

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 537**

51 Int. Cl.:

A61K 47/69 (2007.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/569 (2006.01)

A61K 31/575 (2006.01)

A61K 31/585 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2001 E 05077665 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 1632237**

54 Título: **Composiciones que comprenden drospirenona y un complejo entre etinilestradiol y una ciclodextrina**

30 Prioridad:

20.12.2000 EP 00610135

20.12.2000 US 256484 P

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

27.10.2017

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH

(100.0%)

Alfred-Nobel-Strasse 10

40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

BACKENSFELD, THOMAS;

HEIL, WOLFGANG y

LIPP, RALPH

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 639 537 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

Composiciones que comprenden drospirenona y un complejo entre etinilestradiol y una ciclodextrina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones y formulaciones farmacéuticas, es decir, unidades de dosis diarias, que comprenden un complejo ciclodextrina-estrógeno que confiere una gran estabilidad química al estrógeno. La invención permite una estabilidad física mejorada de los complejos ciclodextrina-estrógeno y de la estabilidad química de los estrógenos tales como etinilestradiol durante el almacenamiento.

Antecedentes de la invención

15 La degradación de los estrógenos, tales como etinilestradiol, en productos farmacéuticos convencionales es uno de los problemas más críticos en lo que concierne a la vida útil del producto. La estabilización del estrógeno puede conseguirse o bien por envasado del producto en envases herméticos o, más eficazmente, como en la presente invención, por estabilización real del producto farmacéutico.

20 Los productos farmacéuticos que comprenden hormonas sexuales naturales o derivadas sintéticamente están constituidos a menudo por dosis bajas de estos principios activos. Por ejemplo, Parksey et al. (Contraception, vol. 61, n.º 2, 2000, páginas 105-111), Huber et al (The European journal of contraception & reproductive health care, vol. 5, no. 1, 2000, páginas 25-34) y el documento WO98/27929 divulgan una preparación unitaria diaria de anticonceptivo oral que comprende etinilestradiol y drospirenona. Dadas las pequeñas cantidades de principio activo requeridas para una única administración, comprendidas a menudo entre 0,1 µg y 500 µg, es problemático fabricar 25 formulaciones de dosificación unitaria con cantidades fiablemente uniformes de agente activo que no fluctúen dentro de un mismo lote o entre diferentes lotes. Así, los requerimientos de uniformidad de contenido establecidos por las autoridades sanitarias pueden no cumplirse.

30 Además, la degradación de estas pequeñas cantidades de principio activo es un factor adicional que contribuye a las fluctuaciones del principio activo en las formulaciones de baja dosificación.

En general, estas formulaciones de dosis baja que comprenden agentes activos inestables son problemáticas en términos de su preparación, almacenamiento y uso y existe necesidad de proporcionar medios para la estabilización de tales formulaciones.

35 La formación de complejos de estrógenos con ciclodextrinas se utiliza ampliamente para mejorar la estabilidad, solubilidad y biodisponibilidad. Por ejemplo, la patente EP 0 349 091 divulga composiciones que contienen complejos entre 17-β-estradiol y dimetil-β-ciclodextrina para mejorar la administración nasal, Fridriksdottir et al. (Die Pharmazie, vol. 51, 1996, páginas 39-42) describe complejos entre la ciclodextrina y 17-β-estradiol para mejorar la solubilidad en solución acuosa a fin de mejorar la administración sublingual. La solubilidad mejorada es también el foco de la patente US-4.596.795, que se refiere a un complejo entre α-, β- y γ-ciclodextrinas y derivados de las mismas con testosterona, progesterona, y estradiol. La patente US-4.383.992 divulga un compuesto de inclusión soluble en agua formado mediante la formación de un complejo de un compuesto esteroide, tal como un estrógeno con beta-ciclodextrina.

45 Además, la patente US-5.798.338 expone que la degradación oxidante del 17-α-etinilestradiol se reduce por formación de clatratos (complejos) entre la β-ciclodextrina y el 17-α-etinilestradiol.

50 Sin embargo, aunque la formación de complejos de estrógenos con ciclodextrinas puede resolver problemas críticos en lo que respecta a la solubilidad, biodisponibilidad y estabilidad, quedan todavía problemas adicionales por resolver antes de que los complejos entre agentes activos, tales como estrógenos y ciclodextrinas sean adecuados para su uso en productos farmacéuticos. Concretamente, los complejos son propensos a disociación en el estrógeno libre y la ciclodextrina, particularmente por contacto con agua. La falta de estabilidad física de los complejos ciclodextrina-estrógeno da como resultado cantidades importantes de estrógeno libre presentes en las composiciones debido, por ejemplo, a la exposición a medios acuosos durante el proceso de fabricación, particularmente durante la granulación. Como consecuencia, la vida útil de la composición puede disminuir debido a 55 degradación del estrógeno libre.

60 Además, la deseada biodisponibilidad mejorada buscada mediante la formación de complejos de estrógeno con ciclodextrina no se consigue debido a la falta de estabilidad física del complejo ciclodextrina-estrógeno y la inestabilidad química del estrógeno libre.

65 Se han realizado diversos intentos a fin de estabilizar las composiciones que comprenden complejos entre una ciclodextrina y un estrógeno. Por ejemplo, la composición puede estabilizarse por estabilización del complejo propiamente dicho. Así, la patente US-4.727.064 intenta conseguir la estabilización de complejos por utilización de formas amorfas del complejo. En otra alternativa, los complejos pueden estabilizarse y su solubilidad incrementarse

después de la adición de polímeros al medio de reacción después de la formación de complejos como ha sido divulgado por Loftsson et al. (Int. J. Pharmaceutics, vol. 110, 1994, pp 169-177). Asimismo, la patente EP 0579435 divulga complejos entre estradiol y ciclodextrinas en los que la adición de polímeros al medio de reacción aumenta la constante de estabilidad del complejo.

5 Las composiciones pueden estabilizarse también evitando una etapa de granulación en el proceso de fabricación de la composición, como se divulga en el documento WO 00/21570.

10 Existe una necesidad en la técnica de procesos para preparar complejos físicamente estables de ciclodextrina y estrógeno y de composiciones que mejoren la estabilidad tanto del complejo como del estrógeno libre. Adicionalmente, existe una necesidad en la técnica de formulaciones de granulados que permitan complejos ciclodextrina-estrógeno físicamente estables.

15 Sumario de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un producto farmacéutico estable y homogéneo que comprende un estrógeno, en el que la estabilidad del estrógeno está mejorada significativamente con respecto a la de los productos convencionales que tienen estrógenos formando complejos o complejos sensibles entre una ciclodextrina y un estrógeno. La degradación de los estrógenos, tales como etinilestradiol en los productos convencionales es uno de los problemas más críticos en lo que concierne a la vida útil de los productos.

20 Sorprendentemente, se ha encontrado que se consiguen productos con estabilidad mejorada del estrógeno por medio de formación de complejos entre el estrógeno y ciclodextrinas, la selección apropiada de excipientes y/o la adaptación apropiada del proceso de fabricación. Como consecuencia, se mejora la vida útil de un producto que contiene estrógeno.

25 Por lo tanto, un aspecto importante de la invención se refiere a formulaciones y composiciones que comprenden complejos entre un estrógeno y una ciclodextrina que son estables. Es decir, que la invención se refiere en un primer aspecto a una unidad de dosis diaria para inhibir la ovulación que comprende:

- 30 i) drospirenona micronizada y un complejo micronizado entre etinilestradiol y una ciclodextrina, en la que la drospirenona está presente en una cantidad de 2 mg a 4 mg y en la que el etinilestradiol está presente en una cantidad de 0,01 mg a 0,05 mg y
- 35 ii) uno o más excipientes; en la que la unidad de dosificación está exenta de polivinilpirrolidona.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a la unidad de dosificación, en la que dicha composición está en la forma de una preparación de granulado, teniendo dicha preparación de granulado una humedad relativa de 60 % como máximo, tal como se determina a una temperatura comprendida entre 20 °C y 40 °C.

40 Descripción detallada de la invención

El término "complejo" tiene por objeto indicar un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina, en el que una molécula de dicho estrógeno se inserta al menos parcialmente en la cavidad de una molécula de ciclodextrina. Adicionalmente, la molécula de un estrógeno puede estar insertada al menos parcialmente en la cavidad de más moléculas de ciclodextrina y dos restos de una sola molécula de estrógeno pueden estar insertados cada uno en una sola molécula de ciclodextrina para obtener una relación 2:1 entre ciclodextrina y estrógeno. Por lo tanto, el complejo puede considerarse como un complejo de inclusión (clatrato) entre un estrógeno y una ciclodextrina. Análogamente, el complejo puede comprender más de una molécula de estrógeno e insertarse al menos parcialmente en una o más moléculas de ciclodextrina, estando insertadas por ejemplo al menos parcialmente dos moléculas de estrógeno en una sola molécula de ciclodextrina, para obtener una relación 1:2 entre ciclodextrina y estrógeno. Evidentemente se contemplan complejos en los que una sola molécula de estrógeno está formando un complejo con una o más moléculas de ciclodextrina, tales como 1 molécula de estrógeno formando un complejo con 2 moléculas de ciclodextrina o 3 moléculas de ciclodextrina. Generalmente, el complejo etinilestradiol- β -ciclodextrina tal como se prepara por la presente invención es preferiblemente un complejo entre una molécula de etinilestradiol y dos moléculas de β -ciclodextrina.

La expresión "complejo etinilestradiol- β -ciclodextrina" o "EE- β -CD" tiene por objeto indicar un complejo, de cualquier relación, entre etinilestradiol y β -ciclodextrina.

La expresión "preparación de granulado" hace referencia a una preparación de polvo, en la que el tamaño de partícula del polvo se incrementa después de procesamiento con un líquido o por compresión. El líquido puede ser cualquier clase de disolvente acuoso u orgánico, o mezclas de los mismos, conteniendo opcionalmente además un aglutinante tal como un almidón. Así, una "preparación de granulado" se refiere en un sentido amplio a gránulos, pellets y polvo comprimido, o cualquier partícula formada por granulación, peletización o compresión de polvo de tal modo que se produce un tamaño medio de partícula de al menos aproximadamente 100 μ m.

El término "ciclodextrina" tiene por objeto indicar una ciclodextrina o un derivado de la misma, así como mezclas de diversas ciclodextrinas, mezclas de diversos derivados de ciclodextrinas y mezclas de diversas ciclodextrinas y sus derivados. La ciclodextrina se define adicionalmente de acuerdo con la invención.

5 Los autores de la presente invención han desarrollado productos en los que se ha conseguido una mejora notable de la estabilidad de un estrógeno por medios combinados. Uno de tales medios es por protección del estrógeno por formación de un complejo con ciclodextrina. Otro de tales medios es por la adaptación cuidadosa del proceso de granulación de tal modo que por ej., la disociación del complejo en estrógeno libre y ciclodextrina se restringe durante la fabricación de la preparación de granulado. Los autores de la presente invención han proporcionado datos
10 que indican que un complejo entre etinilestradiol y β -ciclodextrina es poco estable cuando se expone al agua. Realmente, en el caso en que el complejo se disuelve en agua, aproximadamente 50 % del complejo se disocia en etinilestradiol libre y ciclodextrina en 3 minutos (véase el Ejemplo 6 en la presente memoria). Así, sin quedar limitados a una teoría particular, la estabilidad de los productos se mejora, al menos en parte, por limitación de la disociación del complejo en estrógeno libre durante el proceso de fabricación, limitando con ello el contenido de estrógeno libre en el producto final.
15

Por consiguiente, en un primer aspecto, la invención se refiere a una unidad de dosis diaria para inhibir la ovulación que comprende:

- 20 i) drospirenona micronizada y un complejo micronizado entre etinilestradiol y una ciclodextrina, en la que la drospirenona está presente en una cantidad de 2 mg a 4 mg, y en la que el etinilestradiol está presente en una cantidad de 0,01 mg a 0,05 mg; y
ii) uno o más excipientes; en la que la unidad de dosificación está exenta de polivinilpirrolidona.

25 La presente divulgación también proporciona una formulación que comprende un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina, en la que la formulación es una preparación de granulado, teniendo dicha preparación de granulación una humedad relativa de como máximo 60 %, determinada a una temperatura entre 20 °C y 40 °C. Preferiblemente, la humedad relativa es como máximo 55 %, preferiblemente de como máximo 45 %, lo más preferiblemente como máximo 40 %, como se determina a una temperatura entre 20 °C y 40 °C.
30

Tal como se ha expuesto, la presente invención ha conducido a productos estables que comprenden complejos sensibles entre un estrógeno y una ciclodextrina. Así, en un segundo aspecto, la invención se refiere a una dosificación unitaria, en la que la composición está en forma de una preparación de granulado y en la que dicha preparación de granulación tiene una humedad relativa de como máximo 60 %, determinada a una temperatura entre 20 °C y 40 °C.
35

También se divulga en la presente memoria una composición que comprende:

- 40 i) un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina; y
ii) uno o más excipientes, teniendo la composición una estabilidad tal que dicho estrógeno está en una cantidad de al menos 85 % p/p referido al contenido inicial del estrógeno después de almacenamiento durante 12 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa (HR). El contenido inicial de estrógeno debería entenderse como la cantidad pesada de estrógeno incluida en la composición durante la fabricación de la formulación final.

45 En una realización de la presente invención, la composición se encuentra en la forma de comprimido fabricado por compresión directa de la composición. En otra realización adicional, el complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina se formula en la preparación de granulado como se define en esta memoria.

En realizaciones preferidas, la composición tiene una estabilidad tal que dicho estrógeno está en una cantidad de al menos 90 % p/p, más preferiblemente de al menos 95 % p/p, lo más preferiblemente de al menos 97 % p/p tal como al menos 98 % referido al contenido inicial del estrógeno después de almacenamiento durante 12 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa (HR).
50

Un medio adicional para mejorar la estabilidad de un estrógeno en tales formulaciones y composiciones comprende la selección cuidadosa de excipientes de tal modo que el contenido de excipientes capaces de inducir la degradación del etinilestradiol se minimiza o se excluye de las formulaciones. Un excipiente crítico de este tipo es la polivinilpirrolidona, que se utiliza generalmente como agente de unión para la granulación en lecho fluido. Como se divulga en esta memoria, el etinilestradiol es sensible a la polivinilpirrolidona y cantidades importantes de etinilestradiol se degradan en las formulaciones y composiciones, y sin embargo el etinilestradiol está protegido en la forma de un clatrato. Por ejemplo, composiciones que comprenden polivinilpirrolidona y preparadas como se describe en el Ejemplo 3 de la patente US-5.798.338, por granulación en lecho fluido, tienen una estabilidad deficiente con respecto al etinilestradiol. Los autores de la presente invención han observado que en una composición de este tipo el contenido de etinilestradiol se reduce en un 25 % respecto al contenido inicial del etinilestradiol después de almacenamiento durante 12 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa (véase la Tabla 1.4, Ejemplo 1, Tabla A). Por esta razón, un aspecto de la presente divulgación se refiere a composiciones/formulaciones bajas en contenido de compuestos con potencial de oxidación relativamente alto tal
55
60
65

como un potencial de oxidación mayor que o similar al de la polivinilpirrolidona. Por ejemplo, las composiciones/formulaciones de la presente divulgación tienen preferiblemente menos polivinilpirrolidona que las composiciones del Ejemplo 3 de la patente US-5.798.338. En la invención las composiciones/formulaciones están exentas de polivinilpirrolidona.

De modo individual, o actuando conjuntamente, los medios arriba mencionados han dado como resultado composiciones, en las que el estrógeno es más estable que en composiciones convencionales que comprenden polivinilpirrolidona que se fabrican por compresión directa o por un proceso de granulación en lecho fluido inapropiado. Las composiciones estables así proporcionadas se caracterizan por tener un contenido de dicho estrógeno de al menos 90 % p/p referido al contenido inicial de dicho estrógeno después de almacenamiento durante 3 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa (HR). Preferiblemente, el contenido de dicho estrógeno es al menos 92 % p/p, más preferiblemente al menos 94 % p/p, todavía más preferiblemente al menos 96 % p/p y lo más preferiblemente al menos 98 % p/p referido al contenido inicial de estrógeno después de almacenamiento durante 3 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa (HR).

Análogamente, las composiciones son también estables a temperaturas más altas, por ejemplo, a 60 °C y 75 % de humedad relativa, en las que la estabilidad es tal que el contenido de estrógeno, tal como se determina después de 3 meses de almacenamiento a 60 °C, y 75 % de humedad relativa (HR), es 85 % p/p referido al contenido inicial de dicho estrógeno, preferiblemente al menos 90 % p/p, más preferiblemente al menos 92 % p/p, todavía más preferiblemente al menos 94 % p/p, lo más preferiblemente al menos 96 % p/p referido al contenido inicial de dicho estrógeno.

Es muy importante que las composiciones de acuerdo con la invención sean más estables en las condiciones ambientales en comparación con las composiciones convencionales. Así, las composiciones que se divulgan en la presente memoria tienen una mayor estabilidad después de almacenamiento durante 12 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa (HR), de tal modo que dicho estrógeno está en una cantidad de al menos 95 % p/p referido al contenido inicial de dicho estrógeno. Preferiblemente, el contenido de estrógeno es al menos 96 % p/p, más preferiblemente al menos 97 % p/p, lo más preferiblemente al menos 98 % p/p referido al contenido inicial de estrógeno después de almacenamiento durante 12 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa (HR).

Como apreciarán las personas expertas en la materia, el estrógeno puede seleccionarse del grupo que consiste en etinilestradiol (EE), estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona, estriol, succinato de estriol y estrógenos conjugados, incluyendo estrógenos conjugados de equino tales como sulfato de estrona, sulfato de 17 β -estradiol, sulfato de 17 α -estradiol, sulfato de equilina, sulfato de 17 β -dihidroequilina, sulfato de 17 α -dihidroequilina, sulfato de equilenina, sulfato de 17- β -dihidroequilenina y sulfato de 17 α -dihidroequilenina o mezclas de los mismos. Estrógenos particularmente interesantes se seleccionan del grupo que consiste en etinilestradiol (EE), sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona y sulfato de estrona o mezclas de los mismos, particularmente etinilestradiol (EE), valerato de estradiol, benzoato de estradiol y sulfamatos de estradiol. En la presente invención, el estrógeno es etinilestradiol (EE).

En la presente invención en la que el estrógeno es etinilestradiol (EE), algunos de los productos de degradación son bien conocidos. Así, composiciones inestables, por ej., aquellas que comprenden un complejo sensible entre un etinilestradiol y una ciclodextrina que se fabrican por dichos métodos de granulación convencionales, comprenden productos de degradación de etinilestradiol, en particular después de almacenamiento durante cierto periodo de tiempo. Además, dado que se degrada más etinilestradiol en dichas composiciones convencionales que en las desarrolladas por los autores de la presente invención (véase Ejemplo 2, Tabla 1.3), las composiciones convencionales pueden comprender cantidades mayores de estos productos de degradación.

De acuerdo con ello, la estabilidad de acuerdo con una realización de la presente invención es tal que un producto suma molar de productos de degradación conocidos de etinilestradiol es como máximo 0,8 % referido al contenido inicial de etinilestradiol. Así, en los casos en que el estrógeno es etinilestradiol, el producto suma molar de 6- α -hidroxi-etinilestradiol, 6- β -hidroxi-etinilestradiol, 6-ceto-etinilestradiol, Δ -6,7-etinilestradiol y Δ -9,11-etinilestradiol totaliza como máximo 0,8 % referido al contenido molar inicial de etinilestradiol tal como se determina después de almacenamiento durante 12 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa (HR).

Preferiblemente, el producto suma molar totaliza como máximo 0,7 % y más preferiblemente como máximo 0,6 % en estas condiciones de almacenamiento.

Adicionalmente, la estabilidad es tal que un producto suma molar de 6- α -hidroxi-etinilestradiol, 6- β -hidroxi-etinilestradiol, 6-ceto-etinilestradiol, Δ -6,7-etinilestradiol y Δ -9,11-etinilestradiol, totaliza como máximo 3 % referido al contenido molar inicial de etinilestradiol tal como se determina después del almacenamiento durante 12 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa (HR). Preferiblemente, el producto suma molar totaliza como máximo 2 % y más preferiblemente como máximo 0,6 % en dichas condiciones de almacenamiento.

Tal como se ha indicado, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica/formulación farmacéutica que comprende un complejo entre un estrógeno y ciclodextrina, en la que la

estabilidad de dicho estrógeno está mejorada significativamente con respecto a la de composiciones/formulaciones convencionales. Por lo tanto, para mejorar ulteriormente la estabilidad o asegurar la estabilidad de las realizaciones de acuerdo con la invención, las composiciones/formulaciones comprenden adicionalmente un antioxidante. El antioxidante puede o bien estar incluido en la preparación de granulado o añadirse a la composición como un excipiente adicional.

La ciclodextrina puede seleccionarse de α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina y derivados de las mismas.

La ciclodextrina puede modificarse de tal modo que algunos o la totalidad de los hidroxilos primarios o secundarios del macrociclo, o ambos, pueden estar alquilados o acilados. Métodos para modificar estos alcoholes son bien conocidos por las personas expertas en la materia y muchos de ellos están disponibles comercialmente. Así, algunos o todos los hidroxilos de la ciclodextrina pueden modificarse para dar ciclodextrinas que se han sustituido con un grupo O-R o un grupo O-C(O)-R, en la que R es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alquino C₂₋₆, opcionalmente sustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. Así, R puede ser un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, o hexilo. Por consiguiente, O-C(O)-R puede ser un acetato. Adicionalmente, con el grupo 2-hidroxietilo o 2-hidroxipropilo empleados comúnmente, R puede utilizarse para derivatizar la ciclodextrina. Además, los alcoholes de ciclodextrina pueden estar perbenzilados, perbenzoilados, o benzilados o benzoilados en una sola cara del macrociclo, o únicamente 1, 2, 3, 4, 5, o 6 hidroxilos están benzilados o benzoilados. Naturalmente, los alcoholes de ciclodextrina pueden estar peralquilados o peracilados tal como permetilados o peracetilados, o alquilados o acilados, tal como metilados o acetilados, en una sola cara del macrociclo, o en el que únicamente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 hidroxilos están alquilados o acilados, tal como metilados o acetilados.

El complejo estrógeno-ciclodextrina puede obtenerse por métodos conocidos por las personas expertas en la materia (véase, por ej., la patente US-5.798.338).

El complejo etinilestradiol- β -ciclodextrina puede obtenerse también por co-precipitación como sigue: se disuelve el etinilestradiol en etanol; se disuelve la β -ciclodextrina a 45 °C en agua; se añade la solución de etinilestradiol a la solución de β -ciclodextrina; la suspensión obtenida se agita durante varias horas de 20 a 25 °C y después a 2 °C; el producto de cristalización se aísla y se seca.

Como alternativa, el complejo etinilestradiol- β -ciclodextrina puede obtenerse como sigue: se disuelve etinilestradiol en acetona; se disuelve β -ciclodextrina a 45 °C en agua; se añade a la solución de etinilestradiol a la solución de β -ciclodextrina; la suspensión obtenida se agita durante varias horas a temperaturas inferiores a 25 °C; a continuación, el producto de cristalización se aísla y se seca.

Preferiblemente, el complejo entre una ciclodextrina y un estrógeno puede tener una lipofilicidad (hidrofobicidad) dada. Así, realizaciones adecuadas de acuerdo con la divulgación se refieren a aquéllas en las que el complejo tiene un coeficiente de reparto n-octanol/agua del complejo a pH 7 que va de aproximadamente 2 a 5, preferiblemente de aproximadamente 3 a 4. Realizaciones interesantes adicionales comprenden el complejo en forma cristalina. Así, en un aspecto limitado, la divulgación se refiere a complejos cristalinos entre un estrógeno y una ciclodextrina. El término "cristalino" se refiere a diversas modificaciones de la estructura física de un compuesto, en las que una parte del compuesto puede encontrarse en forma amorfa. Los compuestos cristalinos pueden caracterizarse por estar hidratados y por contener agua de cristalización. Finalmente, los complejos pueden definirse por los ejemplos proporcionados en la presente memoria tales como los complejos hidratados divulgados en el Ejemplo 12. Además, el complejo cristalino puede contener partes de etinilestradiol libre y ciclodextrina libre.

Preferiblemente, el complejo comprende β -ciclodextrina o un derivado de la misma, lo más preferiblemente β -ciclodextrina. Así, en una realización particularmente preferida de la divulgación, que es una combinación de realizaciones preferidas, el estrógeno es etinilestradiol y la ciclodextrina es β -ciclodextrina.

En una realización alternativa de la divulgación, la composición comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticamente activos. Así, en esta realización, la composición comprende adicionalmente un progestágeno. El progestágeno puede seleccionarse del grupo que consiste en drospirenona, levonorgestrel, norgestrel, gestodeno, dienogest, acetato de ciproterona, noretisterona, acetato de noretisterona, desorgestrel y 3-ceto-desorgestrel. En la presente invención, la composición comprende drospirenona.

En la presente invención, en la que la sustancia terapéuticamente activa es drospirenona, dicha drospirenona está micronizada. En la realización preferida de la presente divulgación donde la sustancia terapéuticamente activa es drospirenona, la totalidad o sustancialmente la totalidad de dicha drospirenona puede estar presente como un complejo con ciclodextrina. Como apreciarán las personas expertas en la materia, la disociación del complejo drospirenona-ciclodextrina puede dar como resultado una mezcla de drospirenona formando un complejo con ciclodextrina y drospirenona no formando complejo (libre). Como sucedía en el caso de la drospirenona no formando complejo, la drospirenona formando complejo puede estar también micronizada.

Así, la presente invención se refiere a una composición/formulación en la que el estrógeno es etinilestradiol y el uno o más agentes terapéuticamente activos son drospirenona. En esta composición de la invención, el complejo estrógeno-ciclodextrina y la drospirenona están micronizados.

5 Como se ha expuesto, las composiciones y formulaciones comprenden dosis bajas de agente activo, de tal modo que las realizaciones típicas de acuerdo con la invención comprenden estrógeno en una cantidad correspondiente a una cantidad terapéuticamente equivalente de etinilestradiol de aproximadamente 0,002 % p/p a 2 % p/p.

10 En otras realizaciones típicas adicionales, la composición/formulaciones comprenden el estrógeno, etinilestradiol, en una cantidad de aproximadamente 0,002 % p/p a 2 % p/p. Preferiblemente, la cantidad es de aproximadamente 0,004 % p/p a 0,2 % p/p, más preferible de aproximadamente 0,008 % p/p a 0,1 % p/p, lo más preferiblemente de aproximadamente 0,02 % p/p a 0,05 % p/p.

15 Cuando se tiene en cuenta la cantidad de la ciclodextrina tal como en las realizaciones preferidas en las que el estrógeno es etinilestradiol y la ciclodextrina es β -ciclodextrina, el etinilestradiol está en una cantidad en relación con el complejo etinilestradiol- β -ciclodextrina de aproximadamente 5 % p/p a 20 % p/p, preferiblemente de aproximadamente 8 % p/p a 15 % p/p y lo más preferiblemente de aproximadamente 9 % p/p a 13 % p/p.

20 Adicionalmente, de acuerdo con la divulgación, la relación entre el estrógeno y la ciclodextrina puede ajustarse. Por consiguiente, en realizaciones adecuadas, el estrógeno está en una cantidad de relativa a la ciclodextrina tal que una relación molar entre el estrógeno y la ciclodextrina es aproximadamente 2:1 a 1:10, preferiblemente de aproximadamente 1:1 a 1:5, lo más preferiblemente de aproximadamente 1:1 a 1:3, tal como 1:1 y 1:2.

25 En realizaciones en las que la composición comprende adicionalmente un compuesto terapéuticamente activo y que dicho compuesto es drospirenona, la drospirenona está en una cantidad de aproximadamente 0,4 % a 20 % p/p, preferiblemente de aproximadamente 0,8 % p/p a 10 % p/p, más preferiblemente de aproximadamente 1,5 % p/p a 5 % p/p.

30 Un objeto adicional de la divulgación es proporcionar una composición o una formulación como se describe en la presente memoria, formulada como una forma de dosificación unitaria, preferiblemente tal como un comprimido, una cápsula o sobres.

35 Una realización típica de la divulgación se refiere a una composición o una formulación en la forma de gránulos, pellets o mezclas comprimidas en seco que pueden introducirse en cápsulas de gelatina dura o sobres, o comprimirse en núcleos de comprimido. En tal caso, la composición o formulación comprende (% p/p):

- i) agente activo: complejo entre etinilestradiol y β -ciclodextrinas;
- ii) 0-95 % p/p de agentes de carga tales como lactosa, almidón, celulosa y/u otros;
- iii) 0-15 % p/p de agentes aglomerantes tales como almidón, celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, maltodextrina y/u otros;
- 40 iv) 0-5 % p/p de deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal y/u otros;
- v) 0-15 % p/p de agentes disgregadores tales como almidón, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, carboximetil almidón sódico y/u otros;
- 45 vi) 0-5 % p/p de estabilizadores/antioxidantes tales como acetato de tocoferol, galato de propilo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo y/u otros; y
- vii) 0-5 % p/p de lubricantes tales como estearato de magnesio y/u otros.

50 En la realización en la que la composición/formulación comprende adicionalmente un compuesto terapéuticamente activo, tal como un progestágeno, preferiblemente drospirenona, una formación típica puede comprender adicionalmente 0,1-15 % p/p de drospirenona.

Una realización particularmente interesante se refiere a una forma de dosificación unitaria que comprende:

Drospirenona (micronizada)	3,00 mg
Etinilestradiol como con clatrato con β -ciclodextrina	0,02 mg*
Lactosa	48,18 mg**
Almidón de maíz	28,00 mg
Estearato de magnesio	0,8 mg
Agua	(adyuvante de procesamiento)

* 0,02 es la concentración de etinilestradiol (sin tener en consideración la β -ciclodextrina). La cantidad de etinilestradiol en el clatrato de β -ciclodextrina es de 9,5 a 12,5 %.

** La cantidad de lactosa debe ajustarse a la cantidad de β -ciclodextrina

55 Un aspecto adicional de la divulgación se refiere a un método para mejorar la estabilidad de un estrógeno en una composición farmacéutica que comprende un estrógeno y uno o más excipientes en una preparación de granulado, comprendiendo el método las etapas de:

- i) formar un complejo entre dicho estrógeno y una ciclodextrina; y
- ii) mezclar en condiciones de granulación el dicho complejo con el uno o más excipientes de tal modo que la humedad relativa del granulado final no exceda de 60 %, tal como se determina a una temperatura comprendida entre 20 °C y 40 °C.

5 Como se describe en la presente memoria, este método de estabilización da como resultado composiciones que son más estables que lo descrito para composiciones convencionales. Las características importantes que conducen a la estabilidad mejorada se refieren, al menos en parte, al proceso de granulación y a la elección apropiada de los excipientes. Así, el método de mejora de la estabilidad se refiere al ajuste apropiado de la humedad relativa de la preparación de granulado. Es muy importante que la humedad relativa no exceda el 60 % de humedad relativa, como se determina a una temperatura comprendida entre 20 °C y 40 °C. Preferiblemente, la humedad relativa no excede el 55 %, más preferiblemente no excede el 45 % y lo más preferiblemente no excede el 40 %, como se determina a una temperatura comprendida entre 20 °C y 40 °C.

15 En un aspecto más detallado relacionado con lo anterior, la invención se refiere a un método para mejorar la estabilidad de un estrógeno en una composición farmacéutica que comprende un estrógeno y uno o más excipientes, comprendiendo el método las etapas de:

- i) formar un complejo entre dicho estrógeno y una ciclodextrina; y
- ii) añadir excipientes en una cantidad tal que minimice la cantidad global de excipientes que tienen un potencial oxidante mayor que o similar a la polivinilpirrolidona.

El objetivo es restringir o minimizar la cantidad de excipientes que tienen potenciales oxidantes mayores que o similares a los de la polivinilpirrolidona.

25 Por lo tanto, este método de estabilización se refiere también a limitar el contenido de excipientes con un potencial de oxidación mayor que o similar a la polivinilpirrolidona, incluyendo la limitación del contenido de polivinilpirrolidona en las composiciones/formulaciones. Así, realizaciones interesantes de la invención se refieren a aquellas en las que el uno o más excipientes comprenden polivinilpirrolidona en una cantidad de 2 % p/p como máximo. Preferiblemente, la cantidad es como máximo 1 % p/p, más preferiblemente como máximo 0,5 % p/p, lo más preferiblemente como máximo 0,2 % p/p. En una realización muy preferida, el método de mejorar la estabilidad hace referencia a excluir la polivinilpirrolidona de la composición farmacéutica. Por lo tanto, un método de estabilización de un estrógeno en una composición farmacéutica se refiere a una composición/formulación esencialmente exenta de polivinilpirrolidona. En la presente invención, la composición está exenta de polivinilpirrolidona.

35 Otro objeto adicional de la divulgación es proporcionar un proceso para preparar composiciones y formulaciones que son estables y homogéneas y como se ha descrito más arriba. Condiciones adecuadas del proceso comprenden las etapas de preparar un líquido de granulación, cargar individualmente los agentes activos y el uno o más excipientes en un equipo adecuado para granulación, granular y secar. En una realización preferida del mismo, los gránulos así obtenidos tienen una humedad relativa de como máximo 60 %.

40 Por lo tanto, la divulgación se refiere a un proceso para fabricar una preparación de granulado que comprende un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina, en el que el procesamiento de la preparación de granulado comprende las etapas de:

- i) cargar el complejo y uno o más excipientes en un granulador;
- ii) aplicar un líquido sobre el complejo cargado y el uno o más excipientes en condiciones de granulación a fin de obtener gránulos que tienen una humedad relativa que no excede de 60 %, tal como se determina a una temperatura comprendida entre 20 °C y 40 °C.

50 El proceso ha conducido a nuevas composiciones que comprenden menos estrógeno degradado y menos productos de degradación en comparación con las composiciones fabricadas por procesos convencionales tales como las técnicas de granulación que utilizan polivinilpirrolidona y/o técnicas en las que la humedad relativa no se ajusta adecuadamente.

55 Por lo tanto, en realizaciones preferidas de acuerdo con la divulgación, las condiciones de granulación son aún más restringidas, de tal modo que la humedad relativa de la preparación de granulado no excede el 55 %, preferiblemente no excede el 45 %, lo más preferiblemente no excede el 40 %, tal como se determina a una temperatura comprendida entre 20 °C y 40 °C. Adicionalmente, la cantidad de polivinilpirrolidona está limitada.

60 Como se ha expuesto, la formulación comprende dosis bajas de los agentes activos, en particular del complejo etinilestradiol-ciclodextrina. Por consiguiente, es crítico conseguir formulaciones homogéneas y cumplir los requerimientos de uniformidad de contenido. Por lo tanto, un problema importante a considerar cuando se fabrican composiciones/formulaciones que contienen dosis bajas del principio activo es la homogeneidad de la preparación de granulado. La práctica común se aplica al uso de pre-mezclas del principio activo con un excipiente, por ej., lactosa cuando se fabrican formulaciones de dosis baja. La premezcla se prepara normalmente en un paso de mezclado separado. Sin embargo, los autores de la presente invención han desarrollado un proceso para fabricar formulaciones de dosis baja sin utilizar una etapa de premezcla del agente activo con un excipiente adecuado.

Por lo tanto, una realización interesante de la divulgación se refiere a un método como se ha descrito más arriba en el que el complejo y el uno o más agentes terapéuticamente activos opcionales adicionales se proporcionan como agente(s) individual(es) sin estar premezclados con excipientes. En una realización adicional relacionada con esta invención, se añaden al granulador uno o más agentes terapéuticamente activos, tales como drospirenona.

Tal como se ha expuesto, el proceso de la invención adaptado adecuadamente ha conducido a la fabricación de lotes homogéneos de la preparación de granulado. En el caso en que el proceso conduce posteriormente a formas de dosificación unitarias, tales como un comprimido, se alcanza la uniformidad de contenido. Así, en realizaciones muy adecuadas de la divulgación, los lotes de granulado final y/o formas de dosificación unitaria finales cumplen con la uniformidad de contenido de modo que están comprendidos dentro del intervalo de 85 % a 115 %, preferiblemente dentro del intervalo de 90 % a 110 %, más preferentemente dentro de 95 % y 105 %. La uniformidad de contenido se determina tomando 10 muestras aleatorias de la preparación de granulado o tomando aleatoriamente 10 comprimidos de un lote de comprimidos, determinando el contenido cuantitativo de estrógeno en cada muestra o comprimido, y calculando finalmente el coeficiente de variación basado en las cantidades individuales de estrógeno.

Las dosis bajas a las que se hace referencia en este contexto se refieren a composiciones/formulaciones que comprenden el complejo en una cantidad de aproximadamente 0,005 % p/p a 20 % p/p, preferiblemente desde aproximadamente 0,01 % p/p a 2 % p/p, más preferiblemente desde aproximadamente 0,05 % p/p a 1 % p/p, aún más preferiblemente desde aproximadamente 0,1 % p/p a 0,7 % p/p, lo más preferiblemente desde aproximadamente 0,15 % p/p a 0,5 % p/p.

La granulación puede proporcionarse por cualquier equipo que sea capaz de proporcionar un granulado estable y homogéneo de acuerdo con la divulgación. Es decir, cualquier equipo adecuado para obtener gránulos que tengan una humedad relativa de 60 % como máximo a temperaturas de 20 °C a 40 °C. Sin embargo, en una realización preferida, las condiciones de granulación son proporcionadas mediante la granulación en lecho fluidizado.

Un objeto adicional de la divulgación se refiere al uso de composiciones descritas en la presente memoria y en los ejemplos en la preparación de un medicamento para la anticoncepción femenina, para terapia hormonal sustitutiva o para el tratamiento del acné o el PMDD (trastorno de disfunción premenstrual).

El uso de un compuesto de la presente divulgación para terapia hormonal sustitutiva hace referencia al tratamiento de síntomas menopáusicos, pre-menopáusicos y/o post-menopáusicos en una mujer. El medicamento se formula adecuadamente de acuerdo con el conocimiento general para una persona experta en la técnica farmacéutica típica para administración oral.

En una realización preferida, el medicamento es adecuado para inhibir la ovulación en una mujer. Aparte de su capacidad para inhibir la ovulación, se ha observado que la composición de la divulgación posee propiedades antiandrógenas pronunciadas y puede utilizarse por tanto en la prevención o el tratamiento de trastornos inducidos por andrógenos, en particular el acné. Dicho uso puede ser independiente de o concomitante con el uso como un anticonceptivo divulgado más arriba. Adicionalmente, dado que la drospirenona es un antagonista de la aldosterona, la misma tiene propiedades diuréticas y es adecuada por tanto para contrarrestar las propiedades de retención de agua del etinilestradiol.

Tal como se ha expuesto, el uso de composiciones para la preparación de un medicamento para administración oral, comprende preferiblemente el uso de composiciones que comprenden un complejo entre etinilestradiol y β -ciclodextrina y que comprenden adicionalmente un agente terapéuticamente activo. En la presente invención, el agente es drospirenona. En una combinación de realizaciones preferidas, la dosis de etinilestradiol es de 0,015 mg a 0,04 mg, en particular de aproximadamente 0,015 mg a 0,03 mg y la dosis de drospirenona es de aproximadamente 2,5 mg a 3,5 mg, en particular aproximadamente 3 mg para una unidad de dosificación diaria. Más particularmente, las composiciones de la divulgación comprenden una cantidad de drospirenona correspondiente a una dosis diaria de aproximadamente 3,0 a 3,5 mg y etinilestradiol en una cantidad correspondiente a de aproximadamente 0,015 a 0,03 mg.

El medicamento para su uso en la inhibición de la ovulación puede ser una composición monofásica, es decir, una preparación en la que las cantidades de cualquier agente activo se mantienen constantes durante el periodo completo de al menos 21 días, o las cantidades de uno cualquiera o ambos agentes activos pueden modificarse a lo largo del periodo de al menos 21 días para generar una preparación multifásica, por ej., una preparación de dos o tres fases, sustancialmente como se expone, por ej., en la patente EP 148 724.

En una realización interesante de la presente divulgación relativa al uso de un medicamento para inhibir la ovulación, el medicamento se administra cada día de al menos 21 días consecutivos, comprendiendo una unidad de dosificación diaria una combinación de drospirenona en una cantidad de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg y etinilestradiol en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mg, seguido por administración, cada día de siete o menos días consecutivos, de una unidad de dosificación diaria que no contiene agente activo alguno, o como alternativa, ausencia de administración de unidades de dosificación de cualquier clase durante 7 días o menos.

En una realización adicional adecuada, cada una de las unidades de dosificación diarias que comprenden una combinación de drospirenona y etinilestradiol debe administrarse durante 21, 22, 23 o 24 días consecutivos, y cada una de las unidades de dosificación diarias que no contienen agente activo alguno puede administrarse durante 7, 6, 5 o 4 días consecutivos, según sea apropiado. Adicionalmente, las unidades de dosificación diarias que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol pueden administrarse durante 28 días consecutivos o 30 o 31 días consecutivos. Convenientemente, el uso de dicho medicamento comprende administrar, cada día de al menos 21 días consecutivos, una unidad de dosificación diaria que comprende una combinación de drospirenona en una cantidad de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg y etinilestradiol en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 mg, seguido por administración, cada día de 7 o menos días consecutivos, de una unidad de dosificación diaria que contiene etinilestradiol solo en una cantidad de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,05 mg. En este método alternativo, las unidades de dosificación diarias que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol pueden administrarse convenientemente durante 21, 22, 23 o 24 días consecutivos, y en las que las unidades de dosificación diarias que comprenden etinilestradiol solo pueden administrarse después durante 7, 6, 5 o 4 días consecutivos, según sea apropiado. En una realización adicional del método, las unidades de dosificación diarias que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol se administran durante 2-4, preferiblemente 2 o 3 veces 28 días consecutivos, seguido por administración de las unidades de dosificación diarias que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol durante 21 días consecutivos y administración subsiguiente de las unidades de dosificación diarias que comprenden etinilestradiol solo durante 7 días consecutivos.

La presente invención se define adicionalmente por los ejemplos.

Breve descripción de los ejemplos

El Ejemplo 1 divulga un producto farmacéutico de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención junto con productos farmacéuticos conocidos por las personas expertas en la materia. La Tabla 1.3 ilustra la eficiencia en términos de estabilidad en comparación con formulaciones conocidas después de un periodo fijo de tiempo en condiciones ambientales controladas. Los datos muestran que la compresión directa de la mezcla de polvo da como resultado una estabilidad satisfactoria del etinilestradiol cuando se proporciona en la forma de un complejo con ciclodextrina (Producto D). El Producto E se preparó de modo que estuviera exento de polivinilpirrolidona de acuerdo con la presente invención. Este producto exhibe también una estabilidad satisfactoria del etinilestradiol a pesar de estar fabricado por granulación. Sin embargo, en el caso en que el producto incluya polivinilpirrolidona y se fabrique de acuerdo con el Ejemplo 3 de la patente US-5.798.338 (Comprimido A), el producto es poco estable.

El Ejemplo 2 ilustra la estabilidad de EE en las formulaciones D y E en comparación con otras formulaciones en términos de los productos de descomposición aislados de muestras después de almacenamiento tras un periodo de tiempo fijo en condiciones ambientales controladas.

El Ejemplo 3 divulga los contenidos de una realización de la presente invención, en la que la composición comprende adicionalmente drospirenona.

El Ejemplo 4 describe la morfología o algunas características físicas de una forma farmacéutica típica de una formulación de acuerdo con la presente invención.

El Ejemplo 5 divulga un proceso típico para la preparación de un comprimido.

El Ejemplo 6 describe el método mediante el cual se estudió cierta propiedad física, concretamente la constante de velocidad de la constante de disociación del complejo entre EE y CD. Se determinó que la semivida del complejo 1:1 era 155,8 s y se determinó que la constante de disociación era $4,45 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$.

El Ejemplo 7 describe el método mediante el cual se estudió la constante de estabilidad en equilibrio (constante de formación) del complejo entre EE y CD. Se determinó que la constante de estabilidad del complejo 1:1 era $9,5 \times 10^{-4} \text{ M}^{-1}$. Se determinó que la solubilidad del etinilestradiol en forma de complejo aumentaba en comparación con el esteroide libre.

El Ejemplo 8 describe el método mediante el cual se estudió la constante de estabilidad en equilibrio (constante de formación) del complejo entre EE y CD en medio ácido. Se divulga la constante de estabilidad del complejo 1:1 y 1:2 en medio ácido. Se determinó que la solubilidad del etinilestradiol en forma de complejo aumentaba en comparación con el esteroide libre en medio ácido.

El Ejemplo 9 divulga el método mediante el cual se determinó que la constante de disociación ácida (pK_a) del complejo EE-CD en medio acuoso era aproximadamente 10,51 en comparación con el valor pK_a de aproximadamente 10,25 del esteroide libre.

El Ejemplo 10 describe el método mediante el cual se determinó el coeficiente de reparto n-octanol/agua del complejo EE-CD y su dependencia del pH. Su valor $\log P$ está comprendido entre 3,20 y 3,53.

El Ejemplo 11 expone si el complejo etinilestradiol- β -ciclodextrina puede existir en formas múltiples de estado sólido y proporciona métodos de ensayo, que pueden detectar y distinguir entre tales formas.

El Ejemplo 12 describe preparaciones típicas de un complejo EE-CD.

Ejemplos

Ejemplo 1

Degradación del etinilestradiol en diversas formulaciones

Se han investigado datos comparativos de estabilidad de cinco formulaciones de comprimidos que comprenden etinilestradiol. Las diversas formulaciones difieren unas de otras con respecto al proceso de fabricación, el uso de etinilestradiol en la forma de un complejo de ciclodextrina y el uso de polivinilpirrolidona 25.000 (PVP). El comprimido A se preparó como se divulga en la patente US-5.798.338, Ejemplo 3, por ejemplo por granulación en lecho fluido basada en la premezcla del principio activo con lactosa y ausencia de ajuste de la humedad relativa de los gránulos. Los comprimidos B, C y E se prepararon de acuerdo con el proceso de fabricación divulgado en la presente memoria.

Tabla 1.1

Resumen de los parámetros de los comprimidos recubiertos con película			
Comprimido	Proceso de fabricación	Principio activo	Excipiente
A	Granulación en lecho fluido*	Complejo EE- β -CD	+ PVP
B	Granulación en lecho fluido**	EE	+ PVP
C	Granulación en lecho fluido**	EE	
D	Compresión directa	Complejo EE- β -CD	
E	Granulación en lecho fluido**	Complejo EE- β -CD	

* Granulación en lecho fluido como se divulga en el Ejemplo 3 de la patente US-5.798.338; ** Granulación en lecho fluido como se divulga en el Ejemplo 5 de la presente memoria; PVP = polivinilpirrolidona

Tabla 1.2

Composición de las formulaciones de ensayo					
Composición:	Comprimidos				
	A	B	C	D	E
EE	-	✓	✓	-	-
EE- β -CD	✓	-	-	✓	✓
DRSP	-	✓	✓	✓	✓
lactosa	✓	✓	✓	✓	✓
almidón de maíz	✓	✓	✓	✓	✓
microcelulosa	-	-	-	✓	-
almidón 1500	✓	✓	-	-	-
PVP 25.000	✓	✓	-	-	-
Estearato de Mg	✓	✓	✓	✓	✓

Resultados

El contenido de etinilestradiol se determinó por HPLC inmediatamente después de la fabricación (comienzo) y después del almacenamiento en diversas condiciones durante 3 y 12 meses. El contenido de etinilestradiol se expresa referido al contenido inicial de etinilestradiol que se añadió a cada formulación.

Tabla 1.3

Contenido de etinilestradiol (% recuperado)					
Formulación	Comienzo	3 meses		12 meses	
		40°C, 75 % HR	60°C, 75 % HR	25°C, 60 % HR	40°C, 75 % HR
A	93,1	86,3	77,8	93,8	75,9
B	98,9	94,9	70,7	95,6	85,7
C	100,1	95,8	86,1	100,1	92,1
	99,1	96,2	86,1	99,1	92,1

D	101,5 102,7	98,8 100,7	96,4 98,6	101,4 101,8	99,9 100,0
E	103,2 103,3	101,3 102,0	96,4 96,6	100,5 101,8	98,9 99,3

Ejemplo 2

Formación de productos de la degradación oxidativa del etinilestradiol

5 El contenido de productos de degradación oxidante conocidos de etinilestradiol se determinó por HPLC después de almacenamiento durante 12 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa (HR) durante 12 meses. El contenido molar de cada producto de degradación se expresa referido al contenido molar inicial de etinilestradiol que se añadió a cada formulación. Se investigaron 4 formulaciones, así como el etinilestradiol puro y el complejo etinilestradiol β-ciclodextrina.

Tabla 2.1. Resultados de estabilidad después de 12 meses, 25 °C, 60 % HR

Formación de productos de degradación (% del contenido inicial de EE)					
Formulaciones	6-α-OH-EE	6-β-OH-EE	6-Ceto-EE	Δ9,11-EE	total conocido
EE	0,004	0,005	n.d.	0,38	0,389
EE-β-CD	0,002	0,003	n.d.	0,38	0,385
B	0,04	0,07	0,32	0,74	1,20
C	0,05	0,09	0,11	0,73	1,00
	0,04	0,07	0,08	0,70	0,91
D	0,01	0,02	n.d.	0,49	0,52
	0,01	0,01	n.d.	0,45	0,47
E	0,03	0,01	n.d.	0,46	0,50
	0,02	0,01	n.d.	0,40	0,43

n.d. = no detectable; 6-α-OH-EE = 6-α-hidroxi-etinilestradiol; 6-β-OH-EE = 6-β-hidroxi-etinilestradiol; 6-ceto-EE = 6-ceto-etinilestradiol; Δ9,11-EE = Δ9,11-etinilestradiol

Tabla 2.2. Resultados de estabilidad después de 12 meses, 40 °C, 75 % HR

Formación de productos de degradación (% del contenido inicial de EE)					
Formulaciones	6-α-OH-EE	6-β-OH-EE	6-Ceto-EE	Δ9,11-EE	total conocido
EE	0,004	0,005	n.d.	0,38	0,389
EE-β-CD	0,002	0,003	n.d.	0,38	0,385
B	0,16	0,25	1,92	3,14	5,47
C	0,33	0,61	1,03	1,86	3,83
	0,28	0,54	0,87	1,59	3,28
D	0,03	0,09	0,10	0,79	1,01
	0,03	0,10	0,09	0,79	0,98
E	0,08	0,19	0,30	0,93	1,50
	0,08	0,19	0,41	0,89	1,58

n.d. = no detectable; 6-α-OH-EE = 6-α-hidroxi-etinilestradiol; 6-β-OH-EE = 6-β-hidroxi-etinilestradiol; 6-ceto-EE = 6-ceto-etinilestradiol; Δ9,11-EE = Δ9,11-etinilestradiol

Ejemplo 3

20 Se describen composiciones típicas constituidas por un núcleo de comprimido. El núcleo de comprimido puede estar opcionalmente recubierto con película o recubierto con azúcar utilizando los componentes descritos. Los componentes específicos son componentes adecuados típicos de acuerdo con la invención, pero no se limitan a los mismos.

Tabla 3

Componente	Componentes específicos	Cantidad % p/p
<i>Núcleo del comprimido:</i>		
Principio activo I	Estrógenos en la forma de un complejo con una ciclodextrina	
Principio activo II	Un progestágeno	
Carga	Lactosa, almidón, celulosa	0-95 %
Aglutinante	Almidón, celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, maltodextrina	0-15 %
Deslizante	Dióxido de silicio coloidal	0-5 %

ES 2 639 537 T3

Componente	Componentes específicos	Cantidad % p/p
<i>Núcleo del comprimido:</i>		
Disgregante	Almidón, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón sódico	0-15 %
Estabilizador/Antioxidante	Acetato de tocoferol, galato de propilo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo	0-5 %
Lubricante	Estearato de magnesio	0-5 %
<i>Recubrimiento de película:</i>		
Agente aglutinante de la película	Hidroxipropilmetilcelulosa, derivados de poli(ácido acrílico), Eudragit	20-100 %
Plastificante	Polietilenglicol	0-20 %
Carga	Talco, dióxido de titanio, carbonato de calcio	0-20 %
Pigmento	Dióxido de titanio, carbonato de calcio	0-20 %
Colorante	Pigmentos de óxido férrico	0-10 %
<i>Recubrimiento de azúcar:</i>		
Agente de recubrimiento	Sacarosa	30-90 %
Plastificante	Povidona 700000, polietilenglicol 6000	0-10 %
Carga/agente de recubrimiento:	Talco, dióxido de titanio, carbonato de calcio	10-50 %
Humidificante	Glicerol	0-5 %
Pigmento	Dióxido de titanio, carbonato de calcio	0-10 %
Colorante	Pigmentos de óxido férrico	0-10 %
Agente abrillantador	Cera	0-0,5 %

Ejemplo 4

Composiciones preferidas

5 Una composición preferida está constituida por los componentes enumerados a continuación. El tamaño de la carga es 200.000-550.000 comprimidos (sitio de desarrollo) y 2,5 millones de comprimidos hasta 5 millones de comprimidos (sitio de producción), respectivamente. Se utiliza agua como adyuvante de procesamiento para la fabricación de la masa de comprimidos (granulación en lecho fluido) y el recubrimiento de película.

Componente	Un comprimido (mg)	Desarrollo (kg)	Producción (kg)
Drospirenona, micro 15	3,0	1,650	7,500
Complejo etinilestradiol- β -ciclodextrina, micro	0,020 *	0,011 *	0,050 *
Lactosa monohidratada	48,18	26,499	120,450
Almidón de maíz	28,0	15,400	70,000
Estearato de magnesio	0,8 **	0,440 **	2,000 **
Peso de la masa de comprimidos	80,0 mg	44,000 kg	200,000 kg
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,5168	0,83424	3,792
Talco	0,3036	0,16698	0,759
Dióxido de titanio	1,1748	0,64614	2,937
Pigmento de óxido férrico, rojo	0,0048	0,00264	0,012
Peso del recubrimiento de película	3,0 mg	1,650 kg	7,500 kg
Peso total	83,0 mg	45,650 kg	207,500 kg

*: las cantidades dadas expresan la cantidad de etinilestradiol.

Ejemplo 5

Proceso de fabricación

15 El proceso de fabricación comprende las etapas siguientes:

- Preparar el líquido de granulación: Suspender almidón de maíz en agua purificada y añadir esta suspensión a agua purificada agitando.

- Preparar los gránulos: Introducir lactosa, drospirenona micro 15, complejo etinilestradiol- β -ciclodextrina micro y almidón de maíz (porción) en el granulador de lecho fluido. Activar un lecho fluido continuo y aplicar líquido de granulación. Secar. Comprobar la humedad relativa de la masa de granulado. Secar la masa de granulado en caso necesario hasta que se alcanza el intervalo deseado de humedad relativa (30 %-45 %)
- Preparar la masa de los comprimidos: Introducir almidón de maíz (porción) y estearato de magnesio en el granulador de comprimidos. Mezclar.
- Comprimir la masa de los comprimidos: Realizar la operación en una máquina rotativa de producción de comprimidos para obtener comprimidos
- Preparar la suspensión de recubrimiento de película: Suspender talco, pigmento rojo de óxido de hierro y dióxido de titanio en agua purificada y homogeneizar la suspensión. Disolver hidroxipropilmetilcelulosa en agua purificada agitando. Combinar y homogeneizar la mezcla y comprobar el rendimiento.
- Recubrimiento de película: Introducir los núcleos de comprimidos en un aplicador de recubrimiento adecuado y calentarlos. Pulverizar la cantidad apropiada de suspensión de recubrimiento de película continuamente sobre los núcleos giratorios mientras se seca con aire caliente. Abrillantar y comprobar uniformidad de peso, tiempo de desintegración y rendimiento.

Ejemplo 6

Disociación del complejo EE- β -CD

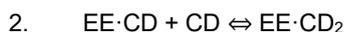
5 Se ha determinado la constante de velocidad de la constante de disociación del complejo EE- β -CD en solución acuosa.

Método de ensayo

10 Cuando se disuelve en agua, el complejo etinilestradiol- β -ciclodextrina se disocia en sus componentes, etinilestradiol (EE) y el ligando β -ciclodextrina (CD), siguiendo la ley de los equilibrios de acción de masas.



$$K_{11} = \frac{C_{EECD}}{C_{EE} \cdot C_{CD}}$$



$$K_{12} = \frac{C_{EECD_2}}{C_{EECD} \cdot C_{CD}}$$

15 En este estudio, se determinó la tasa de disociación del complejo 1:1 utilizando un método de relajamiento de flujo detenido con detección conductométrica. Se aplicó un método indirecto basado en una reacción de competición utilizando dodecilsulfato de sodio (SDS) que forma también un complejo. Se disocia SDS en forma de sal en solución acuosa y contribuye suficientemente a la conductividad. Cuando el anión SD^- se une a la β -ciclodextrina, el complejo formado será menos móvil que el ion SD^- en agua y la conductividad eléctrica de la solución disminuirá. La diferencia en la conductividad del anión SD^- libre y el anión en forma de complejo se utilizó para detectar la cinética de liberación de etinilestradiol desde el complejo clatrato con un aparato cinético de flujo detenido con detector de la conductividad.

Resumen de los resultados

25 Se determinó que la constante de la tasa de disociación del complejo etinilestradiol- β -ciclodextrina 1:1 era: $K_d = 4.45 \cdot 10^{-3} S^{-1}$
 En condiciones de primer orden, se calculó que la semivida de disociación del complejo etinilestradiol- β -ciclodextrina 1:1 era: $t_{1/2} = 155,8$ s (2,6 min).

30

Ejemplo 7

Constante de estabilidad del complejo EE-β-CD en solución acuosa

5 Se determinó la constante de estabilidad de equilibrio (constante de formación) del complejo EE-β-CD en solución acuosa.

Antecedentes

10 El principio activo complejo etinilestradiol-β-ciclodextrina es un complejo clatrato que contiene una molécula de etinilestradiol y dos moléculas de β-ciclodextrina.

La formación del clatrato etinilestradiol-β-ciclodextrina en solución acuosa a partir de sus componentes etinilestradiol (S) y el ligando β-ciclodextrina (L) se define por las ecuaciones siguientes de acuerdo con la Ley de acción de masas:

15



La constante de estabilidad de equilibrio (constantes de formación) K_{11} se determinó con una técnica de solubilidad de fases. Para K_{12} se obtuvo solo una estimación aproximada.

20 *Resumen de los resultados*

Se obtuvieron los datos siguientes con la técnica del diagrama de solubilidad de fases (PSD) en soluciones acuosas a 20 °C.

Constante de estabilidad del complejo 1:1:	$K_{11} = 9,5 \cdot 10^4 M^{-1}$
Solubilidad de etinilestradiol:	$S_{EE} = 2,17 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l (} 6,43 \cdot 10^{-3} \text{ g/l)}$
Solubilidad del complejo 1:1:	$S_{11} = 1,92 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l (} 2,75 \text{ g/l)}$
Solubilidad del complejo 1:2:	$S_{12} = 1,44 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l (} 3,7 \text{ g/l)}$

25

Ejemplo 8

Constante de estabilidad del complejo EE-β-CD en HCl 0,1 M

30 La constante de estabilidad de equilibrio (constante de formación) del complejo EE-β-CD en HCl 0,1M se determinó como se describe en el Ejemplo 7.

Resumen de los resultados

35 Se obtuvieron los datos siguientes con la técnica del diagrama de solubilidad de fases (PSD) en HCl 0,1 M a 20 °C.

Constante de estabilidad del complejo 1:1:	$K_{11} = 1,56 \cdot 10^4 M^{-1}$
Constante de estabilidad global del complejo 1:2 (= $K_{11} \cdot K_{12}$):	$K^*_{12} = \text{aprox.}, 1,6 \cdot 10^4 M^{-1}$
Solubilidad de etinilestradiol:	$SEE = 1,68 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l (} 0,05 \text{ g/l)}$
Solubilidad del complejo 1:1:	$S_{11} = 2 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l (} 2,9 \text{ g/l)}$
Solubilidad del complejo 1:2:	$S_{12} = 5 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l (} 1,3 \text{ g/l)}$

Ejemplo 9

40 *Constante de disociación del complejo EE-β-CD en solución acuosa*

Se determinó la constante de disociación acida del complejo EE-β-CD en medios acuosos.

Antecedentes

45

El principio activo complejo etinilestradiol-β-ciclodextrina es un complejo clatrato que contiene una molécula de etinilestradiol y dos moléculas de β-ciclodextrina.

50 En solución acuosa, el complejo etinilestradiol-β-ciclodextrina se disocia en sus componentes de acuerdo con la ley de acción de masas. Para restringir la disociación del complejo etinilestradiol-β-ciclodextrina se utilizó en las medidas una solución acuosa que contenía un exceso de aproximadamente 300 veces (0,0114 molar) de β-

ciclodextrina respecto al etinilestradiol. El valor pKa se midió por un método de titulación fotométrica siguiendo las instrucciones dadas en el Environmental Assessment Technical Handbook.

Resumen de los resultados

- 5 Se determinó que la constante de disociación acida del complejo etinilestradiol-β-ciclodextrina a 20 °C era: $pK_a = 10,51 \pm 0,03$
Como comparación, el valor pKa del etinilestradiol en ausencia de β-ciclodextrina es: $pK_a = 10,25 \pm 0,04$

10 Ejemplo 10

Valor log P del complejo *EE-β-CD*
Antecedentes

- 15 El principio activo complejo etinilestradiol-β-ciclodextrina, es un complejo que contiene una molécula de etinilestradiol y dos moléculas de β-ciclodextrina.

20 El reparto del complejo etinilestradiol-β-ciclodextrina se determina una vez alcanzado el equilibrio en un sistema de dos fases, n-octanol/agua. Únicamente puede determinarse la cantidad total de etinilestradiol en la fase acuosa y la fase octanólica. El resultado es el coeficiente de reparto aparente n-octanol/agua del etinilestradiol. Para la determinación de la dependencia del pH del coeficiente de reparto aparente n-octanol/agua de etinilestradiol se realizaron las medidas a pH 5, 7 y 9 con el método del matraz en agitación de acuerdo con la directriz 107¹ de la OECD. Las medidas se realizaron con soluciones acuosas tamponadas a pH 5, 7 y 9. La concentración de etinilestradiol en cada fase después de alcanzado el equilibrio a 25 °C se determinó por HPLC.

25

Resumen de los resultados

La dependencia del pH del coeficiente de reparto aparente de etinilestradiol			
pH	P _{OW} medio ap. con desviaciones estándar	log P _{OW} ap.	intervalos de confianza de 95 % para log P _{OW} ap.
5	2395 ± 623	3,38	3,28 - 3,46
7	3424 ± 1298	3,53	3,35 - 3,67
9	1579 ± 505	3,20	3,08 - 3,29

Ejemplo 11

30

Formas de estado sólido del complejo etinilestradiol-β-ciclodextrina

Se determinaron formas múltiples de estado sólido del etinilestradiol-β-ciclodextrina y se proporcionaron métodos de ensayo que pueden detectar y distinguir entre tales formas.

35

Antecedentes

40 Se investiga una diversidad de productos de cristalización obtenidos en condiciones diferentes de cristalización, secado y almacenamiento, con respecto a su forma en el estado sólido. Se aplica una selección de los métodos analíticos siguientes a fin de identificar y caracterizar las formas en el estado sólido que se consideran apropiadas y posibles:

- difracción en polvo de rayos X (XRPD)
- análisis térmico diferencial (DTA) en combinación con termogravimetría (TG)
- 45 calorimetría de barrido diferencial (DSC) en combinación con termogravimetría (TG)

Resumen de los resultados

50 Se obtienen pruebas de la formación de complejos analizando etinilestradiol puro y beta-ciclodextrina, mezclas mecánicas de ambas sustancias, así como muestras del complejo etinilestradiol-beta-ciclodextrina con difracción en polvo de rayos X y análisis térmico. De acuerdo con estos análisis, al menos aproximadamente 90 % del etinilestradiol debería estar combinado en el complejo.

55 La forma más común del complejo etinilestradiol-beta-ciclodextrina es la de un hidrato que contiene cantidades variables de agua. La variabilidad del contenido de agua es una consecuencia de una propiedad inherente de la ciclodextrina libre, así como de sus compuestos de inclusión (complejos o clatratos), el equilibrio de al menos parte del agua de hidratación con la atmósfera ambiente. Durante el almacenamiento, se establece un contenido de agua en equilibrio que depende de la temperatura, presión y humedad relativa. El agua de hidratación puede perderse fácilmente de la red cristalina. En condiciones de secado más severas, toda el agua de cristalización puede

eliminarse, pero el material resultante es extremadamente higroscópico y por consiguiente no es de relevancia para el principio activo. Lo mismo es aplicable a los hidratos totalmente saturados de agua, que son estables únicamente en presencia de aguas madre o con una humedad relativa mayor que 97 %. Por consiguiente, cualquier discusión sobre las formas en el estado sólido del complejo etinilestradiol-β-ciclodextrina tiene que concentrarse en la caracterización de una gama de hidratos que tienen contenidos intermedios de agua con un límite superior que corresponde a la saturación de agua.

El agua de hidratación forma parte de la red cristalina y por consiguiente las alteraciones del contenido de agua están relacionadas con cambios en la red cristalina. Esto se manifiesta por diferencias en el patrón en polvo de rayos X de los lotes de clatrato con contenido de agua variable. De acuerdo con estos patrones se pueden distinguir cuatro tipos diferentes. Los lotes de tipo I contienen menos de 1 % de agua. En los lotes de los tipos II y III existe entre 4 % y 10 % de agua, y entre 8 % y 15 % de agua, respectivamente. El tipo IV se caracteriza por un contenido de agua mayor que 15 %. Sin embargo, no existe una línea divisoria clara entre dos tipos próximos. La posición de los picos de difracción se cambia gradualmente debido a hinchamiento y contracción de la red cristalina durante la sorción o desorción de agua. Los análisis de los cuatro tipos por análisis térmico diferencial en combinación con termogravimetría han demostrado que la deshidratación tiene lugar entre 25 °C y 170 °C.

Las diferentes formas se intercambian fácil y reversiblemente por ajuste de las condiciones de humedad del ambiente. Este comportamiento indica una rigidez considerable del entramado estructural que no permite una alteración profunda de la configuración básica de los bloques estructurales de beta-ciclodextrina/etinilestradiol del sólido durante la hidratación y la deshidratación.

Ejemplo 12

Preparación del complejo etinilestradiol-beta-ciclodextrina

El complejo etinilestradiol-beta-ciclodextrina se obtiene por coprecipitación como sigue:

Proceso 1 (P1): Se disuelve el etinilestradiol en etanol. Se disuelve β-ciclodextrina a 45 °C en agua. La solución de etinilestradiol se añade a la solución de β-ciclodextrina. La suspensión obtenida se agita durante varias horas a 20 hasta 25 °C y después a 2 °C. El producto de cristalización se aísla y se seca por los métodos descritos más adelante.

Proceso 2 (P2): Se disuelve etinilestradiol en acetona. Se disuelve β-ciclodextrina a 45 °C en agua. Se añade la solución de etinilestradiol a la solución de β-ciclodextrina. La suspensión obtenida se agita durante varias horas a temperaturas inferiores a 25 °C. Después se aísla el producto de cristalización y se seca por los métodos descritos más adelante.

Las mezclas mecánicas de β-ciclodextrina y etinilestradiol se preparan por pesada y después de ello homogeneización por molienda en un mortero de ágata.

Tabla 12.1a: Productos de cristalización del complejo

Lote	Disolvente/condiciones de tratamiento	Contenido de EE [%]	Contenido de agua [%]
Im2180	P 1, secado en un armario secador a vacío	10,9	5,57
Im2181	P 1, secado en un armario secador a vacío	11,2	5,26
Im2182/1	P 1, secado 1 h a t.a. sobre P ₂ O ₅ en un desecador de vacío	n.d.	6,5
Im2182/2	P 1, secado 2 h a t.a. sobre P ₂ O ₅ en un desecador de vacío	n.d.	6,5
Im2182/3	P 1, secado 4 h a t.a. sobre P ₂ O ₅ en un desecador de vacío	n.d.	6,4
Im2182/4	P 1, secado 4 h a t.a. sobre P ₂ O ₅ en un desecador de vacío	n.d.	7,7
Im2182/5	P 1, secado 43,5 h a t.a. sobre P ₂ O ₅ en un desecador de vacío	10,8	4,47
Im2182/6 Act.	P 1, lavado con acetona, secado 3 h a 2 °C sobre P ₂ O ₅ en un desecador de vacío	10,9	4,65
Im2182/7	P 1, lavado con acetona y con agua, secado 3 h a 2 °C sobre P ₂ O ₅ en un desecador de vacío	10,6	4,47
Im2183/V	P 1, secado varias horas a t.a. sobre P ₂ O ₅ en un desecador de vacío	11,4	4,21
Im2183/VT	P 1, secado en un armario secador a vacío	10,7	5,59
Im2183/L	P 1, almacenado al aire	11,4	10,2
Im2183/VT+L	P 1, secado en un armario secador a vacío seguido por almacenamiento al aire	10,6	8,75

ES 2 639 537 T3

Lote	Disolvente/condiciones de tratamiento	Contenido de EE [%]	Contenido de agua [%]
Im2184	P 1, secado en un armario secador a vacío	10,9	5,60
Im2188	P 1,20 ha t.a.	10,8	11,85
Im2190f.	P 1, secado en un armario secador a vacío - 1d	n.d.	-
Im2191f.	p 1, secado en un armario secador a vacío - 1d	n.d.	-
Im2190	P 1, secado en un armario secador a vacío - 5 d	10,6	7,5
Im2191	P 1, secada en un armario secador a vacío - 5 d	10,6	7,7
28052591	lote Im 2190 micronizado	10,7	8,23
Im2220	P 2, secado en un armario secador a vacío	10,7	5,61
Im2221	P 1, secado en un armario secador a vacío	10,2	5,78
Im2222	P 1, secado en un armario secador a vacío	10,4	5,57
Im2223	P 1, secado en un armario secador a vacío	10,1	5,64
Im2224	P 2, secado en un armario secador a vacío	10,4	5,75

Tabla 12.1b: Productos de cristalización del complejo

Lote	Disolvente/condiciones de tratamiento	Contenido de EE [%]	Contenido de agua [%]
Im2225/1	P 1; lavado 2 x agua; secado en un armario secador a vacío	11,2	3,34
Im2225/2	P 1; lavado 2 x agua; 1 x acetona; secado en un armario secador a vacío	10,5	3,31
Im2225/3	P 1; lavado 2 x agua; 1 x acetona; 1 x agua; secado en un armario secador a vacío	10,9	3,8
Im2230	P 1; lavado 1 x agua; 1 x acetona; 1 x agua; secado en un armario secador a vacío	10,8	4,35
Im2231	P 1; lavado 1 x agua; 1 x acetona; 1 x agua; secado en un armario secador a vacío	11	2,63
Im2240	P 1; lavado 1 x agua; 1 x acetona; 1 x agua; secado en un armario secador a vacío	10,5	6,71
28052591,DVS1 0 % HR	lote Im2180 después de un ciclo de sorción/desorción, guardado a 0 % HR	n.d.	< 1 % ⁵
Im2180,DVS1 45 % HR	lote Im2180 guardado a 45 % HR	n.d.	6,5 ⁵
Im2180,DVS1 70 % HR	lote Im2180 guardado a 70 % HR	n.d.	9,5 ⁵
Im2180,DVS1 75 % HR	lote Im2180 guardado a 75 % HR	n.d.	9,5 ⁵
Im2180,DVS1 93 % HR	lote Im2180 guardado a 93 % HR	n.d.	~ 15 ⁵
Im2180,3d Mg(ClO ₄) ₂	lote Im2180 guardado 3 d sobre Mg(ClO ₄) ₂	n.d.	n.d.
Im2190,5d 97 % HR	lote Im2190 guardado 5 d a 97 % HR	n.d.	~ 16,7 ⁵
Im2190,7d 97 % HR	lote Im2190 guardado 7 d a 97 % HR	n.d.	~ 16,5 ⁵
28052591,7d Mg(ClO ₄) ₂	lote 28052591 guardado 7 d sobre Mg(ClO ₄) ₂	n.d.	<0,1 ⁵
28052591,7d 97 % HR	lote 28052591 guardado 7 d a 97 % HR	n.d.	16,9 ⁵
28052591, húmedo	lote 28052591 suspendido en agua, sin secado	-	-
28052591,7d 75 % HR	lote 28052591 guardado 7 d a 75 % HR	n.d.	10,5 ⁵

⁵ Calculado a partir del contenido de agua del material de partida y el cambio de masa observado

REIVINDICACIONES

1. Una unidad de dosificación diaria para inhibir la ovulación que comprende:
 - 5 i) drospirenona micronizada y un complejo micronizado entre etinilestradiol y una ciclodextrina, en la que la drospirenona está presente en una cantidad de 2 mg a 4 mg, y en la que el etinilestradiol está presente en una cantidad de 0,01 mg a 0,05 mg; y
 - ii) uno o más excipientes; en la que la unidad de dosificación diaria está exenta de polivinilpirrolidona.
- 10 2. La unidad de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el etinilestradiol está presente en una cantidad de 0,015 mg a 0,04 mg.
3. La unidad de dosificación de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el etinilestradiol está presente en una cantidad de 0,015 mg a 0,03 mg.
- 15 4. La unidad de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la drospirenona está presente en una cantidad de 2,5 mg a 3,5 mg.
- 20 5. La unidad de dosificación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la drospirenona está presente en una cantidad de aproximadamente 3 mg.
6. La unidad de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la ciclodextrina se selecciona del grupo que consiste en α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina y derivados de las mismas.
- 25 7. La unidad de dosificación de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la ciclodextrina es β -ciclodextrina o derivados de la misma.
- 30 8. La unidad de dosificación de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la ciclodextrina es β -ciclodextrina.
9. La unidad de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha composición está en forma de una preparación de granulado y en la que dicha preparación de granulación tiene una humedad relativa de como máximo 60 %, determinada a una temperatura entre 20 °C y 40 °C .
- 35 10. La unidad de dosificación de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la preparación de granulado tiene una humedad relativa de como máximo 55 % determinada a una temperatura entre 20 °C y 40 °C.
- 40 11. La unidad de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un antioxidante.
12. La unidad de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha unidad de dosificación está en forma de un comprimido, una cápsula o sobres.
- 45 13. La unidad de dosificación de acuerdo con la reivindicación 12, en la que dicha unidad de dosificación está en forma de un comprimido.