

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 307**

51 Int. Cl.:

A61K 47/20 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.11.2013 PCT/FR2013/052670**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14072646**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2013 E 13801639 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2916871**

54 Título: **Producto de co-micronización que comprende acetato de ulipristal**

30 Prioridad:

08.11.2012 FR 1260603

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2017

73 Titular/es:

**LABORATOIRE HRA PHARMA (100.0%)
15, rue Béranger
75003 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BATTUNG, FLORIAN;
JUVIN, PIERRE-YVES;
HECQ, JÉRÔME y
COLIN, AUDE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 606 307 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

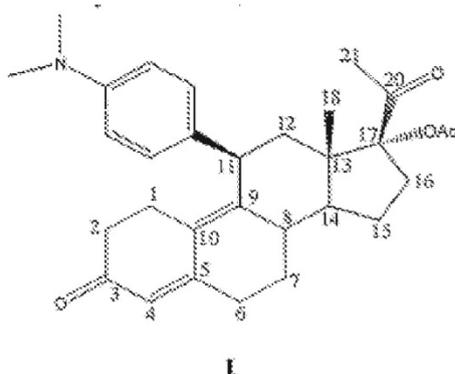
Producto de co-micronización que comprende acetato de ulipristal

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una nueva forma farmacéutica del acetato de ulipristal, más precisamente, un producto de co-micronización, y a composiciones farmacéuticas que contienen dicha forma farmacéutica.

Antecedentes tecnológicos de la invención

El acetato de ulipristal (abreviado UPA) corresponde a la 17 α -acetoxi-11 β -[4-[N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (nomenclatura IUPAC) y posee la siguiente fórmula química:



10 Su síntesis se describe, entre otros, en la patente EP 0422100 y en la solicitud de patente EP 1602662.

El acetato de ulipristal es un modulador sintético selectivo de los receptores de la progesterona. Mediante su acción sobre el receptor de la progesterona, el acetato de ulipristal es capaz de ejercer una acción contraceptiva inhibiendo o retardando la ovulación. Estudios clínicos han mostrado que el acetato de ulipristal, administrado en una dosis única de 30 mg, permite evitar un embarazo no deseado cuando se administra en las 120 horas siguientes a una relación sexual sin protección o mal protegida (Glasier et al, *Lancet*. 2010, 375 (9714): 555-62; Fine et al, *Obstet Gynecol*. 2010, 115:257-63). El acetato de ulipristal también ha sido autorizado como contraceptivo de urgencia y se comercializa en Europa con el nombre comercial EllaOne®.

Se han propuesto otras aplicaciones terapéuticas del acetato de ulipristal en el estado de la técnica. Recientes ensayos clínicos han mostrado que la administración crónica de acetato de ulipristal (a razón de 5 mg o 10 mg por día) permite reducir de forma significativa los síntomas asociados a los fibromas uterinos y aporta un beneficio terapéutico superior al del tratamiento de referencia, es decir, el acetato de leuprolide (Donnez et al., *N Engl J Med*. 2012; 366 (5): 421-32). Sobre la base de estos ensayos clínicos, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha autorizado, en febrero de 2012, la especialidad Esmya® (5 mg de acetato de ulipristal) para el tratamiento preoperatorio de los síntomas asociados a los fibromas uterinos.

25 Las composiciones farmacéuticas comercializadas en la actualidad comprenden acetato de ulipristal en forma micronizada.

La especialidad Esmya® se presenta en forma de un comprimido no revestido que comprende 5 mg de acetato de ulipristal micronizado asociados a los siguientes excipientes: celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa sódica, talco y estearato de magnesio.

30 En cuanto a la EllaOne®, ésta se presenta en forma de un comprimido no revestido que comprende 30 mg de acetato de ulipristal micronizado y los siguientes excipientes: lactosa monohidratada, providona K30, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Se han descrito composiciones farmacéuticas suplementarias en la solicitud internacional WO 2010/066749.

35 El desarrollo de nuevas formas farmacéuticas adaptadas para la administración de acetato de ulipristal sigue siendo un reto importante para las utilidades terapéuticas y contraceptiva del acetato de ulipristal.

A este respecto, existe actualmente una necesidad de nuevas formulaciones farmacéuticas que contengan acetato de ulipristal y que presenten propiedades de liberación y una biodisponibilidad adaptadas.

Resumen de la invención

La presente invención tiene como objetivo un producto de co-micronización que comprende (i) un principio activo elegido entre el grupo formado por el acetato de ulipristal, un metabolito del acetato de ulipristal y sus mezclas, y (ii) un tensioactivo sólido farmacéuticamente aceptable.

5 En algunos modos de realización, el producto de co-micronización según la invención tiene una o varias de las siguientes características:

- la relación másica entre el principio activo y el tensioactivo está comprendida en un rango que va de 0,1 a 10, preferentemente de 0,5 a 4,
- 10 - el tensioactivo se elige entre las sales de alquilsulfatos de C₈-C₂₀ y sus mezclas, preferentemente, el dodecilsulfato de sodio,
- el principio activo se elige entre el grupo formado por el acetato de ulipristal, la 17 α -acetoxi-11 β -(4-N-metilamino-fenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, la 17 α -acetoxi-11 β -(4-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona y sus mezclas, y/o
- 15 - una d₅₀ inferior a 20 μ m, preferentemente inferior a 15 μ m, y/o una d₉₀ inferior a 50 μ m, preferentemente inferior a 40 μ m.

La presente invención también tiene como objetivo un procedimiento de preparación de un producto de co-micronización tal como se ha definido anteriormente, que comprende las etapas que consisten en:

- a) suministrar un principio activo elegido entre el grupo formado por el acetato de ulipristal, un metabolito del acetato de ulipristal y sus mezclas,
- 20 b) mezclar el principio activo de la etapa a) con el tensioactivo y
- c) co-micronizar la mezcla obtenida en la etapa b).

El principio activo de la etapa a) puede estar en forma micronizada o no micronizada.

Un objetivo suplementario de la invención es una composición farmacéutica que comprende un producto de co-micronización tal como se ha definido anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable. El excipiente farmacéuticamente aceptable se elige preferentemente entre el grupo formado por un diluyente, un aglomerante, un agente de flujo, un lubricante, un agente desintegrante y sus mezclas.

En algunos modos de realización, la composición farmacéutica comprende:

- 0,5% a 80% de producto de co-micronización,
- 0% a 10% de agente desintegrante,
- 30 - 15% a 95% de diluyente, y
- 0% a 5% de lubricante,

los porcentajes están expresados en peso con respecto al peso total de la composición.

Preferentemente, la composición farmacéutica según la invención comprende de 1 mg a 100 mg, preferentemente de 1 mg a 40 mg de principio activo por unidad de dosis. Está destinada preferentemente a una administración por vía oral y se puede presentar en forma de polvo, gránulo, comprimido revestido o no revestido, o cápsula.

La presente invención tiene también como objetivo un producto de co-micronización o una composición farmacéutica tal como se han definido anteriormente para una utilización como contraceptivo por ejemplo, como contraceptivo regular o como contraceptivo de urgencia.

Finalmente, la invención tiene igualmente como objetivo un producto de co-micronización o una composición farmacéutica, tales como se han definido anteriormente, para una utilización en el tratamiento o la prevención de un trastorno ginecológico, preferentemente que afecte al útero.

Figuras

La **Figura 1** muestra las curvas de disolución *in vitro* para diferentes co-micronizados (véase el Ejemplo 1 más adelante): UPA/SDS 7/3 (cuadrado vacío), UPA/Kollicoat® IR 7/3 (cuadrado lleno), UPA/ácido cítrico monohidratado 7/3 (triángulo vacío), UPA/ácido fumárico 7/3 (círculo vacío). Experimento testigo: UPA micronizado (solo- en ausencia de excipiente) (rombo lleno). Ordenadas: porcentaje de UPA liberado (%), abscisa: tiempo en minutos.

La **Figura 2** muestra las curvas de disolución *in vitro* para diferentes co-micronizados (véase el Ejemplo 1 más adelante): UPA/SDS 7/3 (cuadrado vacío), UPA/SDS 6/4 (círculo lleno), UPA/SDS 5/5 (cuadrado lleno), UPA/SDS/ácido tártrico 6/3/1 (triángulo vacío), Experimento testigo: UPA micronizado (solo- en ausencia de excipiente-(rombo lleno). Ordenadas: porcentaje de UPA liberado (%), abscisa: tiempo en minutos.

5 La **Figura 3** muestra las curvas de disolución *in vitro* para diferentes lotes de co-micronizados de UPA/SDS 1/1 que se diferencian por su granulometría y/o la fuente de UPA (véase el Ejemplo 3 más adelante): Lote nº 1 (rombo lleno), lote nº 2 (cuadrado vacío), lote nº 3 (círculo lleno), lote nº 4 (triángulo vacío). Experimento testigo: UPA micronizado (solo- en ausencia de excipiente-(cuadrado lleno). Ordenadas: porcentaje de UPA liberado (%), abscisa: tiempo en minutos.

10 La **Figura 4** muestra las curvas de disolución *in vitro* para comprimidos que comprenden el co-micronizado de UPA/SDS 1/1 (véase el Ejemplo 6 más adelante): comprimido nº 1 (rombo lleno), comprimido nº 2 (triángulo vacío), ordenadas: porcentaje de UPA liberado (%), abscisa: tiempo en minutos.

Descripción detallada de la invención

Producto de co-micronización según la invención y procedimiento de preparación

15 Como resultado de largas investigaciones, el Solicitante ha mostrado que es posible mejorar de forma significativa la disolución *in vitro* y la biodisponibilidad *in vivo* del acetato de ulipristal (en adelante UPA) gracias a una tecnología de co-micronización.

De forma sorprendente, el Solicitante ha mostrado que el producto resultante de la co-micronización del acetato de ulipristal y del dodecilsulfato de sodio (también denominado en adelante SDS o laurilsulfato de sodio) presentaba una velocidad de disolución *in vitro* significativamente superior a la del UPA micronizado solo, en ausencia de excipiente. Este aumento de velocidad de disolución del UPA también se observa cuando el producto de co-micronización está integrado en una composición farmacéutica (véase el Ejemplo 6 más adelante). El efecto positivo de la co-micronización sobre las propiedades del UPA se ha confirmado *in vivo* mediante estudios farmacocinéticos llevados a cabo en animales por el Solicitante. Estos estudios han puesto de manifiesto que el producto de co-micronización UPA/SDS presenta una biodisponibilidad y una velocidad de absorción para el UPA más elevadas que las observadas para el UPA en forma micronizada (véase el Ejemplo 5 más adelante).

Por sus propiedades farmacocinéticas mejoradas, se espera que el producto de co-micronización permita reducir las dosis de UPA que se van a administrar para obtener el efecto terapéutico o contraceptivo buscado. La reducción de la dosis de UPA debería permitir, entre otros, aumentar la seguridad, en particular la inocuidad, de las composiciones farmacéuticas finales. El solicitante ha mostrado que la velocidad de disolución y las propiedades farmacocinéticas del UPA en el producto de co-micronización se mejoran particularmente cuando se utiliza un tensioactivo, en particular el dodecilsulfato de sodio, como excipiente de co-micronización. De forma destacada, la co-micronización no conduce sistemáticamente a una mejora de las propiedades de disolución del UPA. Los excipientes de co-micronización ensayados por el Solicitante en el ejemplo 1 más adelante, que no son tensioactivos, han resultado ineficaces para mejorar las propiedades de disolución *in vitro* del UPA.

En particular, contrariamente a lo que el experto en la técnica habría podido anticipar con respecto a las propiedades de disolución del UPA en medio ácido, la co-micronización del UPA con un ácido orgánico ha llevado a una disminución neta de la velocidad de disolución *in vitro* (véase Ejemplo 1, más adelante). Por otra parte, el Solicitante ha puesto de manifiesto que el producto obtenido por mezcla íntima de SDS y de UPA micronizado presenta propiedades de disolución *in vitro* inferiores a las del producto resultante de la co-micronización de dicha mezcla (véase Ejemplo 2), incluso después de la incorporación a una composición farmacéutica (véase Ejemplo 6). El conjunto de estos resultados subraya que la mejora de las propiedades de disolución del UPA en los co-micronizados resulta de la combinación específica (i) de la tecnología de co-micronización y (ii) de la utilización de un tensioactivo, en particular el SDS, como excipiente de co-micronización.

45 Así, la presente invención tiene como objetivo una nueva forma farmacéutica, más precisamente, un producto de co-micronización que comprende:

- un principio activo elegido entre el grupo formado por el acetato de ulipristal, un metabolito del acetato de ulipristal y sus mezclas, y
- un tensioactivo sólido farmacéuticamente aceptable.

50 Por producto de co-micronización (también llamado en adelante co-micronizado), se entiende el producto obtenido por micronización de una mezcla que comprende un principio activo y al menos un excipiente. En este caso, se trata de una mezcla sólida en forma de un polvo.

En el contexto de la presente invención, se entiende por "micronización" un procedimiento que permite reducir el tamaño de las partículas de un polvo, por ejemplo, por molienda. La reducción del tamaño de las partículas se materializa mediante una disminución de al menos 10% de un parámetro elegido entre la d50, la d10 y la d90. Una

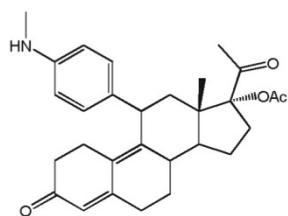
reducción de "al menos 10%" engloba una reducción de al menos 20%, de al menos 30%, de al menos 40%, de al menos 50%.

La micronización se puede efectuar por medio de dispositivos disponibles en el mercado, tales como micronizadores de bolas o de chorro de aire.

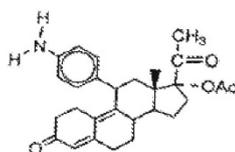
- 5 En el contexto de la presente invención, se entiende por "un producto micronizado" un producto que se presenta en forma de polvo que tiene una d_{90} inferior a 50 μm .

También, de forma preferente, el producto de co-micronización según la invención tiene una d_{90} inferior a 50 μm .

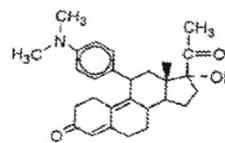
Se describen metabolitos del UPA, entre otros, en Attardi et al., *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2004, 88: 277-288 y se ilustran a continuación:



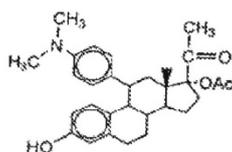
Derivado monodesmetilado del UPA



Derivado didesmetilado del UPA



Derivado 17 α -hidroxi del UPA



Derivado con ciclo aromático del UPA

10

Preferentemente, el metabolito del acetato de ulipristal se elige entre:

- la 17 α -acetoxi-11 β -(4-N-metilamino-fenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (derivado monodesmetilado) y
- la 17 α -acetoxi-11 β -(4-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (derivado didesmetilado).

15

En un modo de realización preferido del co-micronizado según la invención, el principio activo se selecciona entre el grupo formado por la 17 α -acetoxi-11 β -(4-N-metilamino-fenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona y la 17 α -acetoxi-11 β -(4-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, el acetato de ulipristal y sus mezclas.

20

El tensioactivo farmacéuticamente aceptable se elige, preferentemente, entre los tensioactivos normalmente utilizados en galénica que pueden someterse a una co-micronización y sus mezclas. Se entiende por "tensioactivo sólido" un tensioactivo que es sólido a temperatura ambiente, es decir normalmente a aproximadamente 20°C. En algunos modos de realización ventajosos, el tensioactivo presenta una temperatura de fusión elevada, preferentemente superior a 50°C y de forma todavía más preferida superior a 100°C.

Preferentemente, el tensioactivo se elige entre las sales de alquilsulfatos de C₈-C₂₀, preferentemente de C₁₀-C₁₄ y sus mezclas.

25

En un modo de realización ventajoso, el tensioactivo se elige entre las sales de dodecilsulfato, preferentemente, las sales alcalinas o alcalino-térreas de éste tal como una sal de sodio, de magnesio o de calcio.

Tal como se ha demostrado de forma exhaustiva mediante los ejemplos de la presente solicitud, un tensioactivo particularmente adaptado para la obtención de un producto de co-micronización según la invención es el SDS, es decir el dodecilsulfato de sodio también denominado laurilsulfato de sodio (abreviado SLS en inglés). Así, en un modo de realización preferido, el tensioactivo es el dodecilsulfato de sodio.

30

En otros modos de realización, el producto de co-micronización según la invención comprende:

- un principio activo elegido entre el grupo formado entre el grupo constituido por la 17 α -acetoxi-11 β -(4-N-metilamino-fenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, la 17 α -acetoxi-11 β -(4-amino-fenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, el acetato de ulipristal y sus mezclas, preferentemente el acetato de ulipristal, y

- el dodecilsulfato de sodio como excipiente de co-micronización.

La relación másica entre el principio activo y el tensioactivo generalmente está comprendida en un rango que va de 0,1 a 10, preferentemente de 0,5 a 4. Una relación másica principio activo/tensioactivo de 0,5 a 4 engloba una relación másica de 0,5 a 1, de 1 a 1,5, de 1,5 a 2, de 2 a 2,5, de 3 a 3,5 y de 3,5 a 4.

- 5 Preferentemente, la relación másica principio activo/tensioactivo está comprendida en un rango que va de 0,8 a 2,5. Una relación másica principio activo/tensioactivo adaptada es por ejemplo, una relación másica que va de 0,8 a 1,2, tal como una relación másica de 1.

- 10 Tal como se ha mostrado en los ejemplos, la granulometría (es decir la distribución del tamaño de las partículas) del producto de co-micronización puede tener una incidencia sobre las propiedades de solubilidad del UPA. Es preferible que la d50 del producto de co-micronización sea inferior a 25 μm , preferentemente inferior a 20 μm , incluso inferior a 15 μm .

Una d50 inferior a 15 μm engloba una d50 inferior a 12 μm , a 11 μm , a 10 μm , a 9 μm , a 8 μm , a 7 μm , a 6 μm , a 5 μm , 4 μm .

- 15 También es preferible que la d90 del producto de co-micronización sea inferior a 50 μm , incluso inferior a 40 μm . Una d90 inferior a 40 μm engloba una d90 inferior a 38 μm , a 37 μm , a 36 μm , a 35 μm , a 34 μm , a 33 μm , a 32 μm , a 31 μm , a 30 μm , a 29 μm , a 28 μm , a 27 μm , a 26 μm , a 25 μm , a 24 μm , a 23 μm , a 22 μm , a 21 μm , a 20 μm , a 19 μm , a 18 μm , a 17 μm , a 16 μm , a 15 μm , a 14 μm , a 13 μm , a 12 μm , a 11 μm , a 10 μm .

En algunos modos de realización, el producto de co-micronización según la invención se caracteriza por que su granulometría presenta:

- 20
- una d50 inferior a 20 μm , preferentemente inferior a 15 μm , y/o
 - una d90 inferior a 50 μm , preferentemente inferior a 40 μm , y de forma todavía más preferente inferior a 30 μm .

A modo de ejemplo, el co-micronizado según la invención puede tener una d50 inferior a 5 μm y/o una d90 inferior a 15 μm .

- 25 La d10 del co-micronizado según la invención generalmente es superior a 0,05 μm .

En el contexto de la presente invención, "una d50 inferior a X μm " significa que al menos 50% de las partículas del co-micronizado tienen un tamaño inferior a X μm .

"Una d90 inferior a Y μm " significa que al menos 90% de las partículas del co-micronizado tienen un tamaño inferior a Y μm .

- 30 Igualmente "una d10 superior a Z μm " significa que al menos un 90% de las partículas del co-micronizado tienen un tamaño de partícula superior a Z μm .

- 35 La granulometría - es decir la distribución del tamaño de las partículas - del producto de co-micronización - y en particular los parámetros d90, d50 y d10 - se pueden determinar por cualquier método conocido por el experto en la técnica. De forma preferente, se utilizará la difracción láser. El ejemplo 3 más adelante propone condiciones de realización de este método.

- 40 En ciertos modos de realización, el co-micronizado puede comprender uno o varios excipientes suplementarios al tensioactivo. El o los excipientes suplementarios se pueden elegir entre un diluyente, un aglomerante, un desintegrante o sus mezclas. En algunos modos de realización, el o los excipientes suplementarios son poliméricos. A modo de ejemplo, se pueden elegir entre los polímeros y los copolímeros de N-vinil-2-pirrolidona tales como una copovidona, una povidona o una crosopovidona.

En ciertos modos particulares de realización, el co-micronizado según la invención comprende:

- 45
- un principio activo elegido entre el grupo formado por el acetato de ulipristal, un metabolito del acetato de ulipristal y sus mezclas,
 - un tensioactivo sólido farmacéuticamente aceptable, preferentemente el SDS, y
 - un excipiente suplementario elegido en el grupo formado por los polímeros y los copolímeros de N-vinil-2-pirrolidona y sus mezclas, preferentemente una crosopovidona, una povidona y sus mezclas.

El excipiente suplementario puede estar presente en una cantidad correspondiente a una relación másica "principio activo/excipiente suplementario" de 0,1 a 10, preferentemente de 0,5 a 4.

En un modo de realización suplementario, el co-micronizado está desprovisto de excipiente suplementario, es decir desprovisto de un excipiente diferente al del tensioactivo. En particular, el co-micronizado según la invención puede estar constituido por el principio activo y el tensioactivo.

5 Tal como se ilustra en los ejemplos, el producto de co-micronización presenta propiedades mejoradas de biodisponibilidad y de disolución *in vitro* del principio activo. En algunos modos de realización, el producto de co-micronización según la invención se caracteriza por que al menos 80% del principio activo que contiene se libera en 30 minutos cuando dicho producto de co-micronización se somete a un ensayo de disolución *in vitro*, preferentemente tal como se define en la Farmacopea Europea 2.9.3.

10 El ensayo de disolución *in vitro* se puede realizar mediante cualquier dispositivo con palas disponible en el comercio. El ejemplo 1 más adelante presenta condiciones de realización para la determinación de la velocidad de disolución *in vitro* de un co-micronizado según la invención. En breve, una cantidad de co-micronizado que representa 30 mg de principio activo se dispone en una cápsula de gelatina. A continuación, se coloca esta cápsula en 900 ml de un medio tamponado a pH gástrico, que comprende 0,1% de SDS, a $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ y se somete a agitación a 50 vueltas por minuto (rpm) (velocidad de rotación de las palas del dispositivo de disolución). Se puede seguir la disolución del principio activo en el medio por espectrofotometría a la longitud de onda máxima de absorbancia. Un pH gástrico normalmente es un pH de 1 a 3.

15 La presente invención también tiene como objetivo un procedimiento de preparación del co-micronizado descrito anteriormente, que comprende las etapas que consisten en:

- 20
- a) suministrar un principio activo elegido entre el grupo formado por el acetato de ulipristal, un metabolito del acetato de ulipristal y sus mezclas,
 - b) mezclar el principio activo de la etapa a) con un tensioactivo farmacéuticamente aceptable y
 - c) co-micronizar la mezcla obtenida en la etapa b).

25 Tal como se ha mostrado en los ejemplos, el principio activo suministrado en la etapa a) puede estar en forma micronizada o no micronizada. Por otra parte, el principio activo puede ser amorfo o cristalino. De forma preferida, el principio activo suministrado en la etapa a) está en forma cristalina.

El tensioactivo aplicado a la etapa b) puede ser no micronizado o micronizado.

30 La etapa c) de micronización se puede realizar mediante un sistema de micronización disponible en el comercio. Se puede tratar, en particular, de un micronizador de chorro de aire o de un micronizador de bolas. El experto en la técnica, gracias a sus conocimientos generales y a la realización de experimentos de rutina, sabrá determinar las condiciones de realización de la etapa c) para obtener un producto de co-micronización que presenta la granulometría deseada. A modo de ejemplo, cuando la etapa c) se realiza mediante un micronizador de chorro de aire, el experto en la técnica podrá hacer variar el caudal de alimentación en polvo y la presión de los chorros de aire para modular la granulometría del co-micronizado final.

Composición farmacéutica según la invención

35 El producto de co-micronización está destinado principalmente a una utilización terapéutica o contraceptiva. Para ello, se puede administrar directamente o insertar en un dispositivo de administración tal como un anillo vaginal, un parche, un dispositivo intrauterino o un implante.

40 En general, el producto de co-micronización según la invención está integrado en una composición farmacéutica de forma que se facilite su administración. Así, un objetivo suplementario de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un producto de co-micronización tal como se ha definido anteriormente y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 El experto de la técnica sabrá elegir el o los excipientes que se van a asociar al producto de co-micronización en función de la forma final de la composición farmacéutica, de la vía de administración deseada y del perfil de liberación del principio activo deseado. Para ello, el experto en la técnica podrá remitirse a las siguientes obras de referencia: Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (Lippincott Williams & Wilkins; vigésimo primera Edición, 2005) y *Handbook of Pharmaceuticals Excipients*, American Pharmaceutical Association (Pharmaceutical Press; 6ª edición revisada, 2009).

50 La composición farmacéutica y el co-micronizado según la invención se pueden administrar por cualquier vía, en particular por vía oral, bucal, nasal, sublingual, vaginal, intrauterina, rectal, transdérmica o por vía parenteral, por ejemplo por inyección intravenosa. Las vías de administración preferidas son las vías bucal, oral, intrauterina y vaginal.

La composición farmacéutica según la invención puede presentarse en cualquier forma, por ejemplo en forma de un comprimido, polvo, cápsula, píldora, supositorio, óvulo, suspensión, disolución acuosa, alcohólica u oleosa, jarabe,

gel, pomada, emulsión, liofilizado o una película bucodispersable. La vía de administración y la forma farmacéutica de la composición farmacéutica podrán depender del efecto terapéutico o contraceptivo deseado.

5 En algunos modos de realización, la composición farmacéutica según la invención podría estar integrada en un dispositivo que permita la administración prolongada del principio activo. La composición farmacéutica podrá estar, en particular integrada en un anillo vaginal, un dispositivo intra-uterino, un parche, por ejemplo un parche transdérmico o muco-adhesivo, o en un implante, por ejemplo un implante de tipo contraceptivo. Para ejemplos de anillos vaginales adaptados a la realización de la invención, se podrá remitir a la solicitud WO2006/10097.

10 En modos de realización suplementarios, la composición farmacéutica según la invención se presenta en forma sólida. Preferentemente, la composición farmacéutica según la invención es sólida y está destinada a una administración oral.

En ciertos modos de realización, la composición farmacéutica según la invención se caracteriza porque el excipiente farmacéuticamente aceptable se elige entre el grupo formado por un diluyente, un aglomerante, un agente de flujo, un lubricante, un agente desintegrante y sus mezclas.

15 Un diluyente en el sentido de la presente invención puede ser uno o varios compuestos capaces de densificar el principio activo para obtener la masa deseada. Los diluyentes engloban los fosfatos minerales, los monosacáridos y los polioles tales como el xilitol, el sorbitol, la lactosa, la galactosa, la xilosa o el manitol, los disacáridos tales como la sacarosa, los oligosacáridos, los polisacáridos tales como la celulosa y sus derivados, los almidones y sus mezclas. El diluyente puede estar en forma anhidra o hidratada. A modo de ejemplo, un diluyente adaptado se puede elegir entre la celulosa microcristalina, el manitol, la lactosa y sus mezclas.

20 El aglomerante puede ser uno o varios compuestos capaces de mejorar la agregación del principio activo con el diluyente. Se pueden citar, a modo de ejemplo de aglomerantes, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la povidona (polivinilpirrolidona), los copolímeros de N-vinil-2-pirrolidona y acetato de vinilo (copovidona) y sus mezclas.

25 El lubricante puede ser uno o varios compuestos capaces de impedir los problemas ligados a la preparación de las formas farmacéuticas secas, como los problemas de adhesión y/o de gripado que ocurren a nivel de las máquinas durante la compresión o el llenado. Los lubricantes preferidos son ácidos grasos o derivados de ácidos grasos como el estearato de calcio, el monoestearato de glicerilo, el palmitoestearato de glicerilo, el estearato de magnesio, el estearato de zinc o el ácido esteárico, los polialquilenglicoles, principalmente el polietilenglicol, el benzoato de sodio o el talco. Los lubricantes preferidos según la invención son las sales de estearatos y sus mezclas. Un lubricante adaptado es por ejemplo el estearato de magnesio.

30 El agente de flujo eventualmente empleado según la invención se puede elegir entre los compuestos que contienen silicio, por ejemplo, el talco, la sílice coloidal anhidra o la sílice precipitada.

35 El desintegrante se puede utilizar para mejorar la liberación del principio activo. Se puede elegir, por ejemplo, entre la polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), la carboximetilcelulosa reticulada (tal como la croscarmelosa de sodio) o no reticulada, los almidones y sus mezclas. El desintegrante se elige preferentemente en el grupo formado por una croscarmelosa sódica, una crospovidona y sus mezclas.

En ciertos modos de realización, la composición según la invención comprende:

- 0,5% a 80% del producto de co-micronización tal como se ha definido anteriormente,
- 0% a 10% de agente desintegrante,
- 40 - 15% a 95% de diluyente, y
- 0% a 5% de lubricante,

estando expresados los porcentajes en peso con respecto al peso total de la composición.

La composición según la invención se puede caracterizar además porque comprende de 0% a 20% en peso de un agente aglomerante, y de 0% a 5% en peso de un agente de flujo.

45 En otros modos de realización, la composición según la invención comprende:

- 1% a 65% del producto de co-micronización tal como se ha definido anteriormente,
- 0% a 10% de agente desintegrante, preferentemente elegido entre una croscarmelosa sódica, una crospovidona y sus mezclas.
- 50 - 25% a 95% de diluyente, preferentemente elegido entre el manitol, la lactosa, la celulosa microcristalina y sus mezclas y

- 0% a 5% de lubricante preferentemente un estearato tal como el estearato de magnesio.

estando expresados los porcentajes en peso con respecto al peso total de la composición.

En un modo de realización suplementario, la composición según la invención comprende:

- 1% a 45% del producto de co-micronización,
- 5
- 0% a 10% de agente desintegrante, preferentemente elegido entre una croscarmelosa sódica, una crospovidona y sus mezclas,
 - 40% a 95% de diluyente, preferentemente elegido entre el manitol, la lactosa, la celulosa microcristalina y sus mezclas y
 - 0% a 3% de lubricante, preferentemente un estearato tal como el estearato de magnesio.

10 A modo de ejemplo, la composición farmacéutica según la invención puede comprender de:

- 1% a 10% en peso del producto de co-micronización,
- 80% a 95% en peso de diluyente,
- 1% a 8% en peso de agente desintegrante, y
- 0,1% a 2% de un lubricante,

15 estando expresados los porcentajes en peso con respecto al peso total de la composición.

Un ejemplo suplementario es una composición farmacéutica que comprende de:

- 35% a 45% en peso de producto de co-micronización,
 - 50% a 60% en peso de diluyente,
 - 1% a 8% en peso de agente desintegrante, y
- 20
- 0,1% a 2% de un lubricante,

estando expresados los porcentajes en peso con respecto al peso total de la composición.

Es evidente que en los ejemplos descritos anteriormente, el producto de co-micronización comprende, preferentemente, el acetato de ulipristal como principio activo del dodecilsulfato de sodio como tensioactivo según una relación másica de 0,8 a 2,5. La composición farmacéutica según la invención puede comprender, además, uno o varios excipientes adicionales a los excipientes anteriormente citados. El o los excipientes adicionales se pueden elegir entre el grupo formado por los agentes de revestimiento tales como los agentes de revestimiento a base de alcohol polivinílico o hidroxipropilmetilcelulosa, los pigmentos tales como el óxido de aluminio o el óxido de hierro, los aromas, los agentes humectantes, las ceras, los agentes dispersantes, los estabilizantes y los conservantes.

30 En ciertos modos de realización, la composición farmacéutica según la invención está desprovista de agente aglomerante y/o agente de flujo. En otros modos de realización, el SDS presente en el producto de co-micronización es el único tensioactivo presente en la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica según la invención se podrá preparar según uno cualquiera de los métodos comúnmente utilizados en farmacia. Estos métodos comprenden normalmente la mezcla del producto de co-micronización según la invención con uno o varios excipientes y luego el conformado de la mezcla obtenida. A modo de ejemplo, cuando se presenta en forma de un comprimido, la composición farmacéutica según la invención se puede preparar por compresión directa o por compresión después de granulación por vía seca o húmeda.

En los modos de realización descritos anteriormente de la composición farmacéutica según la invención, el producto de co-micronización se caracteriza preferentemente porque comprende UPA y SDS, siendo la relación másica UPA/SDS de 0,5 a 4, preferentemente de 0,8 a 2,5. Es evidente que el producto de co-micronización integrado en la composición farmacéutica según la invención puede tener una cualquiera de las características descritas en la presente descripción. En particular, el producto de co-micronización presenta una o varias (1, 2, 3, 4 ó 5) de las siguientes características:

- i. el principio activo es el UPA y el tensioactivo es el SDS,
 - ii. la relación másica principio activo/tensioactivo es de 0,8 a 1,2,
- 45
- iii. la d_{50} del producto de co-micronización es inferior a 20 μm , preferentemente inferior a 15 μm ,

- iv. la d90 del producto de co-micronización es inferior a 50 μm , preferentemente inferior a 40 μm ,
- v. al menos 80% del principio activo que contiene el producto de co-micronización se libera en 30 minutos cuando dicho producto de co-micronización se somete a un ensayo de disolución *in vitro*, preferentemente en las siguientes condiciones:

- 5
 - dispositivo: dispositivo de disolución con palas,
 - muestra: cápsula de gelatina que contiene una cantidad de co-micronizado que corresponde a 30 mg de principio activo,
 - medio de disolución: 900 ml de una disolución acuosa tamponada a pH gástrico que comprende 0,1% de SDS,
- 10
 - temperatura: $37\pm 0,5^\circ\text{C}$, y
 - velocidad de rotación de las palas: 50 vueltas por minuto (rpm).

Otro ejemplo suplementario según la invención es una composición farmacéutica que comprende de:

- 4% a 10% en peso de producto de co-micronización según la invención, que comprende preferentemente UPA y SDS según una relación másica UPA/SDS de 0,8 a 2,5, preferentemente de 0,8 a 1,2.
- 15
 - 50% a 65% en peso de celulosa microcristalina y de 25% a 35% en peso de manitol como diluyentes,
 - 1% a 8% en peso de crospovidona y/o de croscarmelosa de sodio como desintegrante, y
 - 0,1% a 2% de estearato de magnesio como lubricante.

20 Tal como se ha mencionado anteriormente, la composición según la invención se puede presentar en forma de polvo, gránulo, comprimido revestido o no revestido, o de una cápsula, y preferentemente está destinado a una administración oral. En ciertos modos de realización, la composición farmacéutica según la invención se presenta en forma de un comprimido no revestido destinado a una administración oral.

La composición según la invención puede ser una composición farmacéutica de liberación controlada, inmediata, prolongada o retardada. Preferentemente, la composición según la invención es una composición de liberación inmediata.

25 Se entiende por una "composición de liberación inmediata", una composición farmacéutica caracterizada porque al menos el 75% del principio activo inicialmente contenido en una unidad de dosis de la composición farmacéutica se libera en 45 minutos cuando dicha dosis se somete a un ensayo de disolución *in vitro*, por ejemplo tal como se ha definido en la Farmacopea Europea 2.9.3, y preferentemente en las siguientes condiciones:

- dispositivo de disolución con palas,
- 30
 - medio de disolución: disolución acuosa tamponada a pH gástrico que contiene 0,1% de SDS
 - temperatura: $37\pm 0,5^\circ\text{C}$, y
 - velocidad de rotación: 50 rpm.

35 El volumen del medio de disolución depende de la cantidad de principio activo contenido en la unidad de dosis. Para una unidad de dosis que comprende 5 mg de principio activo, se utilizan 500 ml de medio de disolución. Para una unidad de dosis que comprende 30 mg de principio activo, se utilizan 900 ml de medio de disolución.

En ciertos modos de realización, la composición según la invención se caracteriza porque al menos 60%, incluso al menos 70% del principio activo presente en una unidad de dosis se libera en 20 minutos, cuando dicha unidad de dosis se somete a un ensayo de disolución *in vitro* realizada preferentemente en las condiciones descritas anteriormente.

40 "Al menos 70% del principio activo presente en una unidad de dosis" engloba al menos 72%, al menos 74%, al menos 76%, al menos 78%, al menos 80%, al menos 82%, al menos 86% del principio activo presente en una unidad de dosis.

45 En ciertos modos de realización, la composición según la invención se caracteriza porque al menos 80% del principio activo presente en una unidad de dosis se libera en 20 minutos, cuando dicha unidad de dosis se somete a un ensayo de disolución *in vitro* realizada preferentemente en las condiciones descritas anteriormente.

De forma general, la composición farmacéutica comprende de 1 mg a 100 mg de principio activo por unidad de dosis, preferentemente de 1 mg a 40 mg, incluso de 2 mg a 30 mg, de principio activo por unidad de dosis. La dosis

de principio activo es función del efecto terapéutico o contraceptivo y del esquema de administración deseados. Por ejemplo, para algunas aplicaciones, la cantidad de UPA por unidad de dosis puede estar comprendida en un rango que va de 1 mg a 5 mg.

5 En contracepción de urgencia, el principio activo puede estar presente en un rango de 20 mg a 40 mg de unidad por dosis.

En contracepción regular, el principio activo puede estar presente en un rango de 2 mg a 5 mg por unidad de dosis.

Para utilizaciones terapéuticas tales como el tratamiento de fibromas uterinos, el principio activo puede estar presente en un rango de 3 mg a 15 mg por unidad de dosis.

10 La dosis de principio activo y el esquema de administración podrán depender igualmente de los parámetros personales del paciente, en particular de su peso, su edad, su sexo, su estado de salud general, su régimen alimenticio, de las patologías que padece,...

Finalmente, la composición farmacéutica según la invención puede comprender un principio activo suplementario. Este activo suplementario puede ejercer una acción diferente a la del UPA o sus metabolitos. También puede fortalecer el efecto terapéutico del UPA o de sus metabolitos.

15 *Utilizaciones terapéuticas o contraceptivas del co-micronizado y de la composición farmacéutica según la presente invención*

20 En un aspecto suplementario, la presente invención tiene también como objetivo un producto de co-micronización o una composición farmacéutica tales como se han descrito anteriormente para una utilización como medicamento. El producto de co-micronización o la composición según la invención están particularmente adaptados para una utilización como contraceptivo regular o contraceptivo de urgencia. También se pueden utilizar para el tratamiento o la prevención de trastornos hormonales, ginecológicos o endocrinos tales como el síndrome de Cushing. La composición o el producto de co-micronización según la invención se pueden utilizar, en particular, en el tratamiento o la prevención de un trastorno ginecológico, preferentemente que afecta al útero, incluidos los trastornos ginecológicos benignos. Los trastornos ginecológicos engloban, sin estar limitados a ellos, los fibromas uterinos y sus síntomas, la adenomiosis, la endometriosis, los dolores asociados a la dislocación del endometrio, los sangrados uterinos excesivos.

25 Un objetivo suplementario de la invención es la utilización del producto de co-micronización según la invención para la preparación de un contraceptivo o para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una cualquiera de las patologías anteriormente citadas.

30 La invención tiene también como objetivo un método de contracepción que comprende la administración a una paciente de una dosis contraceptiva del producto de co-micronización o de la composición farmacéutica según la invención.

Se entiende por "método de contracepción" un método que permite evitar un embarazo en una paciente en edad de procreación.

35 En este caso, se puede tratar de un método de contracepción de urgencia. En este caso, se administra preferentemente una dosis única a la paciente en un intervalo de tiempo adecuado después de la relación no protegida o mal protegida, en general en las 120 horas que siguen a la relación no protegida o mal protegida.

40 El método de contracepción también puede ser un método de contracepción regular, en la que la composición o el producto de co-micronización se administran de forma crónica y cíclica a la paciente o de forma continua mediante un dispositivo tal como un implante o un anillo vaginal.

45 De forma alternativa, el método de contracepción puede ser un método de contracepción llamado "a petición" tal como se describe en la solicitud internacional WO2010/119029. Finalmente la invención también tiene como objetivo un método de tratamiento de una enfermedad o un trastorno en un paciente que comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del producto de co-micronización o de la composición farmacéutica según la invención a un paciente, preferentemente de sexo femenino. El método terapéutico según la invención se refiere, preferentemente, a una cualquiera de las enfermedades o trastornos citados anteriormente.

Es evidente que para la implementación de los métodos y utilizaciones anteriormente descritos, el producto de co-micronización y la composición farmacéutica según la invención pueden comprender una o varias de las características detalladas en la presente descripción.

50 Los siguientes ejemplos tienen como objetivo ilustrar más plenamente la invención sin por ello limitar su alcance.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Cribado de excipientes para la co-micronización del acetato de ulipristal (UPA)

1. Material y método

- Preparación de los co-micronizados

5 Los productos de co-micronización (en adelante "co-micronizados") del acetato de ulipristal se han preparado según el siguiente método: el acetato de ulipristal y el excipiente de co-micronización que se van a ensayar se han mezclado según la relación másica deseada en un mortero y se han triturado hasta la obtención de una mezcla homogénea. La mezcla obtenida se ha micronizado a continuación en un triturador-homogeneizador de bolas.

- Disolución *in vitro* de los micronizados de UPA

10 Para cada co-micronizado obtenido, se han preparado cápsulas de gelatina dura que contienen una cantidad de co-micronizado que corresponde a 30 mg de UPA por cápsula. Los estudios de disolución *in vitro* del UPA en co-micronizado se han llevado a cabo a partir de estas cápsulas según la Farmacopea Europea 2.9.3. utilizando un dispositivo de palas.

15 Para cada co-micronizado, se ha colocado una cápsula que contiene dicho micronizado en un bol del dispositivo de disolución que contiene 900 ml de un medio de disolución. El medio de disolución es una disolución acuosa tamponada a pH gástrico y que comprende 0,1% en peso de SDS. Las condiciones de realización de las disoluciones *in vitro* son las siguientes:

- Velocidad de rotación de las palas: 50 vueltas por minuto (rpm)
- Temperatura: 37°C±0,5°C

La disolución del UPA se ha seguido por espectrofotometría

20 A modo de experimento testigo, se ha utilizado una cápsula de gelatina que contiene 30 mg de acetato de ulipristal micronizado solo (es decir de UPA micronizado en ausencia de cualquier excipiente de co-micronización).

Para cada co-micronizado, el experimento de disolución se ha reproducido 3 veces.

2. Resultados

- Cribado de excipientes de co-micronización

25 La tabla 1 siguiente y la Figura 1 muestran los resultados de disolución obtenidos para cada co-micronizado preparado. Los porcentajes de disolución se expresan con respecto a la cantidad inicial de UPA contenida en cada cápsula.

Tabla 1: Resultados de los ensayos de disolución *in vitro* para los co-micronizados de UPA/excipiente preparados. Relación másica UPA/excipiente 7/3. Experimento testigo: UPA micronizado solo.

Porcentajes de UPA liberado expresados con respecto a la cantidad inicial de UPA contenida por cápsula (Valores medios de 3 experimentos)					
Tiempo (min)	UPA micronizado solo	UPA/SDS	UPA/Kollocoat® IR	UPA/ácido cítrico monohidratado	UPA/ácido fumárico
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	0,0	0,0	0,2	0,1	1,1
5	5,5	5,3	0,5	0,5	1,2
7,5	15,00	15,8	0,7	0,6	1,8
10	22,30	31,9	0,9	0,8	2,1
15	30,00	67,3	1,1	1,1	2,3
20	34,30	80,5	1,4	1,6	2,9
30	39,50	85,8	2,5	2,6	5,7
45	47,50	89,3	5,3	4,7	11,0

Porcentajes de UPA liberado expresados con respecto a la cantidad inicial de UPA contenida por cápsula (Valores medios de 3 experimentos)					
Tiempo (min)	UPA micronizado solo	UPA/SDS	UPA/Kollicoat® IR	UPA/ácido cítrico monohidratado	UPA/ácido fumárico
60	53,80	91,5	8,8	7,1	16,4

Se precisa que el Kollicoat IR® es un copolímero injertado de polietilenglicol y de alcohol polivinílico.

5 Estos resultados muestran que la co-micronización del acetato de ulipristal con el dodecilsulfato de sodio (SDS) permite mejorar de forma muy significativa la velocidad de disolución y la cantidad final liberada de UPA. De forma destacada, el porcentaje de acetato de ulipristal liberado en el medio de disolución a t = 20 minutos es de aproximadamente 80% para una cápsula que comprende el co-micronizado de UPA/SDS mientras que no es más que de aproximadamente 35% para una cápsula que contiene acetato de ulipristal que se ha micronizado en ausencia de excipiente.

10 El co-micronizado de UPA con el Kollicoat IR® presenta una velocidad de liberación de UPA muy inferior a la observada para el UPA micronizado ya que al cabo de 60 minutos, menos de 10% del UPA contenido inicialmente es liberado en los co-micronizados.

15 Tal como se muestra en la tabla 2 siguiente, la solubilidad del acetato de ulipristal disminuye de forma muy significativa en función del pH del medio. Se esperaba por lo tanto que la co-micronización del acetato de ulipristal con un excipiente ácido- tal como el ácido cítrico o el ácido fumárico- permita mejorar la disolución del acetato de ulipristal reduciendo el pH en el medio próximo de la forma de dosificación y por lo tanto aumentando localmente su solubilidad.

Tabla 2: Solubilidad del UPA en función del pH

pH	Solubilidad UPA (g/L)
1,2	22,7
4,5	0,039
6,8	0,005

20 De forma sorprendente, contrariamente a lo que se podría haber esperado con respecto a la solubilidad del UPA en medio ácido, la co-micronización del UPA con un ácido orgánico ocasiona una disminución neta de la velocidad de disolución del UPA.

Conclusión

25 La co-micronización en presencia de SDS ha permitido aumentar de forma significativa la velocidad de disolución y la tasa de liberación del UPA *in vitro* con respecto al UPA en forma micronizada. Sin embargo, contrariamente a los que habría podido esperarse, los otros excipientes de co-micronización ensayados en el ejemplo 1 han tenido un impacto netamente negativo sobre la liberación del UPA. Por lo tanto, el aumento de la velocidad de disolución es un efecto específico del SDS.

- Influencia de la relación másica UPA/SDS sobre la disolución *in vitro* del UPA

30 Se han preparado diferentes co-micronizados de UPA/SDS según el método de co-micronización anteriormente descrito para estudiar la influencia de la relación másica UPA/SDS sobre la velocidad de disolución *in vitro* del UPA. A modo de comparación, se ha preparado un co-micronizado de UPA/SDS/ácido tártrico según una relación másica 6/3/1 para confirmar el efecto de un excipiente de co-micronización de tipo ácido orgánico sobre la disolución del UPA.

Las disoluciones *in vitro* obtenidas se ilustran en la Figura 2 y se presentan en la Tabla 3 siguiente.

35 Tabla 3: Disolución *in vitro* del UPA en función de la relación másica UPA/SDS de los co-micronizados. Experimentos testigo: UPA micronizado solo y co-micronizado de UPA/SDS/ácido tártrico según la relación molar 6/3/1.

Porcentajes de UPA liberado expresados con respecto a la cantidad inicial de UPA contenida por cápsula (Valores medios de 3 experimentos)					
Tiempo (min)	UPA micronizado (en ausencia de excipiente)	UPA/SDS 7/3	UPA/SDS 6/4	UPA/SDS 5/5	UPA/SDS/ácido tártrico 6/3/1
0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1,0	0,0	0,0	0,2		0,0
5,0	5,5	5,3	33,4	14,2	3,4
7,5	15,00	15,8	52,2	21,1	5,0
10,0	22,30	31,9	67,4	44,0	8,3
15,0	30,00	67,3	75,2	73,2	16,8
20,0	34,30	80,5	78,8	90,7	21,7
30,0	39,50	85,8	82,3	99,0	30,6
45,0	47,50	89,3	92,3	102,9	47,4
60,0	53,80	91,5	94,5	104,4	53,9

Conclusión

5 La velocidad de disolución del UPA aumenta con la disminución de la relación másica UPA/SDS. La presencia de una pequeña proporción de ácido tártrico en el co-micronizado tiene un impacto negativo sobre la velocidad de disolución del UPA que no está totalmente compensado por la presencia del SDS. Esto confirma los resultados obtenidos anteriormente con el ácido fumárico y el ácido cítrico.

- Otros ejemplos de co-micronizado

10 Se prepara un co-micronizado de UPA/SDS/crospovidona por co-micronización de una mezcla íntima de SDS, UPA y crospovidona según las relaciones másicas 5/2/3 por medio de un homogeneizador-triturador de bolas. El perfil de disolución *in vitro* se determina tal como se ha descrito en el punto 1 anterior.

Tabla 4: Co-micronizado de UPA/crospovidona/SDS (5/2/3). Porcentajes de UPA liberado expresado respecto a la cantidad inicial de UPA contenida por cápsula. (Valores medios de 3 experimentos).

Tiempo (min)	% UPA liberado
0	0,0
1	0,4
5	7,1
7,5	18,0
10	28,0
15	58,3
20	67,6
30	80,7
45	85,4
60	86,8

15 **Ejemplo 2: Comparación del perfil de disolución de un co-micronizado de UPA/SDS con respecto a una mezcla de UPA/SDS**

1. Material y método

El acetato de ulipristal y el SDS se han mezclado en una relación másica 1/1 en un mortero y se han triturado hasta la obtención de una mezcla homogénea. Se ha introducido una parte de la mezcla obtenida en cápsulas de gelatina dura a razón de 60 mg por cápsula (es decir 30 mg de UPA por cápsula).

- 5 El resto de la mezcla se ha co-micronizado por medio de un micronizador de chorro de aire (jet mill Alpine AS 200). Se han rellenado cápsulas de gelatina dura con 60 mg de co-micronizado final (es decir una cantidad de UPA de 30 mg/cápsula).

La disolución del UPA para los dos tipos de cápsulas se ha estudiado en las condiciones y en el medio de disolución idénticos a los del ejemplo 1.

10 2. Resultados

Las disoluciones obtenidas para el co-micronizado de UPA/SDS y la mezcla de UPA/SDS no-micronizado (mezcla física) se ilustran en la tabla 5 siguiente.

Tabla 5: Disolución *in vitro* del UPA en el medio de disolución del Ejemplo 1 a partir de un co-micronizado de UPA/SDS 1/1 y de una mezcla física de UPA/SDS 1/1 (no co-micronizado).

Porcentajes de UPA liberado expresados con respecto a la cantidad inicial de UPA contenida en cada cápsula. (Valores medios de 3 experimentos)		
Tiempo (min)	Co-micronizado de UPA/SDS 1/1	Mezcla física de UPA/SDS 1/1
0	0	0
3	29,6	32,2
5	69,3	61
7,5	86,2	68,4
10	94,3	71,8
15	96,4	76,2
20	96,8	79,3
30	97,4	83,4
45	97,9	86,9
60	98,1	88,8

- 15 La tasa de disolución del UPA es significativamente más elevada para el co-micronizado que para la mezcla física después de 20 minutos. Este resultado muestra que la co-micronización tiene un impacto directo sobre la disolución *in vitro* del UPA.

20 **Ejemplo 3: Incidencia de la fuente de UPA y de la granulometría del co-micronizado sobre la velocidad de disolución del UPA.**

1. Material y método

- Preparación de los co-micronizados

- 25 Se han preparado los co-micronizados de acetato de ulipristal con el SDS por medio de un micronizador de chorro de aire.

En breve, el acetato de ulipristal y el SDS se han mezclado en una relación másica 1/1 en un mortero y se han triturado hasta la obtención de una mezcla homogénea.

La mezcla obtenida se ha micronizado en un micronizador (Fluid Energy Loop Mill) de acuerdo con las siguientes condiciones:

- Caudal de alimentación: 3 gr/min
 - Presión Venturi: 40 PSI
- 5 • Presión de trituración (Mill Pressure) de 10 a 120 PSI en función de la granulometría deseada.

10 La presión de trituración se ha modulado de forma que se modifique la granulometría del co-micronizado final. La granulometría- es decir la distribución del tamaño de las partículas - de los co-micronizados obtenidos se ha determinado por difracción láser (dispositivo: Malvern-Mastersizer 2000 SM SCIROCCO 2000, modelo óptico: Fraunhofer). Los co-micronizados se han preparado bien a partir de acetato de ulipristal micronizado, bien a partir de acetato de ulipristal no-micronizado. La tabla 6 siguiente presenta la granulometría de los lotes de co-micronizados obtenidos en función de la fuente de UPA y de la presión de trituración.

Tabla 6: Granulometría de los diferentes micronizados de UPA/SDS 1/1 preparados

Nº lote	Fuente de UPA	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)
1	No micronizado	2,54	21,35	143,89
2		0,79	3,32	10,03
3		0,69	2,48	6,00
4	Micronizado	0,51	1,36	3,76

- Disolución *in vitro*
- 15 Para cada lote de co-micronizado, se han preparado cápsulas de gelatina dura que comprenden 60 mg de co-micronizado (es decir, 30 mg de UPA por cápsula). Los perfiles de disolución se han obtenido en las condiciones descritas en el ejemplo 1.

2. Resultados

- Incidencia de la fuente de UPA
- 20 La Figura 3 muestra la curva de disolución del co-micronizado de UPA/SDS obtenida a partir de UPA no micronizado (lote nº 3, Figura 3: círculo lleno) y la del co-micronizado de UPA obtenido a partir de una fuente de UPA micronizado (lote nº 4, Figura 3: triángulo vacío). Hay que destacar que los dos co-micronizados tienen una granulometría similar (ver lotes nº 3 y nº 4 - tabla 6). Los dos perfiles de disolución muestran que la naturaleza del UPA de partida- micronizado o no micronizado- no tiene una incidencia en las propiedades de disolución del co-micronizado final.
- Incidencia de la granulometría del co-micronizado sobre la liberación del UPA

La tabla 7 siguiente y la Figura 3 ilustran los resultados de disolución *in vitro* obtenidos para los diferentes lotes de co-micronizado.

Tabla 7: Resultados de disolución *in vitro* obtenidos para los lotes de co-micronizados

	Porcentajes de UPA liberado expresados con respecto a la cantidad inicial de UPA contenida por cápsula. (Valores medios de 3 experimentos)		
Tiempo (min)	Lote nº 3	Lote nº 2	Lote nº 1
0	0	0	0
3	18	12,2	6,7
5	54,1	47,4	23,0
7,5	89,7	85,0	44,0
10	93,9	92,9	53,9
15	95	96,1	64,7
20	95,3	96,8	71,8
30	95,7	97,4	75,3
45	95,9	98,0	78,0
60	96	98,5	79,5

5 Resulta que la velocidad de disolución y la tasa final de disolución del UPA para los lotes nº 3 (Figura 3, círculo lleno) y nº 2 (Figura 3, cuadrado vacío) son más elevadas que para el lote nº 1 (Figura 3, rombo lleno). Esto muestra que la granulometría del co-micronizado puede tener una incidencia sobre la velocidad de disolución del UPA.

Para todos los efectos, se observará que el co-micronizado nº 1, a pesar de su granulometría gruesa, presenta una velocidad de disolución del UPA que es mucho más elevada que la observada para el UPA micronizado solo (es decir en ausencia de excipiente de co-micronización). Esto confirma, una vez más, el efecto específico de la co-micronización en presencia de SDS sobre las propiedades de disolución *in vitro* del UPA.

10 Ejemplo 5: Estudios farmacocinéticos en ratas

El objetivo de este estudio es ilustrar que la co-micronización del acetato de ulipristal con el SDS permite mejorar el perfil farmacocinético, en particular la biodisponibilidad, del UPA en comparación con el UPA micronizado.

1. Material y método

- Animales

15 El estudio de farmacocinética se ha realizado en ratas hembra OFA (SD) cuyo peso estaba comprendido entre 0,206 y 0,251 kg. Los animales se han dejado en ayunas 16 horas antes de la administración de las muestras. Los animales se han colocado en jaulas cuya temperatura mantuvo entre 20 y 25°C, siendo los ciclos día/noche de 12 h cada uno (6.00-18.00 h) y el aire estaba acondicionado por un sistema de ventilación.

- Muestras de UPA

20 Las muestras ensayadas son las siguientes:

- Co-micronizado de acetato de ulipristal/SDS relación 1/1
- Polvo de acetato de ulipristal micronizado en ausencia de cualquier excipiente (UPA micronizado solo)

- Protocolo de administración

25 Se ha administrado una cantidad determinada de polvo por intubación esofágica por medio de una cánula. El polvo se ha introducido en el estómago de cada animal mediante un catéter. La dosis administrada corresponde a 4 mg de acetato de ulipristal por kg.

- Extracciones

Se han realizado tomas de sangre de 300 µl a nivel de la yugular (izquierda o derecha) de las ratas. Para evitar una extracción sanguínea demasiado elevada, las ratas se han dividido en 3 grupos de 6 ratas tal como sigue:

Tabla 8: Planificación de las extracciones

Tiempo de extracción	Grupos de ratas		
	Nº 1	Nº 2	Nº 3
Pre-administración (Tps = 0)	X		
10 min	X		
15 min		X	
20 min			X
30 min	X		
45 min			X
1 h		X	
1,25 h	X		
1,5 h			X
2 h		X	
2,5 h			X
3 h		X	
4 h			X
6 h			X
10 h		X	
16 h	X		
24 h	X		
36 h		X	

5

Las muestras se han recogido en tubos con heparina y luego se centrifugan en una hora, 7-8 minutos a 1.600 g y 4°C. Para cada tiempo de extracción se "acumula" el plasma de las 6 ratas del grupo

- Métodos de dosificación del UPA en las muestras plasmáticas

El acetato de ulipristal se ha dosificado por LC/MS/MS en las siguientes condiciones:

- 10
- Fase móvil: metanol/agua destilada (70/30, V/V) + 1% de ácido acético
 - Columna: BDS Hypersil fenilo, 100 x 2,1 mm, 5 µm
 - Modo de elución: isocrático
 - Caudal: 0,400 ml/min
 - Volumen de inyección: 10,0 µl
- 15
- Líquido de limpieza de la aguja: acetonitrilo/isopropanol/acetona (40/40/20, V/V/V)

2. Resultados

5 La tabla 9 siguiente presenta los resultados farmacocinéticos obtenidos. La co-micronización permite aumentar la biodisponibilidad del UPA: el AUC₀₋₁ y el AUC_{0-inf} para el co-micronizado son de aproximadamente 15% a 20% mayores que los AUC obtenidos para el UPA micronizado. La velocidad de absorción del UPA también es más rápida con el co-micronizado (T_{max} = 1 h) que con el UPA micronizado (T_{max} = 1,25 h). De forma destacable, la co-micronización no aumenta significativamente la C_{max} (variación de +3,6% solamente). Estos resultados *in vivo* son coherentes con los resultados de disolución *in vitro* obtenidos anteriormente.

Tabla 9: Resultados de farmacocinética

	Co-micronizado de UPA/SDS 1/1	UPA micronizado	Variaciones
C _{max} (ng/ml)	463	447	+3,6%
T _{max} (h)	1,0	1,25	-20%
AUC _{0-t} (h·ng/ml)	1595	1340	+19%
AUC _{inf} (h·ng/ml)	1610	1383	+16,4%

10 En conclusión, la co-micronización en presencia de SDS permite mejorar de forma significativa la biodisponibilidad del UPA, sin aumentar sin embargo de forma drástica la C_{max}.

15 La co-micronización del UPA en presencia de SDS permite la obtención de una nueva matriz de principio activo que presenta una biodisponibilidad mejorada, que debería permitir reducir las dosis de UPA que se van a administrar al paciente para alcanzar los efectos terapéuticos deseados. Esta nueva matriz debería permitir también el desarrollo de nuevos esquemas de administración del UPA.

Ejemplo 6: Composiciones farmacéuticas que integran el co-micronizado según la invención

1. Material y método

20 Con el fin de confirmar el aumento de disolución del UPA, incluso después de formulación del co-micronizado, se han fabricado comprimidos dosificados de 5 mg de acetato de ulipristal (no revestidos) por compresión directa y se han ensayado en las mismas condiciones de disolución *in vitro* que las descritas en el ejemplo 1 a excepción del volumen del medio de disolución que aquí es de 500 ml. La composición de los comprimidos se presenta en la tabla 10 siguiente.

Tabla 10: Composición de los comprimidos preparados.

Ingredientes	Comprimido nº 1 (invención)		Comprimido nº 2 (invención)	
	mg/comprimido	% másico	mg/comprimido	% másico
UPA/SDS 1/1	10,00	6,7	10,00	6,7
Celulosa microcristalina	92,45	61,6	87,50	58,3
Manitol	43,50	29,0	43,50	29,0
Croscarmelosa sódica	2,55	1,7	7,50	5,0
Estearato de magnesio	1,50	1,0	1,50	1,0
Total	150,00	100,0	150,00	100,0

2. Resultados

25 Los perfiles de disolución *in vitro* se ilustran en la Figura 4 y en la tabla 11 siguiente.

Tabla 11: Resultados de las disoluciones *in vitro* para los comprimidos nº 1 y nº 2

Tiempo (min)	Porcentajes de disolución del UPA	
	Comprimido nº 1 (invención)	Comprimido nº 2 (invención)
0	0	0
3	17,3	20,6
5	31,4	43,1
7,5	48,2	65,5
10	60,7	81,7
15	70,2	85,9
20	74,2	87,3
30	78,2	88,6
45	82,2	89,9
60	84,7	90,9

Los comprimidos según la invención presentan velocidades y una tasa final de liberación de UPA elevadas. Estos resultados confirman que la co-micronización del UPA con el SDS permite mejorar sus propiedades de solubilización, incluso después de integración en una composición farmacéutica compleja.

- 5 Finalmente, en el transcurso de la preparación de los comprimidos, el Solicitante ha observado que el producto de co-micronizado era mucho más fácil de formular que el UPA micronizado sin SDS. En efecto, el Solicitante ha observado que la formulación utilizada para la preparación de los comprimidos nº 1 y nº 2 era fluida y fácilmente compresible incluso en ausencia de talco (agente de flujo) y del aglomerante. En otros términos, el co-micronizado según la invención puede ser fácilmente formulado incluso en ausencia de agente de flujo.

3. Ensayos comparativos

- 10 Se han preparado 3 lotes suplementarios de comprimidos por compresión directa. El lote de comprimidos nº 3 corresponde a la invención. Los lotes nº 4 y nº 5 corresponden a lotes comparativos ya que están desprovistos de co-micronizado. Los comprimidos nº 4 comprenden UPA micronizado y SDS mientras que los comprimidos nº 5 comprenden solamente UPA micronizado.

Tabla 12: Ejemplos de comprimidos

	Comprimido nº 3 (invención)	Comprimido nº 4 (comparativo)	Comprimido nº 5 (comparativo)
Ingredientes	mg/comprimido	mg/comprimido	mg/comprimido
UPA micronizado	0	5	5
SDS	0	5	0
Co-micronizado de UPA/SDS 1/1	10	0	0
Celulosa microcristalina	88,25	88,25	93,25
Manitol	43,5	43,5	43,5
Crospovidona	7,5	7,5	7,5
Estearato de magnesio	0,75	0,75	0,75
TOTAL	150	150	150

15

Los perfiles de disolución *in vitro* para estos comprimidos se han obtenidos de acuerdo con las condiciones descritas en el punto 1 anterior y se ilustran en la tabla 13 siguiente.

Tabla 13: Resultados de las disoluciones *in vitro* para los comprimidos nº 3 (invención), nº 4 (comparativo) y nº 5 (comparativo).

Tiempo (min)	Porcentajes de disolución del UPA		
	Comprimido nº 3 (invención)	Comprimido nº 4 (comparativo)	Comprimido nº 5 (comparativo)
0	0	0	0
3	6,8	12,6	26,7
5	54,3	56,2	43
7,5	79,2	60,5	46
10	87,2	62,6	47,8
15	88,9	65,4	49,6
20	89,8	67,5	50,9
30	90,9	70,7	52,7
45	92,1	74,7	55,3
60	93,1	78,3	57,3

- 5 Resulta que la velocidad y la tasa final de disolución del UPA para el comprimido según la invención (comprimido nº 3) son más elevadas que las del comprimido nº 4 (mezcla de SDS y de UPA micronizado) y del comprimido nº 5 (UPA micronizado).

Estos resultados confirman el efecto específico de la co-micronización en presencia de un tensioactivo tal como el SDS sobre las propiedades de solubilización del UPA, incluso después de la incorporación en una composición farmacéutica.

- 10 A todos los efectos, se precisa que las composiciones según la invención ilustrados en las tablas 10 y 12 se pueden utilizar, por ejemplo, en contracepción regular o a petición, o incluso como medicamento, por ejemplo para el tratamiento de trastornos ginecológicos tales como el fibroma uterino.

Ejemplo 7: Ejemplos suplementarios de composiciones según la invención

- 15 La tabla 14 siguiente presenta un ejemplo suplementario de una composición según la invención. Esta composición se puede preparar y conformar por compresión directa.

Tabla 14: Ejemplo suplementario de una composición según la invención

Composición	mg/comprimido	% másico
Co-micronizado de UPA/SDS 1/1	60 (de ellos 30 mg de UPA)	40
Celulosa microcristalina	38,25	25,5
Manitol	43,5	29
Crospovidona	7,5	5
Estearato de magnesio	0,75	0,5
Total	150	100

Esta composición se puede utilizar como contraceptivo de urgencia.

Otros ejemplos de comprimidos se aportan a continuación. Estos comprimidos se pueden preparar por compresión directa.

ES 2 606 307 T3

Composición	mg/comprimido	% másico
Co-micronizado de UPA/SDS 1/1	60,0 (de ellos 30 mg de UPA)	50
Lactosa	49,2	41
Crospovidona	9,6	8
Estearato de magnesio	1,2	1
Total	120,0	100

Composición	mg/comprimido	% másico
Co-micronizado de UPA/SDS 1/1	8,00 (de ellos 4 mg de UPA)	12,5
Lactosa	28,80	45
Manitol	20,48	32
Croscarmelosa de sodio	6,40	10
Estearato de magnesio	0,32	0,5
Total	64,00	100

Composición	mg/comprimido	% másico
Co-micronizado de UPA/SDS 1/1	20,0 (de ellos 10 mg de UPA)	25
Lactosa	32,0	40
Celulosa microcristalina	22,4	28
Crospovidona	4,8	6
Estearato de magnesio	0,8	1
Total	80,0	100

Composición	mg/comprimido	% másico
Co-micronizado de UPA/SDS 6/4	10,00 (es decir 6 mg de UPA)	6,7
Celulosa microcristalina	92,45	61,6
Manitol	43,50	29
Croscarmelosa de sodio	2,55	1,7
Estearato de magnesio	1,50	1
Total	150	100

ES 2 606 307 T3

Composición	mg/comprimido	% másico
Co-micronizado de UPA/SDS 7/3	42,85 (de ellos 30 mg de UPA)	30,6
Celulosa microcristalina	45,40	32,4
Manitol	43,5	31,1
Crospovidona	7,5	5,4
Estearato de magnesio	0,75	0,5
Total	140	100

REIVINDICACIONES

1. Producto de co-micronización que comprende:
 - un principio activo elegido entre el grupo formado por el acetato de ulipristal, un metabolito del acetato de ulipristal y sus mezclas, y
- 5 - un tensioactivo sólido farmacéuticamente aceptable elegido entre las sales de alquilsulfatos de C₈-C₂₀ y sus mezclas.
2. Producto de co-micronización según la reivindicación 1, caracterizado por que la relación másica entre el principio activo y el tensioactivo está comprendida en un rango que va de 0,1 a 10, preferentemente de 0,5 a 4.
3. Producto de co-micronización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado por que el
- 10 tensioactivo es el dodecilsulfato de sodio.
4. Producto de co-micronización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que el principio activo se elige entre el grupo formado por el acetato de ulipristal, la 17 α -acetoxi-11 β -[4-N-metilamino-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, la 17 α -acetoxi-11 β -[4-amino-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona y sus mezclas.
- 15 5. Producto de co-micronización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que:
 - el tensioactivo es el dodecilsulfato de sodio, y
 - el principio activo es el acetato de ulipristal.
6. Producto de co-micronización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que tiene:
 - una d₅₀ inferior a 20 μ m, preferentemente inferior a 15 μ m, y/o
 - una d₉₀ inferior a 50 μ m, preferentemente inferior a 40 μ m.
- 20 7. Procedimiento de preparación de un producto de co-micronización tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprenden las etapas consistentes en:
 - a) suministrar un principio activo elegido entre el grupo formado por el acetato de ulipristal, un metabolito del acetato de ulipristal y sus mezclas,
 - 25 b) mezclar el principio activo de la etapa a) con un tensioactivo sólido farmacéuticamente aceptable elegido entre las sales de alquilsulfatos de C₈-C₂₀ y sus mezclas y
 - c) co-micronizar la mezcla obtenida en la etapa b).
8. Procedimiento de preparación de un producto de co-micronización según la reivindicación 7 caracterizado porque en la etapa a), el principio activo se aporta en una forma no-micronizada o una forma micronizada.
- 30 9. Composición farmacéutica que comprende un producto de co-micronización tal como se ha define en una de las reivindicaciones 1 a 6 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada por que el excipiente farmacéuticamente aceptable se elige entre el grupo formado por un diluyente, un aglomerante, un agente de flujo, un lubricante, un agente desintegrante y sus mezclas.
- 35 11. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 9 y 10 que comprende:
 - 0,5% a 80% de producto de co-micronización,
 - 0% a 10% de agente desintegrante,
 - 15% a 95% de diluyente, y
 - 0% a 5% de lubricante,
- 40 estando expresados los porcentajes en peso con respecto al peso total de la composición.
12. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizada por que comprende de 1 mg a 100 mg, preferentemente de 1 mg a 40 mg, de principio activo por unidad de dosis.

13. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizada por que está adaptada a una administración por vía oral.

14. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 9 a 13, caracterizada por que está en forma de polvo, gránulo, comprimido revestido o no revestido o cápsula.

5 15. Producto de co-micronización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 9 a 14 para una utilización como contraceptivo.

16. Producto de co-micronización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 9 a 14 para una utilización en el tratamiento o la prevención de un trastorno ginecológico, que afecta preferentemente al útero.

10

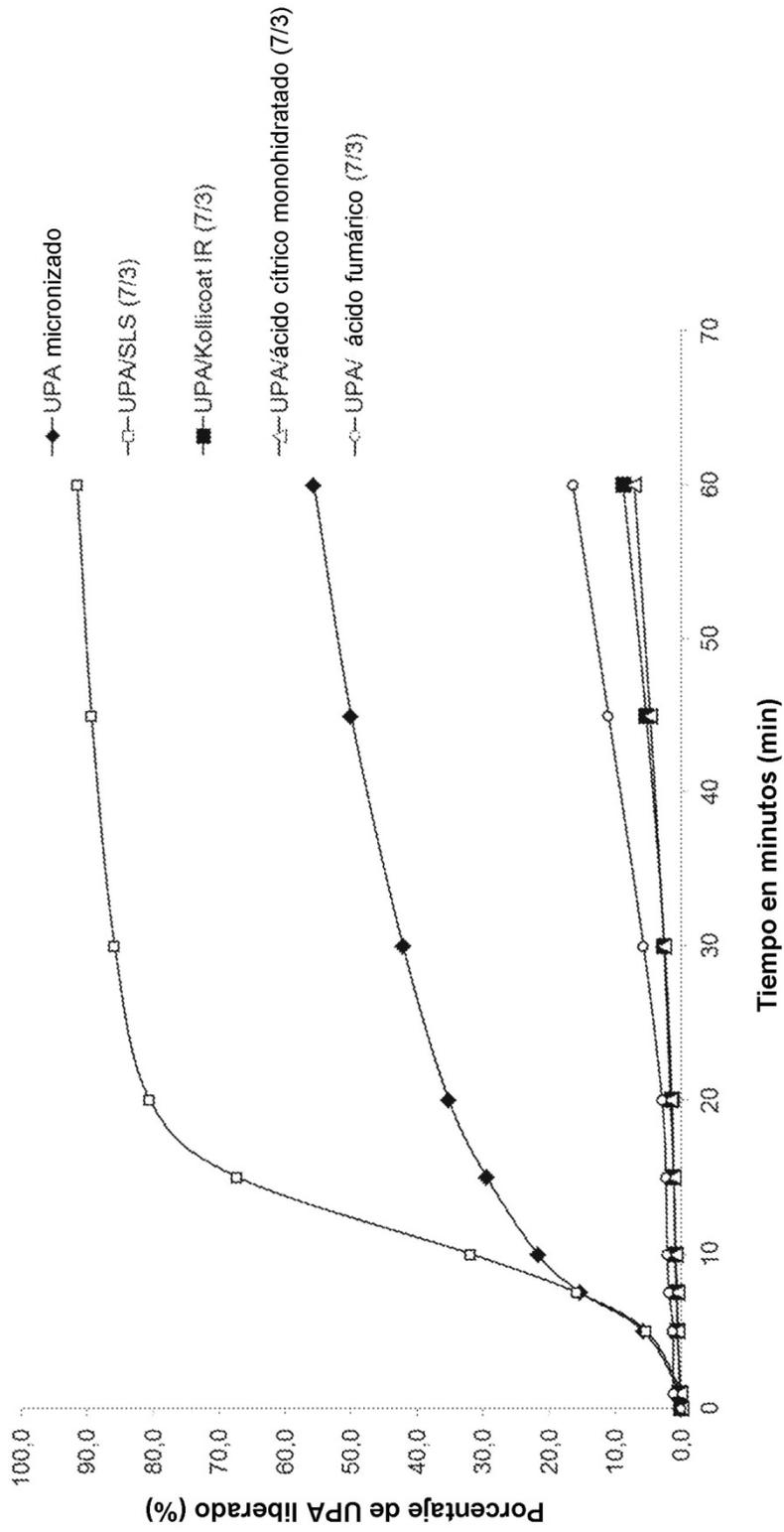


FIGURA 1

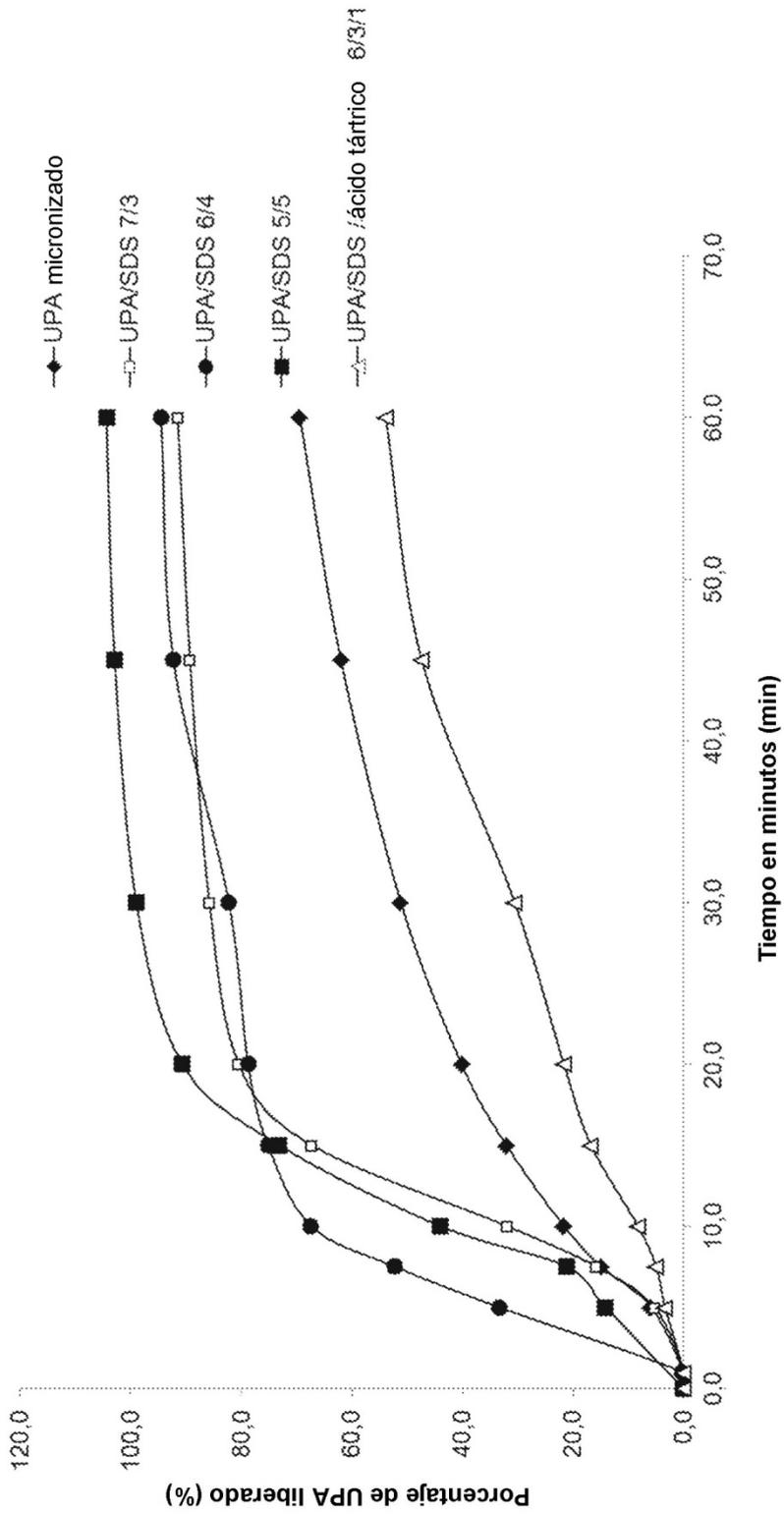


FIGURA 2

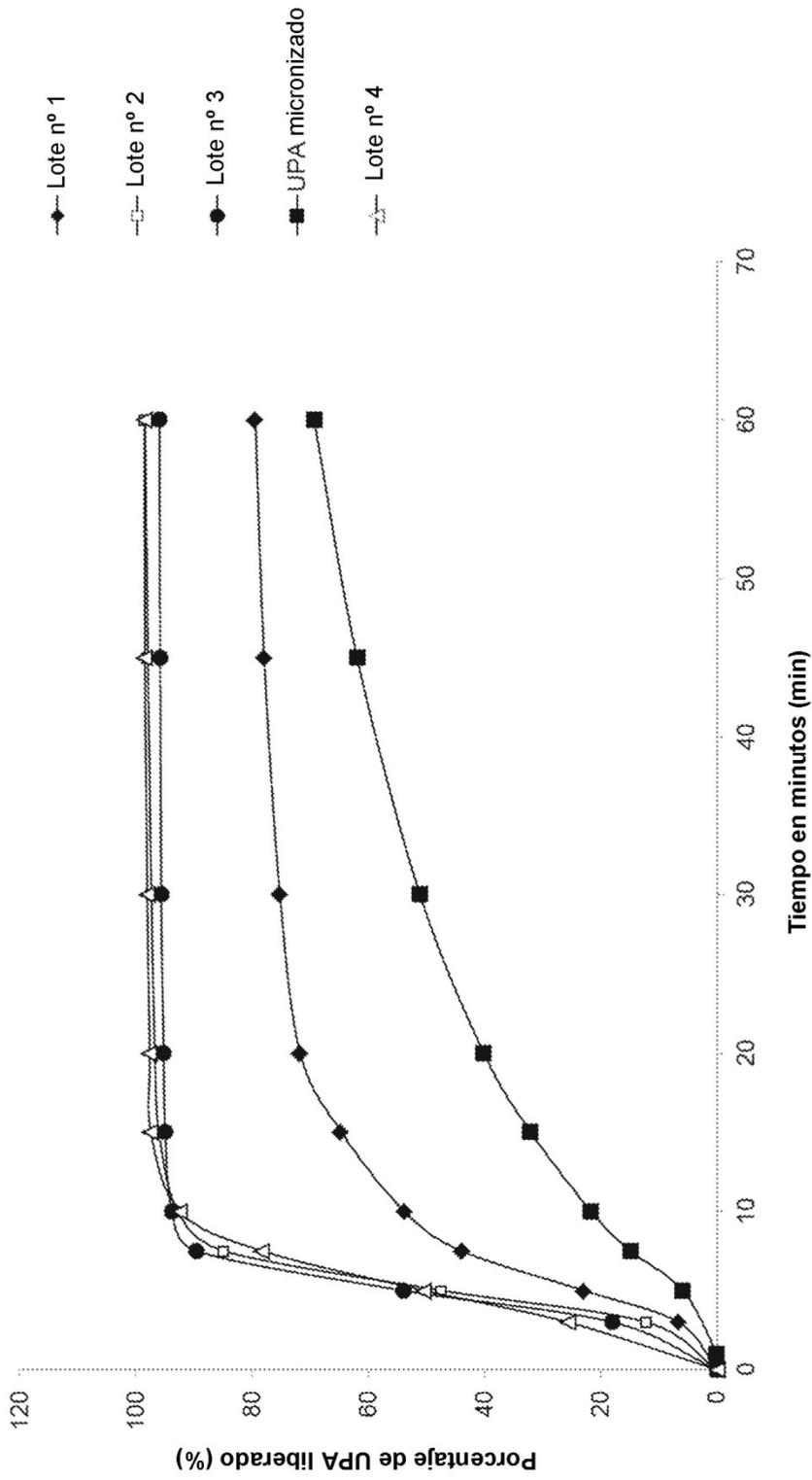


FIGURA 3

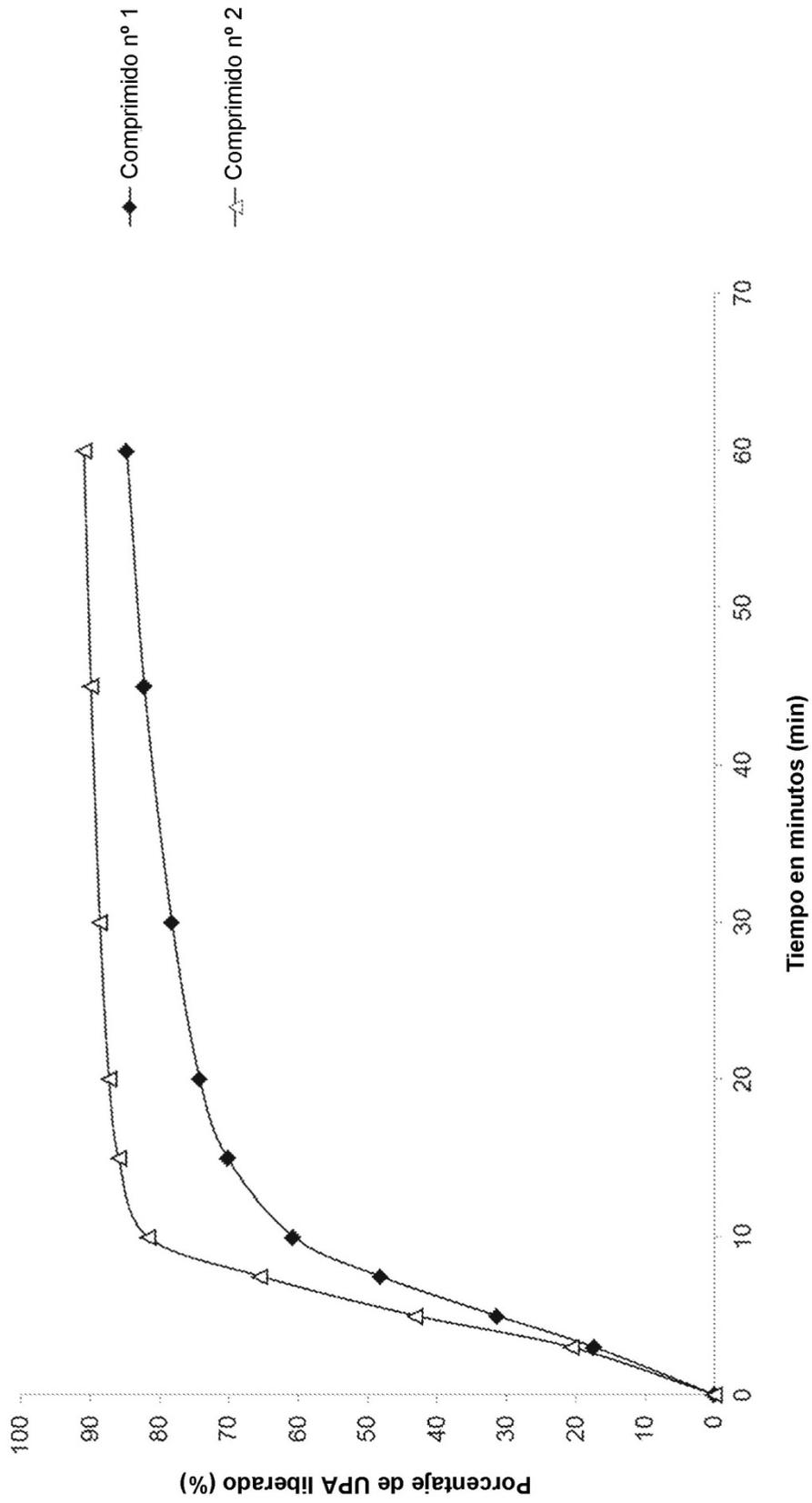


FIGURA 4