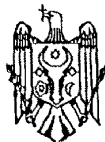




MD/EP 3310345 T2 2021.07.31

## REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3310345 (13) T2

(51) Int. Cl.: A61K 9/20 (2006.01.01)  
A61K 31/565 (2006.01.01)  
A61P 5/30 (2006.01.01)  
A61P 15/18 (2006.01.01)

## (12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(21) Numărul de depozit: e 2018 0402</p> <p>(22) Data de depozit: 2016.06.17</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16729601.1, 2016.06.17</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3310345, 2018.04.25</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 15172751</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.06.18</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: EP</p> | <p>(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 07/2021, 2021.07.31</p> <p>(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 13/2021, 2021.03.31</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 06/2018, 2018.06.30</p> |
| <p>(71) Solicitant: ESTETRA SPRL, BE</p> <p>(72) Inventatori: JASPART Severine Francine Isabelle, BE; PLATTEEUW Johannes Jan, NL; VAN DEN HEUVEL Denny Johan Marijn, NL</p> <p>(73) Titular: ESTETRA SPRL, BE</p> <p>(74) Mandatar autorizat: ȘCERBANIUC Sergiu</p>                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

## (54) Comprimată orodispersabilă ce conține estetrol

## (57) Rezumat:

1

Invenția se referă la o formă de dozare solidă orodispersabilă, având o greutate cuprinsă între 30 și 1000 mg, respectiva formă de dozare conținând cel puțin 100 μg component estetrol, selectat din estetrol, esteri ai estetrolului și combinații ale acestora; forma de dozare solidă poate fi obținută printr-un proces ce cuprinde: furnizarea unui lichid de încărcare cuprinzând solvent organic;

2

component estetrol și opțional unul sau mai multe alte ingrediente acceptabile farmaceutic; amestecarea a 1 parte greutatea lichid de încărcare cu 0,5-20 părți greutate particule purtătoare pentru a produce particule umede; îndepărtarea solventului organic din particulele umede pentru a produce particule încărcate; amestecarea opțională a particulelor încărcate cu unul sau mai mulți excipienți de tabletare; și

MD/EP 3310345 T2 2021.07.31

formarea particulelor încărcate sau a amestecului de particule încărcate și a unui sau a mai multor excipienți de tabletare într-o formă de dozare solidă. Forma de dozare solidă este ușor de preparat și se potrivește perfect

pentru administrare sublinguală, bucală sau sublabială.

Revendicări: 34

Figuri: 1

#### **(54) Orodispersible tablet containing estetrol**

##### **(57) Abstract:**

<sup>1</sup>  
The invention provides an orodispersible solid pharmaceutical dosage unit having a weight between 30 and 1,000 mg, said dosage unit containing at least 100 μg of an estetrol component selected from estetrol, estetrol esters and combinations thereof; wherein the solid dosage unit can be obtained by a process that comprises: providing a loading liquid comprising organic solvent; estetrol component and optionally one or more other pharmaceutically acceptable ingredients; mixing 1 part by weight of the loading liquid with 0.5-20 parts by weight of

<sup>2</sup>  
carrier particles to produce wet particles; removing organic solvent from the wet particles to produce loaded particles; optionally mixing the loaded particles with one or more tableting excipients; and forming the loaded particles or the mixture of the loaded particles and the one or more tableting excipients into a solid dosage unit. The solid dosage unit is easy to manufacture and perfectly suited for sublingual, buccal or sublabial administration.

Claims: 34

Fig.: 1

**Descriere:****(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****Descriere**

5

**DOMENIUL TEHNIC DE APLICARE A INVENȚIEI**

Prezenta invenție se referă la o formă de dozare solidă orodispersabilă, având o greutate cuprinsă între 30 și 1000 mg, respectiva unitate de dozare conținând cel puțin 100  $\mu$ g component

10 estetrol, selectat din estetrol, esterii ai estetrolului și combinații ale acestora.

Invenția se referă, de asemenea, la procesul de preparare a formei de dozare solide sus-menționate.

Mai mult ca atât, invenția se referă la utilizarea formei de dozare solide în tratamentul medical, terapia de substituție hormonală și contracepția feminină, respectiva utilizare cuprinzând

15 administrarea sublinguală, bucală sau sublabială a formei de dozare solidă.

**INFORMAȚII GENERALE DESPRE INVENȚIE**

Estetrolul este un steroid uman, produs de ficatul fetal doar în timpul sarcinii. Acest

20 hormon natural a fost descoperit în urina femeilor însărcinate de către Diczfalusy și colegii acestuia în anul 1965. Estetrolul are structura unui steroid estrogenic cu patru grupări hidroxil. Estetrolul este sintetizat în ficatul fetal din estradiol și estriol de către cele două enzime 15 $\alpha$ - și 16 $\alpha$ -hidroxilază. După naștere, ficatul neonatal pierde rapid capacitatea de a sintetiza estetrol, deoarece aceste două enzime nu mai sunt exprimate.

25 Estetrolul ajunge în sistemul circulator al mamei prin placentă și este deja detectat la nouă săptămâni de sarcină în urina femeii însărcinate. În timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină, în plasma maternă au fost identificate niveluri ridicate de estetrol neconjugat, cu concentrații în creștere constantă, de aproximativ 1 ng/ml (> 3 nmol/L) spre sfârșitul sarcinii. Până în prezent nu este cunoscută funcția fiziologică a estetrolului. A fost studiată pe larg posibila utilizare a

30 estetrolului ca marker pentru bunăstarea fetală. Cu toate acestea, dat fiind variațiile considerabile intra- și interindividuale ale nivelurilor plasmatice de estetrol matern în timpul sarcinii, acest lucru nu pare a fi fezabil.

Din 2001, estetrolul a fost pe larg studiat. La om, s-a demonstrat că estetrolul are o biodisponibilitate ridicată la administrare orală, proporțională cu doza, și un timp de înjumătățire

35 plasmatică prin eliminare lung de aproximativ 28 de ore. Rezultatele studiilor *in vitro* au arătat că estetrolul se leagă foarte selectiv de receptorii de estrogen, cu preferință pentru forma ER $\alpha$  a receptorului, spre deosebire de estrogenii etinilestradiol și 17 $\beta$ -estradiol. De asemenea, cu etinilestradiol și, în special, 17 $\beta$ -estradiol, estetrolul nu se leagă de globulina de legare a hormonului sexual (SHBG) și nu stimulează producția SHBG *in vitro*.

40 Proprietățile estetrolului au fost, de asemenea, investigate într-o serie de modele predictive, modele farmacologice *in vivo* pe șobolani, bine validate. În aceste modele, estetrolul a prezentat efecte estrogenice asupra vaginului, uterului (atât asupra miometrului, cât și a endometrului), greutatei corporale, masei osoase, rezistenței osoase, bufeurilor și asupra ovulației (inhibare). Toate aceste efecte ale estetrolului au variat în funcție de doză, cu efecte maxime la

45 niveluri de doză comparabile. În mod surprinzător, estetrolul a împiedicat dezvoltarea tumorilor într-un model de tratament al tumorii mamare cu DMBA într-o măsură și la un nivel de doză similar cu modelul de tratament cu tamoxifen și cu ovariectomia. Acest efect anti-estrogenic al estetrolului în prezența 17 $\beta$ -estradiolului a fost, de asemenea, observat în studii *in vitro* în care s-au folosit celule umane de cancer mamar.

50 Administrarea bucală, sublinguală sau sublabială de estetrol este menționată într-o serie de cereri de brevet, inclusiv WO 2002/094275, WO 2002/094276, WO 2002/094278 și WO 2003/018026. În aceste publicații nu sunt descrise forme de dozare conținând estetrol pentru administrare bucală, sublinguală sau sublabială.

55 WO 2010/033832 descrie o formă de dozare orală cuprinzând un compus de estriol și un material cu matrice acceptabil farmaceutic, unde forma de dozare orală eliberează cel puțin aproximativ 90% din compusul de estriol într-un interval mai mic de aproximativ 300 de secunde, atunci când intră în contact cu saliva în cavitatea bucală și/sau sublingual.

60 US 2007/286829 descrie o formă de dozare solidă, administrată oral, ce poate furniza etinilestradiol cu o biodisponibilitate îmbunătățită, respectiva forma de dozare solidă cuprinzând (i) aproximativ de la 0,5  $\mu$ g la aproximativ 50  $\mu$ g etinilestradiol și (ii) un agent de îmbunătățire a

dizolvării orale ce asigură o absorbție a cel puțin 15% din etinilestradiol prin mucoasa bucală, atunci când respectiva formă de dozare solidă este administrată oral pacientului cu 2 uncii de apă sau mai puțin.

5 US 6117446 descrie o formă de dozare bucală pentru administrarea unei combinații de agenți activi steroidici, cuprinzând o tabletă comprimată constând dintr-un agent polimeric bioerodabil și cantități terapeutic eficiente ale unui agent androgen, selectat din testosteron și esterii ai acestuia, acceptabili farmacologic, un progestin și un estrogen. Exemplele descriu forme de dozare bucală ce au fost preparate prin amestecarea următoarelor componente: estrogen, progestogen, androgen, oxid de polietilenă, carbomer și stearat de magneziu. Apoi, amestecul a  
10 fost granulat prin granulare în pat fluidizat, iar granulatul astfel obținut a fost comprimat în tablete.

Forme de dozare orală ce conțin estetrol au fost descrise în mai multe publicații de brevete. US 2005/0070488 descrie o formulare de tablete de estetrol realizată în conformitate cu metodele convenționale.

15 WO 2002/094276 descrie o compoziție farmaceutică pentru utilizare în terapia de substituție hormonală, această metodă adresându-se persoanelor care necesită aplicarea unei astfel de terapii și administrarea unei cantități eficiente de estetrol, respectiva compoziție practic nu conține progestogeni sau anti-progestin. WO 2002/094276 descrie prepararea comprimatelor de estetrol cu o greutate de 185 mg, conținând 1,5 mg estetrol, în baza următoarei formulări:

|                                            | mg      |
|--------------------------------------------|---------|
| Estetrol                                   | 1,5     |
| Polivinilpirolidonă (Kollidon 25® ex BASF) | 12,5    |
| Lactoză                                    | 135,795 |
| Celuloză microcristalină (Avicel PH 101 ®) | 26,25   |
| Palmitostearat de gliceril (Precirol ®)    | 2,775   |
| Siliciu coloidal anhidru (Aerosil 200 ®)   | 1,0     |
| Crospovidonă (Polyplasdone XL ®)           | 4,0     |
| Colorant                                   | 0,18    |

20

WO 2002/094275 descrie utilizarea estetrolului într-o metodă de sporire a libidoului la femei, respectiva metodă prevăzând administrarea unei cantități eficiente de estetrol. Modul potrivit de administrare menționat este administrarea orală. Această cerere de brevet descrie aceeași tabletă de estetrol ca și WO 2002/094276.

25

WO 2002/094279 descrie utilizarea estetrolului într-o metodă de contracepție la femelele mamiferelor, ce prevede administrarea orală a componentului estrogenic menționat și a unui component progestogen la femelele fertile, într-o cantitate eficientă pentru a inhiba ovulația. În această cerere de brevet internațional se descrie următoarea formulare pentru o tabletă de 185 mg estetrol:

30

|                                            | mg      |
|--------------------------------------------|---------|
| Estetrol                                   | 1,5     |
| Levonorgestrel                             | 0,15    |
| Polivinilpirolidonă (Kollidon 25® ex BASF) | 13,5    |
| Lactoză                                    | 135,645 |
| Celuloză microcristalină (Avicel PH 101 ®) | 26,25   |
| Palmitostearat de gliceril (Precirol ®)    | 2,775   |
| Siliciu coloidal anhidru (Aerosil 200 ®)   | 1,0     |
| Crospovidonă (Polyplasdone XL ®)           | 4,0     |
| Colorant                                   | 0,18    |

35

WO 2003/041718 descrie utilizarea estetrolului într-o metodă de înlocuire hormonală la mamifere, ce prevede administrarea orală de estetrol și a unui component progestogen la mamifere, într-o cantitate eficientă pentru a preveni sau trata simptomele hipoestrogenismului. Această cerere de brevet descrie aceeași tabletă de estetrol ca și WO 2002/094279.

40 WO 2007/081206 descrie utilizarea estetrolului într-o metodă de tratare a unor tulburări vasculare acute la mamifere, respectiva metodă cuprinzând administrarea orală mamiferelor menționate, la cerere, a unei cantități eficiente de estetrol. Această cerere de brevet descrie prepararea unor capsule din gelatină tare, conținând 100 mg estetrol și 25 mg citrat de sildenafil per capsulă.

WO 2008/156365 descrie utilizarea estetrolului în tratamentul sindromului de aspirație Meconium (MAS) la nou-născuți, tratamentul respectiv cuprinzând administrarea unei cantități eficiente de estrogen nou-născutului în termen de 7 zile de la naștere. Cererea de brevet internațional descrie un supozitor pentru utilizare la nou-născuți, ce conține cel puțin 1 ?g de estrogen, respectivul supozitor fiind caracterizat în continuare printr-un diametru maxim mai mic de 10 mm și o greutate mai mică de 0,5 g. Excipientul conținut în supozitor se poate baza pe un material lipidic ce se topește la temperatura corpului sau se poate baza pe o componentă hidrofilă ce se dizolvă sau se dezintegrează, atunci când intră în contact cu apa.

## 10 SCURTĂ PREZENTARE A INVENȚIEI

Prezenta invenție se referă la o formă farmaceutică de dozare solidă orodispersabilă ce conține componentul estetrol. Forma de dozare eliberează rapid estetrolul în mediu apos. Forma de dozare solidă este ușor de preparat și se potrivește perfect pentru administrare sublinguală, bucală sau sublabială. Administrarea sublinguală, bucală și sublabială oferă fiecare avantajul că

15 componentul estetrol nu trebuie să treacă prin sistemul digestiv și se evită expunerea la prima trecere prin ficat. Mai mult ca atât, aceste moduri de administrare oferă un debut rapid al acțiunii.

Conform prezentei invenții, forma de dozare solidă are o greutate cuprinsă între 30 și 1 000 mg și conține cel puțin 100 ?g component estetrol, selectat din estetrol, esterii ai estetrolului și combinații ale acestora. Forma de dozare solidă poate fi obținută printr-un proces ce cuprinde următoarele etape:

- furnizarea de particule purtătoare cu un diametru mediu volumic de la 10 ?m la 400 ?m;
- furnizarea unui lichid de încărcare cuprinzând cel puțin 50% în greutate solvent organic selectat din metanol, etanol, izopropanol, acetonă și combinații ale acestora, 1-50% în greutate component estetrol și 0-49% în greutate unul sau mai multe alte ingrediente acceptabile farmaceutic;
- amestecarea a 1 parte greutate lichid de încărcare cu 0,5-20 părți greutate particule purtătoare pentru a produce particule umede;
- îndepărtarea solventului organic din particulele umede pentru a produce particule încărcate;
- amestecarea opțională a particulelor încărcate cu unul sau mai mulți excipienți de tabletare; și
- formarea particulelor încărcate sau a amestecului de particule încărcate și a unuia sau a mai multor excipienți de tabletare într-o formă de dozare solidă.

Dizolvarea rapidă și completă a componentului estetrol în salivă este esențială pentru distribuția eficientă a componentului prin administrare sublinguală, bucală sau sublabială a formei de dozare solidă. Inventatorii au descoperit în mod neașteptat că componentul estetrol este eliberat și dispersat rapid în salivă și este absorbit prin mucoasa cavității bucale, dacă acesta este prezent în forma de dozare solidă sub formă de particule foarte mici.

Invenția prevede, de asemenea, un proces de preparare a formei de dozare solide menționate anterior, procesul respectiv cuprinzând următoarele etape:

- furnizarea de particule purtătoare cu un diametru mediu volumic de la 10 ?m la 400 ?m;
- furnizarea unui lichid de încărcare cuprinzând cel puțin 50% în greutate solvent organic selectat din metanol, etanol, izopropanol, acetonă și combinații ale acestora, 1-50% în greutate component estetrol și 0-49% în greutate unul sau mai multe alte ingrediente acceptabile farmaceutic;
- amestecarea a 1 parte greutate lichid de încărcare cu 0,5-20 părți greutate particule purtătoare pentru a produce particule umede;
- îndepărtarea solventului organic din particulele umede pentru a produce particule încărcate;
- amestecarea opțională a particulelor încărcate cu unul sau mai mulți excipienți de tabletare; și
- formarea particulelor încărcate sau a amestecului de particule încărcate și a unuia sau a mai multor excipienți de tabletare într-o formă de dozare solidă.

Producerea particulelor încărcate cu conținut de estetrol în acest proces poate fi realizată, de exemplu, cu un granulator cu pat fluidizat.

## 60 SCURTĂ DESCRIERE A FIGURII

Figura 1 ilustrează organigrama procesului de preparare, utilizată în Exemplul 2.

## DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

5

Un prim aspect al invenției se referă la o formă farmaceutică de dozare solidă orodispersabilă, având o greutate cuprinsă între 30 și 1000 mg, respectiva formă de dozare conținând cel puțin 100 μg component estetrol, selectat din estetrol, esterii ai estetrolului și combinații ale acestora. Forma de dozare solidă poate fi obținută printr-un proces ce cuprinde următoarele:

10

- furnizarea de particule purtătoare cu un diametru mediu volumic de la 10 μm la 400 μm;
- furnizarea unui lichid de încărcare cuprinzând cel puțin 50% în greutate solvent organic selectat din metanol, etanol, izopropanol, acetonă și combinații ale acestora, 1-50% în greutate component estetrol și 0-49% în greutate unul sau mai multe alte ingrediente acceptabile farmaceutic;
- amestecarea a 1 parte greutate lichid de încărcare cu 0,5-20 părți greutate particule purtătoare pentru a produce particule umede;
- îndepărtarea solventului organic din particulele umede pentru a produce particule încărcate;
- amestecarea opțională a particulelor încărcate cu unul sau mai mulți excipienți de tabletare; și
- formarea particulelor încărcate sau a amestecului de particule încărcate și a unuia sau a mai multor excipienți de tabletare într-o formă de dozare solidă.

25

Termenul „estetrol”, după cum este utilizat aici, se referă la 1,3,5 (10)-estratrien-3,15α,16α,17β-tetrol sau 15α-hidroxiestriol, precum și la hidrați de estetrol, de ex., estetrol monohidrat.

30

Termenul „formă de dozare orodispersabilă”, după cum este utilizat aici, se referă la o formă de dozare ce este prevăzută să se dezintegreze rapid în cavitatea bucală atunci când intră în contact cu saliva și să disperseze componentul estetrol în salivă, astfel încât acesta să poată fi absorbit prin mucoasa cavității bucale.

35

Termenul „ingrediente acceptabile farmaceutic”, după cum este utilizat aici, include atât excipienți acceptabili farmaceutic, cât și ingrediente farmaceutic active, altele decât componentul estetrol, după cum se definește mai jos.

Termenul „sublingual”, după cum este utilizat aici, se referă la calea de administrare farmacologică prin care componentul estetrol se difuzează în sânge prin țesuturile de sub limbă.

40

Termenul „bucal”, după cum este utilizat aici, se referă la calea de administrare farmacologică prin care componentul estetrol se difuzează în sânge prin țesuturile vestibulului bucal, zona din interiorul gurii dintre obraz (mucoasa bucală) și dinți/gingii.

Termenul „sublabial”, după cum este utilizat aici, se referă la calea de administrare farmacologică prin care componentul estetrol este plasat între buză și gingie.

45

Termenul „granulare”, după cum este utilizat aici, dacă nu se indică altfel, se referă la procesul în care particulele primare de pulbere aderă unele la altele pentru a forma entități multiparticule mai mari, numite „granule”.

Termenul „excipient de tabletare”, după cum este utilizat aici, se referă la un excipient acceptabil farmaceutic ce poate fi utilizat la fabricarea formelor de dozare solide, cum ar fi comprimatele.

50

Distribuția dimensiunii particulelor a materialelor sub formă de particule utilizate și produse în prezentul proces poate fi determinată corespunzător prin intermediul difracției cu laser.

Cu excepția cazului în care se indică altfel, toate procente menționate aici sunt procente în greutate.

55

Exemple de forme de dozare solide cuprinse în prezenta invenție includ tablete, drajeuri, pastile și pelicule/filme. Conform unei reprezentări preferate, forma de dozare este o tabletă, cel mai preferabil un comprimat.

Forma de dozare solidă are în mod tipic o greutate între 40 și 500 mg, mai preferabil între 50 și 300 mg și cel mai preferabil între 70 și 150 mg.

Forma de dozare solidă cuprinde preferabil cel puțin 1% în greutate, mai preferabil 2-40% în greutate și cel mai preferabil 2,2-15% în greutate component estetrol.

Cantitatea de component estetrol conținută în forma de dozare solidă, se situează, de preferință, în intervalul 0,3-100 mg, mai preferabil 0,5-40 mg și cel mai preferabil 1-20 mg.

Conform prezentei invenții, componentul estetrol este selectat, de preferință, din grupul constând din estetrol, esteri ai estetrolului în care atomul de hidrogen al cel puțin uneia dintre grupările hidroxil a fost substituit cu un radical acil al unei hidrocarburi carboxilice, al unui acid sulfonic sau acid sulfamic de 1-25 atomi carbon; și combinații ale acestora. Chiar mai preferabil, componentul estetrol este estetrol (inclusiv hidrați de estetrol). Cel mai preferabil, componentul estetrol conținut în forma de dozare este estetrol monohidrat.

Conform prezentei invenții, avantajul formei de dozare solidă este că componentul estetrol este eliberat rapid, atunci când forma de dozare este introdusă în cavitatea bucală și intră în contact cu saliva. Rata de eliberare a componentului estetrol din forma de dozare poate fi determinată corespunzător, folosind testul de dizolvare descris în Exemple sau un test de dezintegrare, conform Monografiei Generale a Farmacopeei 2.9.1 („Dezintegrarea tabletelor și capsulelor”) și USP <701> („Dezintegrare”), de asemenea, descris în Exemple. Atunci când este supusă testului de dizolvare menționat anterior, forma de dozare solidă la care se referă prezenta invenție eliberează după 5 minute, de obicei, cel puțin 50%, mai preferabil cel puțin 70% și cel mai preferabil cel puțin 80% din componentul estetrol. Atunci când este supusă testului de dezintegrare menționat anterior, forma de dozare solidă la care se referă prezenta invenție se dezintegrează, de obicei, în mai puțin de 5 minute, de preferat în mai puțin de 2 minute și mai preferabil în mai puțin de 1,5 minute sau chiar în mai puțin de 1 minut, în mai puțin de 45 de secunde, cel mai preferabil în mai puțin de 30 de secunde.

Excipienții ce pot fi încorporați în forma de dozare solidă includ carbohidrați solubili în apă, diluanți/agenți de încărcare (de ex., săruri de calciu, celuloză microcristalină), lianți, agenți de dezintegrare, agenți mucoadezivi, arome, coloranți, agenți de alunecare, lubrifianți și combinații ale acestora.

Forma de dozare solidă la care se referă prezenta invenție conține de preferință 30-99,9% în greutate carbohidrați solubili în apă, selectați dintre maltoză, fructoză, zaharoză, lactoză, glucoză, galactoză, trehaloză, xilitol, sorbitol, eritritol, maltitol, manitol, izomalt și combinații ale acestora. Mai preferabil, carbohidrații solubili în apă să fie selectați dintre lactoză, manitol, eritritol și combinații ale acestora. Și mai preferabil, carbohidrații solubili în apă să fie selectați dintre manitol, eritritol și combinații ale acestora. Cel mai preferabil, carbohidratul solubil în apă să fie manitolul.

Forma de dozare solidă conține, de preferat, cel puțin 20% în greutate manitol. Mai preferabil, forma de dozare să conțină 30-70% în greutate manitol, cel mai preferabil - 40-60% în greutate manitol.

Carbohidrații solubili în apă se conțin, de preferință, în forma de dozare sub formă cristalină.

Forma de dozare conține, de preferință, 0,1-20% în greutate, mai preferabil 1-5% în greutate dintr-un liant selectat dintre derivați de celuloză, polivinilpirolidonă (PVP), polietilenglicol (PEG) și combinații ale acestora. De preferință, este ca liantul utilizat în forma de dozare să fie un derivat de celuloză.

Exemple de derivați de celuloză ce pot fi folosiți în forma de dozare ca liant includ hidroxipropilceluloza, hidroxietilceluloza, hidroximetilceluloza, hidroxipropilmetilceluloza, metilceluloza, etilceluloza, carboximetilceluloza și combinații ale acestora. Cel mai preferabil, derivatul de celuloză utilizat este să fie etilceluloza.

Conform unei alte reprezentări preferate, forma de dozare conține 0-20% în greutate, mai preferabil 0,2-10% în greutate dintr-un agent de dezintegrare selectat dintre amidon modificat (de ex., sare de sodiu a carboximetil amidonului), polivinilpirolidonă reticulată, carmeloză reticulată și combinații ale acestora.

Particulele încărcate constituie, de obicei, 20-99,9% în greutate din forma de dozare orală. Mai preferabil, aceste particule încărcate să reprezinte 50-99,8% în greutate, cel mai preferabil - 60-99,7% în greutate din forma de dozare orală.

De obicei, particulele încărcate ce conțin componentul estetrol au un diametru mediu volumic de 100-4 000 μm, mai preferabil de 150-1 000 μm și cel mai preferabil de 200-600 μm.

Particulele încărcate conțin de obicei 1-50% în greutate din componentul estetrol. Chiar mai preferabil, particulele încărcate să conțină 5-30% în greutate, cel mai preferabil - 10-20% în greutate din componentul estetrol.

Particulele încărcate conțin, de preferință, cel puțin 20% în greutate carbohidrați solubili în apă, după cum s-a definit mai sus. Chiar mai preferabil, aceste particule încărcate să conțină cel puțin 40% și cel mai preferabil - cel puțin 50% carbohidrați solubili în apă.

Pe lângă particulele încărcate, conform prezentei invenții, forma de dozare solidă poate conține 0,1-80% în greutate, mai preferabil 0,2-50% în greutate și cel mai preferabil 0,3-40% în greutate excipienți de tabletare. Exemple de excipienți de tabletare ce pot fi prezenți în forma de dozare includ agenți de încărcare, agenți de dezintegrare, agenți mucoadezivi, arome, coloranți, agenți de alunecare, lubrifianți și combinații ale acestora.

Excipienții de tabletare din forma de dozare conțin, de preferință, calculat în funcție de greutatea excipienților de tabletare menționați, cel puțin 30% în greutate, mai preferabil cel puțin 50% în greutate, cel mai preferabil cel puțin 70% în greutate din unul sau mai mulți excipienți selectați dintre lactoză, manitol, xilitol, celuloză microcristalină, amidon, croscarmeloză sodică, polivinilpirolidonă și combinații ale acestora. Conform unei reprezentări preferate, excipienții de tabletare conțin cel puțin 50% în greutate manitol. În conformitate cu o altă reprezentare preferată, excipienții de tabletare conțin cel puțin 50% în greutate lactoză.

În afară de componentul estetrol, forma de dozare solidă poate conține unul sau mai multe alte ingrediente active farmaceutic. Exemple de astfel de ingrediente active farmaceutic includ hormoni steroizi. Forma de dozare solidă reflectată în prezenta invenție conține, de preferință, 0,05-10 mg, mai preferabil 0,1-5 mg de unul sau mai mulți progestogeni, de preferință, unul sau mai mulți progestogeni selectați dintre progesteron, levonorgestrel, norgestimat, noretisteronă, noretisteron acetat (NETA), didrogesteronă, drospirenonă, 3-beta-hidroxidesogestrel, 3-keto desogestrel (= etonogestrel), 17-deacetyl norgestimat, 19-norprogesteron, acetoxipregnenolonă, alilestrenol, anagestonă, clormadinonă, ciproteronă, demegestonă, desogestrel, dienogest, dihidrogesteronă, dimetisteronă, etisteronă, diacetat de etinodiol, acetat de fluogestone, gastrinon, gestoden, gestrinon, hidroximetilprogesteron, hidroxiprogesteron, linestrenol (= linoestrenol), medrogeston, medroxiprogesteron, megestrol, melengestrol, nestoron, nomegestrol, nomegestrol acetat (NOMAC), noretindronă (= noretisteronă), noretinodrel, norgestrel (include d-norgestrel și dl-norgestrel), norgestrienonă, normetisteronă, progesteron, quingestanol, (17alfa)-17-hidroxi-11-metilen-19-norpregna-4,15-diene-20-yn-3-onă, tibolonă, trimegeston, algeston acetofenid, nestoronă, promegeston, esteri 17-hidroxiprogesteronici, 19-nor-17hidroxiprogesteronici, 17alpha-etinil-testosteronici, 17alpha-etinil-19-nor-testosteronici, oxima d-17beta-acetoxi-13beta-etil-17alpha-etinil-gon-4-en-3-onă și promedicamentele din acești compuși. De preferință, unul sau mai mulți progestogeni utilizați în conformitate cu prezenta invenție să fie selectați din grupul constând din progesteron, desogestrel, etonogestrel, gestoden, dienogest, levonorgestrel, norgestimate, noretisteronă, noretisteron acetat (NETA), nomegestrol, nomegestrol acetat (NOMAC), drospirenonă, trimegestonă, nestoronă și didrogesteronă.

Conform prezentei invenții, forma de dozare solidă conține preferabil 0,05-100 mg, mai preferabil 0,1-50 mg de unul sau mai mulți androgeni, preferabil unul sau mai mulți androgeni selectați dintre testosteron, dehidroepiandrosteron (DHEA); DHEA-sulfat (DHEAS); esteri ai testosteronului (de ex., undecanoat de testosteron, propionat de testosteron, fenilpropionat de testosteron, izohexanoat de testosteron, enantat de testosteron, bucanat de testosteron, decanoat de testosteron, buclat de testosteron); metiltestosteron; mesterolon; stanozolol; androstendion; dihidrotestosteron; androstandiol; metenolon; fluoximesteronă; oximesteronă; metandrostendiol; MENT și promedicamentele acestor compuși. Cel mai preferabil unul sau mai mulți androgeni să fie selectați din grupul constând din testosteron, DHEA și MENT.

Un alt aspect al prezentei invenții se referă la utilizarea formei de dozare solide sus-menționate în tratamentul medical, în terapia de substituție hormonală sau în contracepția feminină, respectiva utilizare cuprinzând administrarea sublinguală, bucală sau sublabială a formei de dozare. Exemple de tratament medical în care forma de dozare solidă reflectată în prezenta invenție poate fi utilizată includ tratamentul osteoporozei și tratamentul suplimentar cu estrogen în endometrioză, cancer de sân sau cancer de prostată. Conform unei reprezentări preferate, forma de dozare solidă poate fi utilizată în terapia de substituție hormonală sau contracepția feminină. Cel mai de preferat, forma solidă poate fi utilizată în terapia de substituție hormonală, în special pentru tratarea atrofiei vulvovaginale și/sau a simptomelor vasomotorii.

Utilizarea formei de dozare solide în tratamentul medical, în terapia de substituție hormonală sau în contracepția feminină, se referă în mod tipic la administrarea sublinguală, bucală sau sublabială a formei de dozare pentru a furniza cel puțin 0,1 mg, preferabil 0,5-100 mg și mai preferabil 1-40 mg din componentul estetrol.

Pentru tratarea atrofiei vulvovaginale, forma de dozare este administrată de preferință într-o cantitate suficientă pentru a furniza cel puțin 0,1 mg din componentul estetrol. Mai preferabil, forma de dozare administrată să furnizeze cel puțin 0,5 mg, cel mai preferabil - cel puțin 1 mg din componentul estetrol. În tratamentul atrofiei vulvovaginale, forma de dozare este administrată, de preferință, într-o cantitate care să furnizeze nu mai mult de 50 mg, preferabil nu mai mult de 20 mg și cel mai preferabil nu mai mult de 10 mg din componentul estetrol.

Pentru tratarea simptomelor vasomotorii, forma de dozare este administrată, de preferință, într-o cantitate suficientă pentru a furniza cel puțin 0,2 mg din componentul estetrol. Preferabil, forma de dozare administrată să furnizeze cel puțin 1 mg, cel mai preferabil cel puțin 2 mg din componentul estetrol. În tratamentul simptomelor vasomotorii, forma de dozare este administrată, de preferință, într-o cantitate care să furnizeze nu mai mult de 100 mg, preferabil nu mai mult de 40 mg și cel mai preferabil nu mai mult de 20 mg din componentul estetrol. De obicei, aceste utilizări ale formei de dozare solide se referă la administrarea o dată pe zi a formei de dozare pe parcursul unei perioade de cel puțin 1 săptămână, preferabil de cel puțin 2 săptămâni. În aceste perioade, forma de dozare solidă este administrată, de preferință, pentru a furniza o doză zilnică de cel puțin 0,05 mg, preferabil de 0,1-40 mg și cel mai preferabil de 0,2-20 mg din componentul estetrol.

Pentru tratarea atrofiei vulvovaginale, forma de dozare este administrată, de preferință, pentru a furniza o doză zilnică de cel puțin 0,1 mg din componentul estetrol. Preferabil, forma de dozare este administrată pentru a furniza o doză zilnică de 0,5-20 mg, cel mai preferabil de 1-10 mg de componentul estetrol.

Pentru tratarea simptomelor vasomotorii, forma de dozare este administrată, de preferință, pentru a furniza o doză zilnică de cel puțin 0,2 mg din componentul estetrol. Preferabil, forma de dozare să fie administrată pentru a furniza o doză zilnică de 1-40 mg, cel mai preferabil de 2-20 mg din componentul estetrol.

Un alt aspect al invenției se referă la procesul de preparare a unei forme de dozare solide, după cum este descris mai sus, respectivul proces cuprinzând următoarele etape:

- furnizarea de particule purtătoare cu un diametru mediu volumic de la 10  $\mu$ m la 400  $\mu$ m;
- furnizarea unui lichid de încărcare cuprinzând cel puțin 50% în greutate solvent organic selectat din metanol, etanol, izopropanol, acetonă și combinații ale acestora, 1-50% în greutate component estetrol și 0-49% în greutate unul sau mai multe alte ingrediente acceptabile farmaceutic;
- amestecarea a 1 parte greutate lichid de încărcare cu 0,5-20 părți greutate particule purtătoare pentru a produce particule umede;
- îndepărtarea solventului organic din particulele umede pentru a produce particule încărcate;
- amestecarea opțională a particulelor încărcate cu unul sau mai mulți excipienți de tabletare; și
- formarea particulelor încărcate sau a amestecului de particule încărcate și a unuia sau a mai multor excipienți de tabletare într-o formă de dozare solidă.

Particulele purtătoare utilizate la producerea particulelor încărcate conțin, de preferință, carbohidrați solubili în apă, după cum s-a definit mai sus. De preferință, carbohidrații solubili în apă să constituie cel puțin 50% în greutate, mai preferabil cel puțin 80% în greutate și cel mai preferabil cel puțin 90% în greutate din particulele purtătoare.

Conform unei reprezentări preferate, particulele purtătoare conțin cel puțin 20% în greutate, mai preferabil cel puțin 30% în greutate și cel mai preferabil cel puțin 40% în greutate manitol.

Conform unei reprezentări preferate, particulele purtătoare conțin cel puțin 10% în greutate, mai preferabil cel puțin 20% în greutate și cel mai preferabil cel puțin 30% în greutate lactoză.

Amestecarea lichidului de încărcare cu particulele purtătoare și uscarea particulelor umede în prezentul proces pot produce particule încărcate sub formă de particule acoperite și/sau granule. Particulele acoperite cuprind o singură particulă purtătoare, în timp ce granulele conțin două sau mai multe particule purtătoare. De preferință, particulele încărcate produse în acest proces să fie granule care, în medie, să conțină mai mult de 2 particule purtătoare.

Lichidul de încărcare utilizat în proces conține, de preferință, cel puțin 60% în greutate, mai preferabil cel puțin 80% în greutate solvent organic selectat dintre metanol, etanol, izopropanol, acetonă sau combinații ale acestora. De preferință, solventul organic să fie selectat dintre etanol, izopropanol și combinații ale acestora. Cel mai preferabil, solventul organic să fie etanolul.

Lichidul de încărcare va conține, de preferință, cel puțin 60% în greutate, mai preferabil cel puțin 70% în greutate și cel mai preferabil cel puțin 80% în greutate etanol.

În afară de solvent organic, lichidul de încărcare poate să conțină și alt solvent polar, de ex., apă.

Conform unei reprezentări preferate ale prezentului proces, mai mult de 90% în greutate din componentul estetrol din lichidul de încărcare sunt dizolvate atunci când lichidul de încărcare este amestecat cu particulele purtătoare. Mai preferabil, cel puțin 95% în greutate și cel mai

preferabil cel puțin 98% în greutate din componentul estetrol din lichidul de încărcare să fie dizolvate atunci când lichidul de încărcare este amestecat cu particulele purtătoare.

Lichidul de încărcare utilizat în prezentul proces conține, de obicei, 2-40% în greutate component estetrol. Mai preferabil, lichidul de încărcare va conține 5-35% în greutate component estetrol. Cel mai preferabil, lichidul de încărcare va conține 10-30% în greutate component estetrol.

Exemple de unul sau mai multe alte ingrediente acceptabile farmaceutic ce sunt opțional prezente în lichidul de încărcare, pe lângă componentul estetrol, includ lianți, agenți mucoadezivi, coloranți, arome și combinații ale acestora.

Lichidul de încărcare conține, de preferință, 0,5-40% în greutate, mai preferabil 1-25% în greutate și cel mai preferabil 2-20% în greutate liant, după cum s-a definit mai sus.

În prezentul proces, solventul organic este îndepărtat din particulele umede după ce este finalizat amestecul particulelor purtătoare cu lichidul de încărcare. Într-o reprezentare preferată, se aplică presiune redusă (de ex., mai puțin de 200 mbar) pentru a facilita îndepărtarea solventului organic în timpul producției particulelor încărcate. De obicei, solventul organic este îndepărtat la o temperatură ridicată de peste 40°C, de preferință de peste 50°C.

Particulele încărcate obținute după îndepărtarea solventului organic conțin, de obicei, mai puțin de 10% în greutate solvent organic. De preferință, particulele încărcate să conțină mai puțin de 5% în greutate și cel mai preferabil mai puțin de 2% în greutate solvent organic.

Particulele umede sunt produse, de preferință, prin amestecarea particulelor purtătoare cu lichidul de încărcare într-un granulator cu forfecare mare, un granulator cu forfecare redusă sau un granulator cu pat fluidizat. Cel mai preferabil, particulele umede să fie produse într-un granulator cu pat fluidizat.

Conform unei reprezentări preferate a prezentului proces, solventul organic este îndepărtat din particulele umede într-un granulator cu pat fluidizat.

În acest proces, particulele umede sunt produse, de preferință, prin amestecarea lichidului de încărcare cu particulele purtătoare într-un raport de greutate în intervalul de la 1:0,8 la 1:12. Chiar mai preferabil, lichidul de încărcare și particulele purtătoare să fie amestecate într-un raport de greutate în intervalul de la 1:1 la 1:10, cel mai preferabil în intervalul de la 1:1,5 la 1:5. Raportul de greutate sus-menționat este calculat în baza cantității totale a particulelor purtătoare și a lichidului de încărcare utilizat la producerea particulelor încărcate.

Particulele încărcate produse în acest proces au, de obicei, un diametru mediu volumic în intervalul de 100-4 000 μm. Mai preferabil, diametrul mediu volumic al acestor particule încărcate este să fie în intervalul 200-1 000 μm, cel mai preferabil în intervalul 200-600 μm.

Exemple de excipienți de tabletare ce pot fi utilizați în proces includ agenți de încărcare, agenți de dezintegrare, agenți mucoadezivi, arome, coloranți, agenți de alunecare, lubrifianți și combinații ale acestora.

Excipienții de tabletare utilizați în proces conțin, de preferință, în baza calculelor greutate excipienților de tabletare menționați, cel puțin 50% în greutate, mai preferabil cel puțin 70% în greutate a unuia sau mai mulți excipienți selectați din lactoză, manitol, xilitol, celuloză microcristalină, amidon, croscarmeloză sodică, polivinilpirolidonă și combinații ale acestora. Conform unei reprezentări preferate, excipienții de tabletare conțin cel puțin 40% în greutate manitol. În conformitate cu o altă reprezentare preferabilă, excipienții de tabletare conțin cel puțin 30% în greutate lactoză.

Conform unei alte reprezentări preferabile, excipienții de tabletare conțin în forma de dozare 0,1-15% în greutate agent de dezintegrare selectat dintre următoarele: amidon modificat, polivinilpirolidonă reticulată, carmeloză reticulată și combinații ale acestora. Mai preferabil, agentul de dezintegrare să fie aplicat într-o concentrație de 0,2-10%, cel mai preferabil de 1-5% din greutatea formei de dozare.

De preferință, în proces, particulele încărcate să fie amestecate cu unul sau mai mulți excipienți de tabletare într-un raport de greutate cuprins între 1:4 și 9:1, mai preferabil în intervalul 1:2,5 - 3:1 și cel mai preferabil de la 1:1,5 la 1,5 la 1.

În proces, forma de dozare solidă poate fi formată prin comprimare directă sau prin turnare. Cel mai preferabil, forma de dozare solidă să fie preparată prin comprimare directă.

Formele de dozare solide obținute prin prezenta metodă pot fi ambalate în diferite moduri. De preferință, formele de dozare să fie ambalate într-un blister care să conțină cel puțin 14 unități.

În continuare, invenția este ilustrată prin exemple nelimitative.

**EXEMPLE****Test de dizolvare**

- 5 Testul de dizolvare descris mai jos poate fi utilizat pentru a studia comportamentul de dizolvare a formei de dozare orodispersabile.

*Aparat de dizolvare*

- 10 • Tester de dizolvare prin metoda paletelor și a coșului rotativ VanKel VK 7010 sau VK 7025, autosampler VK 8000, vase de dizolvare de 1000 ml cu filtre poroase micron (35 pini).

*Mediu de dizolvare*

- 15 • Transferați 9000 ml apă demineralizată într-un recipient volumetric de 10 000 ml.  
 • Adăugați 68,05 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  și 8,96 g NaOH și amestecați soluția până când totul se va dizolva.  
 • Amestecați soluția și ajustați pH-ul la 6,8 cu NaOH sau acid fosforic, după necesitate, și ajustați volumul cu apă demineralizată.

20

*Procedura de dizolvare*

- Transferați 900 ml mediu de dizolvare în fiecare vas al aparatului pentru utilizarea metodei cu paletă.
- 25 • Asamblați aparatul, încălziți mediul la  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  și scoateți termometrul.  
 • Așezați în fiecare dintre cele șase vase câte un comprimat în partea de jos înainte de a începe rotația paletelor.  
 • Porniți imediat rotația paletelor.  
 • Folosiți o viteză de agitare de 50 rpm.
- 30 • Prelevați probe de 5 ml din vasele de dizolvare după 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75 și 90 de minute pentru un profil complet de dizolvare. Luați proba dintr-o poziție la jumătatea distanței dintre suprafața mediului de dizolvare și partea superioară a paletelor și la cel puțin 10 mm de peretele vasului. Volumul de dizolvare eliminat nu este înlocuit cu un mediu de dizolvare proaspăt.

- 35 Concentrațiile de estetrol în probe au fost determinate prin HPLC, folosindu-se soluții-mamă de estetrol ca referință.

*Pregătirea tamponului de fosfat pentru faza mobilă (MP)*

- 40 • Transferați 1,15 g de  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$  (10 mM) în 1000 ml de apă demineralizată, dizolvați și ajustați pH-ul la 3,0 cu acid fosforic.

*Aparatul HPLC*

- 45 • Modulul Alliance 2695 Separations format dintr-un sistem de livrare a solventului cuaternar, un injector cu volum variabil, un autosampler controlat de temperatură, o coloană termostat și o fotodiodă 2996 (toate Waters)
- 50 • Coloană analitică: Simetrie C18, 3,9 x 150 mm,  $d_p = 5 \mu\text{m}$  (ex Waters)  
 • Coloana de control: Coloana de siguranță C18, 4x3 mm (Phenomenex)  
 • Debit: 1,0 mL/min  
 • Detecție: UV @ 280 nm  
 • Temperatura coloanei:  $30^\circ\text{C}$   
 • Temperatura autosamplerului:  $10^\circ\text{C}$   
 • Volumul de injectare: 100  $\mu\text{l}$
- 55 • Durata: 12 min

**Gradient de eluare**

[0089]

| Timp (min.) | Acetonitril (%) | Soluție tampon fosfată (%) |
|-------------|-----------------|----------------------------|
| 0           | 20              | 80                         |
| 9           | 75              | 25                         |
| 10          | 20              | 80                         |
| 12          | 20              | 80                         |

5 Testele de dizolvare sunt efectuate în triplicat.

**Măsurători ale dimensiunii particulelor**

10 Distribuția mărimii particulelor de estetrol monohidrat se realizează utilizând un analizor de dimensiune a particulelor cu laser MALVERN MASTERSIZER MICROPLUS.

*Pregătirea mediului de dispersie:*

- 15
- Cântăriți într-un recipient 1 g de estetrol monohidrat și 1 g de sorbitan trioleat.
  - Adăugați 1 litru de n-hexan și amestecați cel puțin 1 oră la temperatura camerei
  - Filtrați printr-un filtru de 0,45 μm.

*Pregătirea unei probe:*

- 20
- Puneți 100 mg probă într-un pahar Berzelius de 25 mL.
  - Adăugați câteva picături de mediu de dispersie.
  - Amestecați cu atenție cu o tijă de sticlă pentru a suspenda bine pulberea.
  - Adăugați 10 mL de mediu de dispersie.
- 25
- Efectuați analiza cu viteza unității de dispersie a probei la 3000-3500 rpm.

*Analiză:*

30 Măsurătorile dimensiunii particulelor se efectuează de trei ori, utilizând aceeași dispersie. Rezultatul final se obține prin calculul mediei rezultatelor celor trei determinări.

**Exemplul 1**

35 Prin procedura descrisă mai jos este preparat un comprimat sublingual. Prin amestecarea uscată a ingredientelor este preparat un amestec de granulare, având compoziția prezentată în Tabelul 1.

**Tabelul 1.**

| Ingrediente              | % în greutate |
|--------------------------|---------------|
| Manitol                  | 50            |
| Lactoză                  | 35            |
| Celuloză microcristalină | 10            |
| Croscarmeloză de sodiu   | 5             |

40 Un lichid alcoolic de granulare, ce conține estetrol și care are compoziția prezentată în Tabelul 2, este preparat prin dispersarea estetrolului măcinat și a etilcelulozei în etanol sub agitare ușoară.

**Tabelul 2**

| Ingrediente                   | % în greutate |
|-------------------------------|---------------|
| Estetrol măcinat <sup>1</sup> | 30,3          |
| Etilceluloză                  | 10,0          |
| Etanol                        | 59,7          |
| D (V; 0,5): 15 μm             |               |

Amestecul de granulare este granulat într-un granulator cu forfecare mare prin adăugarea treptată a lichidului alcoolic de granulare. Cantitatea totală a lichidului de granulare adăugat se ridică la 50% din greutatea amestecului de granulare.

Granulatul astfel obținut este uscat în cuva unui granulator cu forfecare mare, sub presiune redusă, la o temperatură de 30°C.

Prin amestecarea granulatului uscat cu excipienții este preparat un amestec de tabletare, având compoziția prezentată în Tabelul 3.

**Tabelul 3**

| Ingrediente                  | % în greutate |
|------------------------------|---------------|
| Estetrol conținând granulați | 99            |
| Aromă                        | 0,5           |
| Stearat de magneziu          | 0,5           |

Amestecul de tabletare este comprimat în comprimate rotunde de 80 mg cu un diametru de 6,5 mm. Conținutul de estetrol al tabletelor este de aproximativ 10 mg.

## **Exemplul 2**

Prin intermediul procedurii descrise mai jos și ilustrate în Figura 1 este fabricată o comprimată sublinguală.

Cantitatea-țintă de estetrol per comprimată este de 10 mg, iar greutatea-țintă de 80 mg.

Liantul (etil celuloza) a fost dizolvat în etanol până când s-a obținut o soluție liant de etil celuloză cu o concentrație de 15%. S-a adăugat și s-a amestecat estetrol, apoi s-a adăugat suplimentar etanol pentru a obține o suspensie diluată. Alți excipienți au fost cernuți printr-o sită de 800 μm. Granularea a început prin adăugarea soluției de liant la amestecul uscat, constând din excipienții intragranulari rămași (±100 grame). După 30 de secunde de amestecare s-a format granulatul, iar granulatul complet s-a format după 1,5 minute de granulare în total (granulat corespunzător, detectat vizual). După uscare și măcinare, s-a adăugat stearat de magneziu și s-a amestecat timp de 3 minute. Comprimatele au fost executate folosindu-se o singură mașină de tabletat, echipată cu ștanțe de 6 mm pentru a obține tablete de 80 mg.

În timpul experimentelor nu au fost detectate probleme, fluiditatea amestecului a fost bună și nu s-a observat lipirea acestuia.

Timpul de dezintegrare a fost cuantificat în conformitate cu protocolul cunoscut, descris în Monografia Generală a Farmacopeei 2.9.1 („Dezintegrarea tabletelor și capsulelor”) și în USP <701> („Dezintegrare”), folosind apă ca lichid specificat.

Formularea finală și rezultatele corespunzătoare pentru comprimat pot fi găsite în Tabelele 4 și 5 de mai jos.

**Tabelul 4. Detalii privind formularea în % în greutate**

| Formulare                           | % în greutate |
|-------------------------------------|---------------|
| <b><u>Intragranular</u></b>         |               |
| Estetrol măcinat <sup>1</sup>       | 12,51         |
| Manitol                             | 40,95         |
| Lactoză                             | 29,43         |
| Celuloză microcristalină            | 8,26          |
| Croscarmeloză de sodiu              | 4,10          |
| Etilceluloză                        | 4,11          |
| Etanol (per 100 g amestec granulat) | 64            |
|                                     |               |
| <b><u>Extragranular</u></b>         |               |
| Stearat de magneziu                 | 0,62          |
| <sup>1</sup> D (V; 0,5): 15 μm      |               |

**Tabelul 5. Caracteristici ale comprimatelor determinate experimental**

| Test (rezultat mediu pentru 6 probe) | Timp de dezintegrare de | Duritate | Greutate |
|--------------------------------------|-------------------------|----------|----------|
|                                      | (min:sec)               | (N)      | (mg)     |
|                                      | 0:31                    | 34,47    | 78,87    |

Se poate observa că au fost obținute comprimate cu o greutate finală apropiată de greutatea-țintă și că timpul de dezintegrare a fost foarte scurt, în conformitate cu calea de administrare sublinguală, bucală sau sublabială, prevăzută pentru aceste comprimate.

În cele din urmă, duritatea se plasează într-un interval acceptabil.

### **Exemplul 3**

Se efectuează un studiu farmacocinetic randomizat, încrucișat, deschis, cu două perioade, pentru a compara biodisponibilitatea sublinguală a 10 mg estetrol administrat într-un comprimat de 80 mg cu disponibilitatea orală de estetrol disponibil într-un comprimat de 83 mg, conținând 10 mg estetrol. Aceste comprimate au fost administrate sublingual și oral de către femei voluntari sănătoase, în condiții de repaus alimentar.

Sunt selectate zece femei sănătoase în baza următoarelor criterii: vârsta de 45-65 de ani (inclusiv), nefumătoare sau fumătoare anterior (nu mai fumează de cel puțin 6 luni înainte de administrare), indicele de masă corporală (IMC) = 18,5 până la 30 kg/m<sup>2</sup> (inclusiv în momentul examinării).

La începutul primei și celei de-a doua perioade ale studiului, între orele 07:00 și 07:28, 5 femei primesc o singură formă de doză sublinguală de estetrol prin administrarea unui comprimat de estetrol (cu greutatea de 80 mg; 10 mg estetrol), iar alte 5 femei primesc o singură formă de doză orală de estetrol prin administrarea unui comprimat de estetrol (cu greutatea de 83 mg; 10 mg estetrol), împreună cu 200 ml apă.

Femeilor li se cere să nu consume alimente cel puțin 10 ore înainte de administrarea tabletei și cel puțin 4 ore după administrare. Consumul de apă sau băuturi nu este permis în decurs de o oră înainte de administrarea medicamentului. Femeile primesc 200 ml de apă cu 1 oră înainte de administrarea comprimatului și la 2 ore după administrare. Femeile pot bea apă și ceai din fructe la 4 ore după administrarea comprimatului. Mancare obișnuită poate fi consumată cu 10,5 ore înainte de administrare și la 4, 6, 9 și 13 ore după administrarea comprimatelor.

Secvența evenimentelor ce se produc în prima și a doua perioadă este prezentată în Tabelul 6:

**Tabelul 6**

|                        | Eveniment                                                                |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>Prima perioadă</b>  |                                                                          |
| Ziua 1                 | Restricționare consum alimente de la 19:00                               |
| Ziua 2                 | Dozare, colectare sange și urină, restricționare consum alimente         |
| Ziua 3                 | Procedura de ieșire, restricționare consum alimente până la 8 dimineața  |
| Zilele 4-8             | Vizite ulterioare                                                        |
| Zilele 9-13            | Eliminare                                                                |
| <b>A doua perioadă</b> |                                                                          |
| Ziua 14                | Restricționare consum alimente de la 19:00                               |
| Ziua 15                | Dozare, colectare sange și urină, restricționare consum alimente         |
| Ziua 16                | Procedura de ieșire, restricționare consum alimente până la 8 dimineața  |
| Zilele 17-21           | Vizite ulterioare                                                        |
| Zilele 22-26           | Eliminare                                                                |
| Ziua 27                | Administrarea unui progestin                                             |
| Ziua 28                | Apel telefonic, verificare a simptomelor de intrerupere pentru progestin |

35

Programul de prelevare a sangelui și a urinei utilizat în acest studiu este prezentat în Tabelul 7.

Tabelul 7

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Prelevarea sangelui</b> | Colectarea sângelui (4 ml) se efectuează înainte de administrarea comprimatului (0) și ulterior la 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 ore după administrare.<br>Numărul total de recoltări de sânge în fiecare perioadă este de 27. |
| <b>Colectarea urinei</b>   | Colectarea urinei se efectuează înainte de administrarea comprimatului și la 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 și 144 ore după administrare.<br>Numărul total de colectări de urină în fiecare perioadă este de 11.                                                                                                                |

- 5 Concentrația de estetrol în probele de sânge colectate este determinată prin HPLC/MS/MS. Concentrațiile de estetrol glucuronid (inel D) din probele de urină sunt, de asemenea, determinate cu ajutorul HPLC/MS/MS.

- 10 Rezultatele acestor analize arată că biodisponibilitatea estetrolului administrat sublingual este comparabilă sau chiar superioară cu estetrolul administrat oral. Mai mult ca atât, datele sugerează că estetrolul administrat sublingual are o biodisponibilitate timpurie în comparație cu estetrolul administrat oral. Estetrolul administrat sublingual are un impact mai mic asupra funcției hepatice.

#### REFERINȚE CITATE ÎN DESCRIERE

- 15 *Această listă de referințe citate de solicitant este prezentată doar pentru comoditatea cititorului. Aceasta nu face parte din documentul de brevet european. Chiar dacă s-a acordat o atenție deosebită la compilarea referințelor, nu pot fi excluse erori sau omisiuni, iar OEB își declină orice responsabilitate în acest sens.*

#### 20 Documentele de brevet citate în descriere

- WO 2002094275 A
- WO 2002094276 A
- WO 2002094278 A
- WO 2003018026 A
- WO 2010033832 A
- US 2007286829 A
- US 6117446 A
- US 20050070488 A
- WO 2002094279 A
- WO 2003041718 A
- WO 2007081206 A
- WO 2008156365 A

#### (56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2004/006936
- WO-A1-2004/103377
- WO-A1-2013/021025
- US-A1- 2005 070 488
- US-A1- 2011 250 274

#### (57) Revendicări:

1. Formă farmaceutică de dozare solidă orodispersabilă, având o greutate cuprinsă între 30 și 1000 mg, respectiva unitate de dozare conținând cel puțin 100 μg component estetrol, selectată din estetrol, esteri de estetrol și combinații ale acestora; forma de dozare solidă putând fi obținută printr-un proces ce cuprinde următoarele:

- furnizarea de particule purtătoare cu un diametru mediu volumic de la 10 μm la 400 μm;
- furnizarea unui lichid de încărcare cuprinzând cel puțin 50% în greutate solvent organic selectat din metanol, etanol, izopropanol, acetona și combinații ale acestora, 1-50% în greutate component estetrol și 0-49% în greutate unul sau mai multe alte ingrediente acceptabile farmaceutic;

- amestecarea a 1 parte greutate lichid de încărcare cu 0,5-20 părți greutate particule purtătoare pentru a produce particule umede;
  - îndepărtarea solventului organic din particulele umede pentru a produce particule încărcate;
  - amestecarea opțională a particulelor încărcate cu unul sau mai mulți excipienți de tabletare; și
  - formarea particulelor încărcate sau a amestecului de particule încărcate și a unuia sau a mai multor excipienți de tabletare într-o formă de dozare solidă.
2. Formă de dozare conform revendicării 1, unde forma de dozare are o greutate cuprinsă între 40 și 500 mg.
3. Formă de dozare conform revendicării 1 sau 2, unde forma de dozare conține 0,3-100 mg component estetrol.
4. Forma de dozare conform oricăreia dintre revendicările precedente, unde componentul estetrol este estetrol.
5. Formă de dozare conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care forma de dozare conține 30-99,9% în greutate carbohidrați solubili în apă, selectați dintre maltoză, fructoză, zaharoză, lactoză, glucoză, galactoză, trehaloză, xilitol, sorbitol, eritritol, maltitol, manitol, izomalt și combinații ale acestora.
6. Forma de dozare conform revendicării 5, unde forma de dozare conține cel puțin 20% în greutate manitol.
7. Formă de dozare conform oricăreia dintre revendicările precedente, unde forma de dozare conține 0,1-20% în greutate liant selectat dintre derivați de celuloză, polietilenglicol și combinații ale acestora.
8. Formă de dozare conform revendicării 7, unde liantul este un derivat de celuloză.
9. Formă de dozare conform revendicării 7 sau 8, unde derivații de celuloză sunt selectați dintre hidroxipropil celuloză, hidroxietilceluloză, hidroximetilceluloză, hidroxipropilmetilceluloză, metilceluloză, etilceluloză, carboximetilceluloză și combinații ale acestora.
10. Formă de dozare conform revendicării 9, unde derivatul de celuloză este etilceluloza.
11. Formă de dozare conform oricăreia dintre revendicările precedente, unde forma de dozare conține 0,1-20% în greutate dintr-un agent de dezintegrare, selectat dintre amidon modificat, polivinilpirolidonă reticulată, carmeloză reticulată și combinații ale acestora.
12. Formă de dozare solidă conform oricăreia dintre revendicările precedente pentru utilizare în tratament medical, respectiva utilizare referindu-se la administrarea sublinguală, bucală sau sublabială a formei de dozare solide.
13. Formă de dozare solidă conform oricăreia dintre revendicările 1-11 pentru utilizare în terapia de substituție hormonală pentru femei, respectiva utilizare referindu-se la administrarea sublinguală, bucală sau sublabială a formei de dozare solide.
14. Formă de dozare solidă pentru utilizare conform revendicărilor 12 sau 13, respectiva utilizare referindu-se la administrare zilnică pentru o perioadă de cel puțin 1 săptămână.
15. Metodă de contracepție feminină, respectiva metodă referindu-se la administrarea sublinguală, bucală sau sublabială a unei forme de dozare, conform oricăreia dintre revendicările 1-11.
16. Metodă conform revendicării 15, respectiva metodă referindu-se la administrarea o dată pe zi pentru o perioadă de cel puțin 1 săptămână.
17. Proces de preparare a unei forme de dozare solide, în conformitate cu oricare dintre revendicările precedente, respectivul procedeu cuprinzând următoarele etape:
- furnizarea de particule purtătoare cu un diametru mediu volumic de la 10  $\mu$ m la 400  $\mu$ m;
  - furnizarea unui lichid de încărcare cuprinzând cel puțin 50% în greutate solvent organic selectat din metanol, etanol, izopropanol, acetonă și combinații ale acestora, 1-50% în greutate component estetrol și 0-49% în greutate unul sau mai multe alte ingrediente acceptabile farmaceutic;
  - amestecarea a 1 parte greutate lichid de încărcare cu 0,5-20 părți greutate particule purtătoare pentru a produce particule umede;
  - îndepărtarea solventului organic din particulele umede pentru a produce particule încărcate;
  - amestecarea opțională a particulelor încărcate cu unul sau mai mulți excipienți de tabletare; și
  - formarea particulelor încărcate sau a amestecului de particule încărcate și a unuia sau a mai multor excipienți de tabletare într-o formă de dozare solidă.

18. Proces conform revendicării 17, unde particulele purtătoare conțin cel puțin 30% în greutate carbohidrați solubili în apă, selectați dintre monozaharide, dizaharide, trizaharide, alcool glucidic C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> și combinații ale acestora.

19. Proces conform revendicării 18, unde particulele purtătoare conțin cel puțin 50% în greutate carbohidrați solubili în apă.

20. Proces conform revendicărilor 18 sau 19, unde carbohidrații solubili în apă sunt selectați dintre maltoză, fructoză, zaharoză, lactoză, glucoză, galactoză, trehaloză, xilitol, sorbitol, eritritol, maltitol, manitol și combinații ale acestora.

21. Proces conform oricăreia dintre revendicările 17-20, unde particulele purtătoare conțin cel puțin 20% în greutate manitol.

22. Proces conform oricăreia dintre revendicările 17-21, unde particulele purtătoare conțin cel puțin 10% în greutate lactoză.

23. Proces conform oricăreia dintre revendicările 17-22, unde mai mult de 90% în greutate component estetrol din lichidul de încărcare este dizolvat atunci când lichidul de încărcare este amestecat cu particulele purtătoare.

24. Proces conform oricăreia dintre revendicările 17-23, unde lichidul de încărcare cuprinde 2-40% în greutate component estetrol.

25. Proces conform oricăreia dintre revendicările 17-24, unde lichidul de încărcare conține 0,5-40% în greutate liant selectat dintre derivați de celuloză, polietilenglicol și combinații ale acestora.

26. Proces conform revendicării 25, unde liantul este etilceluloză.

27. Proces conform oricăreia dintre revendicările 17-26, unde particulele umede sunt produse prin combinarea lichidului de încărcare și a particulelor purtătoare într-un granulator cu forfecare mare, un granulator cu forfecare redusă sau un granulator cu pat fluidizat.

28. Proces conform oricăreia dintre revendicările 17-27, unde solventul organic este îndepărtat din particulele umede într-un granulator cu pat fluidizat.

29. Proces conform oricăreia dintre revendicările 17-28, unde lichidul de încărcare cuprinde cel puțin 60% în greutate etanol.

30. Proces conform oricăreia dintre revendicările 17-29, unde particulele umede sunt produse prin amestecarea lichidului de încărcare cu particule purtătoare într-un raport de greutate cuprins în intervalul 1:0,8 - 1:12.

31. Proces conform oricăreia dintre revendicările 17-30, unde particulele încărcate au un diametru mediu volumic în intervalul de la 100 la 4000 μm.

32. Proces conform oricăreia dintre revendicările 17-31, unde excipienții de tabletare conțin 0-15% în greutate din forma de dozare a unui agent de dezintegrare selectat dintre amidon modificat, polivinilpirolidonă reticulată, carmeloză reticulată și combinații ale acestora.

33. Proces conform oricăreia dintre revendicările 17-32, unde unul sau mai mulți excipienți de tabletare conțin cel puțin 30% în greutate excipienți de tabletare, selectați dintre lactoză, manitol, xilitol, celuloză microcristalină, amidon, croscarmeloză sodică, polivinilpirolidonă și combinații ale acestora.

34. Proces conform oricăreia dintre revendicările 17-33, unde forma de dozare solidă este formată prin comprimare directă sau prin turnare.

