

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 554**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/56** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2009 PCT/EP2009/066652**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.06.2010 WO10066749**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2009 E 09764855 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2365800**

54 Título: **Comprimidos de acetato de ulipristal**

30 Prioridad:

**08.12.2008 US 329865**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.01.2017**

73 Titular/es:

**LABORATOIRE HRA PHARMA (100.0%)**

**15, rue Béranger**

**75003 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**GAINER, ERIN;**

**GUILLARD, HÉLÈNE;**

**GICQUEL, DENIS;**

**HENRION, MARIANNE y**

**GNAKAMENE, CÉLINE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 596 554 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).

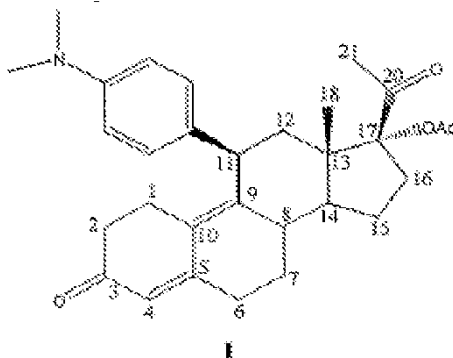
## DESCRIPCIÓN

Comprimidos de acetato de ulipristal

La presente invención se refiere a un comprimido de acetato de ulipristal para la administración oral, así como a su fabricación y usos.

5 **Antecedentes de la invención**

El acetato de ulipristal, anteriormente conocido como CDB-2914, dentro del contexto de esta solicitud designa la 17 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -[4-(*N,N*-dimetilamino)fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, representada por la fórmula I:



10 El acetato de ulipristal, y los métodos para su preparación, se describen por ejemplo, en las patentes de EE.UU. nº 4.954.490; 5.073.548 y 5.929.262, así como en las solicitudes de patente internacional WO2004/065405 y WO2004/078709.

15 El acetato de ulipristal tiene actividad de antiprogéstágeno y antiglicocorticoide, y se ha propuesto para la anticoncepción, en particular para la anticoncepción de emergencia, y para la terapia de diferentes enfermedades hormonales. Las propiedades de este compuesto se describen con más detalle en Blithe et al., *Steroids*. 2003 68(10-13): 1013-7. Hasta ahora, los ensayos clínicos se han llevado a cabo usando cápsulas orales de acetato de ulipristal (Creinin et al., *Obstetrics & Gynecology* 2006;108:1089-1097; Levens et al., *Obstet Gynecol.* 2008, 111(5):1129-36). Con el fin de aumentar las propiedades y el beneficio clínico de esta molécula, es necesario mejorar las formulaciones de la misma. La técnica anterior adicional incluye el documento WO 2008/083192 A2.

**Resumen de la invención**

20 La presente invención se refiere a nuevas formulaciones de acetato de ulipristal. Más específicamente, la invención se refiere a comprimidos orales particulares de acetato de ulipristal micronizado. Los autores de la invención han mostrado ahora que la biodisponibilidad, y por lo tanto la eficacia del acetato de ulipristal, se pueden potenciar cuando se formula el acetato de ulipristal como un comprimido en condiciones particulares. Más específicamente, los autores de la invención han llevado a cabo muchos ensayos y han descubierto que las propiedades del acetato de ulipristal se pueden mejorar cuando este compuesto se formula como un comprimido oral usando tipos y cantidades particulares de excipientes.

25 Por consiguiente, la invención se refiere a un comprimido farmacéutico para la administración oral, que comprende acetato de ulipristal en una cantidad de 1 a 18% en peso, junto con los siguientes excipientes: un diluyente en una cantidad de 50 a 98,5% en peso, un agente aglutinante en una cantidad de 0 a 10% en peso, un agente disgregante en una cantidad de 0,5 a 10% en peso, y un lubricante en una cantidad de 0 a 10% en peso.

En una realización preferida, la invención se refiere a un comprimido farmacéutico para la administración oral, que comprende acetato de ulipristal en una cantidad de 3 a 18% en peso, junto con los siguientes excipientes: un diluyente en una cantidad de 60 a 95% en peso, un agente aglutinante en una cantidad de 0 a 10% en peso, un agente disgregante en una cantidad de 1 a 10% en peso, y un lubricante en una cantidad de 0,5 a 4% en peso.

35 En otra realización preferida, la invención se refiere a un comprimido farmacéutico para la administración oral, que comprende acetato de ulipristal en una cantidad de 3 a 18% en peso, junto con los siguientes excipientes: un diluyente en una cantidad de 60 a 95% en peso, croscarmelosa sódica en una cantidad de 1 a 10% en peso, y un lubricante en una cantidad total de 0,5 a 4% en peso.

40 En una realización preferida más, la invención se refiere a un comprimido farmacéutico para la administración oral, que comprende acetato de ulipristal en una cantidad de 3 a 18% en peso, junto con los siguientes excipientes: un diluyente en una cantidad de 60 a 95% en peso, un agente aglutinante en una cantidad de 0 a 10% en peso (preferiblemente de 1 a 10% en peso), croscarmelosa sódica en una cantidad de 1 a 10% en peso, y estearato

magnésico en una cantidad de 0,5 a 4% en peso.

5 Sorprendentemente, los autores de la invención han mostrado que una formulación de acetato de ulipristal micronizado de acuerdo con la presente invención, presenta no solo muy buenas características farmacotécnicas (en particular dureza, friabilidad, estabilidad) para la fabricación del comprimido, sino que también proporciona una perfil de disolución sustancialmente mejor para el acetato de ulipristal.

De acuerdo con realizaciones preferidas, la formulación comprende 10% en peso de acetato de ulipristal y está diseñada para contener de 5 a 50 mg de acetato de ulipristal.

10 Un objeto adicional de esta invención se refiere a un método de fabricación de un comprimido de acetato de ulipristal, comprendiendo el método la mezcla de los ingredientes anteriores y el acetato de ulipristal y la formación de un comprimido.

Un objeto adicional de esta invención reside en un método anticonceptivo que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de un comprimido de esta invención.

Un objeto adicional de esta invención es un comprimido de acetato de ulipristal como se ha definido antes, como un anticonceptivo.

15 Un objeto preferido de esta invención es un comprimido de acetato de ulipristal como se ha definido antes, para anticoncepción de emergencia.

Un objeto adicional de esta invención reside en un método de tratamiento de una enfermedad hormonal, tal como liomioma uterino, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de un comprimido de esta invención.

20 Un objeto adicional de esta invención es un comprimido de acetato de ulipristal como se ha definido antes, para tratar una enfermedad hormonal.

#### Leyenda de los dibujos

25 Figura 1. Concentración plasmática media ( $\pm$  D.E.) frente a perfiles de tiempo de acetato de ulipristal en escala lineal y log-lineal. Comparación de los datos recogidos del comprimido que comprende 10 mg de acetato de ulipristal frente a la cápsula que contiene 10 mg de acetato de ulipristal en 120 mg de celulosa microcristalina.

eje X: tiempo en horas

eje Y: Concentración de acetato de ulipristal medida en el plasma en ng/ml.

30 La concentración de acetato de ulipristal se midió usando cromatografía líquida con detección por espectrometría de masas en tándem LC-MS/MS, con un intervalo de calibración validado entre 0,100-20,0 ng/ml. Más tarde la muestra se volvió a ensayar usando el radioinmunoensayo no específico RIA Bioqual Inc.

Figura 2: Perfil de disolución de un comprimido que comprende 30 mg de acetato de ulipristal, con los siguientes excipientes: 79% en peso de lactosa monohidrato, 5% en peso de povidona, 5% en peso de croscarmelosa sódica y 1% en peso de estearato magnésico.

eje X: tiempo en minutos

35 eje Y: % de composición disuelta

#### Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a nuevas formulaciones de acetato de ulipristal que tienen mejores propiedades. Como se ha descrito antes, la invención se refiere a comprimidos orales que comprenden acetato de ulipristal combinado con tipos y cantidades particulares de excipientes, en concreto:

- 40
- un diluyente,
  - opcionalmente un agente aglutinante,
  - un agente disgregante, y
  - un lubricante.

45 El término "un diluyente" significa que se puede usar un diluyente o una mezcla de varios diluyentes. Igualmente, el término "un disgregante" significa que se puede usar un disgregante o una mezcla de varios disgregantes. La expresión "un agente aglutinante" significa que se puede usar un agente aglutinante o una mezcla de varios agentes aglutinantes. El término "un lubricante" significa que se puede usar un lubricante o una mezcla de varios lubricantes. Salvo que se especifique otra cosa, la expresión "un diluyente en una cantidad de" es por lo tanto sinónima de "al menos un diluyente en una cantidad total de". La expresión "un disgregante en una cantidad de" es por lo tanto sinónima de "al menos un disgregante en una cantidad total de". La expresión "un agente aglutinante en una

50

cantidad de" es por lo tanto sinónima de "al menos un agente aglutinante en una cantidad total de". La expresión "un lubricante en una cantidad de" es por lo tanto sinónima de "al menos un lubricante en una cantidad total de".

5 Como se ilustra en la sección experimental, los excipiente seleccionados permiten obtener gránulos que tienen buenas propiedades de procesamiento (compresibilidad, fluidez) y comprimidos con mejores propiedades farmacotécnicas: buen intervalo de dureza, baja friabilidad y disgregación rápida.

Proporciones de los ingredientes:

Los comprimidos de esta invención comprenden:

- acetato de ulipristal en una cantidad de 3 a 18% en peso, preferiblemente de 5 a 15% en peso, incluso más preferiblemente 8-12% en peso, junto con los siguientes excipientes:
- 10 - un diluyente en una cantidad de 50 a 98,5% en peso, preferiblemente de 60 a 95% en peso, más preferiblemente de 65 a 92% en peso, incluso todavía más preferiblemente 70-85% en peso;
- un agente aglutinante en una cantidad de 0 a 10% en peso, preferiblemente de 1 a 10% en peso, más preferiblemente de 1,5 a 8,5% en peso,
- 15 - un agente de disgregación, tal como p. ej. croscarmelosa sódica, en una cantidad de 0,5 a 10% en peso, preferiblemente de 1 a 10% en peso, más preferiblemente de 1,5 a 8,5% en peso, y
- un lubricante, tal como p. ej. estearato magnésico, en una cantidad de 0 a 5% en peso, preferiblemente de 0,5 a 4% en peso.

La expresión "% en peso" indica una cantidad en peso, como un porcentaje del peso total de la composición. El porcentaje total de los ingredientes en un comprimido totaliza 100.

20 En una realización preferida, la composición comprende 5-15% en peso de acetato de ulipristal, incluso más preferiblemente 8-12% en peso, más preferiblemente aproximadamente 10% en peso.

Una composición preferida de esta invención comprende:

- acetato de ulipristal en una cantidad de 5-15% en peso; preferiblemente 8-12% en peso, más preferiblemente aproximadamente 10%,
- 25 - un diluyente en una cantidad de 65 a 92% en peso,
- un agente aglutinante en una cantidad de 0 a 10% en peso, preferiblemente de 1 a 10% en peso,
- croscarmelosa sódica en una cantidad de 1 a 10% en peso, y
- estearato magnésico en una cantidad de 0,5 a 5% en peso,

siendo el total del porcentaje de los ingredientes anteriores en el comprimido 100.

30 En realizaciones específicas, se usa acetato de ulipristal en una dosis de 1 a 50 mg por comprimido, preferiblemente de 5 a 30 mg, en particular 10 o 30 mg.

35 Como se describe en la sección experimental, estas cantidades relativas conducen a comprimidos que están adaptados para proporcionar mejores propiedades para el acetato de ulipristal. En particular, los resultados presentados muestran que el uso de un comprimido frente a una cápsula mejora la biodisponibilidad, y que las proporciones particulares de excipientes y micronización definidas en las reivindicaciones, mejoran el perfil de disolución.

Diluyentes:

40 Los diluyentes se pueden seleccionar de cualquier agente farmacéuticamente aceptable o combinación de agentes que aumentan la cantidad aparente de acetato de ulipristal de modo que sea posible la producción de un comprimido por compresión de tamaño factible.

En una realización preferida, el o los diluyentes se seleccionan del grupo que consiste en sales adecuadas, monosacáridos, disacáridos, polioles derivados de monosacáridos e hidratos de los mismos. La expresión "polioles derivados de monosacáridos" significa alcoholes de azúcares tales como manitol, xilitol o sorbitol.

45 Preferiblemente, el o los diluyentes se seleccionan del grupo que consiste en fosfato de calcio, fosfato sódico, carbonato de calcio, carbonato sódico, celulosa, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato y manitol. Por ejemplo, los autores de la invención llevaron a cabo estudios para evaluar el efecto de varios diluyentes distintos en el comprimido. Se ensayaron diferentes lotes para evaluar la eficacia relativa de los diluyentes. Después de la

adición de 5% en peso de croscarmelosa y 1% en peso de estearato magnésico, las composiciones con lactosa monohidrato o manitol, de 70 a 85%, conducen a comprimidos con excelente aspecto, propiedades de compresión y fluidez.

5 Todavía preferiblemente, el o los diluyentes se seleccionan de lactosa monohidrato, celulosa microcristalina y manitol.

En una realización más preferida, el diluyente es lactosa monohidrato en una cantidad de 65 a 92% en peso, más preferiblemente 70-85% en peso.

10 Preferiblemente la relación de diluyentes:otros excipientes (% p:% p) está en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 25, preferiblemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 18, todavía preferiblemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 12.

Preferiblemente la relación de diluyentes:acetato de ulipristal (% p:% p) está en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 40.

Cuando está presente un agente aglutinante en el comprimido, la relación de diluyentes:agentes aglutinantes (% p:% p) preferiblemente está en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 20.

15 Preferiblemente la relación de diluyentes:agentes disgregantes (% p:% p) está en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 80.

Preferiblemente la relación de diluyentes:lubricantes (% p:% p) está en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 90.

Agentes aglutinantes:

20 Cuando están presentes, los agentes aglutinantes, o aglutinantes, se pueden seleccionar de cualquier agente farmacéuticamente aceptable (o combinaciones de agentes) que imparten propiedades cohesivas a los materiales en polvo. Los agentes aglutinantes se pueden seleccionar de almidón, gelatina, azúcares tales como derivados de celulosa (incluyendo hidroxipropilmetilcelulosa) y se pueden usar gomas sintéticas y naturales (p. ej. alginatos).

25 Ventajosamente, un agente aglutinante del comprimido de acuerdo con la invención, se selecciona del grupo que consiste en polímeros. El agente aglutinante puede ser un material polimérico natural tal como un polisacárido, o un polímero sintético tal como un polímero plástico. Preferiblemente, el agente aglutinante es hidroxipropilmetilcelulosa y/o povidona.

30 Por ejemplo, se fabricaron diferentes comprimidos que comprendían 1 a 20% en peso de diferentes agentes aglutinantes (p. ej., povidona, hidroxipropilmetilcelulosa o almidón de maíz) por granulación por vía húmeda como se describe a continuación. Basándose en estos ensayos, se mantuvo una cantidad relativa de 1-10% en peso de agente aglutinante, puesto que algunos gránulos obtenidos con otras cantidades no pudieron aguantar la etapa de secado (formación de polvo) y/o tenían perfiles de disolución más bajos. La povidona o hidroxipropilmetilcelulosa dieron los mejores resultados en cuanto que permitían obtener gránulos cualesquiera que fueran los diluyentes usados (lactosa monohidrato o manitol de 70 a 85% en peso). La povidona es particularmente preferida puesto que se obtuvieron gránulos muy duros y homogéneos con povidona, que podían aguantar fácilmente la etapa de secado.

35 Por consiguiente, en una realización preferida, el agente aglutinante es o comprende povidona, preferiblemente de 1,5% a 8,5% en peso de povidona, incluso más preferiblemente entre 3-7% en peso, lo más preferiblemente aproximadamente 5% en peso de povidona.

40 Preferiblemente la relación de agentes aglutinantes:otros excipientes (% p:% p) está en el intervalo de aproximadamente 0,025 a aproximadamente 0,075.

Preferiblemente la relación de agentes aglutinantes:acetato de ulipristal (% p:% p) está en el intervalo de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,75.

Preferiblemente la relación de agentes aglutinantes:agentes disgregantes (% p:% p) está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5.

45 Preferiblemente la relación de agentes aglutinantes:lubricantes (% p:% p) está en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 7.

Agentes disgregantes:

Los presentes comprimidos comprenden al menos un disgregante que, p. ej., facilita la rotura del comprimido.

50 Los agentes disgregantes se pueden seleccionar de almidón de maíz, ácido algínico y croscarmelosa sódica. Por ejemplo, se puede usar croscarmelosa sódica sola o en combinación con otros disgregantes, preferiblemente sola.

- Los experimentos llevados a cabo por los autores de la invención, han mostrado que la croscarmelosa sódica, cuando se usa en combinación con los otros ingredientes de la presente invención, permite reducir el tiempo de disgregación y conservar buenas características farmacotécnicas cuando está presente en una cantidad de 0,5 a 10% en peso, preferiblemente de 1 a 10% en peso, todavía preferiblemente de 1,5 a 8,5% en peso, y más preferiblemente de 4,5 a 5,5% en peso, o incluso más preferiblemente aproximadamente 5% en peso.
- 5 Preferiblemente la relación de agentes disgregantes:otros excipientes (% p:% p) está en el intervalo de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,1.
- Preferiblemente la relación de agentes disgregantes:acetato de ulipristal (% p:% p) está en el intervalo de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,75.
- 10 Preferiblemente la relación de agentes disgregantes:lubricantes (% p:% p) está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7.
- Lubricantes:
- Los presentes comprimidos comprenden uno o más lubricantes.
- Los lubricantes se pueden seleccionar de ácido esteárico, talco y estearato magnésico.
- 15 En realizaciones preferidas, los comprimidos de la presente invención contienen al menos estearato magnésico, y opcionalmente talco. De hecho, los autores de la invención han mostrado que el estearato magnésico es el lubricante más adaptado para prevenir la adherencia del material del comprimido a las superficies en el procedimiento de fabricación, y mejorar las características de flujo del material en polvo durante la fabricación de comprimidos de acetato de ulipristal.
- 20 El estearato magnésico se puede usar en combinación con otros lubricantes o solo, en una cantidad comprendida entre 0,5 y 4% en peso.
- Preferiblemente la relación de lubricantes:otros excipientes (% p:% p) está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,06.
- Preferiblemente la relación de lubricantes:acetato de ulipristal (% p:% p) está en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2.
- 25 En una realización particular, la relación de croscarmelosa sódica:estearato magnésico (% p:% p) está en el intervalo de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 5, preferiblemente aproximadamente 5, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 2, más preferiblemente aproximadamente 1,5 o 1,7.
- Realizaciones preferidas:
- 30 Preferiblemente, el comprimido de acuerdo con la presente invención comprende lactosa monohidrato como un diluyente y povidona como un agente aglutinante.
- Alternativamente, el comprimido de acuerdo con la presente invención comprende manitol y celulosa (tal como celulosa microcristalina) como diluyentes y no contiene ningún agente aglutinante.
- 35 En una realización más específica, el comprimido comprende: acetato de ulipristal de 5 a 15% en peso, lactosa monohidrato de 71 a 87% en peso, povidona de 4,5 a 5,5% en peso, croscarmelosa sódica de 4,5 a 5,5% en peso y estearato magnésico de 1 a 4% en peso, donde el porcentaje total totaliza 100.
- En una realización incluso más específica, el comprimido comprende: 10% de acetato de ulipristal, 79% en peso de lactosa monohidrato, 5% en peso de povidona, 5% en peso de croscarmelosa sódica y 1% en peso de estearato magnésico.
- 40 En otra realización específica más, el comprimido comprende: acetato de ulipristal aproximadamente 10 mg (6,7% en peso), celulosa microcristalina aproximadamente 91 mg (61% en peso), manitol aproximadamente 41 mg (27% en peso), croscarmelosa sódica aproximadamente 2,5 mg (1,7% en peso), talco aproximadamente 4 mg (2,6% en peso) y estearato magnésico aproximadamente 1,5 mg (1% en peso), donde el porcentaje total totaliza 100.
- Los comprimidos se pueden preparar con una dosis de, p. ej., 5, 10, 15, 20 o 30 mg de acetato de ulipristal.
- 45 Formación de comprimidos:
- Los comprimidos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas por sí mismas en la materia. Los métodos adecuados incluyen la compresión directa ("mezcla en seco"), granulación por vía seca seguida de compresión, y granulación por vía húmeda seguida de secado y compresión. Varios métodos incluyen el uso de tecnología de rodillos de compactación tal como un Chilsonator o rodillo tensor, o tecnologías de modelo, fundido o extrusión. Todos estos métodos son conocidos por sí mismos en la técnica, y se describen con detalle, por
- 50

ejemplo, en Lachman, et al., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy," capítulo 11, (3ª Ed. 1986), que se incorpora en la presente memoria por referencia. El comprimido de acuerdo con la invención se puede recubrir o no, y/o grabar o no.

5 Un método preferido para producir comprimidos de esta invención es un procedimiento de granulación por vía húmeda. De hecho, los autores de la invención han mostrado que dicho método mejora las propiedades del polvo antes de la compresión y reduce el tamaño del comprimido. Más en particular, el procedimiento de granulación por vía húmeda conduce a mejores resultados farmacotécnicos en mezclas, una mejora de las características de compresibilidad y una disminución de la masa del comprimido final.

10 Por lo tanto, un objeto de la presente invención reside en un método de fabricación de un comprimido de acetato de ulipristal, comprendiendo el método mezclar los ingredientes anteriores y acetato de ulipristal y formar un comprimido. En una realización preferida, el comprimido se forma por granulación en húmedo, en especial cuando se preparan comprimidos de 10 a 30 mg de acetato de ulipristal, más preferiblemente, se preparan comprimidos de 30 mg de acetato de ulipristal.

15 Los ingredientes se pueden mezclar todos entre sí simultáneamente, o de forma secuencial. En una realización típica, se mezclan primero entre sí el diluyente (p. ej., lactosa monohidrato), acetato de ulipristal y el agente aglutinante (p. ej., povidona), seguido de la adición de agua purificada. A esta etapa de granulación le sigue después una etapa de secado (p. ej., en un horno a aproximadamente 40°C, o en un lecho de aire fluidizado, o en un granulador de un solo recipiente). Opcionalmente, después se lleva a cabo una etapa de calibración, p. ej., con un tamiz comprendido entre aproximadamente 600 y 850 µm, tal como un tamiz de 800 µm o un tamiz Frewitt de 710 µm. Después se añaden la croscarmelosa sódica y el estearato magnésico para la lubricación. La formulación obtenida después se comprime para conseguir el comprimido (etapa de compresión). Como resultado de este procedimiento, la croscarmelosa (que se añade después de la etapa de granulación) es una fase externa del comprimido, permitiendo así una mejor disgregación y disolución.

25 En la preparación de los comprimidos de esta invención, se pueden usar mezclas comerciales que comprenden diluyentes y agentes aglutinantes, tales como Avicel® (celulosa microcristalina), Starlac® (85% de lactosa monohidrato con 15% de almidón de maíz), o Ludipress® (93% de lactosa monohidrato con 7% de povidona).

En otra realización, el comprimido se forma por compresión directa, en especial cuando se preparan comprimidos de 5 o 10 mg de acetato de ulipristal. Cuando se lleva a cabo la compresión directa, se puede evitar la presencia de un agente aglutinante.

30 Un ejemplo de un método de compresión directa incluye una etapa de cubrimiento (p. ej., con manitol), después una etapa de premezcla añadiendo ulipristal, seguido de tamizado y mezcla una vez que se ha añadido la celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica. Después viene una etapa de lubricación, añadiendo otros excipientes (p. ej., talco y estearato magnésico) antes de la formación de comprimido. El experto en la técnica puede, por supuesto, adaptar dichas etapas para obtener los comprimidos deseados.

35 **Aplicaciones terapéuticas:**

Los comprimidos de acetato de ulipristal de la invención son útiles en una serie de indicaciones terapéuticas, que incluyen anticoncepción, incluyendo anticoncepción de emergencia.

40 Los comprimidos de la invención son útiles en otras indicaciones que incluyen, pero no se limitan a endometriosis, dismenorrea, liomioma uterino (liomomas), fibroma uterino, sangrado uterino excesivo (menorragia), ya sea idiopático o como resultado de trastornos de coagulación espontáneos o iatrogénicos, meningioma, enfermedades hormonales, tales como cánceres sensibles a hormonas, tumores dependientes de hormonas endocrinas, cáncer de mama e inhibición de la proliferación endometrial uterina.

Está contemplado además proporcionar formulaciones similares de otros antiprogéstágenos, tales como los descritos en las solicitudes de patente internacional WO2008/083192 o WO2008/067086.

45 **Ejemplos**

Ejemplo 1: comprimido de 30 mg de acetato de ulipristal producido por granulación por vía húmeda

Se preparó un comprimido de 30 mg de acetato de ulipristal, que contenía los siguientes ingredientes:

Tabla 1:

Ingredientes	Cantidad para un comprimido (mg)	Cantidad para un comprimido (% en peso)
Acetato de ulipristal	30,00	10
Lactosa monohidrato	237,00	79
Povidona	15,00	5
Croscarmelosa sódica	15,00	5
Estearato magnésico	3,00	1
Total	300,00	100

5 Se mezclaron 79% en peso de lactosa monohidrato, 10% en peso de acetato de ulipristal y 5% en peso de povidona y se añadió agua purificada. A esta etapa de granulación le siguió inmediatamente una etapa de secado en un horno a 40°C. Después, se llevó a cabo una etapa de calibración con un tamiz Frewitt de 630 µm. Se añadieron 5% en peso de croscarmelosa sódica y 1% en peso de estearato magnésico para la etapa de lubricación. La formulación obtenida se comprimió para obtener el comprimido.

Ejemplo 2: Otros comprimidos de acetato de ulipristal producidos por granulación por vía húmeda

Composiciones adicionales de esta invención contienen los siguientes ingredientes:

10 Tabla 2:

Ingredientes	Comprimido de 10 mg	Comprimido de 30 mg
	Cantidad para un comprimido en mg (% en peso)	Cantidad para un comprimido en mg (% en peso)
Acetato de ulipristal	10,00 (10)	30,00 (10)
Lactosa monohidrato	79,00 (79)	246,00 (82)
Povidona	5,00 (5)	9,00 (3)
Croscarmelosa sódica	5,00 (5)	12,00 (4)
Estearato magnésico	1,00 (1)	3,00 (1)
Total	100,00 (100)	300,00 (100)

Ejemplo 3: comprimido de 10 mg de acetato de ulipristal producido por compresión directa

Se preparó un comprimido de 10 mg de acetato de ulipristal, que contenía los siguientes ingredientes:

Tabla 3:

Ingredientes	Cantidad para un comprimido (mg)	Cantidad para un comprimido (% en peso)
Acetato de ulipristal	10,00	6,7
Manitol	41,00	27
Celulosa microcristalina	91,00	61
Croscarmelosa sódica	2,5	1,7
Estearato magnésico	1,5	1
Talco	4,0	2,6
Total	150,00	100

15 Este comprimido se produjo mezclando el manitol y acetato de ulipristal, después tamizando, p. ej., con un tamiz de tamaño de malla de 315 µm, y añadiendo celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica. Después se añadieron talco y estearato magnésico a la mezcla como lubricantes, y se homogeneizó. La formación de comprimido se logró por compresión directa de la mezcla. Las cantidades de los excipientes se pueden adaptar (por ejemplo, a la mitad o al doble) mientras que se mantengan las mismas proporciones en % en peso. Se pueden preparar en consecuencia comprimidos con un peso total de 75, 150, 300 mg, que contienen 10 mg de acetato de ulipristal, y los mismos excipientes citados en la tabla 3.

Ejemplo 4: Estudios de biodisponibilidad

25 Se ha llevado a cabo un estudio de biodisponibilidad comparativo de un comprimido de 10 mg (preparado de acuerdo con el ejemplo 3) frente a diferentes formulaciones en cápsula de acetato de ulipristal, y un estudio que caracteriza el perfil farmacocinético. Se han usado diferentes métodos de ensayo en la medición del acetato de ulipristal en el plasma o suero, que incluyen radioinmunoensayo (RIA) y cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). Debido a la presencia de metabolitos de reacción cruzada, el análisis RIA no consigue distinguir el acetato de ulipristal original de los potenciales metabolitos de reacción cruzada presentes en la  
30 circulación y por lo tanto, los resultados dados usando este método representan la suma del acetato de ulipristal y



sus metabolitos de reacción cruzada. El análisis por LC-MS/MS se ha desarrollado para usar en plasma y suero de personas menopáusicas y no menopáusicas y permite la separación y determinación tanto del acetato de ulipristal como de su metabolito farmacológicamente activo, 17 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -[4-(N-metilamino)fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona.

- 5 El estudio de biodisponibilidad comparativo también incluía volver a ensayar las muestras usando RIA no selectivo, proporcionando así un punto de referencia con el que se podían comparar resultados de otros estudios independientemente del método analítico usado.

Se llevaron a cabo estudios de biocompatibilidad como un estudio puente farmacocinético entre diferentes formulaciones de acetato de ulipristal. Las formulaciones ensayadas incluían una cápsula de 10 mg con acetato de ulipristal micronizado en 120 mg de celulosa microcristalina, y un comprimido de 10 mg de acetato de ulipristal. Los experimentos se llevaron a cabo para comparar la biodisponibilidad y la bioequivalencia de acetato de ulipristal o de sus metabolitos, entre estas dos formulaciones. Como se describe en la tabla 4 a continuación, el mejor perfil de absorción se observó para la formulación de comprimido con los siguientes parámetros PK (media  $\pm$  DE o intervalo) :  $C_{m\acute{a}x}$ : 56,7  $\pm$  29,1 ng/ml,  $t_{m\acute{a}x}$ : 0,63 h (intervalo medio: 0,50-2,00 h),  $AUC_{0-t}$ : 171,79  $\pm$  85,59 h.ng/ml.

- 15 El término " $C_{m\acute{a}x}$ " significa un máximo de concentración de acetato de ulipristal en el plasma. El término " $AUC_{0-t}$ " indica el área bajo el perfil de concentración-tiempo desde 0 al tiempo t. El término "DE" se refiere a la desviación estándar.

Tabla 4.

Acetato de ulipristal 10 mg		$T_{m\acute{a}x}$ (h)	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	$AUC_{0-t}$ (ng.h/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)
Cápsula	Media	1,13 <sup>(1)</sup>	35,0	170,58	193,37
	Intervalo	0,5-3,00	15,0-64,1	53,4 - 291,9	62,9 - 315,4
	DE	-	20,0	84,18	96,93
	CV (%)	60	57	49	50
Comprimido	Media	0,63 <sup>(1)</sup>	56,7	171,79	189,86
	Intervalo	0,50-2,00	20,7-94,5	74,3 - 291,7	85,7 - 340,7
	DE	-	29,1	85,59	99,90
	CV (%)	63	51	50	53

(1): Mediana

- 20 Los resultados de los estudios de biodisponibilidad comparativos también sugieren que el acetato de ulipristal es absorbido más rápido y tiene una mayor biodisponibilidad general para el comprimido comparado con la cápsula. La  $C_{m\acute{a}x}$  y  $AUC_{0-t}$  medias para el acetato de ulipristal eran en el mejor de los casos 95% y 40% mayores, respectivamente, después de la administración del comprimido comprado con la cápsula (véase la figura 1). Esta tendencia también se reflejaba en una  $C_{m\acute{a}x}$  y  $AUC_{0-t}$  medias para el metabolito monodesmetilado activo 17 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -[4-(N-metilamino)fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, que eran 92% y 25% mayores, respectivamente, para el comprimido frente a la cápsula.

Los lípidos o tensioactivos que están presentes en la composición de la cápsula se espera que ayuden a lograr una disolución inmediata del compuesto, y hacer más fácil que sea absorbido tanto en el estómago como en el intestino, con preferencia por el intestino, es decir, el TGI (tracto gastrointestinal) inferior. Sin embargo, los resultados obtenidos por los autores de la invención muestran sorprendentemente que, en comparación con la formulación de la cápsula, la formulación del comprimido era absorbida más rápido, tenía una concentración plasmática máxima mayor, y tenía biodisponibilidad general mayor, medida por la AUC medida en el estudio y extrapolada al infinito para el compuesto original y el metabolito.

Estos resultados farmacocinéticos demuestran las ventajas del comprimido frente a la cápsula.

- 35 Ejemplo 5: Perfil de disolución para el comprimido de acuerdo con el ejemplo 1

Se llevaron a cabo estudios de disolución usando diferentes comprimidos, incluyendo el comprimido del ejemplo 1. Los ensayos de disolución se llevaron a cabo de acuerdo con la monografía general de la Farmacopea Europea apartado 2.9.3:

- 40 - Aparato de paleta  
 - Medio de disolución: HCl 0,1 N  
 - Velocidad de rotación: 50 rpm  
 - Temperatura: 37°C  $\pm$  0,5°C

Los resultados representados en la figura 2, muestran que los comprimidos de esta invención se disuelven completa y rápidamente.

- 45 Ejemplo 6: Perfiles de disolución comparativos

## ES 2 596 554 T3

La tabla 5 presenta los perfiles de disolución comparativos de los comprimidos de los ejemplos 1 y 3, que contienen diferentes proporciones de ingredientes. Los resultados muestran de forma inesperada que el comprimido del ejemplo 1 tiene un perfil de disolución mucho mejor que el comprimido del ejemplo 3, ilustrando la importancia de los excipientes específicos y proporciones para las formulaciones de acetato de ulipristal.

5 Tabla 5: Perfiles de disolución comparativos: acetato de ulipristal disuelto (%) frente al tiempo (minutos)

Tiempo (min)	0	5	10	20	30	45	60
Formulación de la tabla 1 (Ejemplo 1)	0	80	91	95	94	94	96
Formulación de la tabla 3 (Ejemplo 3)	0	71	83	89	91	93	93

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Un comprimido farmacéutico para la administración oral que comprende:
- de 3% en peso a 18% en peso de acetato de ulipristal, en donde el acetato de ulipristal está presente en el comprimido en una cantidad en el intervalo de 1 mg a 50 mg, junto con los siguientes excipientes:
- 5
- de 60% en peso a 95% en peso de un diluyente, seleccionado del grupo que consiste en monosacáridos, disacáridos, alcoholes de azúcares, e hidratos de los mismos, celulosa y celulosa microcristalina,
  - de 0% en peso a 10% en peso de un aglutinante,
  - de 1% en peso a 10% en peso de croscarmelosa sódica, y
  - de 0,5% en peso a 4% en peso de estearato magnésico,
- 10 designando el % en peso una cantidad en peso, como un porcentaje del peso total de la composición.
- 2.- El comprimido de la reivindicación 1, en donde el agente aglutinante está en una cantidad de 1 a 10% en peso.
- 3.- El comprimido de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el diluyente está en una cantidad de 65 a 92% en peso.
- 15
- 4.- El comprimido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente aglutinante está en una cantidad de 1,5 a 8,5% en peso.
- 5.- El comprimido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la croscarmelosa sódica está en una cantidad de 1,5 a 8,5% en peso.
- 6.- El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende de 5 a 30 mg de acetato de ulipristal.
- 20
- 7.- El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el diluyente se selecciona del grupo que consiste en lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, manitol y combinaciones de los mismos.
- 8.- El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el agente aglutinante se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa y povidona.
- 25
- 9.- El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el diluyente es lactosa monohidrato y el agente aglutinante es povidona.
- 10.- El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende acetato de ulipristal de 6 a 12% en peso, lactosa monohidrato de 71 a 87% en peso, povidona de 4,5 a 5,5% en peso, croscarmelosa sódica de 4,5 a 5,5% en peso y estearato magnésico de 1 a 4% en peso.
- 30
- 11.- El comprimido de la reivindicación 10, que comprende 10% en peso de acetato de ulipristal, 79% en peso de lactosa monohidrato, 5% en peso de povidona, 5% en peso de croscarmelosa sódica y 1% en peso de estearato magnésico.
- 12.- El comprimido farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que además contiene talco.
- 13.- El comprimido de la reivindicación 1, que comprende manitol y celulosa microcristalina como diluyentes y que carece de cualquier aglutinante.
- 35
- 14.- El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que no está recubierto.
- 15.- Un método de fabricación de un comprimido de acetato de ulipristal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, comprendiendo el método mezclar los ingredientes y el acetato de ulipristal y formar un comprimido, preferiblemente por granulación por vía húmeda o por compresión directa.

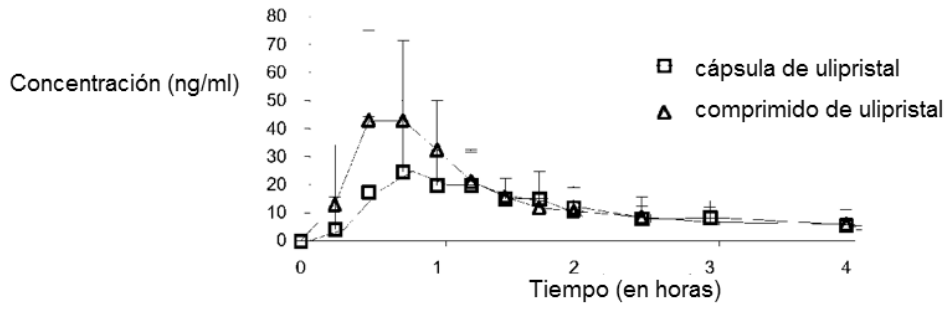


FIGURA 1

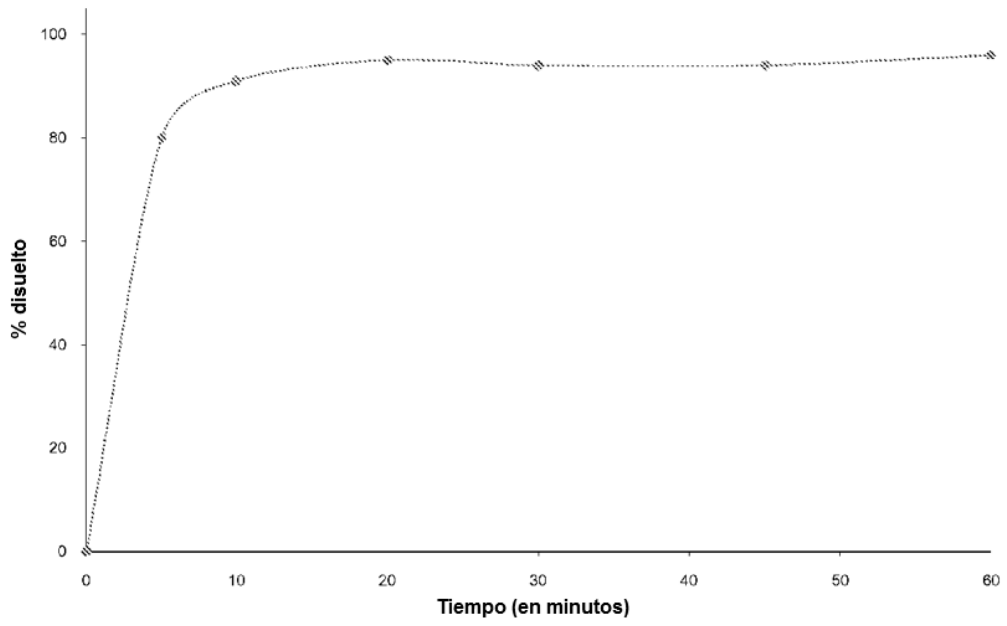


FIGURA 2