceptable;
- Granulación de la premezcla seca por humidificación de dicha premezcla con una solución acuosa de un agente aglutinante;
- Secado de los gránulos mojados así obtenidos;
- Opcionalmente mezcla de los gránulos secos con unos o más de otros componentes de comprimido farmacéuticamente aceptables; y
- Presionar los gránulos secos o la mezcla de gránulos secos y otros componentes de comprimido en comprimidos.

35

Descripción detallada de la invención

40

[0017] Un aspecto de la invención se refiere a un comprimido con un peso de 30-200 mg, preferiblemente de 60-120 mg, dicho comprimido consistente en:

- 60- 100 % en peso de gránulos consistentes en:
 - 50-90% en peso de los gránulos de dehidroepiandrosterona (DHEA);
 - 6-35% en peso de gránulos de celulosa microcristalina;
 - 0-20% en peso de los gránulos de uno o más de otros ingredientes de gránulo farmacéuticamente aceptables; y
- 0-40 % en peso de uno o más de otros componentes de comprimido farmacéuticamente aceptables.

50

[0018] El término "DHEA" como se utiliza en este caso, a menos que se indique de otra manera, se refiere a dehidroepiandrosterona y ésteres farmacéuticamente aceptables de la misma, incluyendo sulfato de DHEA.

55

[0019] El término "comprimido" como se utiliza en este caso se refiere a una composición sólida que se comprime o de otra manera se forma en una forma y cantidad definida.

[0020] El término "gránulo" como se usa aquí se refiere a un aglomerado discontinuo de partículas donde las partículas constituyentes son ligadas unas con otras.

60

[0021] El término "celulosa microcristalina" como se utiliza en este caso se refiere a una forma no fibrosa de celulosa donde la pared celular de las fibras han sido rotas en fragmentos, que varían normalmente en tamaño de unas cien micras a unas pocas décimas de una micra en la longitud.

65

[0022] Los gránulos comprendidos en el comprimido de la presente invención normalmente tienen un tamaño de partícula en la gama de 25-500 µm. De forma más preferible, los gránulos tienen tamaño de partícula en la gama de 30-

350 μm , de la forma más preferible en la gama de 50-200 μm

5 [0023] La presente invención ofrece la ventaja de que permite la producción de comprimidos que contienen al menos 40%, incluso de forma más preferible al menos 50% y de la forma más preferible al menos 55 % en peso de DHEA en peso del comprimido. Normalmente, el contenido de DHEA del comprimido no excederá de 85 % en peso, de la forma más preferible no excederá de 80 % en peso.

10 [0024] El comprimido de la presente invención ventajosamente comprende 20-120 mg, de forma más preferible 35-80 mg y de la forma más preferible 40-70 mg DHEA.

[0025] El contenido de DHEA de los gránulos que están comprendidos en el presente comprimido preferiblemente está en la gama de 60-85%, de forma más preferible 65-80% en peso de los gránulos. De la forma más preferible los gránulos contienen 75-80% de DHEA en peso de los gránulos.

15 [0026] La cantidad de celulosa microcristalina contenida en los gránulos preferiblemente está en la gama de 10-25 peso.

[0027] Juntas, DHEA y celulosa microcristalina preferiblemente constituyen al menos 85 % en peso, de la forma más preferible al menos 95 % en peso de los gránulos.

20 [0028] Los gránulos contenidos en el presente comprimido son aglomerados de partículas DHEA y celulosa microcristalina de partículas.

25 [0029] Sorprendentemente, se ha observado que la DHEA contenida en los gránulos tiene un impacto favorable en la procesabilidad de estos gránulos. Si, por ejemplo, la DHEA en los gránulos se sustituye por celulosa microcristalina, los gránulos resultantes se hacen muy duros e inadecuados para la disposición en comprimidos.

[0030] La DHEA contenida en los gránulos normalmente tiene un tamaño de partícula promedio ponderado en masa en la gama de 1-200 μm , de forma más preferiblemente en la gama de 10-100 μm .

30 [0031] La celulosa microcristalina contenida en los gránulos tiene preferiblemente un tamaño de partícula promedio ponderado en masa en la gama de 25-200 μm , de la forma más preferible de 30-100 μm .

35 [0032] La presente invención permite la preparación de un comprimido que, aunque la DHEA pobremente soluble en agua representa el volumen del comprimido, se disuelve rápidamente en agua. Por consiguiente, conforme a una forma de realización particularmente ventajosa, al menos 50% de la DHEA contenida en el comprimido se libera a los 30 minutos cuando el comprimido es sujeto a una prueba de disolución (aparato USP II (pala), 900 ml de medio de disolución de una solución de 1 % de dodecilsulfato de sodio en agua, 75 r.p.m., T = 37.5 °C).

40 [0033] Para facilitar la disolución, se prefiere que los gránulos que contienen DHEA comprendidos en el comprimido contengan 0,5-20 % en peso, preferiblemente 1-10 % en peso de un agente de desintegración. Ejemplos de agentes de desintegración que pueden ser empleados adecuadamente incluyen sales de almidón de carboximetil, sales de carboximetilcelulosa, sales de glicolato de almidón y combinaciones de las mismas. De la forma más preferible, el agente de desintegración empleado en el presente comprimido es carboximetilcelulosa de sodio reticulado.

45 [0034] Los gránulos que contienen DHEA comprendidos en el presente comprimido son producidos adecuadamente por granulación húmeda utilizando un líquido acuoso que contiene un agente aglutinante. Por consiguiente, los gránulos preferiblemente comprenden 1-12 % en peso, de la forma más preferible 2-8 % en peso de un agente aglutinante. Ejemplos de agentes aglutinantes que son empleados adecuadamente incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, povidona, almidón y combinaciones de los mismos. De la forma más preferible, el agente aglutinante es hidroxipropilmetilcelulosa.

[0035] Además de los gránulos que contienen DHEA, el comprimido de la presente invención comprende ventajosamente 10-40 % en peso, de la forma más preferible 12-25 % en peso de relleno.

55 [0036] El relleno es preferiblemente seleccionado de lactosa, celulosa microcristalina, maltodextrina y combinaciones de las mismas. Según una forma de realización particularmente preferida, la lactosa representa al menos 50 % en peso, de la forma más preferible al menos 70 % en peso del relleno. El relleno empleado en el comprimido tiene preferiblemente un tamaño de partícula de 25-200 μm .

60 [0037] Uno o varios componentes de comprimido farmacéuticamente aceptables que están opcionalmente presentes en el comprimido preferiblemente incluyen 0,2-3,0%, de forma más preferible 0,5-1,0 % de lubricante por peso del comprimido. Preferiblemente, dicho lubricante es estearato de magnesio.

65 [0038] Como se ha explicado aquí anteriormente los presentes comprimidos pueden usarse adecuadamente en anticonceptivos hormonales orales. Tales anticonceptivos normalmente contienen componentes progestogénicos y/o

estrogénicos. Por consiguiente, el presente comprimido contiene ventajosamente un estrógeno y/o un progestógeno. El estrógeno y/o progestógeno son incorporados ventajosamente en el comprimido en forma de otro granulado, es decir un granulado distinto de los gránulos que contienen DHEA.

5 [0039] Conforme a una divulgación de la invención el comprimido contiene otro granulado que incluye un estrógeno seleccionado de etinilestradiol, 17 β -estradiol, estetrol y combinaciones de los mismos, dicho estrógeno está contenido en el comprimido en una cantidad equivalente a 10-40 μ g de etinilestradiol (p.o.).

10 [0040] Conforme a una forma de realización preferida, el comprimido contiene otro granulado que comprende un progestógeno, dicho progestógeno está contenido en el comprimido en una cantidad equivalente a 0,05-2,0 mg de levonorgestrel (p.o.).

[0041] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de fabricación de un comprimido tal y como se ha definido aquí anteriormente, dicho proceso comprende las etapas de:

- 15
- Proporcionar una premezcla seca de DHEA, celulosa microcristalina y opcionalmente uno o más de otros ingredientes de gránulo farmacéuticamente aceptables;
 - Granulación de la premezcla seca por humidificación de dicha premezcla con una solución acuosa de un agente aglutinante;

20

 - Secado de los gránulos mojados así obtenidos;
 - Opcionalmente mezclar los gránulos secos con uno o más de otros componentes de comprimido farmacéuticamente aceptables; y
 - Prensar los gránulos secos o la mezcla de gránulos secados y otros componentes de comprimido en comprimidos.

25 [0042] En una divulgación preferida del presente proceso la premezcla seca comprende:

- 55- 92 % en peso de DHEA;
- 7-40 % en peso de celulosa microcristalina; y
- 0-40 % en peso de uno o más de otros ingredientes de gránulo farmacéuticamente aceptables.

30 [0043] En el presente proceso la premezcla es preferiblemente mojada con suficiente solución acuosa para proporcionar al menos 120% agua, de forma más preferible 120-300 % de agua en peso de celulosa microcristalina.

35 [0044] La humidificación de la premezcla seca puede ser conseguida adecuadamente por ejemplo pulverización de la premezcla seca con la solución acuosa de un agente aglutinante. Técnicas de granulación húmeda son bien conocidas para un experto en la materia farmacéutica.

40 [0045] La solución acuosa contiene preferiblemente un agente aglutinante puesto que este ayuda a la formación de aglomerados estables. Preferiblemente, la solución acuosa contiene 1-20 % en peso, de la forma más preferible 3-10 % en peso de un agente aglutinante.

[0046] La invención es ilustrada adicionalmente por los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos

45 Ejemplo 1

[0047] 12,5 gramos de DHEA cruda (Diosynth) con partículas entre 1 a 50 μ m) fueron transferidos al bol de un mezclador de alto cizallamiento (MiPro 250, Procept). Como paso siguiente se añadieron 7 gramos de celulosa microcristalina (Avicel PH 101, biopolímero FMC, D₅₀ \pm 50 μ m) y 0.5 gramos de croscarmelosa sódica (Ac-di-sol, biopolímero FMC).

50 [0048] Una solución aglutinante que contiene 10% de HPMC (Pharmacoat 603, Harke group) se preparó y añadió al mezclador de alto cizallamiento a razón de 0,3 ml/min.

55 [0049] Después de la adición de 10 ml de solución aglutinante, la granulación fue detenida. Los gránulos que tenían una apariencia tipo nieve fueron secados en un horno a 50°C durante aproximadamente 1 hora. Los gránulos secos fueron pasados manualmente a través de un tamiz de 0.5 mm. Los gránulos resultantes fluían libremente.

60 [0050] 0,2 mg de estearato de magnesio se añadió al granulado para crear una mezcla de precompresión. Usando una prensa de comprimidos de golpe único con punzones redondos de 6 mm, se prepararon comprimidos de 80 mg.

Ejemplo 2

65 [0051] Se repitió el Ejemplo 1, excepto que la cantidad de DHEA fue reducida a 3,5 gramos y la granulación fue

detenida después de añadir 9,3 ml de solución aglutinante. El granulado así obtenido tenía una apariencia tipo nieve. Los comprimidos de 80 mg se podían preparar sin dificultad.

Ejemplo comparativo A

5

[0052] Se repitió el Ejemplo 1, excepto que la celulosa microcristalina fue sustituida por lactosa (Pharmatose 200, DMV-Fonterra) y que la granulación fue detenida después de añadir 9,4 ml de solución aglutinante.

10

[0053] Los gránulos secos así obtenidos eran muy duros y no se podían deshacer durante la pulverización sobre un tamiz de 500 micras. Debido a esto, el material no era usado para otro tratamiento.

Ejemplo comparativo B

15

[0054] 20 gramos de DHEA fueron transferidos a un mezclador de alto cizallamiento (MiPro 250, Procept). Se preparó una solución aglutinante que contiene 10% de HPMC (3 cP) y se añadió al mezclador de alto cizallamiento a razón de 1 ml/min.

20

[0055] El comportamiento de granulación se presentaba como muy irregular y la mezcla se volvió claramente sobremojada después de la adición de aproximadamente 5 ml de solución de aglutinante.

[0056] El granulado consistía en bolas muy grandes y mucho material se pegaba a las paredes del bol. No se hizo esfuerzo para un procesamiento ulterior de este granulado.

Ejemplo comparativo C

25

[0057] 18 gramos de DHEA fueron transferidos al bol de un mezclador de cizalladura más alta (MiPro 250, Procept). 2 gramos de almidón pregelatinizado fueron añadidos y los dos componentes fueron mezclados brevemente. Simplemente agua se añadió para producir granulación. 7.5 ml de agua se añadieron antes de que la mezcla apareciera como granulada.

30

Mucho material estaba pegado al bol. Los gránulos fueron secados en un horno a 60 °C.

[0058] Los gránulos obtenidos eran muy duros y no se podían triturar sobre una criba de 500 micras, por lo tanto este producto no era usado para otro tratamiento

35

Ejemplo comparativo D

[0059] 12,5 gramos de DHEA fueron transferidos al bol de un mezclador de alto cizallamiento (MiPro 250, Procept). 7 gramos de lactosa (200 malla) y 0,5 gramos de almidón 1500 fueron adicionados. Simplemente agua fue dosificada a razón de 1 ml/min para producir granulación.

40

[0060] Después de la adición de 7,5 ml de agua la mezcla no había formado gránulos. Después de la adición de 8.34 ml de agua se formaron bolitas duras y mucho material estaba pegado a las paredes del bol. Ningún esfuerzo fue hecho para procesar más este material.

45

Ejemplo comparativo E

[0061] 12,5 gramos de DHEA fueron transferidos al bol de un mezclador de alto cizallamiento (MiPro 250, Procept). 7 gramos de lactosa (200 malla) y 0,5 gramos de croscarmelosa sódica fueron adicionados. Una solución aglutinante que contiene 10% de HPMC (3 cP) fue preparada y añadida al mezclador de alto cizallamiento a razón de 1 ml/min. Después de la adición de 7.5 ml de solución, la granulación se presentaba como completada.

50

[0062] La formación de bolitas fue menor en comparación con el ejemplo comparativo D, pero todavía había mucho material pegado a las paredes de bol.

55

[0063] Los gránulos fueron secados en un horno a 60 °C. Los gránulos obtenidos eran muy duros y no se podían triturar sobre un tamiz de 500 cribas, por lo tanto este producto no fue usado para otro tratamiento.

Ejemplo comparativo F

60

[0064] 15 gramos de celulosa microcristalina fueron transferidos al bol de un mezclador de alto cizallamiento (MiPro 250, Procept). Una solución aglutinante que contiene 10% de HPMC (3 cP) fue preparada y añadida al mezclador de alto cizallamiento a razón de 1 ml/min. Después de la adición de 9 ml de solución aglutinante el granulado tenía una apariencia tipo nieve y se observó algo pegado.

65

[0065] Después de añadir 14 ml de agua (menos que 100 % en peso) se formaron bolitas bonitas redondas.

[0066] Las bolitas fueron secadas en un horno a 60 °C y tras el secado fueron teñidas muy fuerte y ligeramente de amarillo.

Ejemplo 3

5

[0067] 96 gramos de DHEA fueron transferidos al bol de un mezclador de alto cizallamiento (MiPro 900, Procept). Como paso siguiente, se añadieron 21 gramos de celulosa microcristalina y 3 gramos de croscarmelosa sódica y se mezclaron durante 1 minuto en el mezclador de alto cizallamiento.

10

[0068] Una solución aglutinante que contiene 10% de HPMC (3 cP) fue preparada y añadida al mezclador de alto cizallamiento a razón de 6 ml/min. La granulación era muy homogénea, no había material pegado a la pared de bol y después de la adición de 63.4 ml de líquido de granulación, la granulación fue detenida.

15

[0069] Los gránulos fueron secados en un horno a 40°C durante aproximadamente 12 horas. Los gránulos secos fueron pasados manualmente a través de una criba de 0.5 mm. El rendimiento en gránulos fue de 104 gramos.

20

[0070] Para la compresión se añadieron 20 gramos de lactosa y se mezclaron durante 2 minutos en el mezclador de alto cizallamiento. Se añadió 1 gramo de estearato de magnesio a esta mezcla y se mezcló durante 30 seg. en el mezclador de alto cizallamiento. Usando una prensa de comprimidos de golpe único equipada con punzones redondos de 6 mm, se prepararon comprimidos de 80 mg.

25

[0071] El comportamiento de disolución de los comprimidos así obtenidos fue obtenido por una prueba de disolución de 6 unidades individuales, usando un equipo USP II (pala), medio de disolución de 900 ml de una solución de 1 % de dodecilsulfato sódico en agua, 75 r.p.m., T = 37,5 °C). Se ha observado que después de 10 minutos alrededor del 73% y después de 20 minutos alrededor del 90% de la DHEA contenida en el comprimido fueron liberados.

Ejemplo comparativo G

30

[0072] 75 gramos de DHEA fueron transferidos al bol de un mezclador de alto cizallamiento (MiPro 900, Procept). Como paso siguiente, se añadieron 42 gramos de lactosa 200 mesh y 3 gramos de almidón 1500 y se mezclaron durante 1 minuto en el mezclador de alto cizallamiento. Se añadió agua a razón de 6 ml/min. Después de la adición de 28.9 ml el granulado empezó a comportarse de forma irregular y la granulación tuvo que ser detenida para raspar material de las paredes. La granulación fue reiniciada pero después de añadir otros 4 ml de agua, la granulación tuvo que ser detenida una vez más para eliminar la capa estática de la pared del bol. En este punto los gránulos todavía se presentaban como demasiado secos, de forma que se añadieron 2.5 ml de agua adicionales. El granulado comenzó a formar pedazos grandes, de forma que la granulación fue detenida y el contenido suelto fue transferido a una placa de aluminio y sometido a secado en un horno a 60°C durante 2 horas. Se obtuvieron 85 gramos de gránulos muy duros.

35

40

[0073] El granulado fue pasado manualmente a través de un tamiz de 0,5 mm y se mezcló con 0,9 gramos de estearato de magnesio. Se prepararon comprimidos con un diámetro de 6 mm y un peso de comprimido de 80 mg con una prensa de comprimidos de golpe único.

45

[0074] El comportamiento de disolución de los comprimidos así obtenidos fue evaluado de la misma manera que en el ejemplo 3. Se observó que incluso después de 60 minutos se había liberado no más del 4% del DHEA presente en el comprimido.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Comprimido con un peso de 30-200 mg, preferiblemente de 60-120 mg, dicho comprimido consiste en:
- 60-100 % en peso de gránulos consistentes en:
 - 50-90% en peso de gránulos de dehidroepiandrosterona (DHEA);
 - 6-35% en peso de gránulos de celulosa microcristalina;
 - 10 - 0-20% en peso de gránulos de uno o más otros ingredientes de gránulo farmacéuticamente aceptable; y
 - 0-40 % en peso de uno o más de otros componentes de comprimido farmacéuticamente aceptables.
- 15 2. Comprimido según la reivindicación 1, donde el comprimido comprende al menos 40%, preferiblemente al menos 50% de DHEA en peso del comprimido.
3. Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los gránulos comprenden 60-85% de DHEA en peso de los gránulos.
- 20 4. Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los gránulos comprenden 10-25 peso. de celulosa microcristalina.
5. Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los gránulos comprenden 0.5-20 % en peso, preferiblemente 1-10 % en peso de un agente de desintegración.
- 25 6. Comprimido según la reivindicación 5, donde el agente de desintegración es seleccionado de una sal de almidón de carboximetilo, una sal de carboximetilcelulosa, una sal de glicolato de almidón y combinaciones de las mismas.
- 30 7. Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los gránulos comprenden 1-12 % en peso, preferiblemente 2-8 % en peso de un agente aglutinante.
8. Comprimido según la reivindicación 7, donde el agente aglutinante es seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, povidona, almidón y combinaciones de los mismos.
- 35 9. Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el primero o más de otros componentes de comprimido farmacéuticamente aceptables incluyen 10-40%, preferiblemente 12-25% de relleno por peso del comprimido.
- 40 10. Comprimido según la reivindicación 9, donde el relleno es seleccionado de lactosa, celulosa microcristalina, maltodextrina y combinaciones de las mismas.
- 45 11. Comprimido según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el comprimido contiene otro granulado que comprende un progestógeno, dicho progestógeno estando contenido en el comprimido en un equivalente a 0.05-2.0 mg de levonorgestrel (p.o.).
- 50 12. Proceso de fabricación de un comprimido según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho proceso incluye las etapas de:
- proporcionar una premezcla seca de DHEA, celulosa microcristalina y opcionalmente uno o más de otros ingredientes de gránulo farmacéuticamente aceptables;
 - granulación de la premezcla seca por humidificación de dicha premezcla con una solución acuosa de un agente aglutinante;
 - secado de los gránulos mojados así obtenidos;
 - opcionalmente mezclar los gránulos secos con uno o más de otros componentes de comprimido farmacéuticamente aceptables; y
 - 55 • prensar los gránulos secos o la mezcla de gránulos secados y otros componentes de comprimido en comprimidos.
13. Proceso según la reivindicación 12, donde los gránulos secos tienen un tamaño de partícula de 25-500 µm.
- 60 14. Proceso según la reivindicación 12 o 13, donde la DHEA tiene un tamaño de partícula promedio ponderado en masa en la gama de 1-200 µm.