

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 316**

51 Int. Cl.:

A61K 31/567 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2007 PCT/US2007/070761**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.12.2007 WO07146805**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2007 E 07798313 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2029146**

54 Título: **Procedimientos para administrar formas de dosificación sólidas de etinilestradiol y profármacos del mismo con biodisponibilidad mejorada**

30 Prioridad:

08.06.2006 US 812016 P

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

14.03.2018

73 Titular/es:

**ALLERGAN PHARMACEUTICALS
INTERNATIONAL LIMITED (100.0%)
Clonshaugh Industrial Estate Coolock
Dublin 17, IE**

72 Inventor/es:

**DEVRIES, TINA y
MCNAMEE, BRIAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 659 316 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

Procedimientos para administrar formas de dosificación sólidas de etinilestradiol y profármacos del mismo con biodisponibilidad mejorada

Antecedentes de la invención5 **Campo de la invención**

Esta divulgación se refiere a procedimientos para administrar por vía oral formas de dosificación sólidas de etinilestradiol y profármacos del mismo con biodisponibilidad mejorada. Estos procedimientos evitan el primer paso hepático y el metabolismo de primer paso al permitir la absorción del etinilestradiol a través de la mucosa oral. Al utilizar los procedimientos desvelados en el presente documento, se mejora el perfil de seguridad del etinilestradiol administrado por vía oral reduciendo la cantidad de dosificación de etinilestradiol necesaria para conseguir la concentración biodisponible clínicamente deseada en el paciente. El cumplimiento del paciente también se puede mejorar como resultado de los efectos secundarios potenciales reducidos.

Técnica antecedente relacionada

15 Cuando se usan apropiadamente, se sabe que las composiciones anticonceptivas que contienen tanto compuestos estrogénicos como progestógenos son altamente eficaces para controlar la ovulación y la concepción. El componente progestógeno de la composición es el principal responsable de la eficacia anticonceptiva de la composición, mientras que el componente estrogénico se incluye para reducir los efectos secundarios no deseados, tales como el sangrado o manchado intermenstrual. De hecho, pequeñas cantidades de estrógeno ayudan a estabilizar el endometrio y permiten un sangrado por retiro cíclico, similar al ciclo menstrual natural.

20 La combinación también se puede usar para tratar los síntomas de la menopausia. Dicha terapia de sustitución hormonal es bien conocida.

La más temprana de estas composiciones anticonceptivas estrogénicas/progestógenas se administró monofásicamente (dosis fija) y contenía un nivel de componente estrogénico relativamente alto. Para minimizar el principal efecto secundario negativo del estrógeno sobre los factores de coagulación sanguínea, la dosis de estrógeno se redujo con el tiempo. Sin embargo, a medida que disminuían las dosis de estrógenos, las frecuencias de sangrado o manchado intermenstrual no deseado generalmente han aumentado.

Se introdujeron anticonceptivos orales multifásicos para simular artificialmente el aumento natural de la progesterona a lo largo del ciclo en un intento de resolver este problema. Un objetivo constante, sin embargo, ha sido reducir la potencia estrogénica de dichas composiciones sin reducir la eficacia anticonceptiva y aumentar los efectos secundarios no deseados.

La Patente de Estados Unidos n.º 5.888.543, desvela diversos regímenes en los que se administra una combinación de progestina y estrógeno en regímenes monofásicos o multifásicos (dosis variada, p. ej., bifásica o trifásica). En una realización, se administra una combinación de una composición de progestina y una composición de estrógeno de manera que la dosificación diaria de la segunda fase de progestina es mayor que la dosificación diaria de progestina en la primera fase y la dosificación diaria de la segunda fase de estrógeno es mayor o igual a la dosificación diaria de estrógeno en la primera fase.

La Patente de EE.UU. n.º 6.667.050, desvela un comprimido anticonceptivo oral masticable, apetitoso, que tiene un agente anticonceptivo oral, un vehículo masticable adecuado para el consumo humano, y que no tiene un compuesto de ferroceno. También se desvela el uso de los comprimidos en un procedimiento de anticoncepción oral femenina humana, y en un procedimiento para potenciar el cumplimiento de un régimen de anticoncepción oral femenina humana. Si bien se sugiere que un comprimido masticable apetitoso podría administrarse sin líquido, no hay ninguna sugerencia para elegir una formulación de comprimido que proporcione una absorción oral mejorada o que la dosificación de etinilestradiol en dicho comprimido se reduzca para mantener una biodisponibilidad equivalente con la formulación del comprimido de la técnica anterior.

La patente de EE.UU. n.º 6.974.590, desvela una forma de dosificación farmacéutica adaptada para suministrar un medicamento a la cavidad oral para la absorción bucal, sublingual o gingival del medicamento, que contiene un medicamento administrable por vía oral en combinación con un efervescente para su uso en promover la absorción del medicamento en la cavidad oral. La patente también desvela el uso de una sustancia de ajuste de pH adicional en combinación con el efervescente para promover la absorción de fármacos. La Patente de EE.UU. n.º 6.110.486 describe un pulverizador o cápsula polar bucal que proporciona compuestos biológicamente activos, tales como estradiol, para una rápida absorción a través de la mucosa oral. No hay ninguna sugerencia de usar una forma de dosificación sólida de la entrega.

La Patente de EE.UU. n.º 4.764.378 desvela una forma de dosificación de fármaco bucal en una matriz erosionable que comprende componentes de polietilenglicol de bajo, medio y alto peso molecular. La Publicación de Patente de EP n.º 0286581 desvela formas de dosificación bucal de estrógeno en un excipiente sólido que es polietilenglicol o una mezcla de los mismos. Un artículo de internet recuperado de DrugDigest y titulado «Ovcon 35 masticable» se

refiere a que, si un paciente mastica el comprimido Ovcon® 35, se deben beber 0,24 l de líquido inmediatamente después de manera que la dosis completa alcance el estómago y no queden restos en la boca.

5 Sigue existiendo la necesidad de aumentar la biodisponibilidad de las hormonas administradas en forma de dosificación sólida, aumentando así su valor de tratamiento. Cuando aumenta la biodisponibilidad de hormonas, se reduce la dosis efectiva requerida. La reducción de la dosificación de hormonas, especialmente los estrógenos, reduce los efectos secundarios no deseados.

Breve resumen de la invención

10 La presente invención proporciona una forma de dosificación sólida para su uso como se define en las reivindicaciones 1 a 7, una forma de dosificación sólida administrada por vía oral como se define en las reivindicaciones 8 y 9 y etinilestradiol para su uso en la terapia de sustitución hormonal o para el tratamiento de los síntomas de la menopausia como se define en las reivindicaciones 10 a 12 adjuntas a esta descripción. Además, se desvela en el presente documento un procedimiento para aumentar la biodisponibilidad de la dosificación sólida de etinilestradiol administrado por vía oral y profármacos del mismo. También se desvela un procedimiento para 15 administrar por vía oral una forma de dosificación sólida que contiene etinilestradiol sin agua. Al reducir los potenciales efectos secundarios hormonales y, en algunos casos, al permitir la administración oral de una forma de dosificación sólida que contiene etinilestradiol o profármacos del mismo sin agua, se cree que los presentes procedimientos también deberían mejorar el cumplimiento del paciente.

20 También se desvelan procedimientos para mejorar la biodisponibilidad de etinilestradiol o sus profármacos administrando por vía oral a un paciente una forma de dosificación sólida que contiene etinilestradiol o su profármaco que libera una cantidad eficaz del etinilestradiol o el profármaco en la cavidad oral para su absorción a través de la mucosa oral para tratar al paciente por una indicación predeterminada. Típicamente, el paciente es una mujer y la indicación predeterminada es la anticoncepción oral o la terapia de sustitución hormonal. Otra realización más de la invención se refiere a una forma de dosificación sólida administrada por vía oral que puede entregar etinilestradiol con biodisponibilidad mejorada.

25 Las formas de dosificación sólidas son comprimidos masticables. También se desvela en el presente documento comprimidos de fusión rápida (también conocidos como comprimidos de desintegración oral), películas, películas de disolución, comprimidos mucoadhesivos, pastillas para chupar y goma de mascar. La forma de dosificación es un comprimido masticable, y, preferentemente, el paciente recibe instrucciones de masticar el comprimido antes de tragarlo. Además, en una realización particularmente preferente, el paciente recibe instrucciones de administrar por 30 vía oral la forma de dosificación, p. ej., el comprimido masticable, sin tomar agua con el mismo.

Breve descripción de los dibujos

35 La Figura 1 es un gráfico de las concentraciones medias de etinilestradiol a lo largo del tiempo para el etinilestradiol administrado de acuerdo con la presente invención en comparación con la administración de la técnica anterior.

La Figura 2 es un gráfico de la concentración media de noretindrona a lo largo del tiempo para el acetato de noretindrona administrado de acuerdo con la presente invención en comparación con la administración de la técnica anterior.

Descripción detallada de la invención

40 Sorprendentemente se ha descubierto que incluso para una dosificación sólida, la biodisponibilidad de etinilestradiol o sus profármacos mejora cuando se absorbe por vía bucal, sublingual o gingival, por lo que al menos una porción del etinilestradiol o el profármaco administrado evita el tracto digestivo. La absorción oral permite que el etinilestradiol o sus profármacos entren directamente en el torrente sanguíneo evitando el primer paso hepático y el metabolismo de primer paso. Se cree que dado que se evitan el primer paso hepático y el metabolismo de primer paso, el etinilestradiol o sus profármacos se pueden administrar en dosis más pequeñas. En la presente invención, la 45 dosificación reducida de etinilestradiol reduce ventajosamente los efectos secundarios no deseados mientras se mantiene la eficacia terapéutica.

Particularmente sorprendente ha sido el hallazgo de que aunque la biodisponibilidad del etinilestradiol y sus profármacos mejora significativamente cuando se administra de acuerdo con los procedimientos desvelados en el presente documento, la misma técnica inventiva de administración no tiene un impacto significativo sobre la 50 biodisponibilidad de la noretindrona. Este hallazgo muestra claramente que predecir la biodisponibilidad de las hormonas basándose en la técnica de administración es realmente bastante difícil.

Tal como se usa en el presente documento, los profármacos de etinilestradiol son compuestos que tienen un resto etinilestradiol que se escinde o disocia de la porción restante del compuesto tras la administración y da como resultado una cantidad terapéuticamente eficaz de etinilestradiol en el torrente sanguíneo. Los profármacos 55 particularmente preferentes de etinilestradiol se describen en la solicitud de Patente de EE.UU. n.º 11/478.582, presentada el 3 de julio de 2006.

Los procedimientos de tratamiento para su uso de la presente invención se emprenden típicamente una vez al día en un régimen anticonceptivo o de sustitución hormonal. La cantidad efectiva de etinilestradiol varía dependiendo de la formulación, la indicación y las necesidades específicas del paciente. Un experto en la técnica puede determinar la eficacia del etinilestradiol en un régimen de tratamiento particular y, de este modo, determinar las dosificaciones adecuadas basándose en el porcentaje de absorción oral conseguido usando una forma de dosificación sólida particular y un tipo de administración. Al poner en práctica los procedimientos para su uso de la presente invención, el etinilestradiol debe ponerse en contacto con la mucosa oral del paciente, mediante la cual al menos una porción, y preferentemente una porción significativa del etinilestradiol se absorbe a través de la mucosa oral del paciente. Una forma de dosificación sólida adecuada debería poder difundir al menos una porción, y preferentemente una porción significativa del etinilestradiol a través de la mucosa oral en la cavidad oral. Más preferentemente, la forma de dosificación sólida usada dará como resultado la liberación inmediata o rápida del etinilestradiol en la cavidad oral.

La forma de dosificación sólida es un comprimido masticable. También se desvelan comprimidos de fusión rápida, películas de disolución, comprimidos mucoadhesivos, pastillas para chupar y goma de mascar. La elección de la forma dependerá de las propiedades físicas y químicas del etinilestradiol o su profármaco, así como de las necesidades del paciente. En una realización preferente, es deseable que al menos el 15 % del etinilestradiol en la forma de dosificación sólida que se administra sea absorbido a través de la mucosa oral, preferentemente al menos el 30 %, más preferentemente al menos el 60 % y muy preferentemente al menos el 80 %.

Preferentemente, la forma de dosificación sólida contiene etinilestradiol y progestina en una cantidad efectiva para la anticoncepción oral o la terapia de sustitución hormonal en un paciente femenino. La forma de dosificación contiene 2 µg a 15 µg de etinilestradiol. Preferentemente, cuando se usa para la anticoncepción o la terapia de sustitución hormonal, la forma de dosificación también contiene 0,3 mg a 1,5 mg de acetato de noretindrona o noretindrona. Preferentemente, los procedimientos para su uso de la presente invención proporcionan la administración de una forma de dosificación sólida una vez al día como parte de un régimen anticonceptivo o de sustitución hormonal.

Las películas consumibles por vía oral y las tiras delgadas que se pueden usar en el procedimiento desvelado en el presente documento típicamente se fabrican con un vehículo de película delgada basado en polímero de disolución rápida. Las películas consumibles y las tiras delgadas típicamente se administran en la cavidad oral, en la que se disuelven rápidamente al contacto con la saliva y proporcionan una entrega rápida de los principios activos. Los componentes de dichas películas generalmente incluirían un polímero formador de película soluble en agua. Las películas consumibles también pueden contener otros componentes tales como un agente saborizante en y/o un tensioactivo. Dichas películas son bien conocidas.

Las composiciones de goma de mascar útiles en la práctica de los procedimientos desvelados en el presente documento típicamente incluirán una o más bases de goma y el etinilestradiol. Otros componentes de goma típicos incluirían agentes saborizantes y/o un agente edulcorante.

Las pastillas para chupar están disponibles en una diversidad de formas que incluyen, pero sin limitación, pastillas de menta, trociscos, pastillas, microcápsulas y formas sólidas de disolución rápida, incluidas formas liofilizadas (tortas, obleas, películas delgadas y comprimidos), y comprimidos obtenidos por compresión solubles por vía oral. La base de una pastilla para chupar puede incluir caramelo de azúcar duro y gelatina glicerinada. Un experto en la técnica puede formular una pastilla para chupar para incluir un principio activo. Las pastillas para chupar del tipo comprimido obtenido por compresión incluyen típicamente una o más cargas (p. ej., azúcar comprimible), agentes saborizantes y lubricantes. Por supuesto, las composiciones sin azúcar también se prevén para uso en los procedimientos desvelados en el presente documento.

Otra forma de dosificación que puede usarse preferentemente en los procedimientos desvelados en el presente documento es un comprimido de fusión rápida o un comprimido de desintegración oral. Dichos comprimidos son conocidos y serán una forma de dosificación sólida, que contiene etinilestradiol o un profármaco del mismo, que se disgrega rápidamente, normalmente en cuestión de segundos, cuando se coloca sobre la lengua. Existen muchas maneras diferentes de producir un comprimido de desintegración oral e incluyen, sin limitación, comprimidos obtenidos por compresión, comprimidos moldeados por compresión y obleas deshidratadas por congelación (liofilizadas). Véase, p. ej., Cremer, K., «Formas de dosificación de desintegración oral», informe resumido de la industria, Pharma Concepts GmbH R Co. (2001). Generalmente, los comprimidos de desintegración oral se formulan para tomarse sin agua.

Una forma de dosificación oral para practicar la invención es un comprimido masticable que contiene etinilestradiol. Lo más preferentemente, es que el comprimido masticable también contenga el acetato de noretindrona o noretindrona. La preparación de comprimidos masticables se muestra en la Patente de EE.UU. n.º 6.667.050.

Sin embargo, al formular un comprimido masticable para su uso en la presente invención, debe tenerse en cuenta emplear un vehículo que permita la disolución significativa del etinilestradiol en la cavidad oral. La forma de dosificación sólida para su uso; la forma de dosificación sólida administrada por vía oral y el etinilestradiol para su uso en la terapia de sustitución hormonal o para el tratamiento de los síntomas de la menopausia de la invención comprenden un 30 % a un 90 % en peso de un vehículo potenciador de la disolución que es el manitol. También se desvelan en el presente documento los vehículos que consiguen la disolución efectiva que incluyen lactosa, almidón

de maíz, maltodextrina, dextrosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y mezclas de los mismos. Se ha descubierto que una cantidad significativa de fosfato dicálcico no promueve la absorción requerida por la presente invención. También se desvela en el presente documento que el vehículo potenciador de la disolución, estará presente en una cantidad de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 95 por ciento en peso de la composición, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 80 por ciento en peso de la composición de dosificación sólida. También se desvela en el presente documento que el vehículo potenciador de la disolución, también puede ser un alcohol de azúcar tal como sorbitol o xilitol. El comprimido masticable también puede contener otros excipientes que generalmente se encuentran en dichos comprimidos, tales como edulcorantes, agentes saborizantes, disgregantes, aglutinantes y lubricantes mientras los excipientes adicionales no interfieran sustancialmente con la adsorción oral del etinilestradiol a través de la mucosa oral.

Otra realización de la invención se refiere a la forma de dosificación sólida administrada por vía oral que se usa para practicar la invención que proporciona biodisponibilidad mejorada de etinilestradiol a un paciente que lo necesite. La forma de dosificación sólida comprende 2 µg a 15 µg de etinilestradiol y un vehículo potenciador de la disolución oral que es el manitol tal como se describe anteriormente que proporciona al menos el 15 % de adsorción del etinilestradiol a través de la mucosa oral cuando la dosificación sólida se administra por vía oral sin agua. El vehículo potenciador de la disolución oral estará presente en una cantidad del 30 % a aproximadamente el 90 % por ciento en peso de la composición. La forma de dosificación sólida es un comprimido masticable. La forma de dosificación sólida preferente también contendrá acetato de noretindrona o noretindrona en una cantidad de 0,3 mg a 1,5 mg.

Preferentemente, al menos aproximadamente el 30 por ciento del etinilestradiol contenido en la forma de dosificación oral sólida se absorbe a través de la mucosa oral, y más preferentemente al menos el 60 por ciento del etinilestradiol se absorbe a través de la mucosa oral. La cantidad de etinilestradiol absorbido por la mucosa oral se ve afectada por el sistema de entrega y el tiempo de residencia en la boca del paciente. Por lo tanto, en una realización preferente, el paciente recibe instrucciones para administrar el comprimido masticable sin el consumo de agua o cualquier otro líquido comestible mientras se mastica el comprimido y/o inmediatamente después, p. ej., menos de dos minutos después de que el comprimido se mastique completamente. Como alternativa, el paciente puede recibir instrucciones de ingerir solo una pequeña cantidad de agua, p. ej., 0,06 l o menos después de masticar el comprimido. Preferentemente, sin embargo, el paciente recibiría instrucciones de no tomar agua mientras y/o inmediatamente después de masticar el comprimido.

Ejemplo 1 y Ejemplos comparativos

El comprimido A es un comprimido anticonceptivo que contiene 1 mg de acetato de noretindrona y 35 µg de etinilestradiol. El comprimido B contiene la misma cantidad de acetato de noretindrona y etinilestradiol, pero está formulado para ser masticable. Los ingredientes de cada comprimido se exponen en la Tabla 1 a continuación. Se comparó la biodisponibilidad del etinilestradiol del comprimido B masticable masticado administrado con 0,06 l de agua y sin agua con la del comprimido A deglutido que se administró con 0,24 l de agua.

Ingrediente	Composición de la formulación (%p/p)	
	Comprimido A	Comprimido B
Acetato de noretindrona	1,43	1,43
Etinilestradiol	0,05	0,05
Lactosa	67,53	12,39
Manitol	0	69,53
Celulosa microcristalina	20,00	10,00
Almidón glicolato de sodio, FN	0	2,00
Povidona, FEU	0	0,06
Sucralosa, FN	0	0,04
Sabor a hierbabuena (secado por pulverización)	0	3,0
Estearato de magnesio	0	0,5
Color	0	1,0
Almidón de maíz	10,00	0
Estearato de calcio	1,00	0
TOTAL	100	100

Resultados preliminares del estudio comparativo de biodisponibilidad

El estudio fue un estudio cruzado en un solo centro, aleatorizado, equilibrado, de dosis única, de 3 tratamientos, de 3 periodos y de 6 secuencias, realizado bajo supervisión médica. Todos los sujetos recibieron los siguientes tratamientos en orden aleatorio:

- Un comprimido masticable del comprimido B (masticado) sin agua (Ensayo 1)
- Un comprimido masticable del comprimido B (masticado) con 0,06 l de agua (Ensayo 2)

- Un comprimido del comprimido A (deglutido entero) con 0,24 l de agua (Referencia)

Los sujetos recibieron todos los tratamientos después de un ayuno de una noche de al menos 10 horas; hubo un periodo de reposo farmacológico de 14 días entre las administraciones de los 3 tratamientos.

5 Los tratamientos se administraron después de evaluaciones clínicas previas a la dosis y se tomó una muestra de sangre (0 horas). Los sujetos permanecieron en la clínica durante las 36 horas posteriores a la dosificación, momento durante el cual se recogieron muestras de sangre a 0,33, 0,67, 1, 1,33, 1,67, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 30 y 36 horas después del tratamiento. A continuación, los sujetos regresaron a la clínica para la recogida de muestras de sangre adicionales a las 48 y 60 horas después del tratamiento. Las muestras de sangre se analizaron para la determinación de las concentraciones en plasma de etinilestradiol (EE) y noretindrona (NE) mediante un procedimiento validado de CL/EM-EM.

Resultados y discusión:

Veintisiete sujetos completaron el estudio y los 27 fueron evaluables para el análisis farmacocinético.

Resultados preliminares:

15 Las concentraciones medias de EE y NE en plasma se ilustran en las Figuras 1 y 2, respectivamente; en la Tabla 2 se presenta un resumen de los valores farmacocinéticos y las relaciones de los parámetros farmacocinéticos de ensayo:referencia, y los intervalos de confianza se proporcionan en la Tabla 3.

EE y NE se absorbieron rápidamente; los valores medios de $t_{m\acute{a}x}$ (tiempo de $C_{m\acute{a}x}$) oscilaron entre 1,33 y 1,67 horas para ambos analitos después de todos los tratamientos.

20 **Tabla 2 Resumen de los valores farmacocinéticos de etinilestradiol y noretindrona después de la administración oral de comprimidos del comprimido A o comprimidos masticables del comprimido B a voluntarios femeninos sanos (n = 27)**

Analito	Parámetro PK	Media geométrica		
		Ensayo 1 Comprimido B (sin agua)	Ensayo 2 Comprimido B (con 0,06 l de agua)	Referencia Comprimido A (con 0,24 l de agua)
Etinilestradiol	$C_{m\acute{a}x}$ (pg/ml)	154,2	124,8	78,1
	ABC_{0-t} (pg/ml-h)	1199,2	1032,7	805,5
	ABC_{inf} (pg/ml-h)	1274,6	1096,7	876,0
Noretindrona	$C_{m\acute{a}x}$ (pg/ml)	7793,0	7531,1	6646,3
	ABC_{0-t} (pg/ml-h)	42698,5	41967,5	39613,6
	ABC_{inf} (pg/ml-h)	43880,3	43103,4	40870,0

$C_{m\acute{a}x}$: Concentración máxima en plasma
 ABC_{0-t} : El área bajo la curva de la concentración en plasma frente al tiempo desde un tiempo 0 hasta t, el tiempo de la última concentración determinable, según se calculó mediante el procedimiento lineal trapezoidal
 ABC_{inf} : concentración de ABC_{0-t} adicional en el momento de la última constante de velocidad de concentración/eliminación determinable.
 Ensayo 1: Un comprimido masticable del comprimido B-1/35 (masticado) sin agua
 Ensayo 2: Un comprimido masticable del comprimido B-1/35 (masticado) con (0,06 l) de agua
 Referencia: Un comprimido del comprimido A (deglutido entero) con (0,24 l) de agua

Tabla 3 Relaciones e intervalos de confianza para los valores farmacocinéticos de etinilestradiol y noretindrona (n = 27)

Analito		Ensayo 1 (comprimido B masticable sin agua) vs Referencia		Ensayo 2 (comprimido B masticable con 0,06 l de agua) vs Referencia	
		Relación (%)	Intervalo de confianza del 90 %	Relación (%)	Intervalo de confianza del 90 %
Etinilestradiol	C _{máx}	197,8	184,2-212,3	160,3	149,3-172,1
	ABC _{0-t}	149,0	141,9-156,4	128,4	122,3-134,8
	ABC _{inf}	145,6	139,0-152,5	125,3	119,7-131,3
Noretindrona	C _{máx}	117,1	108,7-126,1	113,0	104,9-121,7
	ABC _{0-t}	107,3	102,1-112,8	105,0	99,9-110,4
	ABC _{inf}	106,9	101,8-112,2	104,5	99,6-109,8

Los dos tratamientos se consideran bioequivalentes si los intervalos de confianza del 90 % para la C_{máx} y para el ABC pertenecen al 80,00 % a 125,00 %. C_{máx} es un indicador de la velocidad y el grado de absorción; ABC es un indicador del grado de absorción.

Cuando se administró sin agua, el valor de C_{máx} EE para el comprimido B masticable fue 198 % del comprimido A deglutido. Los valores ABC EE para el comprimido masticable fueron 146 % de los del comprimido A. Los resultados indican que la velocidad y el grado de absorción de EE (biodisponibilidad EE) aumentaron significativamente (los intervalos de confianza del 90 % estuvieron fuera de 80,00 y 125,00 %) para el comprimido masticable administrado sin agua. A diferencia, para la noretindrona, la velocidad de adsorción se incrementó solo ligeramente y el grado de absorción fue equivalente (el intervalo de confianza del 90 % estaba dentro de 80,00 a 125,00 %).

Cuando se administró con 0,06 l de agua (se eliminaron por lavado las partes del comprimido de la cavidad oral para reducir la posibilidad de absorción por la cavidad oral), la velocidad y el grado de absorción de EE fueron más altos (ni los intervalos de confianza de C_{máx} ni del ABC estaban dentro de 80,00 % a 125,00%), pero la noretindrona fue bioequivalente (los intervalos de confianza de C_{máx} y ABC estuvieron dentro del 80,00% al 120,00%). Por lo tanto, el corto tiempo entre masticar el comprimido y tomar 0,06 l de agua fue suficiente para aumentar significativamente la velocidad y el grado de absorción de EE.

Al usar ABC_{0-t} los resultados indican que el comprimido B podría formularse con aproximadamente 33 % menos de etinilestradiol, pero todavía dando como resultado una administración bioequivalente del etinilestradiol administrado en el comprimido A cuando no se administraba agua. Los resultados sugieren además que incluso si se administraran 0,06 l de agua, la del etinilestradiol en el comprimido B podría reducirse en aproximadamente 22 % de etinilestradiol y permanecer bioequivalente con el comprimido A deglutido.

A continuación, se estudiaron los comprimidos A y B administrando el comprimido B masticable y el comprimido A deglutido con 0,24 l de agua en ayunas. Los estudios se realizaron dos veces, primero con 23 sujetos y luego con 33 sujetos. Un resumen de las comparaciones estadísticas se muestra en las Tablas 4 y 5 a continuación.

Tabla 4

Estudio 1: Resumen de las comparaciones estadísticas (n=23) del comprimido A deglutido y el comprimido B masticable				
Parámetro	Noretindrona		Etinilestradiol	
	Relación (%)	Intervalo de confianza del 90 %	Relación (%)	Intervalo de confianza del 90 %
C _{máx}	101,28 %	90,81-112,97	120,29 %	112,52-128,59
ABC _{0-t}	95,93 %	88,98-103,43	116,86 %	108,68-125,67
ABC _{inf}	96,09 %	89,32-103,38	115,08 %	106,83-123,96

Tabla 5

Estudio 2: Resumen de las comparaciones estadísticas (n=33) del comprimido A deglutido y el comprimido B masticable				
Parámetro	Noretindrona		Etinilestradiol	
	Relación (%)	Intervalo de confianza del 90 %	Relación (%)	Intervalo de confianza del 90 %
$C_{\text{máx}}$	117,65	107,53-128,72	134,82	127,27-142,81
ABC_{0-t}	104,90	98,49-111,71	114,87	109,86-120,11
ABC_{inf}	104,93	98,58-111,69	114,85	108,83-119,10

5 En el estudio 1, la noretindrona para el comprimido B masticado era bioequivalente al comprimido A (deglutido). Para EE, los valores de $C_{\text{máx}}$ fueron más altos para los comprimidos masticables del comprimido B en comparación con los comprimidos deglutidos del comprimido A. El grado de absorción de EE (medido como ABC_{inf}) del comprimido masticable fue de 115 % del de los comprimidos deglutidos.

10 En el estudio 2, para la noretindrona, el grado de absorción para el comprimido B masticado fue equivalente al comprimido A (deglutido). La velocidad de absorción de noretindrona fue más alta para el comprimido B masticado que para el comprimido A deglutido. Para EE, la velocidad de absorción (reflejada en los valores de $C_{\text{máx}}$) fue más alta para los comprimidos masticables del comprimido B en comparación con los comprimidos deglutidos del comprimido A. El grado de absorción de EE (medido como ABC_{0-t}) del comprimido masticable fue de 115 % del de los comprimidos deglutidos.

15 Aunque los datos expuestos en las Tablas 4 y 5 mostraron una tendencia hacia una mayor biodisponibilidad de EE, el límite superior del intervalo de confianza del 90 % para ABC_{inf} no excedió el 125,00 %. Estos datos muestran la importancia de permitir que la forma de dosificación resida en la boca durante un tiempo efectivo. En este caso, es evidente que los 0,24 l de agua mitigaron el efecto de una mejor disolución en la boca conseguida con la formulación B. Por tanto, en una realización altamente preferente de la presente invención, la forma de dosificación se administrará con 0,06 l de agua o menos y lo más preferentemente, sin agua o cualquier otro líquido comestible.

20 En otro estudio más, los comprimidos C y D se formularon como se muestra en la Tabla 6 a continuación. El comprimido C era un comprimido masticable que contenía 0,4 mg o noretindrona y 35 µg de etinilestradiol sustancialmente similar a los comprimidos masticables desvelados en la Patente de EE.UU. n.º 6.667.050. El comprimido D era un comprimido deglutido que contenía la misma cantidad de noretindrona y etinilestradiol que el comprimido C.

Tabla 6

Resumen de la composición de formulación del comprimido		
Ingrediente	Composición de la formulación (%p/p)	
	Comprimido C	Comprimido D
Noretindrona	0,46	0,46
Etinilestradiol	0,042	0,042
Dihidrato de fosfato de calcio dibásico, FEU	45,28	46,32
Lactosa (hidratada) FN	45,28	46,32
Almidón glicolato de sodio, FN	4,57	4,57
Povidona, FEU	1,71	1,71
Sucralosa, FN	0,02	0
Maltodextrina, FN	0,18	0
Sabor a hierbabuena (secado por pulverización)	2,0	0
Estearato de magnesio	0,46	0,46
FD&C Amarillo n.º 6	0	0,11
TOTAL	100	100

25 En un primer estudio, ambos comprimidos C y D se administraron en ayunas con 0,24 l de agua. Un resumen de las comparaciones estadísticas de estos resultados se muestra en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7

Estudio 1: Resumen de las comparaciones estadísticas del comprimido C masticable y el comprimido D deglutido				
Parámetro	Noretindrona		Etinilestradiol	
	Relación (%)	Intervalo de confianza del 90 %	Relación (%)	Intervalo de confianza del 90 %
C _{máx}	90,7	83,1-99,1 %	115,9	111,0-121,1 %
ABC _{0-t}	100,3	92,5-108,8 %	109,7	104,3-115,4 %
ABC _{inf}	102,4	94,4-111,1 %	108,2	103,3-113,3 %

En un segundo estudio, ambos comprimidos C y D se administraron en ayunas sin agua. Un resumen de las comparaciones estadísticas de estos resultados se muestra en la Tabla 8 a continuación.

Tabla 8

Estudio 2: Resumen de las comparaciones estadísticas del comprimido C masticable y el comprimido D deglutido				
Parámetro	Noretindrona		Etinilestradiol	
	Relación (%)	Intervalo de confianza del 90 %	Relación (%)	Intervalo de confianza del 90 %
C _{máx}	118,3	110,3-127,0	122,2	114,8-130,2
ABC _{0-t}	105,2	101,2-109,3	114,1	105,0-124,0
ABC _{inf}	104,7	100,7-108,8	117,4	110,3-124,9

- 5 Los resultados de estos estudios muestran que cuando el comprimido C masticable y el comprimido D deglutido se administran con agua, fueron bioequivalentes. Además, cuando se administraron sin agua, el grado de absorción de noretindrona y etinilestradiol (ABC) se consideró equivalente, aunque hubo una tendencia hacia una mayor biodisponibilidad de etinilestradiol para el comprimido masticable. Además, los valores de C_{máx} fueron ligeramente superiores para el comprimido C en comparación con el comprimido D. Estos resultados muestran claramente que
- 10 simplemente administrar un comprimido masticable sin agua garantiza necesariamente una biodisponibilidad mejorada de etinilestradiol, pero que también es importante que la formulación de dosificación proporcione una disolución eficaz del etinilestradiol en la cavidad oral.

15 Generalmente, la formulación de dosificación usada en el procedimiento de la presente invención puede contener al menos 10 % menos de etinilestradiol que las formulaciones de dosificación de la técnica anterior que no proporcionan al menos 15 % de absorción oral de etinilestradiol, y más preferentemente al menos 30 % de absorción oral de etinilestradiol, pero consigue la misma biodisponibilidad de etinilestradiol que dicha formulación de dosificación de la técnica anterior. Por lo tanto, el procedimiento para su uso de la presente invención permite la administración de una cantidad reducida de etinilestradiol a una persona que lo necesita en comparación con las

20 formulaciones de la técnica anterior mientras se obtiene una C_{máx} y un ABC que es bioequivalente a la obtenida con la formulación de la técnica anterior.

Ejemplo 2

Otro comprimido masticable que es útil en el procedimiento para su uso de la invención se formula de la siguiente manera:

Componentes de fórmula para EE y NA Comprimido de desintegración oral

Componentes de formulación	% p/p
Acetato de noretindrona	1,430
Etinilestradiol	0,014
Lactosa	7,069
Antioxidantes	0,057

(continuación)

Componentes de formulación	% p/p
Manitol	65,830
Celulosa microcristalina	15,000
Crospovidona	8,000
Sabor a hierbabuena	1,000
Sucralosa	0,100
Estearato de magnesio	1,500
Total	100,000

Ejemplo 3

Una tira de fusión rápida que es útil en el procedimiento desvelado en el presente documento se formula de la siguiente manera:

5

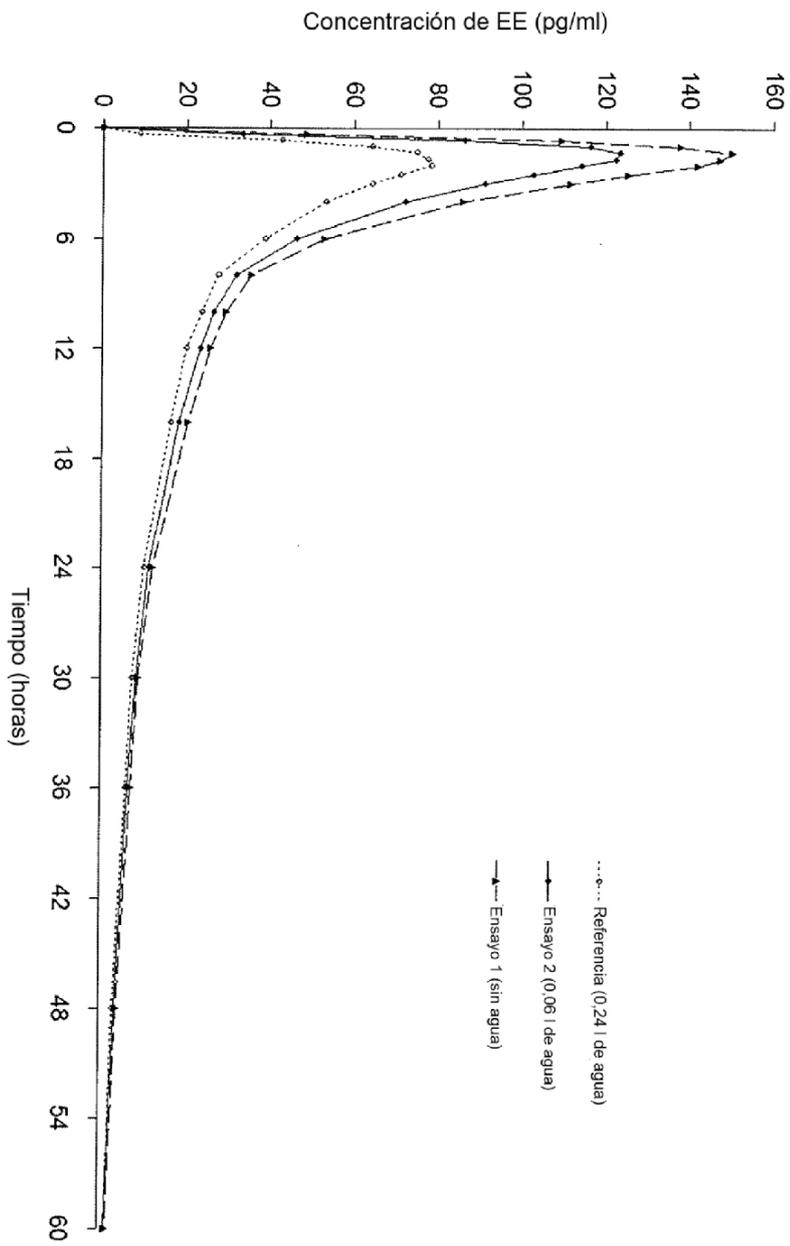
Componentes de fórmula para EE y NA Tira de película de fusión rápida

Componentes de formulación	% p/p
Maltodextrina	20,0
Glicerol	4,0
Celulosa microcristalina	6,0
Ácido algínico (sal de sodio)	42,98
Almidón de maíz	25,0
EE	0,02
Acetato de noretindrona	2,00
Total	100,0

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación sólida que contiene etinilestradiol para su uso en terapia de sustitución hormonal o para tratar los síntomas de menopausia,
 5 en la que la forma de dosificación sólida se formula para liberar una cantidad eficaz del etinilestradiol en la cavidad oral de un paciente para su absorción a través de la mucosa oral,
 en la que el paciente recibe instrucciones para administrar por vía oral la forma de dosificación sólida con 59,147 ml de agua o menos y
 en la que la forma de dosificación sólida es un comprimido masticable que comprende
- 10 (i) 2 µg a 15 µg de etinilestradiol;
 (ii) opcionalmente, 0,3 mg a 1,5 mg de acetato de norentidrona o noretindrona y
 (iii) 30 % a 90% en peso de un vehículo potenciador de la disolución oral que es manitol.
2. La forma de dosificación sólida para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación sólida comprende 0,3 mg a 1,5 mg de acetato de norentidrona o noretindrona.
3. La forma de dosificación sólida para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que al menos el 15 por
 15 ciento del etinilestradiol contenido en la forma de dosificación sólida se absorbe a través de la mucosa oral.
4. La forma de dosificación sólida para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el paciente recibe instrucciones para administrar por vía oral la forma de dosificación sólida sin tomar agua con la misma.
5. La forma de dosificación sólida para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el paciente recibe instrucciones para masticar el comprimido antes de tragarlo.
- 20 6. La forma de dosificación sólida para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la forma de dosificación se administra una vez al día.
7. La forma de dosificación sólida para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el vehículo potenciador de la disolución oral está presente en una cantidad del 40 % al 80 % en peso de la composición.
8. Una forma de dosificación sólida administrada por vía oral que comprende:
- 25 (i) 2 µg a 15 µg de etinilestradiol;
 (ii) 30 % a 90% en peso de un vehículo potenciador de la disolución oral que es manitol;
 (iii) acetato de norentidrona o noretindrona en una cantidad de 0,3 mg a 1,5 mg que proporciona al menos el 15 % de absorción del etinilestradiol a través de la mucosa oral cuando dicha forma de dosificación sólida se administra por vía oral al paciente sin agua y
- 30 en la que la forma de dosificación sólida es un comprimido masticable.
9. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 8, en la que el vehículo potenciador de la disolución oral está presente en una cantidad del 40 % al 80 % en peso de la composición.
10. Etinilestradiol para su uso en terapia de sustitución hormonal o para el tratamiento de los síntomas de la menopausia, comprendiendo el uso una forma de dosificación sólida y 59,147 ml de agua o menos, el uso para la
 35 administración oral de la forma de dosificación sólida que libera una cantidad eficaz del etinilestradiol en la cavidad oral para su absorción a través de la mucosa oral, y en el que el paciente recibe instrucciones para administrar por vía oral la forma de dosificación sólida,
 en el que la forma de dosificación sólida es un comprimido masticable que comprende
- 40 (i) 2 µg a 15 µg de etinilestradiol;
 (ii) opcionalmente, 0,3 mg a 1,5 mg de acetato de norentidrona o noretindrona y
 (iii) 30 % a 90 % en peso de un vehículo potenciador de la disolución oral que es manitol.
11. Etinilestradiol para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el medicamento comprende la forma de dosificación sólida y sin agua.
- 45 12. Etinilestradiol para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en la que el vehículo potenciador de la disolución oral está presente en una cantidad del 40 % al 80 % en peso de la composición.

Figura 1 Perfiles de concentración media de etinilestradiol-tiempo después de la administración oral de comprimidos del comprimido A o comprimidos masticables del comprimido B a voluntarios femeninos sanos (n = 27);



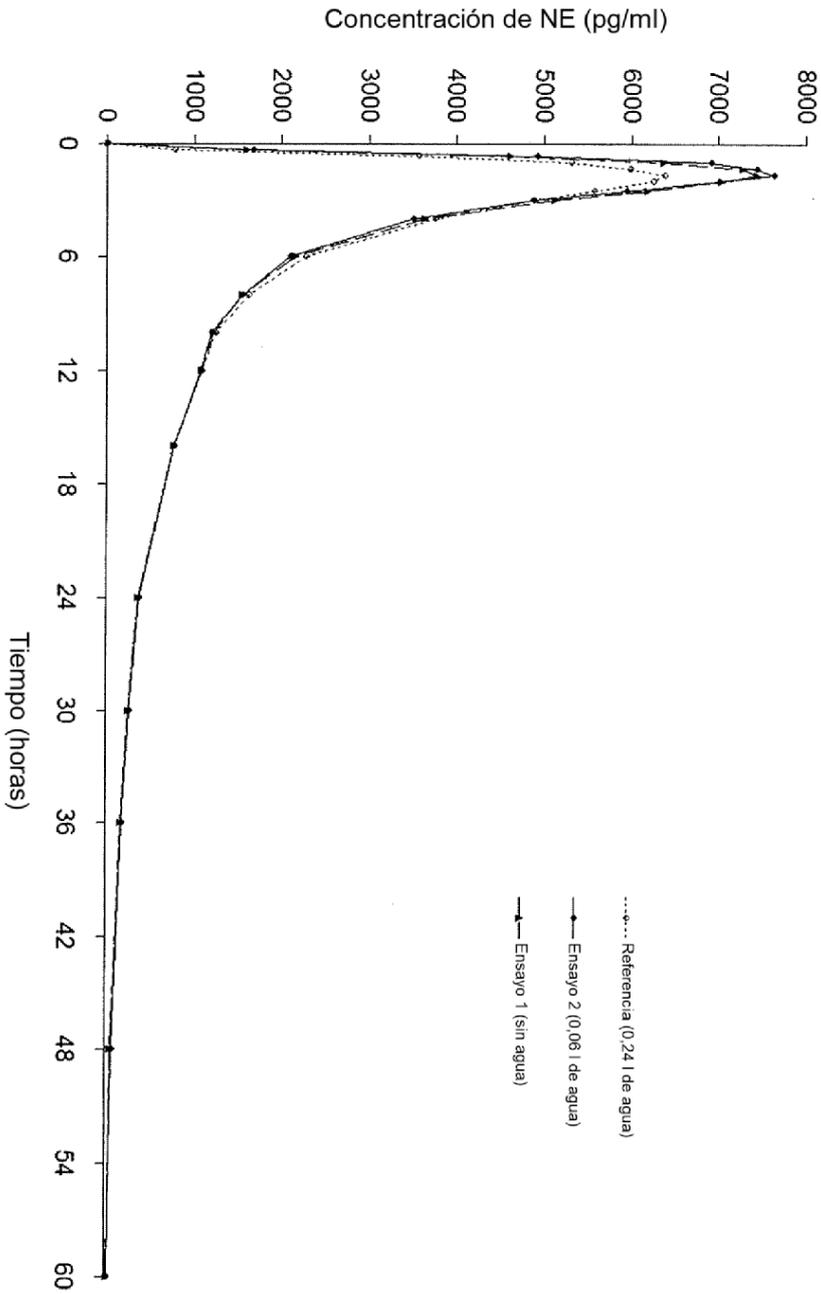


Figura 2 Perfiles de concentración media de noretindrona-tiempo después de la administración oral de comprimidos del comprimido A o comprimidos masticables del comprimido B a voluntarios femeninos sanos (n = 27);