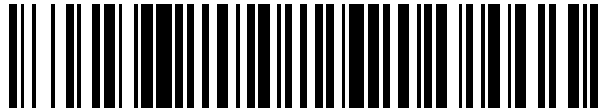


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 012**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14	(2006.01)
A61K 31/57	(2006.01)
A61P 15/00	(2006.01)
A61P 15/18	(2006.01)
A61K 47/32	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A61K 9/48	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.11.2013 PCT/FR2013/052671**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14072647**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2013 E 13801640 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.02.2017 EP 2916823**

54 Título: **Producto de comiconización que comprende un modulador selectivo del receptor de progesterona**

30 Prioridad:

08.11.2012 FR 1260605

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.07.2017

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 2 625 012 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

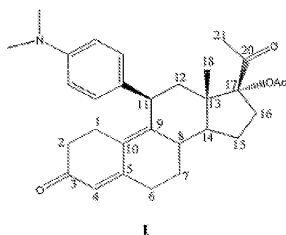
Producto de comiconización que comprende un modulador selectivo del receptor de progesterona

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una nueva forma farmacéutica de un modulador selectivo del receptor de progesterona (SPRM), más concretamente, un producto de comiconización y composiciones farmacéuticas que contienen dicha forma farmacéutica.

Antecedentes tecnológicos de la invención

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



10 Su síntesis se describe, entre otros, en la patente europea EP 0 422 100 y en la solicitud de patente europea EP 1 602 662.

15 El acetato de ulipristal es un modulador sintético selectivo de los receptores de la progesterona (SPRM). Por su acción sobre el receptor de la progesterona, el acetato de ulipristal puede ejercer acción anticonceptiva inhibiendo o retardando la ovulación. Los estudios clínicos han demostrado que el acetato de ulipristal, administrado en una sola dosis de 30 mg, permite evitar el embarazo no deseado cuando se administra en las 120 horas siguientes a una relación sexual no protegida o mal protegida (Glasier et al., Lancet. 2010, 375 (9.714): 555-62; Fine et al., Obstet Gynecol. 2010, 115: 257-63). El acetato de ulipristal se ha autorizado, así, como anticonceptivo de emergencia y se comercializa con el nombre comercial EllaOne® en Europa.

20 Otras aplicaciones terapéuticas del acetato de ulipristal se han propuesto en el estado de la técnica. Los ensayos clínicos recientes han demostrado que la administración crónica de acetato de ulipristal (a razón de 5 mg o 10 mg al día) permite reducir de manera significativa los síntomas asociados a fibromas uterinos y proporciona un beneficio terapéutico superior al del tratamiento de referencia, es decir, acetato de leuprolida (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) autorizó, 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.

Las composiciones farmacéuticas comercializadas actualmente contienen acetato de ulipristal en forma micronizada.

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

EllaOne® se presenta, a su vez, en forma de comprimido no recubierto que comprende 30 mg de acetato de ulipristal micronizado y los siguientes excipientes: lactosa monohidratada, povidona K30, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

35 Se han descrito igualmente composiciones farmacéuticas análogas en la solicitud de patente internacional WO 2010/066749.

La puesta a punto de nuevas formas farmacéuticas adaptadas para la administración de moduladores selectivos del receptor de progesterona, tales como acetato de ulipristal, sigue siendo un reto importante para sus utilidades terapéuticas y anticonceptivas.

40 A este respecto, existe en la actualidad, la necesidad de nuevas formulaciones farmacéuticas que contengan un modulador selectivo del receptor de progesterona, tal como acetato de ulipristal y que presenten propiedades de liberación y una biodisponibilidad adaptadas.

Resumen de la invención

La presente invención tiene por objeto un producto de comiconización que comprende:

- un principio activo elegido del grupo constituido por moduladores selectivos de los receptores de progesterona, sus metabolitos y sus mezclas y

- un excipiente polimérico elegido entre polímeros a base de N-vinil-2-pirrolidona y sus mezclas.

5 En un modo de realización preferido, el principio activo se elige del grupo constituido por: 17 α -acetoxi-11 β -[4-N-metilamino-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17 α -acetoxi-11 β -[4-amino-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, acetato de ulipristal y sus mezclas.

En ciertos modos de realización, el producto de comicronización según la invención presenta una o varias de las siguientes características:

10 ■ la relación en masa "principio activo / excipiente polimérico" está comprendida en un intervalo que va de 0,1 a 10, preferiblemente de 0,5 a 4,

■ el principio activo es acetato de ulipristal y el excipiente polimérico se elige del grupo constituido por una polivinilpirrolidona reticulada, una polivinilpirrolidona no reticulada y sus mezclas,

■ el producto de comicronización puede comprender, además, un tensioactivo sólido, preferiblemente dodecilsulfato de sodio,

15 ■ un d50 menor que 20 μ m, preferiblemente menor que 15 μ m y/o un d90 menor que 50 μ m, preferiblemente menor que 40 μ m.

La presente invención tiene por objeto igualmente un procedimiento de preparación de un producto de comicronización tal como se definió anteriormente, que comprende las etapas que consisten en:

a) proporcionar un principio activo tal como se definió anteriormente;

20 b) mezclar el principio activo de la etapa a) con un excipiente polimérico tal como se definió anteriormente y, opcionalmente con un tensioactivo sólido, preferiblemente dodecilsulfato de sodio y

c) comicronizar la mezcla obtenida en la etapa b).

25 Un objeto adicional según la invención es una composición farmacéutica que comprende el producto de comicronización y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico. El excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico puede elegirse del grupo constituido por un diluyente, un aglomerante, un agente de flujo, un lubricante, un disgregante y sus mezclas.

En ciertos modos de realización, la composición farmacéutica comprende:

- 0,5% a 80% de producto de comicronización,

- 15% a 95% de diluyente y

30 - 0% a 5% de lubricante,

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

35 La composición farmacéutica según la invención puede comprender de 1 mg a 100 mg, preferiblemente de 1 mg a 40 mg de principio activo por unidad de dosis. Puede adaptarse a una administración por vía oral y presentarse en forma de polvo, gránulo, comprimido recubierto o no recubierto o cápsula. La presente invención tiene por objeto igualmente un producto de comicronización o una composición farmacéutica tal como se definió anteriormente para utilización como anticonceptivo, por ejemplo, como anticonceptivo regular o como anticonceptivo de emergencia.

Por último, la invención tiene igualmente por objeto un producto de comicronización o una composición farmacéutica, tal como se definió anteriormente, para utilización en el tratamiento o la prevención de un trastorno ginecológico, preferiblemente afectando al útero.

40 Figuras

45 La **Figura 1** muestra las curvas de disolución *in vitro* para diferentes comicronizados (véase el Ejemplo 1 a continuación): AUP/povidona 7/3 (cuadrado vacío), AUP/crospovidona (cuadrado relleno), AUP/kollicoat® IR 7/3 (cruz), AUP/ácido cítrico monohidratado 7/3 (rombo vacío), AUP/ácido fumárico 7/3 (círculo vacío). Experimento de control: AUP micronizado (solo - en ausencia de excipiente) rombo relleno. Ordenadas: porcentaje de AUP liberado (%), abscisa: tiempo en minutos.

La **Figura 2** muestra las curvas de disolución *in vitro* para diferentes matrices de principio activo: comicronizado de AUP/crospovidona/SLS 5/2/3 (triángulo vacío), comicronizado de AUP/crospovidona 7/3 (cuadrado relleno), mezcla comicronizado de AUP/crospovidona + SLS (5/2/3) (cruz). Experimento de control: AUP micronizado (solo - en

ausencia de excipiente - (círculo relleno)). Ordenadas: porcentaje de AUP liberado (%), abscisa: tiempo en minutos.

Descripción detallada de la invención

Producto de comicronización según la invención y procedimiento de preparación.

5 Al final de largas investigaciones, el solicitante ha demostrado que es posible mejorar de manera significativa el perfil de disolución *in vitro* del acetato de ulipristal (en adelante AUP) gracias a una tecnología de comicronización. El solicitante ha demostrado que el producto resultante de la comicronización del acetato de ulipristal con un excipiente polimérico de tipo polivinilpirrolidona presentaba propiedades de disolución *in vitro* - en particular una tasa de disolución de 45 minutos - significativamente superiores a la del AUP micronizado solo, en ausencia de excipiente. Se considera que esta mejora de las propiedades de disolución *in vitro* del AUP se correlaciona con una mejora de la biodisponibilidad *in vivo*. Por sus propiedades mejoradas, el producto de comicronización podría permitir disminuir las dosis de AUP que se tienen que administrar al paciente para obtener el efecto terapéutico o anticonceptivo buscado. La disminución de la dosis de AUP debería permitir, entre otros, aumentar la seguridad, en particular la inocuidad, de las composiciones farmacéuticas finales. De manera excepcional, la comicronización del AUP no conduce sistemáticamente a una mejora de sus propiedades de disolución. Los excipientes poliméricos de comicronización ensayados por el solicitante, distintos de los polímeros a base de N-vinilpirrolidona, (véase el ejemplo 1, tabla 1 a continuación), no han permitido mejorar las propiedades de disolución *in vitro* del AUP.

20 Por otra parte, inesperadamente, la comicronización de AUP con un ácido orgánico ha conducido a una disminución clara de la velocidad de disolución *in vitro* de AUP (véase el Ejemplo 1, a continuación). Por otra parte, el producto obtenido por comicronización de AUP con un excipiente polimérico de tipo PEG-PVA presenta una velocidad de disolución *in vitro* para AUP muy inferior a la observada para AUP micronizado.

Así, la presente invención tiene por objeto una nueva forma farmacéutica, más concretamente, un producto de comicronización que comprende:

- un principio activo elegido del grupo constituido por moduladores selectivos de los receptores de progesterona, sus metabolitos y sus mezclas y
- 25 - un excipiente polimérico a base de N-vinil-2-pirrolidona.

Por "producto de comicronización" (denominado igualmente a continuación comicronizado), se entiende el producto obtenido por micronización de una mezcla que comprende un principio activo y al menos un excipiente.

Se entiende por "micronización" un procedimiento que permite reducir el tamaño de las partículas de polvo, por ejemplo, por trituración.

30 La reducción del tamaño de las partículas se materializa por una disminución de la menos 10% de un parámetro elegido entre d50, d10 y d90. Una reducción "de al menos 10%" incluye una reducción de al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%. La micronización puede efectuarse mediante dispositivos disponibles en el mercado, tales como micronizadores de bolas o chorro de aire.

35 En el contexto de la presente invención, se entiende por "un producto micronizado" un producto que se presenta en forma de polvo con un d90 menor que 50 µm. Así, de manera preferida, el producto de comicronización según la invención presenta un d90 menor que 50 µm.

Se entiende por un producto de comicronización con un d90 menor que 50 µm, un producto de comicronización, en forma de polvo, en el que al menos el 90% de las partículas presenta un tamaño menor que 50 µm.

40 Se entiende por un excipiente polimérico a base de N-vinil-2-pirrolidona o incluso un polímero a base de N-vinil-2-pirrolidona, un polímero que comprende la N-vinil-2-pirrolidona como monómero. Dicho polímero incluye homopolímeros de N-vinil-2-pirrolidona y copolímeros de N-vinil-2-pirrolidona. El excipiente polimérico puede ser reticulado o no reticulado.

45 Se entiende por "copolímero" un polímero que comprende al menos dos tipos de monómeros distintos. Se puede tratar de copolímeros denominados aleatorios donde los diferentes tipos de monómeros se encadenan de manera aleatoria o incluso polímeros denominados de "bloques". Un ejemplo de copolímero a base de 1-vinil-2-pirrolidona es, por ejemplo, la copovidona que es un copolímero de N-vinil-2-pirrolidona y acetato de vinilo. En ciertos modos de realización, el excipiente polimérico se elige del grupo constituido por una polivinilpirrolidona reticulada (denominada en adelante crosopovidona), una polivinilpirrolidona no reticulada (denominada en adelante povidona), una copovidona y sus mezclas.

50 Preferiblemente, el excipiente polimérico se elige del grupo constituido por una polivinilpirrolidona reticulada, una polivinilpirrolidona no reticulada, una copovidona y sus mezclas.

Según la invención, una polivinilpirrolidona no reticulada está constituida por cadenas poliméricas libres, no ligadas entre sí por enlaces covalentes. Una polivinilpirrolidona reticulada es una red constituida por cadenas poliméricas

ligadas entre sí por enlaces covalentes.

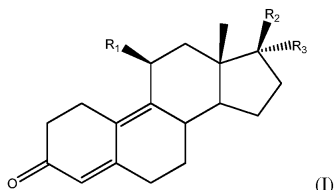
Las polivinilpirrolidonas reticuladas o no reticuladas están disponibles en el mercado. Se puede citar como ejemplo la crosopovidona Polyplasdone® XL-10 comercializada por ISP y la povidona Plasdone® K29-K32 comercializada por BASF.

- 5 En ciertos modos de realización, el excipiente polimérico se elige entre las povidonas con un peso molecular medio que oscila de 10^3 a 10^7 g.mol⁻¹, preferiblemente que oscila de $3 \cdot 10^4$ a $9 \cdot 10^4$ g.mol⁻¹. Una povidona con un peso molecular medio que oscila de $3 \cdot 10^4$ a $9 \cdot 10^4$ g.mol⁻¹ incluye un peso molecular medio que oscila de 30.000 a 40.000 g.mol⁻¹, de 40.000 a 50.000 g.mol⁻¹, de 50.000 a 60.000 g.mol⁻¹, de 60.000 a 70.000 g.mol⁻¹, de 70.000 a 80.000 g.mol⁻¹ y de 80.000 a 90.000 g.mol⁻¹. Como ejemplo, un excipiente polimérico adaptado puede ser una povidona con un peso molecular medio que oscile de 55.000 a 65.000 g.mol⁻¹.

En otros modos de realización, el excipiente polimérico se elige del grupo constituido por crosopovidonas.

- 15 Se entiende por "modulador selectivo de receptor de la progesterona" un ligando del receptor de la progesterona que ejerce una actividad agonista, una actividad antagonista o una actividad mixta agonista/antagonista de modo específico del tejido, preferiblemente una actividad agonista o agonista/antagonista mixta. Por sus conocimientos generales, el experto en la materia podrá determinar por experimentos de rutina si un compuesto es un SPRM, en particular refiriéndose a los artículos de Smith y O'Malley, *Endocrine Review*, 25 (1): 45-71 y de Chabbert-Buffet et al., *Human Reproduction Update*, 2005, 11, 293-307.

- 20 De manera preferida, el compuesto SPRM es un derivado esteroideo. Los ejemplos de los SPRM esteroideos se proporcionan en las siguientes publicaciones: Rao et al., *Steroids*, 1998, 63: 523-530 y Chabbert-Buffet et al., *Human Reproduction Update*, 2005, 11, 293-307. En particular, Chabbert-Buffet et al., citan la mifepristona, onapristona, asoprisnilo, acetato de ulipristal, Org 33628 y Org 31710 como que son SPRM. Los moduladores específicos del receptor de la progesterona son preferiblemente derivados esteroideos sustituidos en la posición 11β por un grupo arilo. Así, en un modo de realización ventajoso, el o los SPRM presentes en el comicronizado se eligen de los compuestos de fórmula (I) siguientes:

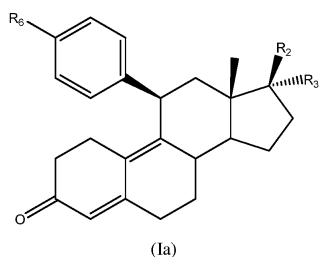


- 25 en la que:
- R₁ representa un grupo arilo eventualmente sustituido por uno o varios grupos independientemente en posición orto, para o meta,
 - R₂ representa -OH, un grupo alcoxi en C₁-C₅ o -C(O)-R₄, y
 - 30 - R₃ representa -OH, un grupo alcoxi en C₁-C₅, un alquinilo en C₂-C₅, un alquenilo en C₂-C₅ u -O-C(O)-R₅, eligiéndose R₄ y R₅, independientemente entre sí, de un grupo alquilo C₁-C₃ y un grupo alcoxi C₁-C₅, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un alquilo C₁-C₃ incluye los grupos metilo, etilo, propilo e isopropilo.

- 35 Un grupo alcoxi C₁-C₅ incluye los grupos de fórmula -(CH₂)_nO(CH₂)_(y-n)CH₃, siendo n un número entero que oscila de 0 a 4, siendo y un número entero de 0 a 4, entendiéndose que (y-n) es mayor o igual a 0.

En un modo de realización preferido, SPRM se elige del grupo de compuestos SPRM de fórmula (Ia) siguiente:



En la que:

- R₆ representa:

- -NR₇R₈ en el que R₇ y R₈ representan, independientemente entre sí, -H o un alquilo C₁-C₃, eligiéndose R₇ y R₈ preferiblemente entre H y -CH₃;

- 5 - -CH=N-O-R₉ en el que R₉ representa -H o -C(O)-X-R₁₀, siendo R₁₀ un alquilo C₁-C₃ y X representando O, NH o S o
- -C(O)R₁₁ en el que R₁₁ representa un alquilo C₁-C₃
- siendo R₂ y R₃ tales como se definió anteriormente.

Dichos compuestos comprenden, sin limitarse, mifepristona, acetato de ulipristal, asoprisnilo y telapristona. En particular, la mifepristona corresponde al compuesto de fórmula (Ia) en la que R₆ es -N(CH₃)₂, R₂ es OH y R₃ es -C≡C-CH₃.

En un modo de realización preferido, SPRM se elige del grupo de compuestos SPRM de fórmula (Ia) en la que:

- R₂ representa -OH, -OCH₃, -C(O)-CH₃ o -C(O)-CH₂-O-CH₃

- R₃ representa -CH₂-O-CH₃ u -O-C(O)-CH₃

- R₆ representa -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂ o -CH=N-OR₉ en el que R₉ representa H, -C(O)-S-C₂H₅ o -C(O)-NH-C₂H₅.

- 15 Este grupo de compuestos incluye, entre otros, telapristona, asoprisnilo, acetato de ulipristal y algunos de sus metabolitos.

En ciertos modos de realización, el SPRM se elige entre los compuestos de fórmula (Ia) en la que R₆ es -CH=N-O-R₉). Dichos compuestos incluyen:

- Asoprisnilo (R₉ es H, R₂ es OMe y R₃ es -CH₂OMe),

- 20 - J912 (R₉ es H, R₂ es H y R₃ es -CH₂OMe),

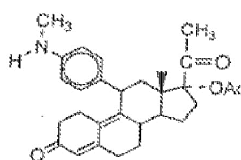
- J956 (denominado igualmente ecamato de asoprisnilo) (R₉ es -C(O)-NH-C₂H₅, R₂ es -OMe y R₃ es -CH₂OMe) y

- J1042 (R₉ es -C(O)-S-C₂H₅, R₂ es -OCH₃ y R₃ es -CH₂OMe).

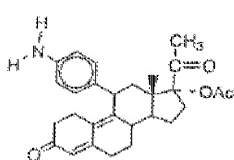
En otros modos de realización, el SPRM se elige entre los compuestos de fórmula (Ia) en la que R₆ es -NH₂, -NHCH₃ o -N(CH₃)₂.

- 25 En un modo de realización preferido, el principio activo presente en el comicronizado se elige del grupo constituido por acetato de ulipristal, metabolitos del acetato de ulipristal y sus mezclas.

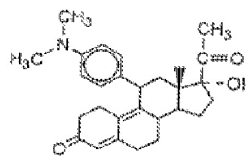
Se describen metabolitos de AUP, entre otros, en Attardi et al., Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2004, 88: 277-288 y se ilustran a continuación:



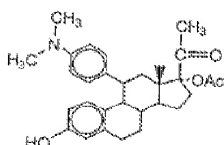
Derivado monodesmetilado de AUP



Derivado didesmetilado de AUP



17α-hidroxi-derivado de AUP



Derivado de ciclo aromático de AUP

Preferiblemente, el metabolito de acetato de ulipristal se elige de:

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

5 En un modo de realización preferido del comicronizado según la invención, el principio activo se selecciona del grupo constituido por: 17 α -acetoxi-11 β -[4-N-metilamino-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17 α -acetoxi-11 β -[4-amino-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, acetato de ulipristal y sus mezclas.

En otro modo preferido de realización, el producto de comicronización según la invención comprende:

- 10 ■ un principio activo elegido del grupo constituido por: acetato de ulipristal, 17 α -acetoxi-11 β -[4-N-metilamino-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17 α -acetoxi-11 β -[4-amino-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona y sus mezclas y
- un excipiente polimérico elegido del grupo constituido por polivinilpirrolidonas reticuladas, polivinilpirrolidonas no reticuladas y sus mezclas.

En un modo de realización adicional, el producto de comicronización según la invención comprende:

- 15 ■ un principio activo, a saber, acetato de ulipristal y
- un excipiente polimérico elegido de polivinilpirrolidonas reticuladas y sus mezclas.

Como ejemplo, el producto de comicronización según la invención puede comprender acetato de ulipristal como principio activo y una crospovidona como excipiente polimérico.

20 La relación en masa entre principio activo y excipiente polimérico en el micronizado según la invención, puede estar comprendida en un intervalo que oscila de 0,1 a 10, preferiblemente de 0,5 a 4. Una relación en masa "principio activo/excipiente polimérico" de 0,5 a 4 incluye una relación en masa 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. Preferiblemente, la relación en masa "principio activo sobre excipiente polimérico" está comprendida en un intervalo que oscila de 1,5 a 4. Una relación en masa "principio activo/excipiente polimérico" adaptada es, por ejemplo, una relación en masa de aproximadamente 2,3.

25 En ciertos modos de realización, el comicronizado según la invención puede comprender un excipiente adicional. Este excipiente adicional puede permitir potenciar la acción de la povidona o de la crospovidona sobre las propiedades de disolución del acetato de ulipristal. Este excipiente puede elegirse entre los tensioactivos utilizados comúnmente en galénica y que pueden experimentar comicronización, típicamente por trituración. Se entiende por "tensioactivo sólido" un tensioactivo que es sólido a temperatura ambiente, es decir típicamente, aproximadamente 20°C. En ciertos modos de realización ventajosos, el tensioactivo presenta una temperatura de fusión elevada, preferiblemente mayor que 50°C y de manera incluso más preferida mayor que 100°C. El tensioactivo puede elegirse entre las sales de alquilsulfatos C₈-C₂₀, preferiblemente C₁₀-C₁₄ y sus mezclas.

30 En un modo de realización ventajoso, el tensioactivo se elige entre sales de dodecilsulfato, preferiblemente, sales alcalinas o alcalino-térreas de éste tales como una sal de sodio, de magnesio o de calcio. Un tensioactivo adaptado en particular para la obtención de un producto de comicronización según la invención es DSS, es decir, dodecilsulfato de sodio.

35 Así, en un modo de realización preferido, el tensioactivo es dodecilsulfato de sodio.

En un modo de realización particular, el producto de comicronización comprende:

- 40 ■ un principio activo elegido del grupo constituido por: acetato de ulipristal, 17 α -acetoxi-11 β -[4-N-metilamino-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17 α -acetoxi-11 β -[4-amino-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona y sus mezclas, preferiblemente acetato de ulipristal,
- un excipiente polimérico elegido de polivinilpirrolidonas reticuladas, polivinilpirrolidonas no reticuladas y sus mezclas y
- un tensioactivo sólido, preferiblemente DSS.

45 La relación en masa entre principio activo y tensioactivo está comprendida, en general, en un intervalo que oscila de 0,1 a 10, preferiblemente de 0,5 a 4. Una relación en masa "principio activo/tensioactivo" adaptada es, por ejemplo, una relación en masa de aproximadamente 1,7. Como ejemplo, un comicronizado según la invención puede comprender un principio activo, un excipiente polimérico y un tensioactivo en cantidades que verifiquen las relaciones másicas siguientes:

- una relación en masa "principio activo/tensioactivo" de 1 a 2, preferiblemente aproximadamente 1,7 et

- una relación en masa “principio activo/excipientes polimérico” de 2 a 4, preferiblemente aproximadamente 2,5.

La granulometría (es decir, la distribución del tamaño de partícula) del producto de comicronización puede tener una incidencia sobre las propiedades de solubilidad de AUP. Es preferible que el d50 del producto de comicronización sea menor que 25 μm , preferiblemente menor que 20 μm , incluso menor que 15 μm .

- 5 Un d50 menor que 15 μm incluye un d50 menor que 12 μm , 11 μm , 10 μm , 9 μm , 8 μm , 7 μm , 6 μm , 5 μm , 4 μm .

Es preferible igualmente que el d90 del producto de comicronización sea menor que 50 μm , incluso menor que 40 μm .

- 10 Un d90 menor que 40 μm incluye un d90 menor que 38 μm , 37 μm , 36 μm , 35 μm , 34 μm , 33 μm , 32 μm , 31 μm , 30 μm , 29 μm , 28 μm , 27 μm , 26 μm , 25 μm , 24 μm , 23 μm , 22 μm , 21 μm , 20 μm , 19 μm , 18 μm , 17 μm , 16 μm , 15 μm , 14 μm , 13 μm , 12 μm , 11 μm , 10 μm .

En ciertos modos de realización, el producto de comicronización según la invención se caracteriza por que su granulometría presenta:

- un d50 menor que 20 μm , preferiblemente menor que 15 μm y/o

- un d90 menor que 50 μm , preferiblemente menor que 40 μm y de manera incluso más preferida menor que 30 μm .

- 15 Como ejemplo, el comicronizado según la invención puede presentar un d50 menor que 5 μm y/o un d90 menor que 15 μm .

El d10 del comicronizado según la invención es generalmente mayor que 0,05 μm .

- 20 En el contexto de la presente invención, “un d50 menor que X μm ” significa que al menos el 50% de las partículas del comicronizado tiene un tamaño menor que X μm . “un d90 menor que Y μm ” significa que al menos el 90% de las partículas del comicronizado tiene un tamaño menor que Y μm .

Del mismo modo, “un d10 mayor que Z μm ” significa que al menos el 90% de las partículas del comicronizado tiene un tamaño de partícula mayor que Z μm .

- 25 La granulometría, es decir, la distribución del tamaño de partícula del producto de comicronización – y, en particular, los parámetros d90, d50 y d10 - pueden determinarse por cualquier método conocido por el experto en la materia. De manera preferida, se utilizará difracción láser.

El producto de comicronización presenta propiedades mejoradas de disolución *in vitro* del principio activo. En ciertos modos de realización, el producto de comicronización según la invención se caracteriza por que al menos 55% del principio activo que contiene se libera en 45 minutos cuando dicho producto de comicronización se somete a un ensayo de disolución *in vitro*, preferiblemente según la Farmacopea europea §2.9.3.

- 30 El ensayo de disolución *in vitro* puede realizarse con ayuda de cualquier dispositivo disponible en el mercado. El ejemplo 1 a continuación presenta las condiciones de puesta en práctica para la determinación de la velocidad de disolución *in vitro* de un comicronizado según la invención. Brevemente, se dispone una cantidad de comicronizado que representa 30 mg de principio activo en una cápsula de gelatina. Esta cápsula se coloca a continuación en 900 ml de un medio tamponado a pH gástrico, que comprende 0,1% de DSS, a $37\pm 0,5^\circ\text{C}$ y se somete a una agitación de 50 vueltas por minuto (rpm) (velocidad de rotación de las palas del dispositivo de disolución). La disolución de principio activo en el medio puede seguirse por espectrofotometría, por ejemplo, a la longitud de onda de absorbancia máxima. Según la invención, un pH gástrico es típicamente un pH de 1 a 3.

“Al menos 55% del principio activo liberado en 45 minutos” incluye al menos 55%, al menos al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80% del principio activo es liberado en 45 minutos.

- 40 Preferiblemente, al menos 60% de principio activo es liberado en 45 minutos.

El producto de comicronizado puede estar caracterizado, además, por que al menos el 45% del principio activo que contiene se libera en 30 minutos cuando se somete a un ensayo de disolución *in vitro* como se describió anteriormente.

- 45 La presente invención tiene por objeto igualmente un procedimiento de preparación del comicronizado descrito anteriormente, que comprende las etapas que consisten en:

a) proporcionar un principio activo elegido del grupo constituido por acetato de ulipristal, un metabolito de acetato de ulipristal y sus mezclas,

b) mezclar el principio activo de la etapa a) con un excipiente polimérico y

c) micronizar la mezcla obtenida en la etapa b),

entendiéndose que el principio activo y el excipiente polimérico son tal como se definió anteriormente.

El principio activo proporcionado en la etapa a) puede estar en forma micronizada o no micronizada. Por otra parte, el principio activo puede ser amorfo o cristalino. De manera preferida, el principio activo proporcionado en la etapa a) está en forma cristalina.

- 5 En ciertos modos de realización, la etapa b) puede comprender, además, la mezcla de principio activo con un excipiente farmacéutico adicional, preferiblemente un tensioactivo. Esta mezcla puede intervenir antes, simultáneamente o después de la mezcla del principio activo con el excipiente polimérico. El excipiente farmacéutico adicional puede proporcionarse en forma micronizada o no micronizada.

- 10 La etapa c) de micronización puede realizarse con ayuda de un sistema de micronización disponible en el mercado. Puede tratarse, en particular, de un micronizador de chorro de aire o un micronizador de bolas. El experto en la materia, gracias a sus conocimientos generales y a la puesta en práctica de experimentos de rutina, sabrá determinar las condiciones de puesta en práctica de la etapa c) para obtener un producto de comicronización que presente la granulometría deseada. Como ejemplo, cuando se pone en práctica la etapa c) con ayuda de un micronizador de chorro de aire, el experto en la materia podrá hacer variar el caudal de alimentación en polvo y la presión de los chorros de aire para modular la granulometría del comicronizado final.

- 15

Composición farmacéutica según la invención

El producto de comicronización se destina principalmente a una utilización terapéutica o anticonceptiva. Con este fin, puede administrarse directamente o insertarse en un dispositivo de administración tal como anillo vaginal, parche, dispositivo intrauterino o implante.

- 20 En general, el producto de comicronización según la invención está integrado en una composición farmacéutica para facilitar su administración. Así, un objeto adicional de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un producto de comicronización tal como se definió anteriormente y al menos un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

- 25 El experto en la materia sabrá elegir el excipiente o los excipientes para asociar al producto de comicronización en función de la forma final de la composición farmacéutica, la vía de administración deseada y el perfil de liberación del principio activo buscado. Con este fin, el experto en la materia podrá referirse a las siguientes obras de referencia: Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Lippincott Williams & Wilkins; Edición veintiuna, 2005) y, Handbook of Pharmaceuticals Excipients, American Pharmaceutical Association (Pharmaceutical Press; 6ª edición revisada, 2009).

- 30 La composición farmacéutica y el comicronizado según la invención pueden administrarse 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.

- 35 La composición farmacéutica según la invención puede presentarse en cualquier forma, por ejemplo, en la forma de comprimido, polvo, cápsula, píldora, supositorio, óvulo, suspensión, disolución acuosa, alcohólica u oleosa, jarabe, gel, pomada, emulsión, liofilizado o película bucodispersable. La vía de administración y la forma farmacéutica de la composición farmacéutica podrán depender del efecto terapéutico o anticonceptivo buscado.

- 40 En ciertos modos de realización, la composición farmacéutica según la invención puede estar integrada en un dispositivo que permita la administración prolongada del principio activo. La composición farmacéutica podrá estar integrada, en particular, en un anillo vaginal, en un dispositivo intrauterino, en un parche, por ejemplo, un parche transdérmico o mucoadhesivo o en un implante, por ejemplo, un implante de tipo anticonceptivo. Para ejemplos de anillos vaginales adaptados a la puesta en práctica de la invención, se podrá hacer referencia a la solicitud de patente internacional WO2006/10097.

- 45 En modos de realización adicionales, la composición farmacéutica según la invención se presenta en forma sólida. Preferiblemente, la composición farmacéutica según la invención es sólida y está destinada a administración oral.

En ciertos modos de realización, la composición farmacéutica según la invención se caracteriza por que el excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico se elige del grupo constituido por: un diluyente, un aglomerante, un agente de flujo, un lubricante, un disgregante y sus mezclas.

- 50 Un diluyente según la presente invención puede ser uno o varios compuestos capaces de densificar el principio activo para obtener la masa deseada. Los diluyentes incluyen fosfatos minerales, monosacáridos y polioles tales como xilitol, sorbitol, lactosa, galactosa, xilosa o manitol, disacáridos tales como sacarosa, oligosacáridos, polisacáridos tales como celulosa y sus derivados, almidones y mezclas de los mismos.

El diluyente puede estar en forma anhidra o hidratada.

Como ejemplo, un diluyente adaptado según la invención puede elegirse entre celulosa microcristalina, manitol,

lactosa y sus mezclas.

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

- 5 El lubricante puede ser uno o varios compuestos capaces de impedir los problemas asociados a la preparación de formas farmacéuticas secas, como los problemas de encolado y/o gripado que surgen en el ámbito de las máquinas durante la compresión o llenado. Los lubricantes preferidos son ácidos grasos o derivados de ácidos grasos como estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, estearato de magnesio, estearato de cinc o ácido esteárico, polialquilenglicoles, especialmente polietilenglicol, benzoato de sodio o talco. Los lubricantes preferidos según la invención son las sales de estearatos y sus mezclas. Un lubricante adaptado es, por ejemplo, estearato de magnesio.

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

- 15 El disgregante puede utilizarse para mejorar la liberación de principio activo. Puede elegirse, por ejemplo, entre polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetilcelulosa reticulada (tal como croscarmelosa de sodio) o no reticulada, almidones y sus mezclas. El disgregante se elige preferiblemente del grupo constituido por croscarmelosa sódica, crospovidona y sus mezclas.

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

- 0,5% a 80% de producto de comicronización tal como se definió anteriormente,
 - 20 - 15% a 95% de diluyente, elegido preferiblemente entre manitol, lactosa, celulosa microcristalina y sus mezclas y
 - 0% a 5% de lubricante, preferiblemente un estearato tal como estearato de magnesio,
- expresándose los porcentajes en peso con respecto al peso total de la composición.

La composición según la invención puede estar, además, caracterizada por que comprende de 0% a 20% en peso de un aglomerante, 0% a 10% de agente disgregante y de 0% a 5% en peso de un agente de flujo.

- 25 Cabe señalar que el porcentaje másico de agente disgregante de la composición farmacéutica según la invención no tiene en cuenta la crospovidona contenida eventualmente en el comicronizado. Del mismo modo, el porcentaje másico de agente aglomerante de la composición farmacéutica según la invención no comprende la povidona contenida eventualmente en el comicronizado.

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

- 30 - 1% a 60% en peso de producto de comicronización tal como se describió anteriormente,
- 30% a 95% en peso de diluyente,
 - 0% a 10% en peso de agente disgregante,
 - 0% a 10% en peso de un agente aglomerante,
 - 0% a 5% en peso de un agente de flujo y

- 35 - 0,1 % a 2% de un lubricante,

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

- 40 La composición farmacéutica según la invención puede comprender, además, uno o varios excipientes adicionales a los excipientes citados anteriormente. El excipiente o los excipientes adicionales pueden elegirse del grupo constituido por tensioactivos tales como DSS, agentes de revestimiento tales como agentes de revestimiento a base de alcohol polivinílico o hidroxipropilmetilcelulosa, pigmentos tales como óxido de aluminio u óxido de hierro, aromas, agentes humectantes, ceras, dispersantes, estabilizantes y conservantes.

- 45 La composición farmacéutica según la invención podrá prepararse según uno cualquiera de los métodos utilizados comúnmente en farmacia. Estos métodos comprenden típicamente la mezcla del producto de comicronización según la invención con uno o varios excipientes, después la presentación de la mezcla obtenida. Como ejemplo, cuando se presenta en forma de comprimido, la composición farmacéutica según la invención puede prepararse, por compresión directa o por compresión después de granulación por vía seca o húmeda.

El producto de comicronización presente en la composición farmacéutica según la invención puede presentar una cualquiera de las características descritas en la presente descripción. En particular, el producto de comicronización

de la composición farmacéutica presenta una o varias (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) de las siguientes características:

- i. el principio activo es AUP
- ii. el excipiente polimérico se elige del grupo constituido por povidonas, crospovidonas y sus mezclas
- 5 iii. la “relación en masa principio activo / excipiente polimérico” está comprendida en un intervalo que oscila de 0,5 a 4,
- iv. comprende además un tensioactivo, preferiblemente DSS
- v. cuando está presente el tensioactivo, la “relación en masa de principio activo/tensioactivo” es de 0,5 a 4,
- vi. el d50 del producto de comicronización es menor que 20 µm, preferiblemente menor que 15 µm,
- vii. el d90 del producto de comicronización es menor que 50 µm, preferiblemente menor que 40 µm y
- 10 viii. al menos 55% del principio activo que contiene el producto de comicronización se libera en 45 minutos cuando se somete dicho producto de comicronización a un ensayo de disolución *in vitro*, preferiblemente en las siguientes condiciones:
 - dispositivo: dispositivo de disolución de palas,
 - muestra: cápsula de gelatina dura que contiene una cantidad de comicronizado que corresponde a 30 mg de principio activo,
 - 15 - medio de disolución: 900 ml de una disolución acuosa tamponada a pH gástrico que comprende 0,1% de DSS,
 - temperatura: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ y
 - velocidad de rotación de las palas: 50 vueltas por minuto (rpm)

20 Como se mencionó anteriormente, la composición según la invención puede presentarse en forma de polvo, gránulo, comprimido recubierto o no recubierto o cápsula y se destina preferiblemente a administración oral. En ciertos modos de realización, la composición farmacéutica según la invención se presenta en forma de comprimido no recubierto destinado a administración oral.

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

Se entiende por una “composición de liberación inmediata”, una composición farmacéutica caracterizada por que al menos el 75% del principio activo contenido inicialmente en una unidad de dosis de la composición farmacéutica se libera en 45 minutos cuando dicha unidad de dosis se somete a un ensayo de disolución *in vitro*, por ejemplo, según la Farmacopea europea §2.9.3 y preferiblemente, en las siguientes condiciones:

- 30 - dispositivo de disolución de palas,
- medio de disolución: disolución acuosa tamponada a pH gástrico que contiene 0,1% de DSS
- 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 contenida 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.

40 De manera general, la composición farmacéutica comprende de 1 mg a 100 mg de principio activo por unidad de dosis, preferiblemente 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 anticonceptivo y del esquema de administración buscados. Por ejemplo, para ciertas aplicaciones, la cantidad de AUP por unidad de dosis puede estar comprendida en un intervalo que oscila de 1 mg a 5 mg.

En anticoncepción de emergencia, el principio activo puede estar presente en la amplitud de 20 mg a 40 mg por unidad de dosis.

45 En anticoncepción regular, el principio activo puede estar presente en la amplitud 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 la amplitud de 3 mg a 15 mg por unidad de dosis. La dosis en principio activo y el esquema de administración podrá depender igualmente de parámetros personales del paciente, en particular de su peso, edad, sexo, estado de salud general, régimen alimentario, patologías que padezca,...

- 5 Finalmente, la composición farmacéutica según la invención puede comprender un principio activo adicional. Este principio activo adicional puede ejercer una acción distinta de la de AUP o sus metabolitos. Puede reforzar igualmente el efecto terapéutico de AUP o sus metabolitos.

Utilizaciones terapéuticas o anticonceptivas del comicronizado y de la composición farmacéutica según la presente invención.

- 10 En un aspecto adicional, la presente invención tiene por objeto igualmente un producto de comicronización o una composición farmacéutica tal como se describió anteriormente para utilización como medicamento. El producto de comicronización o la composición según la invención se adaptan, en particular, para utilización como anticonceptivo regular o anticonceptivo de emergencia. Pueden utilizarse igualmente para el tratamiento o la prevención de trastornos hormonales, ginecológicos o endocrinos tales como la enfermedad de Cushing. La composición o el producto de comicronización según la invención pueden utilizarse, en particular, en el tratamiento o la prevención de un trastorno ginecológico, preferiblemente que afecten al útero, incluidos trastornos ginecológicos benignos. Los trastornos ginecológicos incluyen, pero no se limitan a, fibromas uterinos y sus síntomas, adenomiosis, endometriosis, dolores asociados a trastornos del endometrio, sangrados uterinos excesivos.

- 20 Un objeto adicional de la invención es la utilización del producto de comicronización según la invención para la preparación de un anticonceptivo o para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una cualquiera de las patologías citadas anteriormente.

La invención tiene igualmente por objeto un método anticonceptivo que comprende la administración a una paciente de una dosis anticonceptiva de producto de comicronización o de la composición farmacéutica según la invención.

- 25 Se entiende por "método anticonceptivo" un método que permite evitar la ocurrencia de embarazo en una paciente en edad de procrear.

- En el caso que nos ocupa, puede tratarse de un método anticonceptivo de emergencia. En este caso, se administra preferiblemente 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 h siguientes a la relación no protegida o mal protegida. El método anticonceptivo puede ser igualmente un método anticonceptivo regular, en el que la composición o el producto de comicronización son administrados de manera crónica y cíclica a la paciente o de manera continua con ayuda de un dispositivo tal como un implante o un anillo vaginal. A título alternativo, el método anticonceptivo puede ser un método anticonceptivo denominado "bajo petición" tal como se describe en la solicitud de patente internacional WO2010/119029. Finalmente, la invención tiene igualmente por objeto un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un paciente que comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del producto de comicronización o de la composición farmacéutica según la invención al paciente, preferiblemente de sexo femenino. El método terapéutico según la invención se refiere a, preferiblemente, una cualquiera de las enfermedades o trastornos citados anteriormente. Es evidente que, para la puesta en práctica de los métodos y utilizaciones descritos anteriormente, el producto de comicronización y la composición farmacéutica según la invención pueden comprender una o varias de las características detalladas en la presente descripción.

- 40 Los ejemplos a continuación tienen por objeto ilustrar la invención más completamente sin por ello limitar el alcance.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de comicronizados y cribado de excipientes

1. Material y método

■ Preparación de comicronizados

- 45 Los productos de comicronización (en adelante "comicronizados") de acetato de ulipristal se han preparado según el método siguiente: El acetato de ulipristal y el excipiente de comicronización que se tienen que ensayar se han mezclado según la relación en masa deseada en un mortero y se han triturado hasta la obtención de una mezcla homogénea. La mezcla obtenida se ha micronizado con ayuda de un triturador-homogeneizador de bolas para obtener la granulometría deseada.

- 50 ■ Disolución *in vitro* de comicronizados de AUP

Para cada comicronizado obtenido, se han preparado cápsulas de gelatina dura que contienen una cantidad de comicronizado que corresponde a 30 mg de AUP por cápsula. Los estudios de disolución *in vitro* de AUP en comicronizado se han realizado a partir de estas cápsulas según el método descrito en la Farmacopea europea en §2.9.3 utilizando un dispositivo de disolución de pilas.

Para cada comicronizado, se ha puesto una cápsula que contiene dicho comicronizado en un cuenco del dispositivo de disolución conteniendo 900 ml de un medio de disolución. El medio de disolución es una disolución acuosa tamponada a pH gástrico y que contiene 0,1% en peso de DSS. Las condiciones de aplicación de las disoluciones *in vitro* son las siguientes:

5 Velocidad de rotación de las palas: 50 vueltas por minuto (rpm)

- Temperatura: 37°C ± 0,5°C

La disolución de AUP se ha seguido por espectrofotometría.

10 Como Experimento de control: se ha utilizado una cápsula de gelatina que contiene 30 mg de acetato de ulipristal micronizado solo (es decir, AUP micronizado en ausencia de excipiente de comicronización). Por cada comicronizado, se ha repetido el experimento de disolución 3 veces.

2. Resultados

■ Serie de experimentos 1: Cribado de excipiente de comicronización.

15 La tabla 1 siguiente y la Figura 1 muestran los resultados de disolución obtenidos para cada comicronizado preparado. Los porcentajes de disolución se expresan con respecto a la cantidad inicial de AUP contenida en cada cápsula.

Tabla 1: Los resultados de las pruebas de disolución *in vitro* para los comicronizados de AUP/excipiente preparados. Relación en masa AUP/excipiente 7/3. Experimento de control: AUP micronizado solo.

Porcentajes de AUP liberados expresados con respecto a la cantidad inicial de AUP contenida por cápsula. (Valores medios sobre 3 experimentos).						
Tiempo (min)	AUP micronizado	Povidona (Plasdone® K29-32)	Crospovidona (Polyplasdone® XL10)	Kollocoat® IR	Ácido cítrico monohidratado	Ácido fumárico
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,40	0,00	0,20	0,10	1,10
5	5,50	1,00	0,50	0,50	0,50	1,20
7,5	15,00	1,70	2,60	0,70	0,60	1,80
10	22,30	4,10	6,80	0,90	0,80	2,10
15	30,00	14,50	17,10	1,10	1,10	2,30
20	34,30	30,60	34,80	1,40	1,60	2,90
30	39,50	52,50	69,90	2,50	2,60	5,70
45	47,50	63,20	88,90	5,30	4,70	11,00
60	53,80	69,10	92,60	8,80	7,10	16,40

Se requiere que Kollocoat IR® sea un copolímero injertado de polietilenglicol y alcohol polivinílico.

20 Estos resultados demuestran que la comicronización de acetato de ulipristal con una crospovidona o una povidona permite mejorar de manera muy significativa la cantidad final (a t = 60 min) de AUP liberado y, así, la velocidad global de disolución. De manera excepcional, el porcentaje de acetato de ulipristal liberado en el medio a t = 30 min es aproximadamente 52% para una cápsula que comprende el comicronizado de AUP/povidona y aproximadamente 69% para una cápsula que comprende el comicronizado de AUP/crospovidona mientras no sea más de 25 aproximadamente 39% para una cápsula que contenga acetato de ulipristal micronizado.

El comicronizado de AUP y Kollocoat IR® presenta una velocidad de liberación de AUP muy inferior a la observada para AUP micronizado ya que, al cabo de 60 min, se libera menos de 10% del AUP contenido inicialmente en los comicronizados. Siendo la solubilidad del acetato de ulipristal dependiente del pH (véase la tabla 2 siguiente), se esperaba que la comicronización del acetato de ulipristal con un excipiente ácido, tal como ácido cítrico o ácido

fumárico, permitiera mejorar la disolución del acetato de ulipristal disminuyendo el pH en el medio próximo a la forma de dosificación y aumentando pues localmente su solubilidad.

Tabla 2: solubilidad de AUP en función del pH

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

- 5 De manera sorprendente, la comicronización de AUP con un ácido orgánico conlleva una disminución neta de la velocidad y de la tasa final (a t = 60 min) de disolución de AUP.

Conclusión

- 10 La comicronización en presencia de un polímero a base de N-vinilpirrolidona tal como povidona o una crospovidona ha permitido mejorar el perfil de disolución de AUP *in vitro* con respecto a AUP en forma micronizada. En cambio, contrariamente a lo que se podría esperar, los otros excipientes de comicronización ensayados en este ejemplo han tenido un impacto significativamente negativo sobre la liberación de AUP.

■ Serie de experimento 2: efecto de la adición de un tensioactivo

Se han preparado los comicronizados siguientes:

- Comicronizado AUP/crospovidona 7/3 y
15 - Comicronizado AUP/crospovidona/DSS 5/2/3

Se ha preparado igualmente una matriz de principio activo mezclando un comicronizado AUP/crospovidona 5/2 con DSS para obtener una mezcla de AUP/crospovidona/DSS 5/2/3. Esta matriz se denomina en adelante AUP/crospovidona/DSS externo.

- 20 Se utiliza como experimento de control polvo de AUP micronizado. Estas diferentes matrices de principio activo se han sometido a un ensayo de disolución *in vitro* tal como se describió anteriormente en la parte "Material y métodos".

Las disoluciones *in vitro* obtenidas se ilustran en la Figura 2 y se presentan en la tabla 3 a continuación.

Tabla 3: Resultados de disolución *in vitro*.

Porcentajes de AUP liberados expresados con respecto a la cantidad inicial de AUP contenida por cápsula. (Valores medios sobre 3 experimentos).				
Tiempo (min)	AUP micronizado (comparativo)	AUP/crospovidona 7/3 (invención)	AUP/crospovidona/DSS (5/2/3) (invención)	UPA/crospovidona/DSS externa (5/2/3) (invención y comparativo)
0	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,00	0,00	0,40	0,00
5	5,50	0,50	7,10	2,80
7,5	15,00	2,60	18,00	10,30
10	22,30	6,80	28,00	25,80
15	30,00	17,10	58,30	40,70
20	34,30	34,80	67,60	48,10
30	39,50	69,90	80,70	58,70

Porcentajes de AUP liberados expresados con respecto a la cantidad inicial de AUP contenida por cápsula. (Valores medios sobre 3 experimentos).				
Tiempo (min)	AUP micronizado (comparativo)	AUP/crospovidona 7/3 (invención)	AUP/crospovidona/DSS (5/2/3) (invención)	UPA/crospovidona/DSS externa (5/2/3) (invención y comparativo)
45	47,50	88,90	85,40	66,10
60	53,80	92,60	86,80	70,40

Se observa una mejora de la disolución in vitro para todos los comicronizados ensayados. La mejora es menos acusada para la matriz de AUP/Crospovidona/DSS externa, lo que ilustra el efecto específico de la comicronización (con respecto a una mezcla física).

5 Ejemplo 2: Composiciones farmacéuticas que integran el comicronizado según la invención.

Las tablas 4 y 5 a continuación presentan ejemplos de composición farmacéutica según la invención. Estas composiciones farmacéuticas pueden prepararse por compresión directa de una mezcla que comprende comicronizado y diferentes excipientes.

Tabla 4: Ejemplo de una composición según la invención para 5 mg de AUP.

Ingredientes	Función	% en peso	mg/comprimido
Comicronizado AUP/crospovidona 7/3	Matriz de principio activo	4,7	7,1 (o sea, 5 mg de AUP)
Celulosa microcristalina	Diluyente	60,8	91,2
Manitol	Diluyente	29,0	43,5
Crospovidona	Disgregante	4,9	7,4
Estearato de magnesio	Lubricante	0,5	0,8
Total			150

10

Esta composición puede utilizarse, por ejemplo, para tratamiento de fibromas uterinos.

Tabla 5: Ejemplo de una composición según la invención para 30 mg de AUP.

Ingredientes	Función	% en peso	mg/comprimido
Comicronizado AUP/crospovidona 7/3	Matriz de principio activo	28,4	42,6 (o sea, 30 mg de AUP)
Celulosa microcristalina	Diluyente	37,1	55,7
Manitol	Diluyente	29,0	43,5
Crospovidona	Disgregante	4,9	7,4
Estearato de magnesio	Lubricante	0,5	0,8
Total			150

Esta composición puede utilizarse, por ejemplo, en anticonceptivo de emergencia.

REIVINDICACIONES

1. Producto de comicronización que comprende:
- un principio activo elegido del grupo constituido por moduladores selectivos de los receptores de progesterona, sus metabolitos y sus mezclas y
- 5 - un excipiente polimérico elegido del grupo constituido por polímeros a base de N-vinil-2-pirrolidona y sus mezclas.
2. Producto de comicronización según la reivindicación 1, caracterizado por que el principio activo se elige del grupo constituido por: 17 α -acetoxi-11 β -[4-N-metilamino-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, 17 α -acetoxi-11 β -[4-amino-fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, acetato de ulipristal y sus mezclas.
- 10 3. Producto de comicronización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado por que la relación en masa "principio activo/excipientes poliméricos" está comprendida en un intervalo que oscila de 0,1 a 10, preferiblemente de 0,5 a 4.
4. Producto de comicronización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que:
- el principio activo es acetato de ulipristal y
 - el excipiente polimérico se elige del grupo constituido por una polivinilpirrolidona no reticulada, una polivinilpirrolidona reticulada y sus mezclas.
- 15 5. Producto de comicronización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que comprende, además, un tensioactivo sólido, preferiblemente dodecilsulfato de sodio.
6. Producto de comicronización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que presenta:
- un d₅₀ menor que 20 μ m, preferiblemente menor que 15 μ m y/o
- 20 - un d₉₀ menor que 50 μ m, preferiblemente menor que 40 μ m.
7. Procedimiento de preparación de un producto de comicronización tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende las etapas que consisten en:
- a) proporcionar un principio activo tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2;
 - b) mezclar el principio activo de la etapa a) con un excipiente polimérico tal como se definió en la reivindicación 1 y, opcionalmente, con un tensioactivo sólido, preferiblemente dodecilsulfato de sodio y
 - c) comicronizar la mezcla obtenida en la etapa b).
- 25
8. Composición farmacéutica que comprende un producto de comicronización tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 6 y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, caracterizada por que el excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico se elige del grupo constituido por: un diluyente, un aglomerante, un agente de flujo, un lubricante, un disgregante y sus mezclas.
- 30
10. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 8 y 9, que comprende:
- 0,5% a 80% de producto de comicronización,
 - 15% a 95% de diluyente y
- 35 - 0% a 5% de lubricante,
- estando los porcentajes expresados en peso con respecto al peso total de la composición.
11. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizada por que comprende de 1 mg a 100 mg, preferiblemente de 1 mg a 40 mg de principio activo por unidad de dosis.
- 40 12. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizada por que está adaptada para una administración por vía oral.
13. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 8 a 12, caracterizada por que está en forma de polvo, gránulo, comprimido recubierto o no recubierto o cápsula.
14. Producto de comicronización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 8 a 13 para utilización como anticonceptivo.

15. Producto de comicronización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 8 a 13, para utilización en el tratamiento o la prevención de un trastorno ginecológico, preferiblemente que afecte al útero.

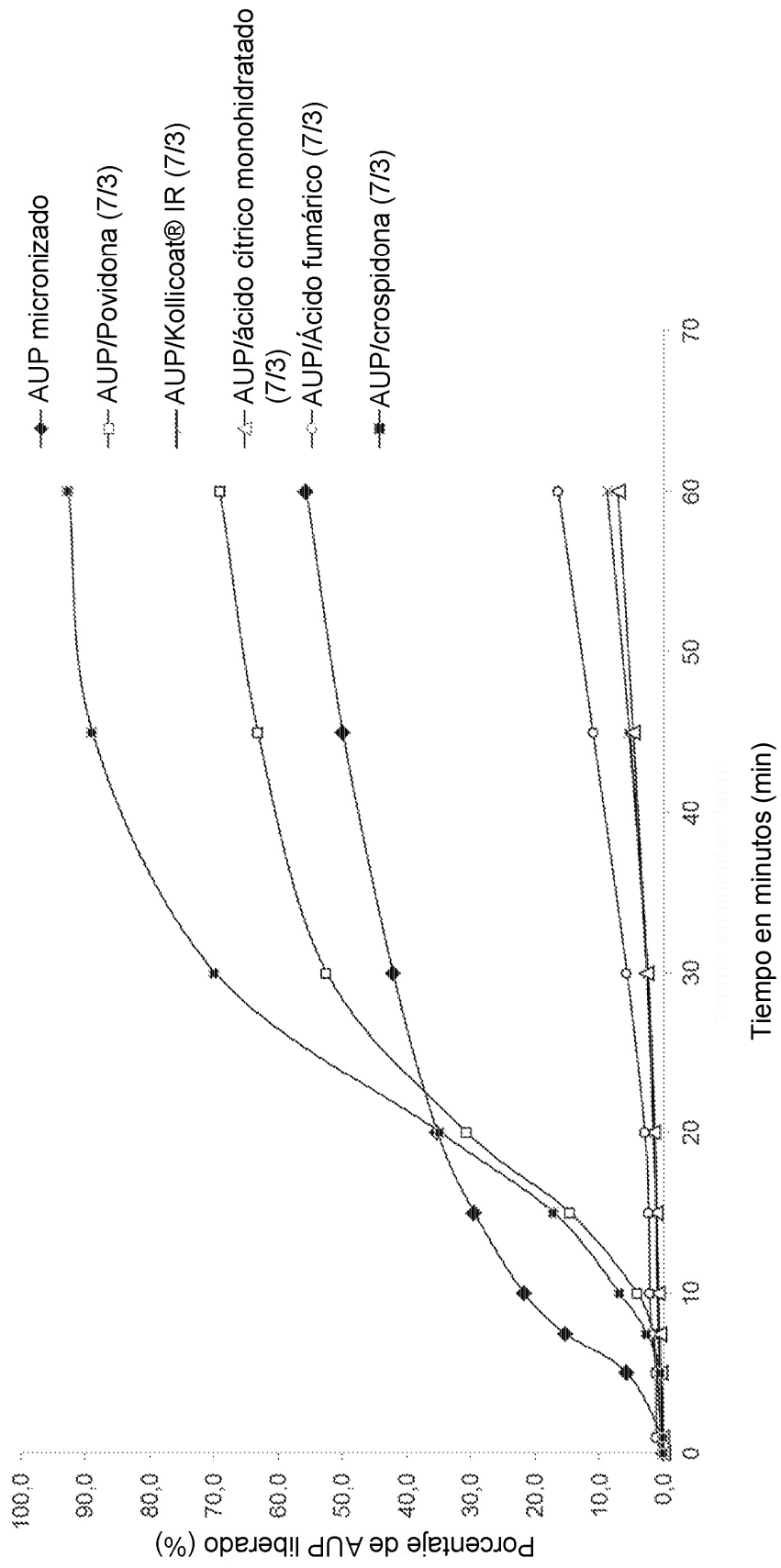


FIGURA 1

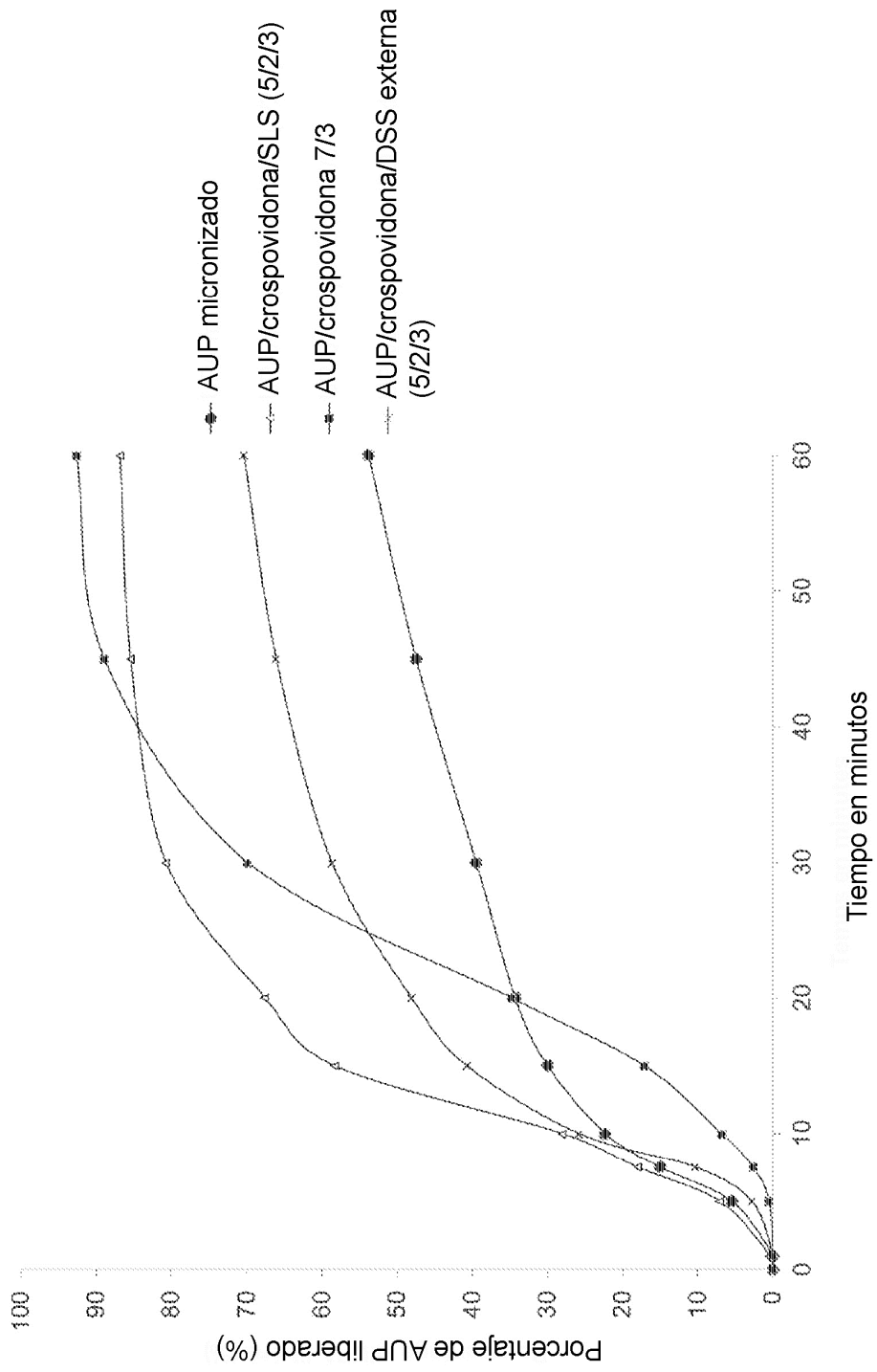


FIGURA 2