

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 800 774**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61P 15/18 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2016 PCT/EP2016/064065**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2016 WO16203006**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2016 E 16733341 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3310333**

54 Título: **Unidad de dosificación orodispersable que contiene un componente de estetrol**

30 Prioridad:

18.06.2015 EP 15172767

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

04.01.2021

73 Titular/es:

**ESTETRA SPRL (100.0%)
Rue Saint-Georges 5-7
4000 Liège, BE**

72 Inventor/es:

**JASPART, SÉVERINE FRANCINE ISABELLE;
PLATTEEUW, JOHANNES JAN y
VAN DEN HEUVEL, DENNY JOHAN MARIJN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 800 774 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 orodispersable que contiene un componente de estetrol

Campo técnico de la invención

5 La presente invención proporciona una unidad de dosificación farmacéutica sólida orodispersable que tiene un peso de 30-1.000 y que contiene al menos 0,1 mg de un componente de estetrol seleccionado de estetrol, ésteres de estetrol y sus combinaciones. Esta unidad de dosificación sólida consiste en:

- del 0,1-25% en peso de partículas de estetrol que contienen al menos 90% en peso del componente de estetrol; y
- del 75-99,9% en peso de uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

10 La invención también proporciona un proceso para preparar la unidad de dosificación sólida mencionada anteriormente.

Además, la invención se refiere a la unidad de dosificación sólida para su uso en un tratamiento médico, en una terapia de sustitución de hormonas femeninas y de anticoncepción femenina, y dicho uso comprende la administración sublingual, bucal o sublabial de la unidad de dosificación sólida.

15 Antecedentes de la invención

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 colaboradores en 1965. El estetrol tiene la estructura de un esteroide estrogénico con cuatro grupos hidroxilo. El estetrol es sintetizado en el hígado fetal a partir del estradiol y el estriol por dos enzimas, la 15 α - y 16 α -hidroxilasa. Después del nacimiento, el hígado neonatal pierde rápidamente su capacidad para sintetizar estetrol porque estas dos enzimas ya no se expresan.

20 El estetrol alcanza la circulación materna a través de la placenta y ya se puede detectar a las nueve semanas de embarazo en la orina materna. Durante el segundo trimestre de embarazo, aparecen unos niveles elevados en el plasma materno, y la concentración de estetrol no conjugado aumenta de manera constante hasta aproximadamente 1 ng/ml (> 3 nmol/l) hacia el final del embarazo. Hasta la fecha, se desconoce la función fisiológica del estetrol. El posible uso del estetrol como marcador para el bienestar fetal se ha estudiado bastante bien. Sin embargo, debido a la enorme variación intra- e interindividual de los niveles en plasma de estetrol materno durante el embarazo, esto no parece factible.

30 Desde 2001, el estetrol se ha estudiado a fondo. En seres humanos, se ha demostrado que el estetrol tiene una elevada biodisponibilidad oral proporcional a la dosis y una semivida de eliminación terminal larga de aproximadamente 28 horas. Los resultados de estudios *in vitro* demuestran que el estetrol se une con elevada selectividad a los receptores de estrógeno, con preferencia por la forma ER α del receptor, a diferencia de los estrógenos etinilestradiol y 17 β -estradiol. Además, por contraste con el etinilestradiol y, en especial, con el 17 β -estradiol, el estetrol no se une a la globulina que se une a hormonas sexuales ("sex hormone binding globulin", SHBG) ni estimula la producción de SHBG *in vitro*.

35 También se han investigado las propiedades del estetrol en una serie de modelos de rata *in vivo* farmacológicos validados y predictivos. En estos modelos, el estetrol muestra efectos estrogénicos en la vagina, el útero (tanto en el miometrio como en el endometrio), el peso corporal, la masa ósea, la resistencia ósea, los sofocos y la ovulación (inhibición). Todos estos efectos del estetrol dependen de la dosis, obteniéndose unos efectos máximos a unos niveles de dosis comparables. De modo sorprendente, el estetrol evita el desarrollo de tumores en un modelo de tumor mamario DMBA hasta un grado y a un nivel de dosis similar al antiestrógeno tamoxifeno y a una ovariectomía. Este efecto antiestrogénico del estetrol en presencia de 17 β -estradiol también se ha observado en estudios *in vitro* que emplean células de cáncer de mama humano.

45 Se menciona la administración bucal, sublingual o sublabial de estetrol en una serie de solicitudes de patente, que incluyen WO 2002/094275, WO 2002/094276, WO 2002/094278 y WO 2003/018026. En estas publicaciones no se describen unidades de dosificación que contienen estetrol para la administración bucal, sublingual o sublabial.

El documento WO 2010/033832 describe una forma de dosificación oral que comprende un compuesto de estriol y un material de matriz farmacéuticamente aceptable, en la que la forma de dosificación oral libera al menos aproximadamente 90% del compuesto de estriol en un tiempo menor que aproximadamente 300 segundos cuando se pone en contacto con la saliva de la cavidad bucal y/o sublingual.

50 El documento US 2007/286829 describe una forma de dosificación sólida administrada por vía oral capaz de administrar etinilestradiol con mejor biodisponibilidad, comprendiendo dicha forma de dosificación sólida (i) de aproximadamente 0,5 μ g a aproximadamente 50 μ g de etinilestradiol, y (ii) un vehículo potenciador de la disolución que proporciona al menos 15% de la absorción del etinilestradiol a través de la mucosa oral cuando dicha forma de

dosificación sólida se administra por vía oral al paciente con 59,15 ml (2 onzas) o menos de agua.

- 5 El documento US 6.117.446 describe una unidad de dosificación bucal para administrar una combinación de agentes activos esteroideos, que comprende un comprimido prensado de un vehículo polimérico bioerosionable y cantidades terapéuticamente eficaces de un agente androgénico seleccionado de testosterona y sus ésteres farmacológicamente aceptables, una progestina y un estrógeno. Los ejemplos describen unidades de dosificación bucal que se preparan mezclando a fondo los siguientes componentes: estrógeno, progestógeno, andrógeno, poli(óxido de etileno), carbómero y estearato de magnesio. Después, la mezcla se granula mediante una granulación en lecho fluido, y los gránulos obtenidos de esta manera se prensan en comprimidos.

Se han descrito unidades de dosificación oral de estetrol en varias publicaciones de patente.

- 10 El documento WO 2002/094276 describe una composición farmacéutica para su uso en un método de terapia de sustitución hormonal, comprendiendo dicho método administrar a una persona que necesita dicha terapia una cantidad eficaz de estetrol, y dicha composición casi no contiene progestógeno o antiprogestina. El documento WO 2002/094276 describe la preparación de comprimidos de estetrol con un peso de 185 mg, que contienen 1,5 mg de estetrol, basándose en la siguiente formulación:

| | mg |
|---|---------|
| Estetrol | 1,5 |
| Polivinilpirrolidona (Kollidon 25® de BASF) | 12,5 |
| Lactosa | 135,795 |
| Celulosa microcristalina (Avicel PH 101 ®) | 26,25 |
| Palmitoestearato de glicerilo (Precirol ®) | 2,775 |
| Sílice coloidal anhidra (Aerosil 200 ®) | 1,0 |
| Crospovidona (Polyplasdone XL ®) | 4,0 |
| Agente colorante | 0,18 |

- 15 El documento WO 2002/094275 describe el uso de un estetrol en un método para aumentar la libido en una mujer, comprendiendo dicho método administrar a dicha mujer una cantidad eficaz de estetrol. Se menciona la administración oral como un modo adecuado de administración. Esta solicitud de patente describe el mismo comprimido de estetrol que el documento WO 2002/094276.

- 20 El documento WO 2002/094279 describe el uso de estetrol en un método de anticoncepción en hembras de mamífero, comprendiendo dicho método la administración oral de dicho componente estrogénico y un componente progestogénico a una hembra fértil en una cantidad eficaz para inhibir la ovulación. En esta solicitud de patente internacional se describe la siguiente formulación para un comprimido de estetrol de 185 mg.

| | mg |
|---|---------|
| Estetrol | 1,5 |
| Levonorgestrel | 0,15 |
| Polivinilpirrolidona (Kollidon 25® de BASF) | 13,5 |
| Lactosa | 135,645 |
| Celulosa microcristalina (Avicel PH 101 ®) | 26,25 |

| | |
|--|-------|
| Palmitoestearato de glicerilo (Precirol ®) | 2,775 |
| Sílice coloidal anhidra (Aerosil 200 ®) | 1,0 |
| Crospovidona (Polyplasdone XL ®) | 4,0 |
| Agente colorante | 0,18 |

5 El documento WO 2003/041718 describe el uso de estetrol en un método de sustitución hormonal en mamíferos, comprendiendo dicho método la administración oral de estetrol y un componente progestogénico a un mamífero en una cantidad eficaz para prevenir o tratar los síntomas del hipoestrogenismo. Esta solicitud de patente describe el mismo comprimido de estetrol que el documento WO 2002/094279.

El documento WO 2007/081206 describe el uso del estetrol en un método para tratar un trastorno vascular agudo en un mamífero, comprendiendo dicho método administrar a dicho mamífero, a demanda, una cantidad eficaz del estetrol al mamífero. Esta solicitud de patente describe la preparación de cápsulas de gelatina duras, que contienen 100 mg de estetrol y 25 mg de citrato de sildenafilo por cápsula.

10 El documento WO 2008/156365 describe el uso del estetrol en el tratamiento del síndrome de aspiración del meconio ("Meconium Aspiration Syndrome", MAS) en un recién nacido, comprendiendo dicho tratamiento la administración de una cantidad eficaz de estrógeno a dicho recién nacido dentro de 7 días después del nacimiento. La solicitud de patente internacional describe un supositorio para su uso en recién nacidos, que comprende al menos 1 µg de estrógeno, y dicho supositorio se caracteriza además por un diámetro máximo menor que 10 mm y un peso menor que 0,5 g. El excipiente contenido en el supositorio puede estar basado en un material lipídico que se funde a la temperatura corporal o puede estar basado en un componente hidrófilo que se disuelve o se disgrega cuando se pone en contacto con agua.

Sumario

20 La presente invención proporciona una unidad de dosificación sólida orodispersable que contiene un componente de estetrol. La unidad de dosificación libera rápidamente el estetrol en un entorno acuoso. La unidad de dosificación sólida es fácil de fabricar y está perfectamente adaptada para la administración sublingual, bucal o sublabial. Las administraciones sublingual, bucal y sublabial ofrecen las ventajas de que el componente de estetrol no tiene que pasar a través del sistema digestivo y evitan la exposición hepática de primer paso. Además, estas vías de administración proporcionan una aparición rápida de la acción.

25 La unidad de dosificación sólida de la presente descripción tiene un peso de entre 30 y 1.000 mg; contiene al menos 100 µg de un componente de estetrol seleccionado de estetrol, ésteres de estetrol y sus combinaciones; y consiste en:

- del 0,1-25% en peso de partículas de estetrol que contienen al menos 80% en peso del componente de estetrol; y
- 30 • del 75-99,9% en peso de uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

Esta dosificación sólida se obtiene mediante un proceso que comprende:

- proporcionar partículas de estetrol que contienen al menos 80% en peso del componente de estetrol y que tienen un diámetro volumétrico medio de 2 µm a 50 µm;
- 35 • mezclar las partículas de estetrol con uno o más excipientes de granulación para producir una mezcla de granulación;
- mezclar la mezcla de granulación con un líquido de granulación para producir gránulos que contienen estetrol, y dicho líquido de granulación contiene al menos 60% en peso de disolvente líquido;
- retirar el disolvente líquido de los gránulos que contienen estetrol para producir gránulos que contienen estetrol secos;
- 40 • opcionalmente, mezclar los gránulos secos con uno o más excipientes de formación de comprimidos; y
- conformar los gránulos secos o la mezcla de los gránulos secos y dichos uno o más excipientes de formación de comprimidos en una unidad de dosificación sólida.

La disolución rápida y completa del componente de estetrol en la saliva es fundamental para el transporte eficaz del componente a través de la administración sublingual, bucal o sublabial de la unidad de dosificación sólida. Los inventores han descubierto, de modo sorprendente, que el componente de estetrol se libera con rapidez y se dispersa en la saliva y se absorbe a través del revestimiento mucósico de la cavidad oral si está presente en la unidad de dosificación sólida forma de partículas muy pequeñas.

La descripción también proporciona un proceso para preparar la unidad de dosificación sólida mencionada anteriormente, comprendiendo dicho proceso las etapas de:

- proporcionar partículas de estetrol que contienen al menos 80% en peso de un componente de estetrol seleccionado de estetrol, ésteres de estetrol y sus combinaciones, y que tienen un diámetro volumétrico medio de 2 µm a 50 µm;
- mezclar las partículas de estetrol con uno o más excipientes de granulación para producir una mezcla de granulación;
- mezclar la mezcla de granulación con un líquido de granulación para producir gránulos que contienen estetrol, y dicho líquido de granulación contiene al menos 60% en peso de disolvente líquido;
- retirar el disolvente líquido de los gránulos que contienen estetrol para producir gránulos que contienen estetrol secos;
- opcionalmente, mezclar los gránulos secos con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y
- conformar los gránulos secos o la mezcla de los gránulos secos y dichos uno o más excipientes de formación de comprimidos en una unidad de dosificación sólida.

La producción de los gránulos que contienen estetrol en este proceso puede realizarse de modo adecuado, por ejemplo, en un granulador de alto cizallamiento, un granulador de bajo cizallamiento o un granulador de lecho fluido.

Breve descripción de la figura

La figura 1 ilustra el diagrama de flujo del proceso de fabricación usado en el ejemplo 4.

Descripción detallada

Un primer aspecto de la descripción se refiere a una unidad de dosificación farmacéutica sólida orodispersable que tiene un peso entre 30 y 1.000 mg, y dicha unidad de dosificación consiste en:

- del 0,1-25% en peso de partículas de estetrol que contienen al menos 80% en peso de un componente de estetrol seleccionado de estetrol, ésteres de estetrol y sus combinaciones; y
- del 75-99,9% en peso de uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables;

comprendiendo dicha unidad de dosificación sólida al menos 100 µg del componente de estetrol;

en la que la unidad de dosificación sólida puede obtenerse mediante un proceso que comprende:

- proporcionar partículas de estetrol que contienen al menos 80% en peso del componente de estetrol y que tienen un diámetro volumétrico medio de 2 µm a 50 µm;
- mezclar las partículas de estetrol con uno o más excipientes de granulación para producir una mezcla de granulación;
- mezclar la mezcla de granulación con un líquido de granulación para producir gránulos que contienen estetrol, y dicho líquido de granulación contiene al menos 60% en peso de disolvente líquido;
- retirar el disolvente líquido de los gránulos que contienen estetrol para producir gránulos que contienen estetrol secos;
- opcionalmente, mezclar los gránulos secos con uno o más excipientes de formación de comprimidos; y
- conformar los gránulos secos o la mezcla de los gránulos secos y dichos uno o más excipientes de formación de comprimidos en una unidad de dosificación sólida.

El término 'estetrol', tal como se emplea en la presente, se refiere al 1,3,5(10)-estratrien-3,15α,16α,17β-tetrol o 15α-hidroxiestriol, así como a los hidratos de estetrol, por ejemplo, estetrol monohidrato.

La expresión 'unidad de dosificación orodispersable', tal como se emplea en la presente, se refiere a una unidad de dosificación que se diseña para disgregarse rápidamente en la cavidad oral cuando se pone en contacto con la saliva y para dispersar el componente de estetrol en la saliva para que pueda absorberse a través del revestimiento mucósico de la cavidad oral.

- 5 La expresión 'ingredientes farmacéuticamente aceptables', tal como se emplea en la presente, incluye excipientes farmacéuticamente aceptables e ingredientes farmacéuticamente activos distintos del componente de estetrol, tal como se define más a fondo a continuación.

El término 'sublingual', tal como se emplea en la presente, se refiere a la vía de administración farmacológica mediante la cual el componente de estetrol se difunde hacia la sangre a través de los tejidos bajo la lengua.

- 10 El término 'bucal', tal como se emplea en la presente, se refiere a la vía de administración farmacológica mediante la cual el componente de estetrol se difunde hacia 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/encías.

El término 'sublabial', tal como se emplea en la presente, se refiere a la vía de administración farmacológica mediante la cual el componente de estetrol se coloca entre el labio y la encía.

- 15 El término 'granulación', tal como se emplea en la presente, se refiere a un proceso en el que se provoca que partículas de polvo primarias se adhieran para formar entidades más grandes de múltiples partículas denominadas 'gránulos'.

- 20 La expresión 'excipiente de formación de comprimidos', tal como se emplea en la presente, se refiere a un excipiente farmacéuticamente aceptable que puede usarse en la fabricación de unidades de dosificación sólidas, tales como comprimidos.

A menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes mencionados en la presente son porcentajes en peso.

Los ejemplos de unidades de dosificación sólidas incluidas en la presente invención incluyen comprimidos, grageas, comprimidos para chupar y películas. Según una realización preferida, la unidad de dosificación es un comprimido, lo más preferiblemente un comprimido prensado.

- 25 La unidad de dosificación sólida tiene un peso de entre 40 y 500 mg, más preferiblemente de entre 50 y 300 mg, y lo más preferiblemente de entre 70 y 150 mg.

La unidad de dosificación sólida preferiblemente comprende al menos 1% en peso, más preferiblemente 2-25% en peso, y lo más preferiblemente 2,2-15% en peso del componente de estetrol.

- 30 La cantidad del componente de estetrol contenida en la unidad de dosificación sólida preferiblemente se encuentra en el intervalo de 0,3-100 mg, más preferiblemente de 0,5-40 mg, y lo más preferiblemente de 1-20 mg.

- 35 El componente de estetrol de la presente invención preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en estetrol, ésteres de estetrol, en los que el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos hidroxilo ha sido sustituido por un radical acilo de un ácido bicarboxílico, sulfónico o sulfámico de 1-25 átomos de carbono; y sus combinaciones. Aún más preferiblemente, el componente de estetrol es estetrol (incluyendo los hidratos de estetrol). Lo más preferiblemente, el componente de estetrol contenido en la unidad de dosificación es estetrol monohidrato.

- 40 El tamaño de partícula de las partículas de estetrol en la unidad de dosificación sólida debe ser el adecuado para lograr la suficiente absorción del componente de estetrol después de la administración sublingual, bucal o sublabial. Las partículas de estetrol dentro de la unidad de dosificación sólida e (independientemente) las partículas de estetrol usadas para la preparación de la unidad de dosificación sólida tienen un diámetro volumétrico medio en el intervalo de 3 μm a 35 μm , más preferiblemente en el intervalo de 4 μm a 25 μm , y lo más preferiblemente en el intervalo de 5 μm a 15 μm .

- 45 Las partículas de estetrol dentro de la unidad de dosificación sólida e (independientemente) las partículas de estetrol usadas para la preparación de la unidad de dosificación sólida preferiblemente no contienen más que una cantidad limitada de partículas con un tamaño de partícula mayor que 60 μm . Preferiblemente, no más del 10% en volumen de las partículas de estetrol tienen un tamaño de partícula mayor que 60 μm (D_{90}), y más preferiblemente no más del 5% en volumen de las partículas de estetrol tienen un tamaño de partícula mayor que 60 μm (D_{95}). Aún más preferiblemente, no más del 10% en volumen de las partículas de estetrol tienen un tamaño de partícula mayor que 40 μm (D_{90}), y más preferiblemente no más del 5% en volumen de las partículas de estetrol tienen un tamaño de partícula mayor que 40 μm (D_{95}).

- 50 La distribución del tamaño de partícula de las partículas de estetrol y de cualquier otro material en partículas usado en el presente proceso puede ser determinada, de modo adecuado, mediante difracción de láser. La distribución del tamaño de partícula de las partículas de estetrol dentro de la unidad de dosificación sólida puede determinarse de modo adecuado usando técnicas espectroscópicas, por ejemplo, cartografiado de Raman.

5 La unidad de dosificación sólida de la presente invención ofrece la ventaja de que el componente de estetrol se libera con rapidez cuando la unidad de dosificación se introduce en la cavidad oral y se pone en contacto con la saliva. La tasa de liberación del componente de estetrol desde la unidad de dosificación puede determinarse con facilidad usando el ensayo de disolución descrito en los ejemplos, o un ensayo de disgregación según Ph. Eur. 2.9.1 ("Disgregación de comprimidos y cápsulas") y USP <701> ("Disgregación"), también descrito en los ejemplos. La unidad de dosificación sólida de la presente invención, cuando se somete al ensayo de disolución mencionado anteriormente, libera generalmente al menos 50%, más preferiblemente al menos 70%, y lo más preferiblemente al menos 80% del componente de estetrol después de 5 minutos. La unidad de dosificación sólida de la presente invención, cuando se somete al ensayo de disgregación mencionado anteriormente, se disgrega generalmente dentro de menos de 5 minutos, más preferiblemente dentro de menos de 2 minutos, aún más preferiblemente dentro de menos de 1,5 minutos, aún más preferiblemente dentro de menos de 1 minuto, aún más preferiblemente dentro de menos de 45 segundos, y lo más preferiblemente dentro de menos de 30 segundos.

15 Las partículas de estetrol empleadas en la unidad de dosificación sólida y en el presente proceso según la invención contienen al menos 90% en peso del componente de estetrol, más preferiblemente al menos 95% en peso del componente de estetrol, y lo más preferiblemente al menos 99% en peso del componente de estetrol. Además del componente de estetrol, las partículas de estetrol pueden contener de modo adecuado excipientes farmacéuticamente aceptables que ayuden a la dispersión de la unidad de dosificación y a la disolución y absorción del componente de estetrol. Los ejemplos de dichos excipientes son agentes tensioactivos, codisolventes, potenciadores de la absorción, superdisgregantes y agentes tamponantes.

20 Las partículas de estetrol generalmente representan entre 0,5-20% en peso de la unidad de dosificación. Más preferiblemente, las partículas de estetrol representan 1-18% en peso, más preferiblemente 5-15% en peso de la unidad de dosificación.

25 La unidad de dosificación sólida de la presente invención preferiblemente contiene 50-99,8% en peso de carbohidratos hidrosolubles seleccionados de maltosa, fructosa, sacarosa, lactosa, glucosa, galactosa, trehalosa, xilitol, sorbitol, eritritol, maltitol, manitol, isomalta y sus combinaciones. Más preferiblemente, el carbohidrato hidrosoluble se selecciona de lactosa, manitol, eritritol y sus combinaciones. Aún más preferiblemente, el carbohidrato hidrosoluble se selecciona de manitol, eritritol y sus combinaciones. Lo más preferiblemente, el carbohidrato hidrosoluble es manitol.

El carbohidrato hidrosoluble preferiblemente está contenido en la unidad de dosificación en forma cristalina.

30 Según otra realización preferida, la unidad de dosificación contiene 0,1-15% en peso, más preferiblemente 0,2-10% en peso y lo más preferiblemente 1-5% en peso de un agente de disgregación seleccionado de almidones modificados (por ejemplo, sal de sodio de carboximetilalmidón), polivinilpirrolidona reticulada, carmelosa reticulada y sus combinaciones.

35 Las partículas de estetrol están presentes en la unidad de dosificación sólida de la presente invención como un componente de gránulos que contienen además uno o más excipientes de granulación.

Los gránulos que contienen estetrol secos generalmente constituyen 20-99,9% en peso de la unidad de dosificación oral. Más preferiblemente, estos gránulos representan 50-99,8% en peso, más preferiblemente 60-99,7% en peso de la unidad de dosificación oral.

40 Generalmente, los gránulos que contienen estetrol secos que contienen las partículas de estetrol tienen un diámetro volumétrico medio de 100-4.000 μm , más preferiblemente de 150-1.000 μm , y lo más preferiblemente de 200-600 μm .

Los gránulos que contienen estetrol secos generalmente comprenden 70-95% en peso de uno o más excipientes de granulación, y 5-30% en peso del componente de estetrol. Aún más preferiblemente, estos gránulos comprenden 75-90% en peso de uno o más excipientes de granulación, y 10-25% en peso del componente de estetrol.

45 Otros excipientes de granulación que pueden incorporarse de modo adecuado en los gránulos que contienen estetrol incluyen carbohidratos hidrosolubles, diluyentes/cargas (por ejemplo, sales de calcio, celulosa microcristalina), ligantes, agentes de disgregación, agentes mucoadhesivos, aromatizantes, colorantes, deslizantes, lubricantes y sus combinaciones.

50 Los gránulos que contienen estetrol secos preferiblemente contienen al menos 20% en peso, más preferiblemente al menos 35% en peso, y lo más preferiblemente al menos 45% en peso del carbohidrato hidrosoluble, según se definió en la presente anteriormente.

Los gránulos que contienen estetrol secos preferiblemente contienen al menos 30% en peso, más preferiblemente al menos 40% en peso, y lo más preferiblemente al menos 50% en peso del carbohidrato hidrosoluble en peso de dichos uno o más excipientes de granulación.

55 Los gránulos que contienen estetrol secos generalmente contienen 0-20% en peso del ligante, según se definió en la

presente anteriormente. Aún más preferiblemente, estos gránulos contienen 0,1-15% en peso, más preferiblemente 0,2-10% en peso del ligante.

Según otra realización preferida, los gránulos que contienen estetrol secos comprenden 0,1-20% en peso, más preferiblemente 0,2-10% en peso de un agente de disgregación, según se definió en la presente anteriormente.

- 5 Además de los gránulos que contienen estetrol secos, la unidad de dosificación sólida de la presente invención puede contener, de modo adecuado, 0,1-80% en peso, más preferiblemente 0,2-50% en peso y lo más preferiblemente 0,3-40% en peso de excipientes de formación de comprimidos seleccionados de lactosa, manitol, xilitol, celulosa microcristalina, almidón, croscarmelosa sodio, polivinilpirrolidona y sus combinaciones. Según una
10 realización particularmente preferida, los excipientes de formación de comprimidos comprenden al menos 50% en peso de manitol. Según otra realización preferida, los excipientes de formación de comprimidos comprenden al menos 50% en peso de lactosa.

- La unidad de dosificación sólida puede contener uno o más ingredientes farmacéuticamente activos además del componente de estetrol. Los ejemplos de dichos otros ingredientes farmacéuticamente activos incluyen hormonas esteroideas. La unidad de dosificación sólida de la presente invención preferiblemente contiene 0,05-10 mg, más
15 preferiblemente 0,1-5 mg de uno o más progestógenos, preferiblemente uno o más progestógenos seleccionados de progesterona, levonorgestrel, norgestimato, noretisterona, noretisterona-acetato (NETA), didrogestrona, drospirenona, 3-beta-hidroxidesogestrel, 3-cetodesogestrel (=etonogestrel), 17-desacetilnorgestimato, 19-norprogesterona, acetoxipregnenolona, alilestrenol, anagestona, clormadinona, ciproterona, demegestona, desogestrel, dienogest, dihidrogestrona, dimetisterona, etisterona, diacetato de etinodiol, acetato de fluogestona,
20 gastrinona, gestodeno, gestrinona, hidroximetilprogesterona, hidroxiprogesterona, linestrenol (=linoestrenol), medrogestona, medroxiprogesterona, megestrol, melengestrol, nestorona, nomegestrol, nomegestrol-acetato (NOMAC), noretindrona (=noretisterona), noretinodrel, norgestrel (que incluye d-norgestrel y dl-norgestrel), norgestriena, normetisterona, progesterona, quingestanol, (17alfa)-17-hidroxi-11-metilen-19-norpregna-4,15-dien-20-in-3-ona, tibolona, trimegestona, algestona acetofenida, nestorona, promegestona, ésteres de 17-hidroxiprogesterona,
25 19-nor-17-hidroxiprogesterona, 17alfa-etinil-testosterona, 17alfa-etinil-19-nor-testosterona, d-17beta-acetoxi-13beta-etil-17alfa-etinil-gon-4-en-3-ona oxima y profármacos de estos compuestos. Preferiblemente, dichos uno o más progestógenos usados según la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en progesterona, desogestrel, etonogestrel, gestodeno, dienogest, levonorgestrel, norgestimato, noretisterona, noretisterona-acetato (NETA), nomegestrol, nomegestrol-acetato (NOMAC), drospirenona, trimegestona, nestorona y didrogestrona.
30

- La unidad de dosificación sólida según la presente invención preferiblemente contiene 0,05-100 mg, más preferiblemente 0,1-50 mg de uno o más andrógenos, preferiblemente uno o más andrógenos seleccionados de testosterona, deshidroepiandrosterona (DHEA); DHEA-sulfato (DHEAS); ésteres de testosterona (por ejemplo, undecanoato de testosterona, propionato de testosterona, fenilpropionato de testosterona, isohexanoato de
35 testosterona, enantato de testosterona, bucanato de testosterona, decanoato de testosterona, buclato de testosterona); metiltestosterona; mesterolón; estanozolol; androstendiona; dihidrotestosterona; androstandiol; metenolón; fluoximesterona; oximesterona; metandrostenolol; MENT y profármacos de estos compuestos. Lo más preferiblemente, dichos uno o más andrógenos se seleccionan del grupo que consiste en testosterona, DHEA y MENT.

- 40 Otro aspecto de la presente invención se refiere a la unidad de dosificación sólida mencionada anteriormente para su uso en un tratamiento médico, en una terapia de sustitución de hormonas femeninas o en la anticoncepción femenina, y dicho uso comprende la administración sublingual, bucal o sublabial de la unidad de dosificación. Los ejemplos de tratamiento médico en el que puede usarse de modo adecuado la unidad de dosificación sólida de la presente invención incluyen el tratamiento de la osteoporosis y el tratamiento "add-back" con estrógeno en la
45 endometriosis, el cáncer de mama o el cáncer de próstata. Según una realización preferida, la unidad de dosificación sólida se emplea en una terapia de sustitución de hormonas femeninas o en la anticoncepción femenina. Lo más preferiblemente, la dosificación sólida se usa en una terapia de sustitución de hormonas femeninas, en especial para tratar la atrofia vulvovaginal y/o síntomas vasomotores.

- El uso de la unidad de dosificación sólida en un tratamiento médico, en una terapia de sustitución de hormonas femeninas o en la anticoncepción femenina generalmente comprende la administración sublingual, bucal o sublabial de la unidad de dosificación para proporcionar al menos 0,1 mg, más preferiblemente 0,5-100 mg, y lo más preferiblemente 1-40 mg del componente de estetrol.
50

- Para tratar la atrofia vulvovaginal, la unidad de dosificación preferiblemente se administra en una cantidad suficiente para proporcionar al menos 0,1 mg del componente de estetrol. Más preferiblemente, la unidad de dosificación administrada proporciona al menos 0,5 mg, lo más preferiblemente al menos 1 mg del componente de estetrol. En el
55 tratamiento de la atrofia vulvovaginal, la unidad de dosificación preferiblemente se administra en una cantidad que proporciona no más de 50 mg, más preferiblemente no más de 20 mg, y lo más preferiblemente no más de 10 mg del componente de estetrol.

Para tratar síntomas vasomotores, la unidad de dosificación preferiblemente se administra en una cantidad suficiente

para proporcionar al menos 0,2 mg del componente de estetrol. Lo más preferiblemente, la unidad de dosificación administrada proporciona al menos 1 mg, lo más preferiblemente al menos 2 mg del componente de estetrol. En el tratamiento de los síntomas vasomotores, la unidad de dosificación preferiblemente se administra en una cantidad que proporciona no más de 100 mg, más preferiblemente no más de 40 mg, y lo más preferiblemente no más de 20 mg del componente de estetrol.

Generalmente, estos usos de la unidad de dosificación sólida comprenden la administración una vez diaria 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 preferiblemente se administra para proporcionar una dosis diaria de al menos 0,05 mg, más preferiblemente de 0,1-40 mg, y lo más preferiblemente de 0,2-20 mg del componente de estetrol.

Para tratar la atrofia vulvovaginal, la unidad de dosificación preferiblemente se administra para proporcionar una dosis diaria de al menos 0,1 mg del componente de estetrol. Más preferiblemente, la unidad de dosificación se administra para proporcionar una dosis diaria de 0,5-20 mg, lo más preferiblemente de 1-10 mg del componente de estetrol.

Para tratar los síntomas vasomotores, la unidad de dosificación preferiblemente se administra para proporcionar una dosis diaria de al menos 0,2 mg del componente de estetrol. Más preferiblemente, la unidad de dosificación se administra para proporcionar una dosis diaria de 1-40 mg, lo más preferiblemente de 2-20 mg del componente de estetrol.

Otro aspecto de la descripción se refiere a un proceso para preparar una unidad de dosificación sólida, según se describió anteriormente en la presente, comprendiendo dicho proceso las etapas de:

- proporcionar partículas de estetrol que contienen al menos 80% en peso de un componente de estetrol seleccionado de estetrol, ésteres de estetrol y sus combinaciones, y que tienen un diámetro volumétrico medio de 2 µm a 50 µm;
- mezclar las partículas de estetrol con uno o más excipientes de granulación para producir una mezcla de granulación;
- mezclar la mezcla de granulación con un líquido de granulación para producir gránulos que contienen estetrol, y dicho líquido de granulación contiene al menos 60% en peso de disolvente líquido;
- retirar el disolvente líquido de los gránulos que contienen estetrol para producir gránulos que contienen estetrol secos;
- opcionalmente, mezclar los gránulos secos con uno o más excipientes de formación de comprimidos; y
- conformar los gránulos secos o la mezcla de los gránulos secos y dichos uno o más excipientes de formación de comprimidos en una unidad de dosificación sólida.

En el presente proceso, la mezcla de granulación preferiblemente se produce combinando las partículas de estetrol con dichos uno o más excipientes de granulación en una proporción en peso que está en el intervalo de 1:2 a 1:1000, más preferiblemente en el intervalo de 1:3 a 1:100, y lo más preferiblemente en el intervalo de 1:4 a 1:10.

Dichos uno o más excipientes de granulación usados en la preparación de la mezcla de granulación preferiblemente incluyen un carbohidrato hidrosoluble, según se definió en la presente anteriormente. Preferiblemente, dicho carbohidrato hidrosoluble constituye al menos 50% en peso, más preferiblemente al menos 60% en peso, y lo más preferiblemente al menos 80% en peso de dichos uno o más excipientes de granulación.

Dichos uno o más excipientes de granulación de la mezcla de granulación preferiblemente incluyen 0,1-20% en peso, más preferiblemente 0,15-10% en peso, y lo más preferiblemente 0,2-5,0% en peso de un ligante, según se definió en la presente anteriormente; todos los porcentajes se calculan en peso de la mezcla de granulación.

Dichos uno o más excipientes de granulación de la mezcla de granulación pueden incluir, de modo adecuado, un agente de disgregación, según se definió en la presente anteriormente. Preferiblemente, el agente de disgregación constituye 0,1-20% en peso, más preferiblemente 0,2-10% en peso de la mezcla de granulación.

Los gránulos que contienen estetrol se producen preferiblemente mezclando la mezcla de granulación con el líquido de granulación en una proporción en peso que se encuentra en el intervalo de 0,5:1 a 20:1. Aún más preferiblemente, la mezcla de granulación y el líquido de granulación se mezclan en una proporción en peso que está en el intervalo de 0,8:1 a 12:1, aún más preferiblemente en el intervalo de 1:1 a 10:1, y lo más preferiblemente de 1,5:1 a 5:1. La proporción en peso mencionada anteriormente se calcula basándose en la cantidad total de la mezcla de granulación y el líquido de granulación que se emplea en la preparación de los gránulos que contienen estetrol secos.

Los gránulos que contienen estetrol se producen preferiblemente mezclando la mezcla de granulación con el líquido de granulación en un granulador de alto cizallamiento, un granulador de bajo cizallamiento o un granulador de lecho fluido. Lo más preferiblemente, los gránulos se preparan en un granulador de bajo cizallamiento.

5 El líquido de granulación empleado en el presente proceso preferiblemente contiene al menos 60% en peso, más preferiblemente al menos 80% en peso, y lo más preferiblemente al menos 90% en peso de un disolvente polar seleccionado de agua, metanol, etanol, isopropanol, acetona y sus combinaciones.

10 Según una realización particularmente preferida, el líquido de granulación contiene al menos 60% en peso, más preferiblemente al menos 80% en peso, y lo más preferiblemente al menos 90% en peso de disolventes polares seleccionados de agua, etanol y sus combinaciones. El disolvente polar empleado en el líquido de granulación preferiblemente contiene al menos 80% en peso de agua, más preferiblemente al menos 90% en peso de agua.

El líquido de granulación empleado en el presente proceso puede contener, de modo adecuado, otros excipientes además del disolvente líquido. Los ejemplos de estos otros excipientes incluyen ligantes, agentes de disgregación, agentes mucoadhesivos, colorantes, aromatizantes y sus combinaciones.

15 Preferiblemente, el líquido de granulación contiene 0,5-40% en peso, más preferiblemente 1-25% en peso, y lo más preferiblemente 2-20% en peso de un ligante, y dicho ligante se selecciona de derivados de celulosa, almidón y derivados de almidón (por ejemplo, almidón pregelatinizado), poli(alcohol vinílico) (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), agar, gelatina, goma de guar, goma arábiga, alginato, polietilenglicol (PEG), glucosa, sacarosa, sorbitol y sus combinaciones. Preferiblemente, el ligante empleado en el presente proceso se selecciona de derivados de celulosa, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona y sus combinaciones.

20 Los ejemplos de derivados de celulosa que pueden emplearse en la unidad de dosificación como ligantes incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa y sus combinaciones.

25 En el presente proceso, el disolvente líquido preferiblemente se retira después de que se haya completado el mezclado de la mezcla de granulación con el líquido de granulación. En una realización preferida, se aplica una presión reducida (por ejemplo, menor que 200 mbar) para facilitar la retirada del disolvente líquido durante la producción de los gránulos que contienen estetrol. Generalmente, el disolvente líquido se retira a una temperatura elevada (por ejemplo, >50 °C).

30 Los gránulos que contienen estetrol secos producidos en el presente proceso generalmente tienen un diámetro volumétrico medio en el intervalo de 100-4.000 µm. Más preferiblemente, el diámetro volumétrico medio de estos gránulos está en el intervalo de 200-1.000 µm, lo más preferiblemente en el intervalo de 200-600 µm.

Los ejemplos de dichos uno o más excipientes de formación de comprimidos que opcionalmente se combinan con los gránulos que contienen estetrol secos antes de la formación de la unidad de dosificación sólida incluyen lactosa, manitol, xilitol, celulosa microcristalina, almidón, croscarmelosa sodio, polivinilpirrolidona y sus combinaciones.

35 Preferiblemente, en el presente proceso, los gránulos que contienen estetrol secos se mezclan con dichos uno o más excipientes de formación de comprimidos en una proporción en peso que se encuentra en el intervalo de 1:4 a 9:1, más preferiblemente en el intervalo de 1:2,5 a 3:1 y lo más preferiblemente de 1:1,5 a 1,5 a 1.

En el presente proceso, la unidad de dosificación sólida puede formarse de modo adecuado mediante compresión directa o moldeado por compresión. Lo más preferiblemente, la unidad de dosificación sólida se forma mediante compresión directa.

40 Las unidades de dosificación sólidas obtenidas mediante el presente método pueden envasarse de diferentes formas. Preferiblemente, las unidades de dosificación se envasan en un paquete de blísteres que contiene al menos 14 unidades de dosificación.

La invención se ilustra más a fondo por medio de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

45 Ensayo de disolución

Puede usarse el ensayo de disolución descrito a continuación para estudiar el comportamiento de disolución de las unidades de dosificación orodispersables.

Aparato de disolución

- 50 • Aparato de ensayo de disolución con palas y cesto VanKel VK 7010 o VK 7025, automuestreador VK 8000, recipientes de disolución de 1000 ml, y filtro de micrómetros porosos (35 pin).

Medio de disolución

ES 2 800 774 T3

- Se trasladan 9.000 ml de agua desmineralizada a un matraz volumétrico de 10.000 ml.
- Se añaden 68,05 g de KH_2PO_4 y 8,96 g de NaOH y se agita la disolución hasta que todo se disuelve.
- Se mezcla la disolución y se ajusta el pH a 6,8 con NaOH o ácido fosfórico, si es necesario, y se ajusta el volumen con agua desmineralizada.

5 *Procedimiento de disolución*

- Se trasladan 900 ml del medio de disolución a cada recipiente del aparato con palas.
 - Se ensambla el aparato, se calienta el medio hasta $37 \pm 0,5$ °C, y se retira el termómetro.
 - Se coloca en cada uno de los seis recipientes un comprimido en el fondo antes de comenzar la rotación de las palas.
- 10
- Se inicia la rotación de las palas inmediatamente.
 - Se emplea una velocidad de agitación de 50 rpm.
 - Se toman muestras de 5 ml de los recipientes de disolución después de 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75 y 90 minutos para obtener un perfil de disolución completo. Se toma la muestra desde una posición intermedia entre la superficie del medio de disolución y el parte superior de la hoja de la pala y no a menos de 10 mm
- 15
- de la pared del recipiente. El volumen retirado de la disolución no se sustituye por medio de disolución fresco.

Se determinan las concentraciones de estetrol en las muestras por medio de HPLC usando disoluciones madre de estetrol como referencia.

Preparación del tampón fosfato de la fase móvil ("mobile phase", MP)

- 20
- Se trasladan 1,15 g de $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (10 mM) a 1.000 ml de agua desmineralizada, se disuelven y se ajusta el pH a 3,0 con ácido fosfórico.

Aparato de HPLC

- 25
- Un módulo Alliance 2695 Separations que consiste en un sistema de administración de disolvente cuaternario, un inyector de volumen variable, un automuestreador de temperatura controlada, un termostato en columna y un detector de matriz de fotodiodos 2996 (todos de Waters)
 - Columna analítica: Symmetry C18, 3,9 x 150 mm, dp = 5 μm (de Waters)
 - Columna de guarda: columna de guarda Security C18, 4 x 3 mm (Phenomenex)
 - Flujo: 1,0 ml/min
 - Detección: UV a 280 nm
- 30
- Temperatura de la columna: 30 °C
 - Temperatura del automuestreador: 10 °C
 - Volumen de inyección: 100 μl
 - Tiempo de ejecución: 12 min

Gradiente de elución

| Tiempo (min) | Acetonitrilo (%) | Tampón fosfato (%) |
|--------------|------------------|--------------------|
| 0 | 20 | 80 |
| 9 | 75 | 25 |

ES 2 800 774 T3

| | | |
|----|----|----|
| 10 | 20 | 80 |
| 12 | 20 | 80 |

Los ensayos de disolución se realizan por triplicado.

Mediciones del tamaño de partícula

5 Se realiza la distribución del tamaño de partícula del estetrol monohidrato usando un analizador del tamaño de partícula con láser MALVERN MASTERSIZER MICROPLUS.

Preparación del medio de dispersión:

- Se pesa 1 g de estetrol monohidrato y 1 g de trioleato de sorbitano en un matraz.
- Se añade 1 litro de n-hexano y se mezcla durante al menos 1 hora a temperatura ambiente.
- Se filtra a través de un filtro de 0,45 µm.

10 *Preparación de la muestra:*

- Se colocan 100 mg de la muestra en un vaso de precipitado de 25 ml.
- Se añaden unas gotas de medio de dispersión.
- Se mezcla cuidadosamente con una varilla de vidrio para que el polvo se suspenda bien.
- Se añaden 10 ml de medio de dispersión.

15 • Se realiza el análisis con la velocidad de la unidad de dispersión de la muestra ajustada a 3000-3500 rpm.

Análisis:

Se realizan las mediciones del tamaño de partícula tres veces usando la misma dispersión. El resultado final se obtiene promediando los resultados de las tres determinaciones.

Ejemplo 1

20 Se prepara un comprimido sublingual mediante el procedimiento descrito a continuación.

Se prepara una mezcla de granulación que tiene la composición que aparece en la tabla 1 mediante el mezclado en seco de los ingredientes.

Tabla 1

| Ingredientes | % en peso |
|------------------------------------|-----------|
| Estetrol molido ¹ | 25 |
| Manitol | 40 |
| Lactosa | 35 |
| ¹ D(v;0,5) = apr. 15 µm | |

25 Se prepara un líquido de granulación que tiene la composición que aparece en la tabla 2 dispersando el almidón pregelatinizado en el agua.

Tabla 2

| Ingredientes | % en peso |
|-------------------------|------------------|
| Almidón pregelatinizado | 2 |
| Agua purificada | 98 |

La mezcla de granulación se granula en un granulador de alto cizallamiento mediante la adición gradual del líquido de granulación acuoso. La cantidad total de líquido de granulación añadida es del 25% en peso de la mezcla de granulación.

- 5 El granulado obtenido de esta forma se seca en una estufa de secado al vacío a 40 °C y después se tamiza con un tamiz de 500 µm.

Se prepara una mezcla de formación de comprimidos que tiene la composición que aparece en la tabla 3 mediante el mezclado del granulado seco con los excipientes durante 15 minutos (excepto el estearato de magnesio). Se añade el estearato de magnesio y se continúa el mezclado durante 5 minutos más.

10 Tabla 3

| Ingredientes | % en peso |
|--|------------------|
| Estetrol granulado | 50 |
| Lactosa | 10 |
| Ludiflash® ² | 38,5 |
| Estearato de magnesio | 1,5 |
| ² Una mezcla de manitol (90% en peso), crospovidona (5% en peso) y poli(acetato de vinilo) (5% en peso) | |

La mezcla de formación de comprimidos se comprime en comprimidos redondos de 80 mg con un diámetro de 6,5 mm. El contenido en estetrol de estos comprimidos es de 10 mg.

Ejemplo 2

- 15 Se prepara un comprimido sublingual mediante el procedimiento descrito a continuación.

Se prepara una mezcla de granulación que tiene la composición que aparece en la tabla 4 mediante el mezclado en seco de los ingredientes.

Tabla 4

| Ingredientes | % en peso |
|--|------------------|
| Estetrol molido ¹ | 25 |
| Lactosa | 75 |
| ¹ D _(v;0,5) = apr. 15 µm | |

- 20 Se prepara un líquido de granulación que tiene la composición que aparece en la tabla 5 dispersando la polivinilpirrolidona (PVP) en el agua.

ES 2 800 774 T3

Tabla 5

| Ingredientes | % en peso |
|----------------------------|------------------|
| PVP (polivinilpirrolidona) | 3 |
| Agua purificada | 97 |

La mezcla de granulación se granula en un granulador de bajo cizallamiento mediante la adición gradual del líquido de granulación. La cantidad total de líquido de granulación añadida es del 25% en peso de la mezcla de granulación.

5 El granulado obtenido de esta forma se seca en el granulador de bajo cizallamiento a 40 °C y después se tamiza con un tamiz de 500 µm.

Se prepara una mezcla de formación de comprimidos que tiene la composición que aparece en la tabla 6 mediante el mezclado del granulado seco con los excipientes durante 15 minutos (excepto el estearato de magnesio). Se añade el estearato de magnesio y se continúa el mezclado durante 5 minutos más.

Tabla 6

| Ingredientes | % en peso |
|-----------------------|------------------|
| Estetrol granulado | 50 |
| Manitol | 43,5 |
| Crospovidona | 5 |
| Estearato de magnesio | 1,5 |

10

La mezcla se comprime en comprimidos redondos de 80 mg con un diámetro de 6,5 mm. El contenido en estetrol de estos comprimidos es de 10 mg.

Ejemplo 3

Se prepara un comprimido sublingual usando el procedimiento descrito a continuación.

15 Se prepara una mezcla de granulación que tiene la composición que aparece en la tabla 7 mediante el mezclado en seco de los ingredientes.

Tabla 7

| Ingredientes | % en peso |
|--|------------------|
| Estetrol molido ¹ | 25 |
| Lactosa | 75 |
| ¹ D _(v;0,5) = apr. 15 µm | |

20 Se prepara un líquido de granulación que tiene la composición que aparece en la tabla 8 dispersando la hidroxipropilcelulosa (HPC) en el agua.

Tabla 8

| Ingredientes | % en peso |
|---------------------|------------------|
|---------------------|------------------|

ES 2 800 774 T3

| | |
|-----------------------------|----|
| HPC (hidroxipropilcelulosa) | 2 |
| Agua purificada | 97 |

La mezcla de granulación se granula en un granulador de lecho fluido mediante la adición gradual del líquido de granulación. La cantidad total de líquido de granulación añadida es del 35% en peso de la mezcla de granulación.

5 El granulado obtenido de esta forma se seca en el granulador de lecho fluido a 50 °C y después se tamiza con un tamiz de 500 µm.

Se prepara una mezcla de formación de comprimidos que tiene la composición que aparece en la tabla 9 mediante el mezclado del granulado seco con los excipientes de la tabla 9 durante 15 minutos (excepto el estearato de magnesio). Se añade el estearato de magnesio y se continúa el mezclado durante 5 minutos más.

Tabla 9

| Ingredientes | % en peso |
|----------------------------|-----------|
| Estetrol granulado | 50 |
| Manitol | 43,5 |
| Almidón glicolato de sodio | 5 |
| Estearato de magnesio | 1,5 |

10 La mezcla se comprime en comprimidos redondos de 80 mg con un diámetro de 6,5 mm. El contenido en estetrol de estos comprimidos es de aproximadamente 10 mg.

Ejemplo 4

15 Se preparan siete conjuntos diferentes de comprimidos sublinguales (formulaciones A a G) mediante el procedimiento descrito a continuación e ilustrado en la figura 1.

Las cantidades diana de estetrol por comprimido fueron las siguientes: 100 µg para la formulación A, 250 mg para la formulación B, 7,5 mg para la formulación C, 1 mg para la formulación D, y 10 mg para las formulaciones E, F y G.

Los pesos diana para los comprimidos fueron los siguientes: 30 mg para las formulaciones A y C, 1000 mg para las formulaciones B y D, y 80 mg para las formulaciones E, F y G.

20 El estetrol se mezcló con una parte del diluyente principal y se tamizó con un tamiz de 800 µm. Todos los demás excipientes también se tamizaron con un tamiz de 800 µm.

Se prepara una disolución de ligante de PVP (polivinilpirrolidona) al 10% en agua desmineralizada (la concentración de PVP en la disolución de ligante usada para las formulaciones B, C y F es del 15%).

25 La granulación comienza mediante la adición de la disolución de ligante a la mezcla seca que consiste en los excipientes intragranulares (con un tamaño de lote de ± 100 gramos). Se forma un granulado después de 30 segundos de mezclado, y después se añade agua desmineralizada pura hasta que se forma un granulado adecuado (según se detecta de modo visual, 1 minuto de granulación en total).

30 El granulado se seca durante la noche en una estufa de vacío a 40 °C y después se muele con un tamiz de 800 µm. La mezcla obtenida de esta forma se mezcla durante 15 con los excipientes extragranulares (excepto el estearato de magnesio). Por último, se añade el estearato de magnesio y se mezcla durante 3 minutos.

Se ejecuta la compresión usando una máquina de un solo troquel equipada con troqueles adecuados (troquel de 5 mm para los comprimidos de 30 mg (A y C), de 6 mm para los comprimidos de 80 mg (E, F y G), y de 15 mm para los comprimidos de 1000 mg (B y D)).

35 Se cuantifica el tiempo de disgregación según el protocolo conocido descrito en Ph. Eur. 2.9.1 ("Disgregación de comprimidos y cápsulas"), y en USP <701> ("Disgregación") usando agua como el líquido especificado.

ES 2 800 774 T3

Se mide la dureza usando el protocolo conocido descrito en Ph. Eur. 2.9.8 ("Resistencia al aplastamiento de comprimidos").

Las formulaciones finales y los correspondientes resultados de los comprimidos aparecen en las siguientes tablas 10 y 11.

- 5 No se detectaron problemas durante los experimentos, la fluidez de la mezcla fue satisfactoria y no se observó pegajosidad.

Tabla 10 - Detalles de las formulaciones en % en peso

| Formulación n.º | A | B | C | D | E | F | G |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <u>Intragranular</u> | | | | | | | |
| Estetrol molido ¹ | 0,33 | 24,92 | 25,00 | 0,10 | 12,49 | 12,48 | 12,49 |
| Manitol | 91,17 | 65,89 | 65,49 | 91,90 | 79,25 | 18,99 | |
| PVP (polivinilpirrolidona) | 2,00 | 2,99 | 3,00 | 2,00 | 2,01 | | 1,46 |
| Almidón pregelatinizado | | | | | | 1,01 | |
| Crospovidona | 4,01 | 4,00 | 4,00 | 4,00 | 4,00 | | |
| Lactosa | | | | | | 17,51 | 36,04 |
| Agua desmineralizada (por 100 gramos de mezcla de granulación) | 22 | 26 | 26 | 23 | 19 | 16 | 24 |
| <u>Extragranular</u> | | | | | | | |
| Crospovidona | 0,99 | 1,10 | 1,00 | 1,01 | 0,99 | | 5,00 |
| Lactosa | | | | | | 10,01 | |
| Ludiflash® ² | | | | | | 38,49 | |
| Manitol | | | | | | | 43,49 |
| Estearato de magnesio | 1,49 | 1,10 | 1,50 | 0,99 | 1,25 | 1,50 | 1,52 |
| ¹ D _(v;0.5) = 15 µm ² Contiene manitol (90% en peso), crospovidona (5% en peso) y poli(acetato de vinilo) (5% en peso) | | | | | | | |

- 10 Tabla 11 - Características de los comprimidos determinadas de modo experimental

| Ensayo (resultado promedio de 6 muestras) | Tiempo de disgregación | Dureza | Peso |
|---|------------------------|--------|--------|
| Formulación n.º | (min:seg) | (N) | (mg) |
| A | 0:39 | 14,17 | 28,2 |
| B | 1:44 | 85,85 | 1058,6 |

| | | | |
|---|------|-------|--------|
| C | 1:05 | 28,46 | 30,1 |
| D | 0:40 | 66,74 | 1048,9 |
| E | 0:32 | 29,70 | 78,9 |
| F | 0:41 | 30,97 | 82,2 |
| G | 0:33 | 22,69 | 78,1 |

Puede observarse que todos los comprimidos se obtuvieron con un peso final cercano a su peso diana y que los tiempos de disgregación, incluso en los comprimidos de 1 g más grandes, fueron muy cortos, de acuerdo con la vía de administración sublingual, bucal o sublabial prevista para estos comprimidos.

5 Por último, la dureza de todos los comprimidos se encontraba dentro de un intervalo muy aceptable.

Ejemplo 5

10 Se realiza un estudio farmacocinético cruzado en dos periodos, de etiqueta abierta y aleatorizado para comparar la biodisponibilidad sublingual de 10 mg de estetrol administrados en un comprimido de 80 mg (que tiene la misma composición que los comprimidos descritos en el ejemplo 4, formulación E) con la biodisponibilidad oral del estetrol contenido en un comprimido de 83 mg que contiene 10 mg de estetrol. Estos comprimidos se administran por vía sublingual y oral a voluntarias sanas en ayunas.

Se seleccionan diez mujeres sanas basándose en los siguientes criterios: edad de 45-65 años (inclusive), no fumadoras o antiguas fumadoras (al menos 6 meses antes de la dosificación), índice de masa corporal ("body-mass index", BMI) = 18,5 a 30 kg/m² (inclusive en el momento de la selección).

15 Al inicio del primer y del segundo periodo del estudio, entre 07:00 am y 07:28 am, 5 sujetos recibieron una única dosis de la formulación sublingual de estetrol mediante la administración de un comprimido de estetrol (peso del comprimido de 80 mg; 10 mg de estetrol) y 5 sujetos recibieron una única dosis oral de la formulación de estetrol oral mediante la administración de un comprimido de estetrol (peso del comprimido de 83 mg; 10 mg de estetrol), ingerido junto con 200 ml de agua.

20 Se les pidió a los sujetos que permaneciesen en ayunas al menos 10 horas antes de la administración del comprimido y durante al menos 4 horas después de la administración. No se permite beber agua o bebidas dentro de 1 hora antes de la administración del fármaco. Los sujetos recibieron 200 ml de agua 1 hora antes y 2 horas después de la administración del comprimido. Los sujetos pudieron beber agua y té de frutas a partir de 4 horas después de la administración del comprimido. Se proporcionaron comidas estandarizadas 10,5 horas antes y 4, 6, 9 y 13 horas después de la administración del comprimido.

La secuencia de acontecimientos que se producen durante el primer y el segundo periodo se muestra en la tabla 12:

Tabla 12

| | Acontecimiento |
|-----------------------|---|
| Primer periodo | |
| • Día 1 | Confinamiento desde 19:00 |
| • Día 2 | Dosificación, toma de muestras de sangre y orina, confinamiento |
| • Día 3 | Procedimiento de salida, confinamiento hasta 8 am |
| • Días 4-8 | Visitas de retorno |
| • Días 9-13 | Lavado |
| | |

| | |
|------------------------|--|
| Segundo periodo | |
| • Día 14 | Confinamiento desde 19:00 |
| • Día 15 | Dosificación, toma de muestras de sangre y orina, confinamiento |
| • Día 16 | Procedimiento de salida, confinamiento hasta 8 am |
| • Días 17-21 | Visitas de retorno |
| • Días 22-26 | Lavado |
| • Día 27 | Administración de una progestina |
| • Día 28 | Llamada telefónica, ensayo de comprobación de la retirada de la progestina |

El programa de toma de muestras de sangre y de orina usado en este estudio se muestra en la tabla 13.

Tabla 13

| | |
|-----------------------------------|--|
| Toma de muestras de sangre | Se realiza una recolección de sangre (4 ml) antes de la administración del comprimido (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 de 27. |
| Toma de muestras de orina | La recolección de orina se realiza antes de la administración del comprimido 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 de 11. |

- 5 Se determina la concentración de estetrol en las muestras de sangre recolectadas por medio de HPLC/MS/MS. También se determinan las concentraciones de estetrol glucuronidado (anillo D) en las muestras de orina con la ayuda de HPLC/MS/MS.

10 Los resultados de estos análisis demuestran que la biodisponibilidad del estetrol administrado por vía sublingual es comparable o incluso mayor que el estetrol administrado por vía oral. Además, los datos sugieren que el estetrol administrado por vía sublingual tiene una biodisponibilidad más temprana, comparado con el estetrol administrado por vía oral. El estetrol sublingual tiene menos impacto sobre un parámetro de la función hepática.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Una unidad de dosificación farmacéutica sólida orodispersable que tiene un peso entre 30 y 1.000 mg, y dicha unidad de dosificación consiste en:
- del 0,1-25% en peso de partículas de estetrol que contienen al menos 90% en peso de un componente de estetrol seleccionado de estetrol, ésteres de estetrol y sus combinaciones; y
 - del 75-99,9% en peso de uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables;
- comprendiendo dicha unidad de dosificación sólida al menos 100 µg del componente de estetrol;
- 10 en la que la unidad de dosificación sólida puede obtenerse mediante un proceso que comprende:
- proporcionar partículas de estetrol que contienen al menos 90% en peso del componente de estetrol y que tienen un diámetro volumétrico medio de 2 µm a 50 µm;
 - mezclar las partículas de estetrol con uno o más excipientes de granulación para producir una mezcla de granulación;
- 15 • mezclar la mezcla de granulación con un líquido de granulación para producir gránulos que contienen estetrol, y dicho líquido de granulación contiene al menos 60% en peso de disolvente líquido;
- retirar el disolvente líquido de los gránulos que contienen estetrol para producir gránulos que contienen estetrol secos;
 - opcionalmente, mezclar los gránulos secos con uno o más excipientes de formación de comprimidos; y
- 20 • conformar los gránulos secos o la mezcla de los gránulos secos y dichos uno o más excipientes de formación de comprimidos en una unidad de dosificación sólida.
- 2.- La unidad de dosificación según la reivindicación 1, en la que la unidad de dosificación tiene un peso de entre 40 y 500 mg.
- 25 3.- La unidad de dosificación según la reivindicación 1 o 2, en la que la unidad de dosificación contiene del 0,5-25% en peso del componente de estetrol.
- 4.- La unidad de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la unidad de dosificación contiene 0,3-100 mg del componente de estetrol.
- 5.- La unidad de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el componente de estetrol es estetrol.
- 30 6.- La unidad de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que las partículas de estetrol tienen un diámetro volumétrico medio de 3-35 µm.
- 7.- La unidad de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la unidad de dosificación contiene 50-99,9% en peso de carbohidratos hidrosolubles seleccionados de maltosa, fructosa, sacarosa, lactosa, glucosa, galactosa, trehalosa, xilitol, sorbitol, eritritol, maltitol, manitol, isomaltita y sus combinaciones.
- 35 8.- La unidad de dosificación según la reivindicación 7, en la que la unidad de dosificación contiene al menos 20% en peso de manitol.
- 9.- La unidad de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la unidad de dosificación contiene 0,1-20% en peso de un agente de disgregación seleccionado de almidones modificados, polivinilpirrolidona reticulada, carmelosa reticulada y sus combinaciones.
- 40 10.- Una unidad de dosificación sólida según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en un tratamiento médico o para su uso en una terapia de sustitución de hormonas femeninas, comprendiendo dicho uso la administración sublingual, bucal o sublabial de la unidad de dosificación.
- 45 11.- La unidad de dosificación sólida para el uso según la reivindicación 10, comprendiendo dicho uso la administración una vez diaria durante un periodo de al menos 1 semana.
- 12.- Un método de anticoncepción femenina, comprendiendo dicho método la administración sublingual, bucal o sublabial de una unidad de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

13.- El método según la reivindicación 12, comprendiendo dicho método la administración una vez diaria durante un periodo de al menos 1 semana.

14.- Un proceso para preparar una unidad de dosificación sólida según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo dicho proceso las etapas de:

- 5 • proporcionar partículas de estetrol que contienen al menos 90% en peso de un componente de estetrol seleccionado de estetrol, ésteres de estetrol y sus combinaciones, y que tienen un diámetro volumétrico medio de 2 μm a 50 μm ;
- mezclar las partículas de estetrol con uno o más excipientes de granulación para producir una mezcla de granulación;
- 10 • mezclar la mezcla de granulación con un líquido de granulación para producir gránulos que contienen estetrol, y dicho líquido de granulación contiene al menos 60% en peso de disolvente líquido;
- retirar el disolvente líquido de los gránulos que contienen estetrol para producir gránulos que contienen estetrol secos;
- opcionalmente, mezclar los gránulos secos con uno o más excipientes de formación de comprimidos; y
- 15 • conformar los gránulos secos o la mezcla de los gránulos secos y dichos uno o más excipientes de formación de comprimidos en una unidad de dosificación sólida.

15.- El proceso según la reivindicación 14, en el que las partículas de estetrol tienen un diámetro volumétrico medio de 3-35 μm .

20 16.- El proceso según la reivindicación 14 o 15, en el que la mezcla de granulación contiene 0,1-20% en peso de un agente de disgregación seleccionado de almidones modificados, PVP reticulada, carmelosa reticulada y sus combinaciones.

17.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 14-16, en el que la mezcla de granulación se produce combinando las partículas de estetrol con dichos uno o más excipientes de granulación en una proporción en peso que está en el intervalo de 1:4 a 1:1.000.

25 18.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 14-17, en el que los gránulos que contienen estetrol se producen mezclando la mezcla de granulación con el líquido de granulación en una proporción en peso que se encuentra en el intervalo de 0,5:1 a 20:1.

30 19.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 14-18, en el que los gránulos que contienen estetrol se producen mezclando la mezcla de granulación con el líquido de granulación en un granulador de alto cizallamiento, un granulador de bajo cizallamiento o un granulador de lecho fluido.

20.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 14-19, en el que el líquido de granulación contiene al menos 60% en peso de un disolvente polar seleccionado de agua, metanol, etanol, isopropanol, acetona y sus combinaciones.

35 21.- El proceso según la reivindicación 20, en el que el líquido de granulación contiene al menos 60% en peso de disolventes polares seleccionados de agua, etanol y sus combinaciones.

22.- El proceso según la reivindicación 20 o 21, en el que el disolvente polar contiene al menos 80% en peso de agua.

40 23.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 14-22, en el que el líquido de granulación contiene 0,5-40% en peso de un ligante, y dicho ligante se selecciona de derivados de celulosa, almidón y derivados de almidón, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, agar, gelatina, goma de guar, goma arábica, alginato, polietilenglicol, glucosa, sacarosa, sorbitol y sus combinaciones.

24.- El proceso según la reivindicación 23, en el que el ligante se selecciona de derivados de celulosa, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona y sus combinaciones.

45 25.- El proceso según la reivindicación 23 o 24, en el que los derivados de celulosa se seleccionan de hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa y sus combinaciones.

26.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 14-25, en el que los gránulos que contienen estetrol secos tienen un diámetro volumétrico medio de 100-4.000 μm .

27.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 14-26, en el que dichos uno o más excipientes de formación de comprimidos incluyen lactosa, manitol, xilitol, celulosa microcristalina, almidón, croscarmelosa sodio, polivinilpirrolidona y sus combinaciones.

5 28.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 14-27, en el que la unidad de dosificación sólida se forma mediante compresión directa o moldeado por compresión.

