

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 076**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/56** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2014 PCT/EP2014/077127**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15086643**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2014 E 14814804 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 3079671**

54 Título: **Unidad de dosificación sólida de desintegración oral con un componente de estretol**

30 Prioridad:

**12.12.2013 EP 13196904**

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

**16.02.2018**

73 Titular/es:

**DONESTA BIOSCIENCE B.V. (100.0%)**

**Boslaan 11  
3701 CH Zeist, NL**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

**ES 2 655 076 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

Unidad de dosificación sólida de desintegración oral con un componente de estetrol

## 5 Campo técnico de la invención

[0001] La presente invención proporciona una unidad de dosificación farmacéutica sólida de desintegración oral con un peso de 50-1.000 mg y que contiene al menos 0,1 mg de un componente de estetrol seleccionado de estetrol, ésteres de estetrol y combinaciones de los mismos. Esta unidad de dosificación sólida consiste en:

10

- 4-95 % en peso de gránulos consistentes en:

- 3-80 % en peso de un componente de estetrol seleccionado de estetrol, ésteres de estetrol y combinaciones de los mismos;
- 20-97 % en peso de alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>;
- 0-45 % en peso de uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables diferentes; y

15

- 5-96 % en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0002] Las unidades de dosificación sólida de la presente invención son particularmente adecuadas para la administración sublingual, bucal o sublabial del componente de estetrol.

20

[0003] La invención también proporciona un método de preparación de la unidad de dosificación sólida anteriormente mencionada.

25

Antecedentes de la invención

[0004] El estetrol es un esteroide humano, producido por el hígado fetal solo durante el embarazo. Esta hormona natural fue descubierta en la orina de mujeres embarazadas por Diczfalusy y sus cotrabajadores en 1965. El estetrol tiene la estructura de un esteroide estrogénico con cuatro grupos hidroxilo. El estetrol se sintetiza en el hígado fetal a partir de estradiol y estriol por las dos enzimas 15 $\alpha$ - y 16 $\alpha$ -hidroxilasa. Después del nacimiento, el hígado neonatal pierde rápidamente su capacidad para sintetizar estetrol porque estas dos enzimas ya no se expresan.

30

[0005] El estetrol alcanza la circulación materna a través de la placenta y fue ya detectado con nueve semanas de embarazo en la orina materna. Durante el segundo trimestre del embarazo, altos niveles fueron encontrados en plasma materno, con concentraciones firmemente en aumento de estetrol no conjugado para aproximadamente 1 ng/mL (> 3 nmol/L) a finales del embarazo. Hasta el momento, la función fisiológica del estetrol es desconocida. El uso posible de estetrol como un marcador para bienestar fetal ha sido estudiado bastante extensivamente. Sin embargo, debido a la gran variación intraindividual e interindividual de niveles de plasma de estetrol materno durante el embarazo, parecía no ser factible.

35

40

[0006] Desde 2001, el estetrol ha sido estudiado extensivamente. En humanos, el estetrol mostró tener una biodisponibilidad oral alta y proporcional a la dosis y una larga vida media de eliminación terminal de aproximadamente 28 horas. Los resultados de estudios *in vitro* mostraron que el estetrol se enlaza altamente selectivo a los receptores de estrógeno con preferencia para la forma ER $\alpha$  del receptor, a diferencia del etinilestradiol de estrógenos y 17 $\beta$ -estradiol. También en contraste con el etinilestradiol y especialmente con 17 $\beta$ -estradiol, el estetrol no enlaza con globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y no estimula la producción de SHBG *in vitro*.

45

50

[0007] Las propiedades del estetrol también han sido investigadas en una serie de modelos de ratas *in vivo* farmacológicos predictivos y bien validados. En estos modelos, el estetrol mostró efectos estrogénicos en la vagina, el útero (tanto miometrio como endometrio), peso corporal, masa ósea, fortaleza ósea, sofocos y en la ovulación (inhibición). Todos estos efectos del estetrol fueron dependientes de la dosis con efectos máximos en niveles de dosis comparables. Sorprendentemente, el estetrol evitó el desarrollo de tumor en un modelo de tumor mamario DMBA hasta un punto y a un nivel de dosis similar al antiestrógeno tamoxifeno y la ovariectomía. Este efecto antiestrogénico del estetrol en presencia de 17 $\beta$ -estradiol también ha sido observado en estudios *in vitro* con células de cáncer de mama humano.

55

[0008] La administración bucal, sublingual o sublabial del estetrol se menciona en una serie de solicitudes de patente, incluidas WO 2002/0894275, WO 2002/094276, WO 2002/094278 y WO 2003/018026. El estetrol con unidades de dosificación para administración bucal, sublingual o sublabial no se describe en esas publicaciones.

60

[0009] WO 2010/033832 describe una forma de dosificación oral que incluye un compuesto de estriol y un material matricial farmacéuticamente aceptable, donde la forma de dosificación oral libera al menos

65

aproximadamente el 90 % del compuesto de estriol en un tiempo inferior a aproximadamente 300 segundos cuando contacta con la saliva de la cavidad bucal y/o sublingual.

5 [0010] US 6,117,446 describe una unidad de dosificación bucal para administrar una combinación de agentes activos esteroidales, que comprende una pastilla comprimida de un portador polimérico biodegradable y cantidades terapéuticamente eficaces de un agente androgénico seleccionado de testosterona y ésteres aceptables farmacológicamente de la misma, una progestina y un estrógeno. Los ejemplos describen unidades de dosificación bucal que fueron preparadas mezclando íntegramente los componentes siguientes: estrógeno, 10 progestágeno, andrógeno, óxido de polietileno, carbómero y estearato de magnesio. A continuación, la mezcla fue granulada mediante granulación en lecho fluido y el granulado así obtenido fue prensado en pastillas.

[0011] Unidades de dosificación oral con estetrol se han descrito en diferentes publicaciones de patente.

15 [0012] WO 2002/094276 describe una composición farmacéutica para usar en un método de terapia de sustitución hormonal, método que comprende la administración a una persona que necesita tal terapia de una cantidad eficaz de estetrol, donde dicha composición contiene prácticamente ningún progestágeno o antiprogestina. WO 2002/094276 describe la preparación de pastillas de estetrol con un peso de 185 mg, que contienen 1,5 mg de estetrol, basándose en la formulación siguiente:

	mg <sup>20</sup>
Estetrol	1,5
Polivinilpirrolidona (Kollidon 25® ex BASF)	12,5
Lactosa	135,795
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101 ®)	26,25
Palmitoestearato de glicerol (Precirol ®)	2,775
Sílice coloidal anhidra (Aerosil 200 ®)	1,0
Crospovidona (Poliplasdon XL ®)	4,0
Agente de coloración	0,18

25 [0013] WO 2002/094275 describe el uso de un estetrol en un método para aumentar la libido en una mujer, donde dicho método comprende la administración a dicha mujer de una cantidad eficaz de estetrol. La administración oral se menciona como un modo adecuado de administración. Esta solicitud de patente describe la misma pastilla de estetrol que WO 2002/094276.

30 [0014] WO 2002/094279 describe el uso de estetrol en un método de anticoncepción en mamíferos hembra, método que comprende la administración oral de dicho componente estrogénico y un componente progestagénico a una hembra con capacidad reproductiva en una cantidad eficaz para inhibir la ovulación. La formulación siguiente para una pastilla de 185 mg de estetrol se describe en esta solicitud de patente internacional.

	Mg
Estetrol	1,5
Levonorgestrel	0,15
Polivinilpirrolidona (Kollidon 25® ex BASF)	13,5
Lactosa	135,645
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101 ®)	26,25
Palmitoestearato de glicerol (Precirol ®)	2,775
Sílice coloidal anhidra (Aerosil 200 ®)	1,0
Crospovidona (Poliplasdon XL ®)	4,0
Agente de coloración	0,18

35 [0015] WO 2003/041718 describe el uso de estetrol en un método de sustitución hormonal en mamíferos, método que comprende la administración oral de estetrol y un componente progestagénico a un mamífero en una cantidad eficaz para prevenir o tratar síntomas de hipoestrogenismo. Esta solicitud de patente describe la misma pastilla de estetrol que WO 2002/094279.

40 [0016] WO 2007/081206 describe el uso de estetrol en un método de tratamiento de un trastorno vascular agudo en un mamífero, donde dicho método comprende la administración por vía oral a dicho mamífero, tras demanda, de una cantidad eficaz de estetrol al mamífero. Esta solicitud de patente describe la preparación de cápsulas de gelatina dura, que contienen 100 mg de estetrol y 25 mg de citrato de sildenafil por cápsula.

[0017] WO 2008/156365 describe el uso de estetrol en el tratamiento del Síndrome de aspiración de meconio (SAM) en un recién nacido, donde dicho tratamiento comprende administrar una cantidad eficaz de estrógeno a dicho recién nacido dentro de los 7 días después del nacimiento. La solicitud de patente internacional describe un supositorio para usar en recién nacidos que comprende al menos 1 µg de estrógeno, donde dicho supositorio se caracteriza además por un diámetro máximo inferior a 10 mm y un peso inferior a 0,5 g. El excipiente contenido en el supositorio se puede basar en material lipídico que se funde a temperatura corporal o se puede basar en un componente hidrofílico que se disuelve o se desintegra cuando entra en contacto con agua.

#### Resumen de la invención

[0018] La presente invención proporciona una unidad de dosificación farmacéutica sólida de desintegración oral con un componente de estetrol. La unidad de dosificación comprende una alta carga del componente de estetrol y libera rápidamente el estetrol en un medio acuoso. La unidad de dosificación sólida es fácil de fabricar y perfectamente adecuada para administración sublingual, bucal o sublabial. La administración sublingual, bucal y sublabial ofrecen cada una las ventajas de que el componente de estetrol no tiene que pasar por el sistema digestivo y evita la exposición de pasar primero por el hígado.

[0019] La unidad de dosificación sólida según la presente invención tiene un peso de entre 50 y 1.000 mg y consiste en:

- 4-95 % en peso de gránulos consistentes en:
  - 3-80 % en peso de un componente de estetrol seleccionado de estetrol, ésteres de estetrol y combinaciones de los mismos;
  - 20-97 % en peso de alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>;
  - 0-45 % en peso de uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables diferentes;
- 5-96 % en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

la unidad de dosificación sólida comprende al menos 0,1 mg del componente de estetrol.

[0020] La disolución rápida y completa del componente de estetrol en la saliva es esencial para la eficaz administración del componente vía administración sublingual, bucal o sublabial de la unidad de dosificación sólida. Aunque los inventores no desean estar limitados por la teoría, se cree que los gránulos con el componente de estetrol y el alcohol de azúcar contribuyen a la liberación eficaz del componente de estetrol en la saliva durante la administración sublingual, bucal o sublabial. Cuando entran en contacto con saliva, los excipientes o la unidad de dosificación se disuelven rápidamente, liberando así los gránulos con el componente de estetrol y el alcohol de azúcar. Estos gránulos, una vez liberados, se desintegran rápidamente gracias a la hidrosolubilidad del alcohol de azúcar, permitiendo así al componente de estetrol dispersarse en la saliva. Posteriormente, el componente de estetrol se absorbe velozmente a través del tejido mucoso en la cavidad bucal y entrará en la circulación sanguínea.

[0021] La invención también proporciona un método de preparación de la unidad de dosificación sólida anteriormente mencionada, donde dicho método incluye las etapas de:

- proporcionar una mezcla bombeable caliente del componente de estetrol, el alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> y el opcional uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables diferentes, donde dicha mezcla bombeable caliente tiene una temperatura de al menos 105 °C;
- enfriar la mezcla bombeable caliente para solidificar el alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> y dispersar la mezcla bombeable antes o después de dicho enfriamiento para producir gránulos sólidos;
- mezclar los gránulos con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y formar la mezcla en una unidad de dosificación sólida.

#### Figuras

[0022]

Las figuras 1a, 1b, 1c y 1d representan curvas de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que fueron obtenidas para dos esteroles y manitoles diferentes que contienen gránulos, para monohidrato de estetrol y para manitol.

La figura 2 muestra los modelos de difracción que fueron obtenidos cuando cada uno de los gránulos anteriormente mencionados, monohidrato de estetrol y manitol, fueron sometidos a análisis de difracción de polvo de rayos X a 25 °C.

La figura 3 muestra los modelos de difracción que fueron obtenidos cuando el monohidrato de estetrol fue sometido a análisis de difracción de polvo de rayos X a 40 °C y 170 °C.

Descripción detallada de la invención

5 [0023] Un primer aspecto de la invención se refiere a una unidad de dosificación farmacéutica sólida de desintegración oral con un peso de entre 50 y 1.000 mg, donde dicha unidad de dosificación consiste en:

- 10 • 4-95 % en peso de gránulos consistentes en:
  - 3-80 % en peso de un componente de estetrol seleccionado de estetrol, ésteres de estetrol y combinaciones de los mismos;
  - 20-97 % en peso de alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>;
  - 0-45 % en peso de uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables diferentes;
- 15 • 5-96 % en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

la unidad de dosificación sólida comprende al menos 0,1 mg del componente de estetrol.

20 [0024] El término "estetrol" como se utiliza en este caso se refiere a 1, 3, 5 (10)-estratrien-3, 15 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 17 $\beta$ -tetrol o 15 $\alpha$ -hidroxiestriol al igual que a hidratos de estetrol, por ejemplo monohidrato de estetrol.

25 [0025] El término "gránulo" como se utiliza en este caso se refiere a una partícula con un diámetro en el rango de 20 a 500  $\mu$ m. Al evaluar el diámetro de gránulos en la unidad de dosificación sólida, se debe entender que los gránulos pueden estar en contacto directo el uno con el otro, especialmente si la unidad de dosificación ha sido preparada por, por ejemplo, compresión.

30 [0026] El término "alcohol de azúcar" como se utiliza en este caso se refiere a un poliol con la fórmula general H(HCHO)<sub>n</sub>H o C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-(HCHO)<sub>o</sub>H. La mayoría de alcoholes de azúcar tienen cadenas de cinco o seis carbonos, porque se derivan de pentosas (azúcares de cinco carbonos) y hexosas (azúcares de seis carbonos), respectivamente. Otros alcoholes de azúcar se pueden derivar de disacáridos y contienen típicamente once o doce átomos de carbono. Ejemplos de alcoholes de azúcar con 12 átomos de carbono incluyen manitol de glucosa y sorbitol de glucosa. El eritritol es un alcohol de azúcar de origen natural que contiene solo cuatro átomos de carbono.

35 [0027] El término "sublingual" como se utiliza en este caso se refiere a la forma de administración farmacológica en la que el componente de estetrol se difunde en la sangre a través de los tejidos bajo la lengua.

40 [0028] El término "bucal" como se utiliza en este caso se refiere a la forma de administración farmacológica en la que el componente de estetrol se difunde en la sangre a través de los tejidos del vestíbulo bucal, el área dentro de la boca entre el revestimiento de la mejilla (la mucosa bucal) y los dientes/las encías.

45 [0029] El término "sublabial" como se utiliza en este caso se refiere a la forma de administración farmacológica en la que el componente de estetrol se coloca entre el labio y la encía.

50 [0030] El término "dispersión sólida" como se utiliza en este caso se refiere a composiciones con componente de estetrol dispersado o disuelto dentro de una matriz de portador sólido. Diferentes tipos de dispersiones sólidas se pueden distinguir basándose en la forma física del componente de estetrol y el portador. El componente de estetrol o está suspendido en el portador como partículas cristalinas de fase separada o amorfas, o existe como una mezcla molecular homogénea de fármaco (amorfo) y portador. El portador puede existir en forma cristalina o amorfa. Más información sobre dispersiones sólidas se pueden encontrar en Williams et al., Strategies to Address Low Drug Solubility in Discovery and Development, Pharmacological Reviews (2013) 65, 416-445.

55 [0031] Ejemplos de unidades de dosificación sólida englobados en la presente invención incluyen pastillas, grageas, píldoras y láminas. Conforme a una forma de realización preferida, la unidad de dosificación es una pastilla, de la forma más preferible una pastilla comprimida.

60 [0032] La unidad de dosificación sólida típicamente tiene un peso de entre 60 y 900 mg, más preferiblemente de entre 75 y 750 mg, y de la forma más preferible de entre 100 y 500 mg.

65 [0033] La unidad de dosificación sólida de la presente invención ofrece la ventaja de que el componente de estetrol se libera rápidamente cuando la unidad de dosificación se introduce en la cavidad bucal y entra en contacto con la saliva. El índice de liberación del componente de estetrol de la unidad de dosificación puede idóneamente ser determinado utilizando la prueba de disolución descrita en los ejemplos. La unidad de dosificación sólida de la presente invención, cuando se somete a la prueba de disolución anteriormente

mencionada, libera típicamente al menos un 50 %, más preferiblemente al menos un 70 % y de la forma más preferible al menos un 80 % del componente de estetrol después de 5 minutos.

5 [0034] Los gránulos con el componente de estetrol y el alcohol de azúcar típicamente representan entre 5-90 % en peso de la unidad de dosificación. Más preferiblemente, dichos gránulos representan 8-75 % en peso, de la forma más preferible 10-50 % en peso de la unidad de dosificación.

10 [0035] Los gránulos con el componente de estetrol y el alcohol de azúcar preferiblemente tienen un tamaño medio ponderado en volumen de entre 30 y 200  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de entre 40 y 150  $\mu\text{m}$  y de la forma más preferible de entre 50 y 120  $\mu\text{m}$ .

[0036] Los gránulos típicamente contienen entre 5 y 50 % en peso, más preferiblemente entre 6 y 30 % en peso y de la forma más preferible entre 7 y 25 % en peso del componente de estetrol.

15 [0037] El alcohol de azúcar  $\text{C}_4\text{-C}_{12}$  está típicamente contenido en los gránulos en una concentración de 30-95 % en peso, más preferiblemente de 50-94 % en peso y de la forma más preferible de 75-93 % en peso.

20 [0038] La liberación del componente de estetrol de los gránulos en la saliva se acelera si los gránulos contienen al menos 50 % en peso, más preferiblemente al menos 65 % en peso y de la forma más preferible al menos 75 % en peso de una matriz hidrosoluble cristalina.

[0039] La unidad de dosificación sólida preferiblemente comprende al menos 1 % en peso, más preferiblemente 2-40 % en peso y de la forma más preferible 2,2-15 % en peso del componente de estetrol.

25 [0040] La cantidad del componente de estetrol contenido en la unidad de dosificación sólida preferiblemente se extiende en el rango de 0,3-100 mg, más preferiblemente de 0,5-40 mg y de la forma más preferible de 1-20 mg.

30 [0041] El componente de estetrol de la presente invención preferiblemente se selecciona del grupo consistente en estetrol, ésteres de estetrol donde el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos hidroxilo ha sido sustituido por un radical acilo de un hidrocarburo carboxílico, ácido sulfónico o ácido sulfámico de 1-25 átomos de carbono; y combinaciones de los mismos. Aún más preferiblemente, el componente de estetrol es estetrol (con hidratos de estetrol). De la forma más preferible, el componente de estetrol es estetrol anhidro.

35 [0042] El estetrol anhidro ofrece la ventaja de que se disuelve más rápidamente en la saliva que el monohidrato de estetrol. Esto es particularmente cierto para estetrol anhidro cristalino que se disuelve significativamente más rápidamente en la saliva que el monohidrato de estetrol cristalino.

40 [0043] El estetrol anhidro es altamente higroscópico. Los inventores han descubierto, sin embargo, que el estetrol anhidro que está contenido en los gránulos de la unidad de dosificación sólida de la presente invención es altamente estable, es decir, permanece anhidro aunque la unidad de dosificación se deje en contacto directo con aire atmosférico durante varias semanas.

[0044] El componente de estetrol está preferiblemente contenido en los gránulos en forma cristalina.

45 [0045] Según una forma de realización particularmente preferida, los gránulos comprenden una dispersión sólida del componente de estetrol en una matriz con el alcohol de azúcar  $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ . Típicamente, la fase dispersa con el componente de estetrol tiene un diámetro medio ponderado en volumen inferior a 5  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente inferior a 500 nm y de la forma más preferible inferior a 250 nm.

50 [0046] El estetrol con gránulos preferiblemente contiene un alcohol de azúcar  $\text{C}_4\text{-C}_{12}$  seleccionado de manitol, eritritol, isomaltosa y combinaciones de los mismos. Aún más preferiblemente, el alcohol de azúcar se selecciona de manitol, eritritol y combinaciones de los mismos. De la forma más preferible, el alcohol de azúcar es manitol.

55 [0047] El alcohol de azúcar  $\text{C}_4\text{-C}_{12}$  está preferiblemente contenido en los gránulos en forma cristalina.

[0048] El componente de estetrol y el alcohol de azúcar  $\text{C}_4\text{-C}_{12}$  están típicamente contenidos en los gránulos en una proporción en peso que se encuentra en el rango de 1:1 a 1:50, más preferiblemente de 2:3 a 1:25 y de la forma más preferible de 1:2 a 1:10.

60 [0049] Además del componente de estetrol y el alcohol de azúcar  $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ , los gránulos pueden contener uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables diferentes. Ejemplos de tales ingredientes farmacéuticamente aceptables diferentes incluyen hormonas esteroideas (diferentes del componente de estetrol), vitaminas, agentes de desintegración, agentes mucoadhesivos, productos de relleno, y combinaciones de los mismos. Típicamente, el uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables diferentes representan no más del 30 % en peso, más preferiblemente no más del 15 % en peso y de la forma más preferible no más del 5 % en peso de los gránulos.

65

[0050] La unidad de dosificación sólida de la presente invención contiene preferiblemente 0,05-10 mg, más preferiblemente 0,1-5 mg de uno o más progestágenos, preferiblemente uno o más progestágenos seleccionados de progesterona, levonorgestrel, norgestimato, noretisterona, acetato de noretisterona (NETA), didrogestrona, drospirenona, 3-beta-hidroxidesogestrel, 3-ceto desogestrel (=etonogestrel), 17-deacetil norgestimato, 19-norprogesterona, acetosipregnenolona, allilestrenol, anagestona, clormadinona, ciproterona, demegestona, desogestrel, dienogest, dihidrogestrona, dimetisterona, etisterona, diacetato de etinodiol, acetato de flurogestona, gastrinona, gestodeno, gestrinona, hidroximetilprogesterona, hidroxiprogesterona, linestrenol (=linoestrenol), medrogestona, medroxiprogesterona, megestrol, melengestrol, nestorona, nomegestrol, acetato de nomegestrol (NOMAC), noretindrona (=noretisterona), noretinodrel, norgestrel (incluye d-norgestrel y dl-norgestrel), norgestrienona, normetisterona, progesterona, quingestanol, (17 alfa)-17-hidroxi-11-metileno-19-norpregna-4, 15-dieno-20-in-3-ona, tibolona, trimegestona, acetofenuro de algestona, nestorona, promegestona, ésteres de 17-hidroxiprogesterona, 19-nor-17 hidroxiprogesterona, 17 alfa-etinil-testosterona, 17 alfa-etinil-19-nor-testosterona, d-17 beta-acetoxi-13 beta-etil-17 alfa-etinil-gon-4-in-3-ona oxima y profármacos de estos compuestos. Preferiblemente el uno o más progestágenos usados de acuerdo con la presente invención se selecciona del grupo consistente en progesterona, desogestrel, etonogestrel, gestodeno, dienogest, levonorgestrel, norgestimato, noretisterona, acetato de noretisterona (NETA), nomegestrol, acetato de nomegestrol (NOMAC), drospirenona, trimegestona, nestorona y didrogestrona.

[0051] La unidad de dosificación sólida según la presente invención contiene preferiblemente 0,05-100 mg, más preferiblemente 0,1-50 mg de uno o más andrógenos, preferiblemente uno o más andrógenos seleccionados de testosterona, dehidropiandrosterona (DHEA); sulfato de DHEA (DHEAS); ésteres de testosterona (por ejemplo undecanoato de testosterona, propionato de testosterona, fenilpropionato de testosterona, isohexanoato de testosterona, enantato de testosterona, bucanato de testosterona, decanoato de testosterona, buciclato de testosterona); metiltestosterona; mesterolona; estanozolol; androstenediona; dihidrotestosterona; androstanediol; metenolona; fluoximesterona; oximesterona; metandrostenolol; MENT y profármacos de estos compuestos. De la forma más preferible el uno o más andrógenos se seleccionan del grupo que consiste en testosterona, DHEA y MENT.

[0052] El uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables diferentes que se combinan con los gránulos en la unidad de dosificación sólida preferiblemente incluyen uno o varios de los siguientes excipientes: alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, crospovidona, hidroxipropilcelulosa (poco sustituida), croscarmelosa sódica, lactosa de celulosa microcristalina, almidón pregelatinado, glicolato de almidón sódico, lauril sulfato sódico y combinaciones de los mismos. Según una forma de realización particularmente preferida, los excipientes anteriormente mencionados juntos constituyen al menos el 50 % en peso, más preferiblemente al menos el 80 % en peso y de la forma más preferible al menos el 85 % en peso del uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0053] Según una forma de realización particularmente preferida, el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que se contienen en las unidades de dosificación sólida además de los gránulos con los componentes de estetrol también contienen una cantidad sustancial de alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>. Ventajosamente, el alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> representa 20-90 % en peso, más preferiblemente 30-70 en peso y de la forma más preferible 35-65 % en peso de dicho uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0054] Los últimos alcoholes de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> se seleccionan preferiblemente de manitol, xilitol y combinaciones de los mismos. Según una forma de realización particularmente preferida, el manitol representa 15-70 % en peso, de la forma más preferible 25-60 % en peso del uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que se contienen en las unidades de dosificación sólida además de los gránulos.

[0055] Según otra forma de realización preferida, la unidad de dosificación sólida contiene 5,50 % en peso, más preferiblemente 8-40 % en peso y de la forma más preferible 10-30 % en peso de un agente de desintegración seleccionado de crospovidona, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, croscarmelosa sódica y celulosa cristalina y combinaciones de los mismos. Según una forma de realización particularmente preferida, el agente de desintegración se selecciona de crospovidona, celulosa cristalina y combinaciones de los mismos.

[0056] El uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que se contienen en las unidades de dosificación sólida además de los gránulos con los componentes de estetrol preferiblemente incluyen por lo menos 30 %, más preferiblemente al menos 50 % en peso de dicho uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables de partículas con un agente de desintegración dispersado en una matriz que contiene alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>. Preferiblemente, estas partículas contienen 10-50 % en peso del agente de desintegración y 40-90 % en peso del alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>. Aún más preferiblemente, las partículas anteriormente mencionadas contienen 10-50 % en peso del agente de desintegración y 40-85 % en peso de manitol. Las partículas anteriormente mencionadas típicamente tienen un tamaño de partícula medio ponderado en volumen de 50-300 μm, de la forma más preferible de 70-200 μm. F-Melt® (Fuji Chemical Industry Co.) es un ejemplo de un material en partículas disponible comercialmente que contiene un agente de desintegración dispersado en una matriz que contiene alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> (manitol y xilitol). Ludiflash® (BASF) es otro ejemplo de un material en partículas disponible comercialmente que contiene un agente de desintegración dispersado en una matriz de alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> (manitol).

[0057] Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de la unidad de dosificación sólida anteriormente mencionada en tratamiento médico, en terapia de sustitución hormonal femenina o en la anticoncepción femenina, donde dicho uso comprende administración sublingual, bucal o sublabial de la unidad de dosificación. Ejemplos de tratamiento médico donde la unidad de dosificación sólida de la presente invención puede adecuadamente ser usada incluyen tratamiento de osteoporosis y tratamiento de reinserción de estrógeno en endometriosis, cáncer de mama o cáncer de próstata. Conforme a una forma de realización preferida, la unidad de dosificación sólida se usa en la terapia de sustitución hormonal femenina o anticoncepción femenina. De la forma más preferible, la dosificación sólida se usa en la terapia de sustitución hormonal femenina, especialmente para tratar atrofia vulvovaginal y/o síntomas vasomotores.

[0058] Para tratar atrofia vulvovaginal la unidad de dosificación se administra preferiblemente en una cantidad suficiente para proporcionar al menos 0,05 mg del componente de estetrol. Más preferiblemente, la unidad de dosificación administrada proporciona al menos 0,1 mg, de la forma más preferible al menos 0,2 mg del componente de estetrol. En el tratamiento de atrofia vulvovaginal, la unidad de dosificación se administra preferiblemente en una cantidad que proporciona no más de 5 mg, más preferiblemente no más de 2 mg y de la forma más preferible no más de 1 mg del componente de estetrol.

[0059] Para tratar síntomas vasomotores la unidad de dosificación se administra preferiblemente en una cantidad suficiente para proporcionar al menos 1 mg del componente de estetrol. Más preferiblemente, la unidad de dosificación administrada proporciona al menos 2 mg, de la forma más preferible al menos 5 mg del componente de estetrol. En el tratamiento de síntomas vasomotores la unidad de dosificación se administra preferiblemente en una cantidad que proporciona no más de 100 mg, más preferiblemente no más de 40 mg y de la forma más preferible no más de 20 mg del componente de estetrol.

[0060] Típicamente, estos usos de la unidad de dosificación sólida comprenden la administración una vez al día de la unidad de dosificación durante un periodo de al menos 1 semana, más preferiblemente de al menos 2 semanas. Durante estos periodos la unidad de dosificación sólida se administra preferiblemente para proporcionar una dosis diaria de al menos 0,05 mg, más preferiblemente de 0,1-40 mg y de la forma más preferible de 0,2-20 mg del componente de estetrol.

[0061] Para tratar atrofia vulvovaginal la unidad de dosificación se administra preferiblemente para proporcionar una dosis diaria de al menos 0,05 mg del componente de estetrol. Más preferiblemente, la unidad de dosificación se administra para proporcionar una dosis diaria de 0,1-5 mg, de la forma más preferible de 0,2-2 mg del componente de estetrol.

[0062] Para tratar síntomas vasomotores la unidad de dosificación se administra preferiblemente para proporcionar una dosis diaria de al menos 1 mg del componente de estetrol. Más preferiblemente, la unidad de dosificación se administra para proporcionar una dosis diaria de 2-20 mg, de la forma más preferible 5-40 mg del componente de estetrol.

[0063] Otro aspecto de la invención se refiere a un método de preparación de la unidad de dosificación sólida como se ha descrito anteriormente, donde dicho método incluye las etapas de:

- proporcionar una mezcla bombeable caliente del componente de estetrol, el alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> y el opcional uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables diferentes, donde dicha mezcla bombeable caliente tiene una temperatura de al menos 105 °C;
- enfriar la mezcla bombeable caliente para solidificar el alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> y dispersar la mezcla bombeable antes o después de dicho enfriamiento para producir gránulos sólidos;
- mezclar los gránulos con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y
- formar la mezcla en una unidad de dosificación sólida.

[0064] El componente de estetrol empleado en el presente método es preferiblemente estetrol (incluidos hidratos de estetrol). Aún más preferiblemente el componente de estetrol se selecciona de estetrol anhidro y monohidrato de estetrol. De la forma más preferible, el componente de estetrol es monohidrato de estetrol.

[0065] Los inventores han descubierto de forma imprevista que el presente método permite la preparación de una unidad de dosificación sólida que contiene estetrol anhidro, empezando a partir de monohidrato de estetrol. Se cree que en la preparación de la mezcla bombeable caliente a temperatura elevada, el monohidrato de estetrol se deshidrata a su forma anhidra.

[0066] El alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> empleado en el método de preparación preferiblemente se selecciona de manitol, eritritol, isomaltosa y combinaciones de los mismos. Aún más preferiblemente, dicho alcohol de azúcar se elige de manitol, eritritol y combinaciones de los mismos. De la forma más preferible, el alcohol de azúcar es manitol.

[0067] La mezcla bombeable caliente puede adecuadamente ser preparada calentando una mezcla con el componente de estetrol y el alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> a una temperatura superior al punto de fusión del alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, por ejemplo a una temperatura de al menos 160 °C, más preferiblemente de al menos 170 °C y de la forma más preferible de al menos 180 °C.

[0068] Alternativamente, el alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> puede calentarse a una temperatura superior al punto de fusión de dicho alcohol de azúcar (por ejemplo a una temperatura de al menos 160 °C, preferiblemente de al menos 170 °C y de la forma más preferible de al menos 180 °C), y añadiendo después el componente de estetrol al alcohol de azúcar.

[0069] La mezcla bombeable caliente típicamente tiene una temperatura de al menos 160 °C, más preferiblemente de al menos 170 °C y de la forma más preferible de al menos 180 °C.

[0070] Según una forma de realización particularmente preferida, la temperatura de la mezcla bombeable caliente con el componente de estetrol se mantiene por debajo del punto de fusión del componente de estetrol. Típicamente, la temperatura de la mezcla bombeable caliente se mantiene por debajo de 240 °C, más preferiblemente por debajo de 230 °C y de la forma más preferible por debajo de 225 °C.

[0071] La mezcla bombeable caliente se mezcla preferiblemente íntegramente para dispersar homogéneamente el componente de estetrol como partículas muy finas en todo el alcohol de azúcar fundido.

[0072] Según una forma de realización particularmente preferida del presente método, la mezcla bombeable caliente es sometida a enfriamiento por pulverización para producir los gránulos sólidos. Aquí el término "enfriamiento por pulverización" se refiere a un procedimiento donde la mezcla bombeable se pulveriza en una atmósfera fría y/o sobre una superficie fría y donde la transferencia de calor de las partículas de pulverización a la atmósfera fría y/o la superficie fría causa que estas partículas se solidifiquen.

[0073] La formación de la mezcla de gránulos y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en una unidad de dosificación sólida preferiblemente comprende la compactación de esta mezcla.

[0074] La compactibilidad es la capacidad de un lecho de polvo para formar una pastilla fuerte mecánicamente; mientras que la compresibilidad es la capacidad de un lecho de polvo para comprimirse y en consecuencia reducir su volumen. La compactación como aplicable a un polvo farmacéutico consiste en los procesos simultáneos de compresión y consolidación de un sistema bifásico (de partículas sólido-gas) debido a una fuerza aplicada. La consolidación se refiere al aumento en la fuerza mecánica de un material como resultado de las interacciones partícula/partícula.

[0075] Las unidades de dosificación sólida obtenidas por el presente método puede empaquetarse en formas diferentes. Preferiblemente, las unidades de dosificación se empaquetan en un blíster que contiene al menos 14 unidades de dosificación.

[0076] La invención se ilustra posteriormente mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

**Ejemplos**

**Ejemplo 1**

[0077] Pastillas con 2,5 % en peso de estetrol fueron preparadas por el método que se describe a continuación.

[0078] Manitol (punto de fusión 168 °C) fue calentado con la ayuda de un baño de calentamiento a 200 °C. El polvo de monohidrato de estetrol (diámetro medio ponderado en masa ≈ 75 μm) fue gradualmente añadido al manitol fundido bajo agitación hasta que la mezcla contuvo estetrol y manitol en una proporción en peso de 1:5.

[0079] La mezcla fundida fue introducida en un enfriador por pulverización (secador de pulverización ProCept R&D) a razón de 3 g/min. Se introdujo aire de enfriamiento con una temperatura de 5 °C simultáneamente a razón de 500 l/min. La mezcla fundida fue introducida en el enfriador de pulverización a través de una boquilla de dos fluidos con un diámetro interno de 1,2 mm, utilizando una boquilla de corriente de aire de 4,7 l/min.

[0080] El granulado así obtenido tenía un diámetro medio ponderado en masa de aproximadamente 100 μm.

[0081] Una mezcla de fabricación de pastillas se preparó utilizando el granulado de manitol-estetrol anteriormente mencionado basándose en la receta mostrada en la tabla 1.

Tabla 1

Ingrediente	Cantidad (en gramos)	% en peso
-------------	----------------------	-----------

Granulado de manitol-estetrol (5:1)	5,00	15,00
Prosolv® HD 90 (Celulosa microcristalina silificada)	3,33	10,00
Pruv® (fumarato sódico de estearilo)	0,16	0,48
Ac-Di-sol® (croscarmelosa sódica)	1,65	4,95
Aspartamo	0,16	0,48
Sabor de lima	0,08	0,24
F-melt® (excipiente) <sup>1</sup>	22,95	68,86
<sup>1</sup> con manitol, xilitol, celulosa microcristalina y crospovidona		

[0082] El granulado y los excipientes se mezclaron durante 15 minutos en un mezclador de caída libre antes de ser comprimidos en pastillas de 100 mg utilizando una prensa Excenter. Cada pastilla contenía 2,5 mg de estetrol.

5

[0083] Análisis HPLC de las pastillas mostraron que los niveles de impurezas en las pastillas eran muy bajos.

### **Ejemplo 2**

10 [0084] Pastillas con 2,49 % en peso de estetrol fueron preparadas por el método que se describe a continuación.

[0085] Un granulado con estetrol y manitol en una proporción en peso de 1:10 se preparó por el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

15 [0086] Una mezcla de fabricación de pastillas fue preparada utilizando el granulado anteriormente mencionado basándose en la receta mostrada en la tabla 2.

Tabla 2

Ingrediente	Cantidad (en gramos)	% en peso
Granulado de manitol-estetrol (10:1)	5,00	27,38
Prosolv® HD 90 (Celulosa microcristalina silificada)	1,81	9,91
Pruv® (fumarato sódico de estearilo)	0,10	0,55
Ac-Di-sol® (croscarmelosa sódica)	1,00	5,48
Aspartamo	0,10	0,55
Sabor de lima	0,05	0,27
F-melt® (excipiente)	10,20	55,86

20 [0087] El granulado y los excipientes se mezclaron durante 15 minutos en un mezclador de caída libre antes de ser comprimidos en pastillas de 100 mg utilizando una prensa Excenter. Cada pastilla contenía aproximadamente 2,5 mg de estetrol.

25 [0088] Análisis HPLC de las pastillas mostraron que los niveles de impurezas en las pastillas eran muy bajos.

### **Ejemplo 3**

[0089] Los comprimidos del ejemplo 1 fueron sometidos a la prueba de disolución que se describe a continuación.

30

#### *Equipo de disolución*

[0090]

- 35
- Probador de disolución de pala y cesta VanKel VK 7010 o VK 7025, automuestreador VK 8000, vasos de disolución de 1000 mL y filtros microporosos (35 varillas)

#### *Medio de disolución*

40 [0091]

- Transferir 9.000 ml de agua desmineralizada a un matraz volumétrico de 10.000 ml.
- Añadir 68,05 g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y 8,96 g de NaOH y agitar la solución hasta que todo se disuelva.
- Mezclar la solución y ajustar el pH a 6,8 con NaOH o ácido fosfórico, si es necesario y reponer el volumen con agua desmineralizada.

45

*Procedimiento de disolución*

[0092]

- 5 • Transferir 900 ml de medio de disolución a cada de vaso del equipo de pala.
- Ensamblar el equipo, calentar el medio a  $37 \pm 0.5$  °C, y retirar el termómetro.
- Colocar en cada uno de los seis vasos una pastilla en el fondo antes de empezar la rotación de las palas.
- Iniciar la rotación de las palas inmediatamente.
- Usar una velocidad de agitación de 50 r.p.m.
- 10 • Tomar muestras de 5 ml de los vasos de disolución después de 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75 y 90 minutos para un perfil de disolución completa. Tomar la muestra a partir de una posición a medio camino entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la hoja y a no menos de 10 mm de la pared del vaso. El volumen de disolución eliminado no se sustituye por nuevo medio de disolución.

15 [0093] Las concentraciones de estetrol en las muestras fueron determinadas mediante HPLC usando soluciones madre de estetrol como una referencia.

*Preparación de tampón fosfato de fase móvil (MP)*

20 [0094]

- Transferir 1,15 g de  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$  (10 mM) a 1.000 ml de agua desmineralizada, disolverlos y ajustar el pH a 3,0 con ácido fosfórico.

25 *Equipo de HPLC*

[0095]

- 30 • Módulo de separaciones de Alliance 2695 consistente en un sistema de entrega de solvente cuaternario, un inyector de volumen variable, un automuestreador controlado por temperatura, termostato de columna y detector de matriz de fotodiodos 2996 (todos de Waters)
- Columna analítica: simetría C18, 3,9 x 150 mm, dp = 5  $\mu\text{m}$  (ex Waters)
- 35 • Columna de protección: Columna protección de seguridad C18, 4x3 mm (Phenomenex)
- Flujo: 1,0 mL/min
- Detección: UV @ 280 nm
- 40 • Temperatura de columna: 30 °C
- Temperatura de automuestreador: 10 °C
- 45 • Volumen de inyección: 100  $\mu\text{L}$
- Tiempo de ejecución: 12 min

*Gradiente de elución*

Tiempo (min)	Acetonitrilo (%)	Tampón fosfato (%)
0	20	80
9	75	25
10	20	80
12	20	80

50 [0096] Las pruebas de disolución fueron conducidas por triplicado. Los resultados medios así calculados se muestran en la tabla 3

Tabla 3

Tiempo (min.)	% medio
0	0
5	79,8
10	86,7

20	89,4
30	89,9
45	89,5
60	89,6
75	89,7
90	89,9

**Ejemplo 4**

5 [0097] Las pastillas del ejemplo 2 fueron sometidas a la prueba de disolución descrita en el ejemplo 3.

[0098] Las pruebas de disolución fueron conducidas por triplicado. Los resultados medios así calculados se muestran en la tabla 4

10

Tabla 4

Tiempo (min.)	% medio
0	0
5	106,8
10	109,1
20	109,8
30	110,1
45	110,0
60	109,8
75	109,6
90	109,7

**Ejemplo 5**

15 [0099] Los gránulos que contienen estetrol y manitol descritos en los ejemplos 1 y 2 fueron analizados mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC). El monohidrato de estetrol y el manitol fueron sometidos al mismo análisis DSC. Los resultados de estos análisis DSC se muestran en las figuras 1a a 1d.

20 [0100] La curva de DSC para monohidrato de estetrol (figura 1b) muestra que ocurrió deshidratación de monohidrato de estetrol entre 70 y 125 °C, seguida de fusión del estetrol anhidro a alrededor de 241,5 °C. El estetrol anhidro se descompuso tras la fusión.

[0101] De estas figuras se puede concluir que el manitol está presente en los gránulos en forma cristalina y que el estetrol está presente en forma cristalina anhidra.

**Ejemplo 6**

30 [0102] Los gránulos de los ejemplos 1 y 2, el monohidrato de estetrol al igual que el manitol fueron sometidos a análisis de difracción de polvos de rayos X a 25°C. Los resultados se muestran en la figura 2. Los modelos de difracción de los gránulos de los ejemplos 1 y 2 se representan como modelos 2 y 1, respectivamente. Los modelos de difracción de monohidrato de estetrol y manitol se representan como modelos 3 y 4, respectivamente.

35 [0103] Además, el monohidrato de estetrol fue sometido a análisis de difracción de polvo de rayos X a 40 °C y 170 °C. Los resultados se muestran en la figura 3. El modelo de difracción obtenido a 40 °C corresponde al modelo 2. El modelo de difracción obtenido a 170 °C corresponde al modelo 1.

[0104] Todas las muestras mostraron picos de Bragg que indican la cristalinidad de las muestras.

40 [0105] El difractograma de manitol es el del beta-polimorfo.

[0106] Los difractogramas de los gránulos de los ejemplos 1 y 2 muestran picos de Bragg que son diferentes de los del monohidrato de estetrol y de los del manitol, que indican la formación de una fase diferente (forma cristalina) durante o después del enfriamiento por pulverización.

45 [0107] Los difractogramas de monohidrato de estetrol a 40 C y 170 °C indican que una estructura cristalina diferente se forma en la deshidratación del monohidrato a temperaturas más altas.

**Ejemplo 7**

[0108] Pastillas de 200 mg con 10 mg de estetrol fueron preparadas por el método que se describe a continuación.

5 [0109] El manitol (punto de fusión 168 °C) fue calentado con la ayuda de un baño de calentamiento a 200 °C. El polvo de monohidrato de estetrol (diámetro medio ponderado en masa  $\approx 75 \mu\text{m}$ ) fue gradualmente añadido al manitol fundido bajo agitación hasta que la mezcla contuvo estetrol y manitol en una proporción en peso de 1:9.

10 [0110] La mezcla fundida fue introducida en un enfriador por pulverización (secador de pulverización ProCept R&D) a razón de 15 g/min. Aire de enfriamiento con una temperatura de 5 °C fue introducido simultáneamente a razón de 250 l/min. La mezcla fundida fue introducida en el enfriador por pulverización a través de una boquilla de dos fluidos con un diámetro interno de 1,2 mm, utilizando una boquilla de flujo de aire de 7 l/min.

15 [0111] El granulado así obtenido tenía un diámetro medio ponderado en masa de aproximadamente 90  $\mu\text{m}$ .

[0112] Una mezcla de fabricación de pastillas fue preparada utilizando el granulado de manitol-estetrol anteriormente mencionado basándose en la receta de pastilla mostrada en la tabla 5.

20

Tabla 5

Ingrediente	Gramos	% en peso
Granulado de manitol-estetrol (9:1)	600	49,5
SuperTab 11SD <sup>1</sup>	120	9,9
Fumarato sódico de estearilo	18	1,5
Ludiflash® <sup>2</sup>	474	39,1

<sup>1</sup> Lactosa seca pulverizada (ex DFE Pharma)  
<sup>2</sup> con manitol (90 % en peso), crospovidona (5 % en peso) y acetato de polivinilo (5 % en peso)

25

[0113] El granulado y los excipientes se mezclaron durante 15 minutos a 15 r.p.m. en un mezclador en V. A continuación, la mezcla fue tamizada sobre un tamizado Retsch de 800  $\mu\text{m}$ . Después del tamizado, la mezcla fue transferida nuevamente al mezclador en V y mezclada nuevamente a 15 r.p.m. durante 15 minutos.

30

[0114] La mezcla fue comprimida posteriormente en una prensa de pastillas Korsch XP1 de punzón único utilizando un punzón de forma redonda con 6,5 mm de diámetro y 0,26 de profundidad de copa de punzón. La profundidad del relleno fue ajustada para suponer un peso de pastilla de 200 mg. La velocidad fue establecida a 30 golpes por minuto. La mezcla fue comprimida utilizando diferentes fuerzas de compresión variables. Una visión de conjunto de los ajustes de fabricación de pastillas se da en la tabla 6.

Tabla 6

Lote	Posición superior (mm)	Posición inferior (mm)	Fuerza de compresión (kN)		Fuerza de expulsión (kN)
			Punzón superior	Punzón inferior	
1	5,65	9,39	5,0	4,8	235
2	5,99	9,39	10,2	9,1	300

La friabilidad y el tiempo de desintegración de las pastillas así obtenidas fueron determinados conforme a los protocolos descritos en Farmacopea Europea, 8a ed.

35

[0115] Los resultados de estas mediciones se muestran en la tabla 7.

Tabla 7

Lote	Resistencia al aplastamiento	Friabilidad	Tiempo de desintegración	
			Agua	0,1 N HCl
1	46 N	0,4 %	52 seg.	31 seg.
2	90 N	0,1 %	205 seg.	166 seg.

40

### **Ejemplo 8**

[0116] Un estudio farmacocinético cruzado de dos periodos con dosis única de etiqueta abierta y aleatorio se conduce para comparar biodisponibilidad sublingual de 10 mg de estetrol administrados en dos pastillas de 100 mg (cada una con 5 mg de estetrol y con la misma composición que las pastillas descritas en el ejemplo 7) con biodisponibilidad oral de estetrol contenido en una pastilla de 83 mg con 10 mg de estetrol. Estas pastillas son

administradas por vías sublingual y oral para voluntarias postmenopáusicas hembras sanas en condiciones de ayuno.

5 [0117] Doce sujetos hembra postmenopáusicas sanas se seleccionan basándose en los criterios siguientes: raza caucásica, edad de 45-65 años (inclusivo), no fumadoras o antiguas fumadoras (al mínimo 6 meses antes de la dosis), índice de masa corporal (IMC) = 18,5 a 30 kg/m<sup>2</sup> (inclusive en el momento de la selección).

10 [0118] Al principio del primer y del segundo periodo del estudio, entre las 07:00 am y las 07:28 am, 6 sujetos reciben una dosis única de la formulación sublingual de estetrol mediante administración de dos pastillas de estetrol (peso de pastilla 100 mg; 5 mg de estetrol cada una) y 6 sujetos reciben una dosis oral única de la formulación de estetrol oral mediante administración de una pastilla de estetrol (peso de pastilla 83 mg; 10 mg de estetrol), ingeridas junto con 200 ml de agua.

15 [0119] Se requiere que los sujetos estén en ayunas durante al menos 10 horas antes de la administración de la pastilla y durante al menos 4 horas después de la administración. Beber agua o bebidas no se permite dentro de 1 hora antes de la administración del fármaco. Los sujetos reciben 200 ml de agua 1 hora antes y 2 horas después de la administración de la pastilla. Los sujetos son libres de beber agua y té de fruta a partir de 4 horas después de la administración de la pastilla. Comidas estandarizadas se proporcionan 10,5 horas antes y 4, 6, 9, y 13 horas después de la administración de la pastilla.

20 [0120] La secuencia de eventos que ocurre durante el primer y segundo periodo se muestra en la tabla 8:

Tabla 8

	Evento
Primer periodo	
• Día 1	Confinamiento a partir de las 19:00
• Día 2	Dosificación, muestra de sangre y orina, confinamiento
• Día 3	Procedimiento de salida, confinamiento hasta las 8 am
• Días 4-8	Visitas de seguimiento
• Días 9-13	Lavado
Segundo periodo	
• Día 14	Confinamiento a partir de las 19:00
• Día 15	Dosificación, muestra de sangre y de orina, confinamiento
• Día 16	Procedimiento de salida, confinamiento hasta las 8 am
• Días 17-21	Visitas de seguimiento
• Días 22-26	Lavado
• Día 27	Inyección Intramuscular de 200 mg de progesterona
• Día 28	Llamada telefónica, control de prueba de extracción de progestina

25 [0121] El programa de muestras de sangre y orina usado en este estudio se muestra en la tabla 9.

Tabla 9

Muestras de sangre	La recolección de sangre (4 ml) se realiza antes de la administración de la pastilla (0), y posteriormente 0:10, 0:15, 0:20, 0:25, 0:30, 0:35, 0:40, 0:45, 0:50, 0:55, 1:00, 1:10, 1:20, 1:30, 2, 3, 4, 6, 10, 16, 24, 48, 72, 96, 120, 144 horas después de la administración. El número total de recolecciones de sangre en cada periodo es 27.
Muestras de orina	La recolección de orina se realiza antes de la administración de la pastilla y 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 y 144 horas después de la administración. El número total de recolecciones de orina en cada periodo es 11.

30 [0122] La concentración de estetrol en las muestras de sangre recogidas se determina mediante HPLC/MS/MS. Las concentraciones de estetrol glucuronidado (anillo D) en las muestras de orina también se determina con la ayuda de HPLC/MS/MS.

35 [0123] Los resultados de estos análisis muestran que la biodisponibilidad del estetrol administrado sublingualmente es comparable o superior incluso a la del estetrol administrado por vía oral. Además, los datos sugieren que el estetrol administrado sublingualmente tiene una biodisponibilidad más temprana en comparación con el estetrol administrado por vía oral. El estetrol sublingual tiene menos impacto en un parámetro de función del hígado.

**REIVINDICACIONES**

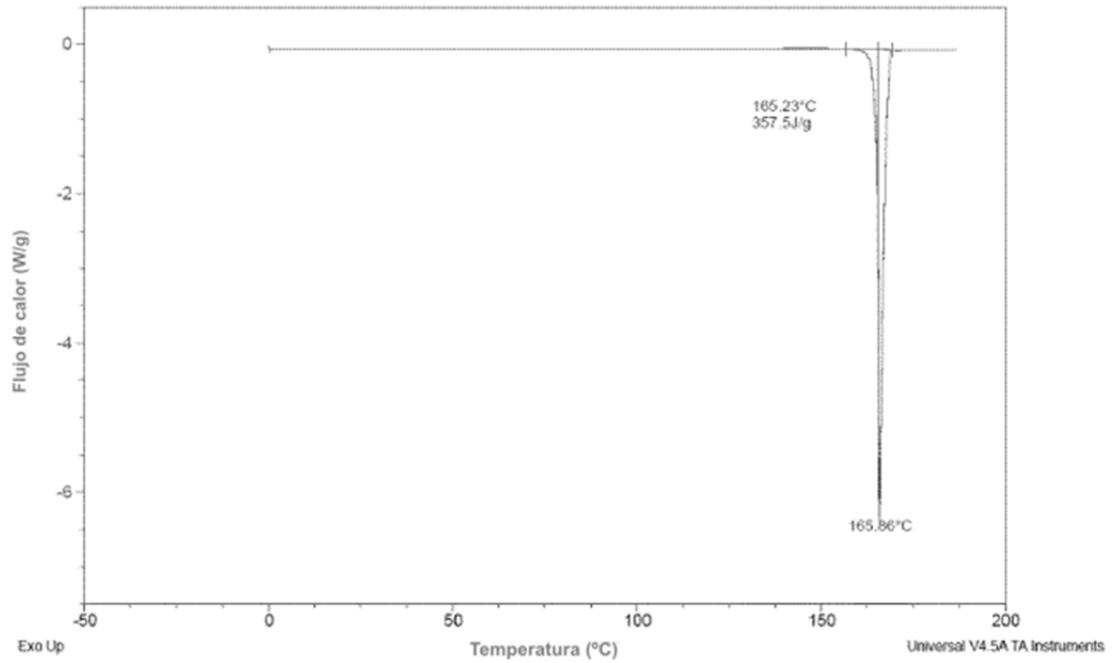
- 5 1. Unidad de dosificación farmacéutica sólida de desintegración oral con un peso de entre 50 y 1000 mg, donde dicha unidad de dosificación consiste en:
- 4-95 % en peso de gránulos consistentes en:
    - 3-80 % en peso de un componente de estetrol seleccionado de estetrol, ésteres de estetrol y combinaciones de los mismos;
    - 10 - 20-97 % en peso de alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>;
    - 0-45 % en peso de uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables diferentes;
  - 5-96 % en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
- 15 la unidad de dosificación sólida comprende al menos 0,1 mg del componente de estetrol.
2. Unidad de dosificación sólida según la reivindicación 1, donde el componente de estetrol es estetrol, preferiblemente estetrol anhidro.
- 20 3. Unidad de dosificación sólida según la reivindicación 1 o 2, donde los gránulos representan entre 5 y 90 % en peso de la unidad de dosificación.
4. Unidad de dosificación sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los gránulos tienen un tamaño medio ponderado en volumen de entre 30 y 200 µm, preferiblemente de entre 40 y 150 µm.
- 25 5. Unidad de dosificación sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> se selecciona de manitol, eritritol, isomaltosa y combinaciones de los mismos.
- 30 6. Unidad de dosificación sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden al menos 30 % en peso de dicho uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables de partículas con un agente de desintegración dispersado en una matriz que contiene alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>.
- 35 7. Unidad de dosificación sólida según la reivindicación 6, donde las partículas contienen 10-50 % en peso del agente de desintegración y 40-90 % en peso de alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>.
8. Unidad de dosificación sólida según la reivindicación 7, donde el agente de desintegración se selecciona de crospovidona, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica y celulosa cristalina y combinaciones de los mismos.
- 40 9. Unidad de dosificación sólida según cualquiera de las reivindicaciones 6-8, donde el alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> se selecciona de manitol, xilitol y combinaciones de los mismos.
- 45 10. Unidad de dosificación sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la unidad de dosificación contiene 0,05-10 mg de progestágeno.
- 50 11. Unidad de dosificación sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para usar en tratamiento médico o para usar en terapia de sustitución hormonal femenina, donde dicho uso comprende administración sublingual, bucal o sublabial de la unidad de dosificación.
- 55 12. Unidad de dosificación sólida para el uso según la reivindicación 11, donde dicho uso comprende administración una vez al día durante un periodo de al menos 1 semana.
13. Método de anticoncepción femenina, donde dicho método comprende administración sublingual, bucal o sublabial de una unidad de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1-10.
- 60 14. Método según la reivindicación 13, donde dicho método comprende administración una vez al día durante un periodo de al menos 1 semana.
15. Método de preparación de la unidad de dosificación sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde dicho método incluye las etapas de:
- proporcionar una mezcla bombeable caliente del componente de estetrol, el alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> y el opcional uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables diferentes, donde dicha mezcla bombeable caliente tiene una temperatura de al menos 105 °C;
  - 65 • enfriar la mezcla bombeable caliente para solidificar alcohol de azúcar C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> y dispersar la mezcla bombeable antes o después de dicho enfriamiento para producir gránulos sólidos;

- mezclar los gránulos con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y
- formar la mezcla en una unidad de dosificación sólida.

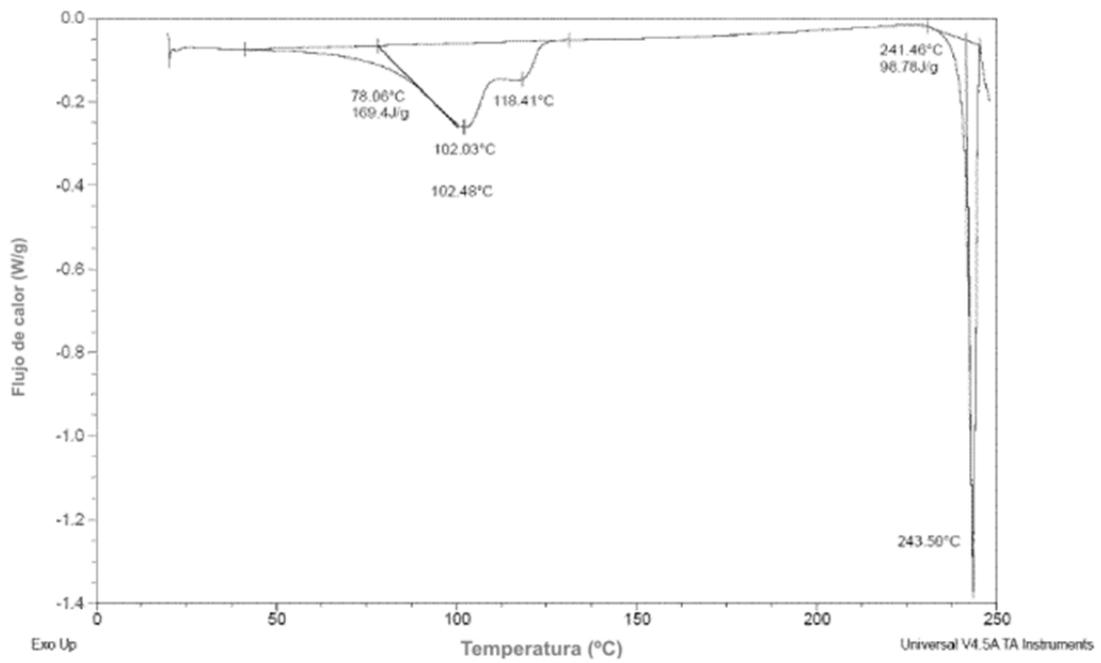
5 16. Método según la reivindicación 15, donde la mezcla bombeable tiene una temperatura de al menos 160 °C, preferiblemente de 180 a 240 °C.

17. Método según la reivindicación 15 o 16, donde la mezcla bombeable caliente se somete a enfriamiento por pulverización para producir los gránulos sólidos.

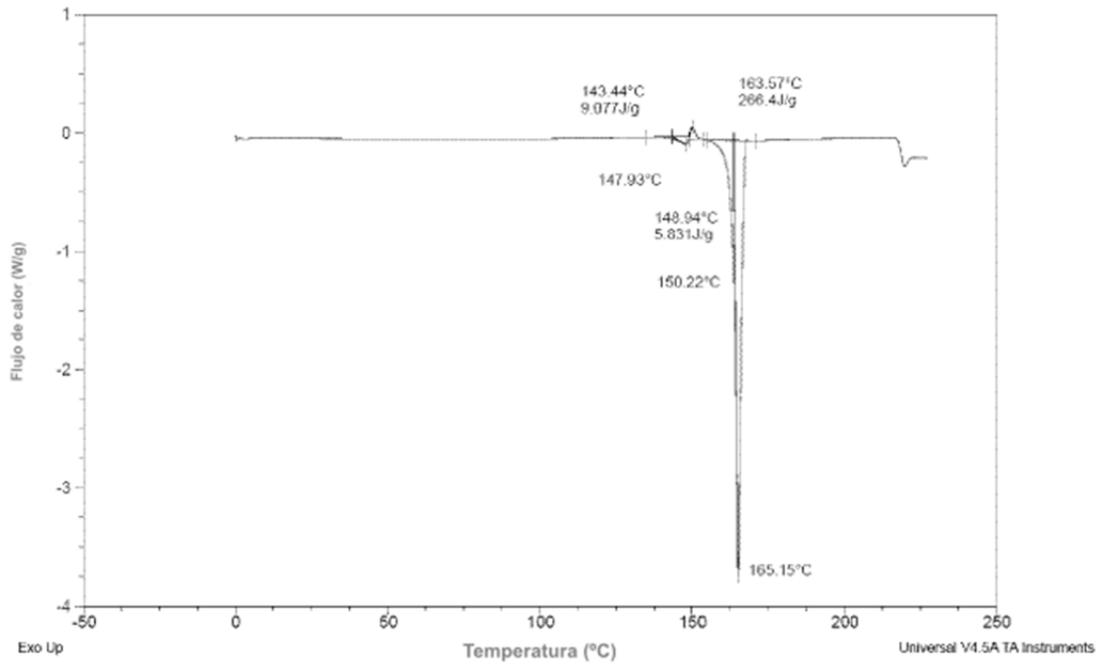
**Figura 1a - manitol**



**Figura 1b - monohidrato de estetrol**



**Figura 1c - gránulos Ejemplo 1**



**Figura 1d - gránulos Ejemplo 2**

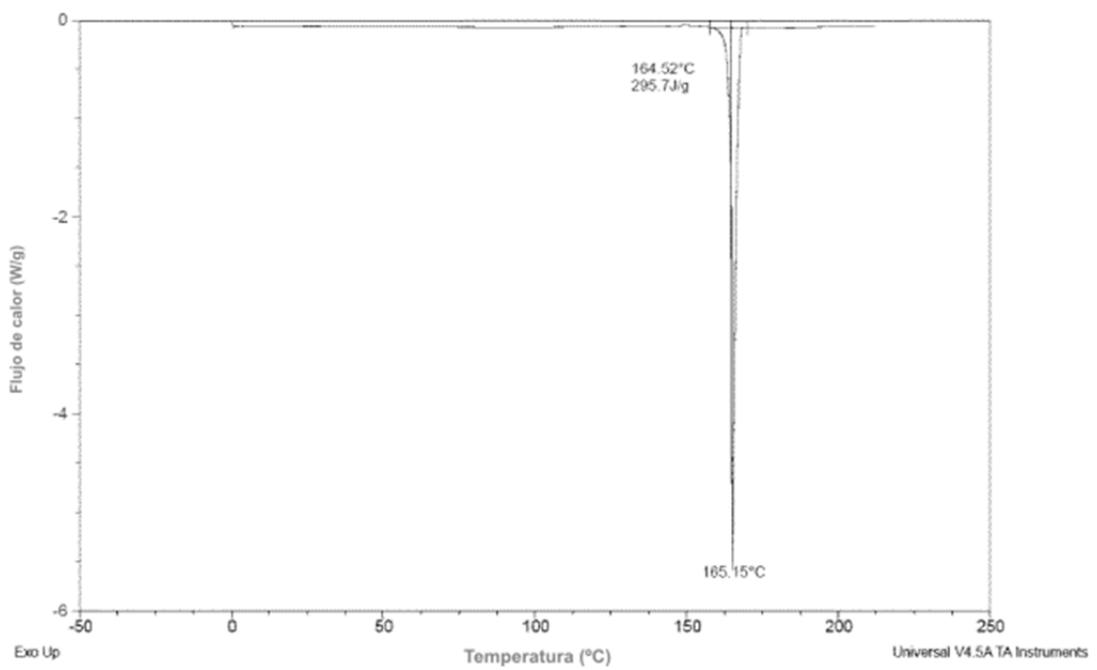
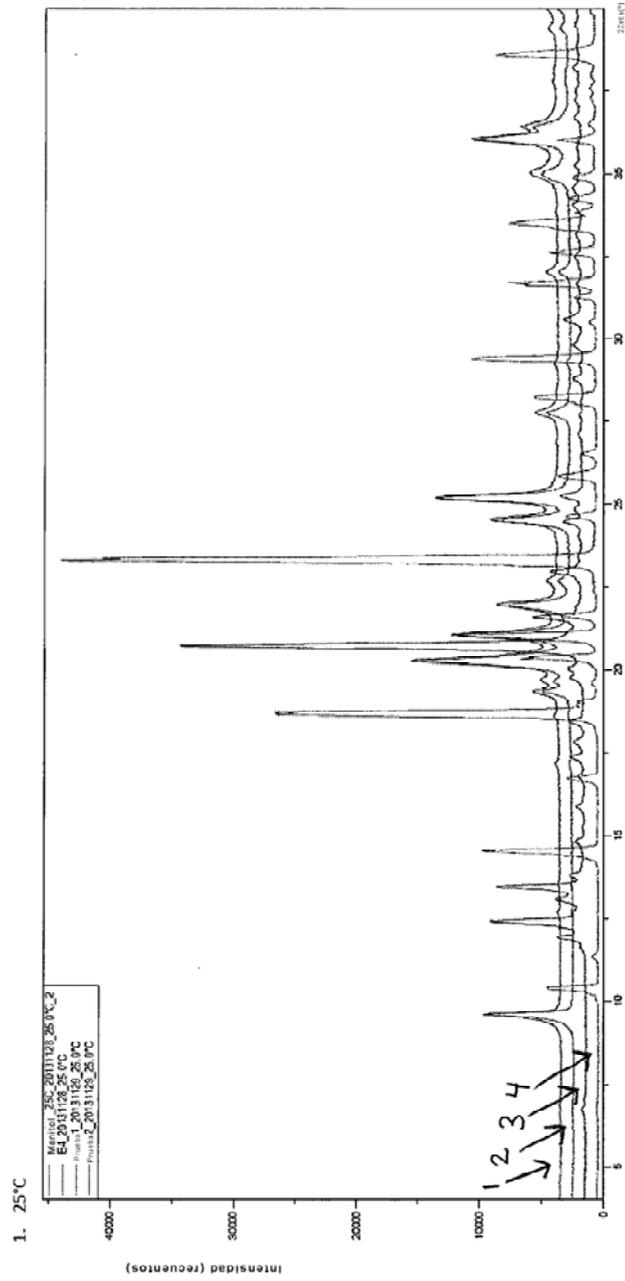


Figura 2



**Figura 3**

