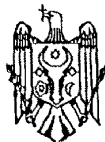




MD/EP 3310333 T2 2020.06.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3310333 (13) T2

(51) Int. Cl.: A61K 9/20 (2006.01.01)
A61K 31/565 (2006.01.01)
A61P 15/18 (2006.01.01)
A61P 5/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2018 0407 (22) Data de depozit: 2016.06.17 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16733341.8, 2016.06.17 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3310333, 2020.04.29 (31) Numărul cererii prioritare: 15172767 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.06.18 (33) Țara cererii prioritare: EP	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 06/2020, 2020.06.30 (80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 18/2020, 2020.04.29 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 06/2018, 2018.06.30
(71) Solicitant: Estetra SPRL, BE (72) Inventatori: JASPART Severine Francine Isabelle, BE; PLATTEEUW Johannes Jan, NL; VAN DEN HEUVEL Denny Johan Marijn, NL (73) Titular: Estetra SPRL, BE (74) Mandatar autorizat: SOKOLOVA Sofia	

(54) Unitate de dozare orodispersabilă care conține un component estetrol

(57) Rezumat:

1

Invenția furnizează o unitate de dozare farmaceutică orodispersabilă având o greutate între 30 și 1.000 mg, numita unitate de dozare constând din:

- 0,1-25% în greutate particule de estetrol conținând cel puțin 80 % în greutate dintr-un component estetrol selectat dintre estetrol, esteri de estetrol și combinații ale acestora; și

- 75-99% în greutate dintr-unul sau mai multe ingrediente acceptabile farmaceutic; unitatea de dozare solidă cuprinzând cel puțin 100μg din componentul estetrol; și în

2

care unitatea de dozare solidă poate fi obținută printr-un procedeu cuprinzând granulara umedă a unor particule de estetrol având o mărime a volumului particulei de greutate medie de 2 μm la 50 μm.

Unitatea de dozare solidă este ușor de fabricat și este perfect potrivită pentru administrare sublinguală, bucală sau sublabială.

Revendicări: 28

Figuri: 1

MD/EP 3310333 T2 2020.06.30

(54) Orodispersible dosage unit containing an estetrol component**(57) Abstract:**

1
The invention provides an orodispersible solid pharmaceutical dosage unit having a weight between 30 and 1,000 mg, said dosage unit consisting of:

- 0.1-25 wt.% of estetrol particles containing at least 80 wt.% of an estetrol component selected from estetrol, estetrol esters and combinations thereof; and

- 75-99.9 wt.% of one or more pharmaceutically acceptable ingredients;

the solid dosage unit comprising at least 100 µg of the estetrol component; and wherein

2
the solid dosage unit can be obtained by a process comprising wet granulation of estetrol particles having a volume weighted average particle size of 2 µm to 50 µm. The solid dosage unit is easy to manufacture and perfectly suited for sublingual, buccal or sublabial administration.

Claims: 28

Fig.: 1

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)****DOMENIUL TEHNIC AL INVENȚIEI**

5

Prezenta invenție furnizează o unitate de dozaj farmaceutică solidă orodispersabilă având o greutate de 30-1.000 mg și conținând cel puțin 0,1 mg dintr-un component estetrol ales dintre estetrol, esterii ai estetrolului și combinații ale acestora. Această unitate de dozaj solidă constă din:

- 10
- 0,1-25%gr. particule de estetrol conținând cel puțin 90%gr. component estetrol; și
 - 75-99,9%gr. din unul sau mai multe ingrediente acceptabile din punct de vedere farmaceutic.

Invenția furnizează de asemenea un procedeu pentru prepararea unității de dozaj menționate mai sus.

15

Mai mult, invenția se referă la unitatea de dozaj solidă pentru utilizarea în tratamentul medical, în terapia de substituție hormonală la femei și în contracepția feminină, utilizarea menționată constând în administrarea sublinguală, bucală sau sublabială a unității de dozaj solide.

STADIUL TEHNICII

20

Estetrolul este un steroid uman, produs de ficatul fetal numai în timpul sarcinii. Acest hormon natural a fost descoperit în urina femeilor însărcinate de Diczfalussy et al. în 1965. Estetrolul are structura unui steroid estrogenic cu patru grupe hidroxil. Estetrolul este sintetizat în ficatul fetal din estradiol și estriol de două enzime 15 α - și 16 α -hidroxilaza. După naștere ficatul neonatal își pierde repede capacitatea de a sintetiza estetrolul deoarece aceste două enzime nu mai sunt exprimate.

25

Estetrolul ajunge în circulația maternă prin placentă și este deja detectat la nouă săptămâni de sarcină în urina maternă. În timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină au fost găsite nivele ridicate în plasma maternă, cu concentrații în creștere constantă de estetrol neconjugat până la aproximativ 1 ng/mL (> 3 nmol/L) către sfârșitul sarcinii. Până acum funcția fiziologică a estetrolului este necunoscută. Utilizarea posibilă a estetrolului ca un marker pentru bunăstarea fătului a fost studiată destul de intens. Totuși, datorită variației mari intra- și inter-indivuale a nivelurilor de estetrol matern în plasmă în timpul sarcinii acest lucru nu a părut fezabil.

30

Din 2001 estetrolul a fost studiat intens. La oameni s-a arătat că estetrolul are o biodisponibilitate orală ridicată și proporțională cu doza și un timp de înjumătățire lung la eliminarea terminală de aproximativ 28 ore. Rezultate din studiile *in vitro* au arătat că estetrolul se leagă foarte selectiv de receptorii estrogenului cu o preferință pentru forma ER α a receptorului, spre deosebire de estrogenii etinil estradiol și 17 β -estradiol. De asemenea, spre deosebire de etinil estradiol și în special de 17 β -estradiol, estetrolul nu se leagă de globulina care se leagă de hormonul sexual (SHBG) și nu stimulează producerea de SHBG *in vitro*.

35

40

Proprietățile estetrolului au fost de asemenea investigate într-o serie de modele farmacologice de șobolani *in vivo* predictive, bine validate. În aceste modele, estetrolul a prezentat efecte estrogenice asupra vaginului, uterului (atât asupra miometrului cât și a endometrului), a greutății corporale, a masei osoase, a tăriei oaselor, a bufeurilor și asupra ovulației (inhibare). Toate aceste efecte ale estetrolului au fost dependente de doză cu efecte maxime la nivele de doză comparabile. În mod surprinzător, estetrolul a prevenit dezvoltarea tumorii într-un model de tumoare mamară DMBA într-o măsură și la un nivel de dozaj similar anti-estrogenului tamoxifen și ovariectomiei. Acest efect anti-estrogenic al estetrolului în prezență de 17 β -estradiol a fost de asemenea observat în studii *in vitro* utilizând celule de cancer mamar uman.

45

50

Administrarea bucală, sublinguală sau sublabială de estetrol este menționată într-un număr de cereri de brevet, incluzând WO 2002/094275, WO 2002/094276, WO 2002/094278 și WO 2003/018026. Unitățile de dozaj conținând estetrol pentru administrarea bucală, sublinguală sau sublabială nu sunt descrise în aceste publicații.

55

WO 2010/033832 descrie o formă orală de dozaj conținând un compus estriol și un material matrice acceptabil din punct de vedere farmaceutic, unde forma orală de dozaj eliberează cel puțin aproximativ 90% din compusul estriol într-un timp mai mic de aproximativ 300 secunde când este contactat cu saliva din cavitatea bucală și/sau sublinguală.

US 2007/286829 descrie o formă solidă de dozaj administrată oral capabilă să livreze etinil estradiol cu biodisponibilitate îmbunătățită, forma de dozaj solidă menționată conținând (i)

aproximativ 0,5 µg până la aproximativ 50 µg etinil estradiol și (ii) un purtător care amplifică dizolvarea orală care asigură cel puțin 15% din absorbția de etinil estradiol prin mucoasa orală când forma de dozaj orală menționată este administrată oral pacientului cu 2 uncii de apă sau mai puțin.

- 5 US 6.117.446 descrie o unitate de dozaj bucal pentru administrarea unei combinații de agenți activi steroidieni, conținând o tabletă comprimată dintr-un purtător polimeric bioerodabil și cantități eficiente din punct de vedere terapeutic dintr-un agent androgenic ales dintre testosteron și esterii acceptabili din punct de vedere farmacologic ai acestuia, o progestină și un estrogen. Exemplele descriu unități de dozaj bucal care au fost preparate prin amestecarea foarte bună a
- 10 următoarelor componente: estrogen, progestogen, androgen, polietilen oxid, carbomer și stearat de magneziu. Apoi, amestecul a fost granulat cu ajutorul granulării în pat fluidizat și granulatul astfel obținut a fost presat în tablete.

Unități de dozaj orale conținând estetrol au fost descrise în mai multe publicații de brevet.

- 15 WO 2002/094276 descrie o compoziție farmaceutică pentru utilizarea într-o metodă de terapie de substituție hormonală, metodă care constă în administrarea unei persoane care necesită o astfel de terapie a unei cantități eficiente de estetrol, compoziția menționată neconținând practic progestogen sau anti-progestin. WO 2002/094276 descrie prepararea de tablete de estetrol având o greutate de 185 mg, conținând 1,5 mg estetrol, pe baza următoarei formulări:

	mg
Estetrol	1,5
Polivinilpirolidonă (Kollidon 25® ex BASF)	12,5
Lactoză	135,795
Celuloză microcristalină (Avicel PH 101 ®)	26,25
Gliceril palmitostearat (Precirol ®)	2,775
Silice coloidală anhidră (Aerosil 200 ®)	1,0
Crospovidonă (Poliplasdonă XL ®)	4,0
Agent colorant	0,18

- 20 WO 2002/094275 descrie utilizarea unui estetrol într-o metodă de creștere a libidoului la o femeie, metoda menționată constând în administrarea femeii menționate a unei cantități eficiente de estetrol. Administrarea orală este menționată ca un mod adecvat de administrare. Această cerere de brevet descrie aceeași tabletă de estetrol ca WO 2002/094276.

- 25 WO 2002/094279 descrie utilizarea de estetrol într-o metodă de contracepție la femelele mamiferelor, metodă care constă în administrarea orală a componentului estrogenic menționat și a unui component progestogenic unei femei fertile într-o cantitate eficientă pentru a inhiba ovulația. Următoarea formulare pentru o tabletă de estetrol de 185 mg este descrisă în această cerere de brevet internațională.

	mg
Estetrol	1,5
Levonorgestrel	0,15
Polivinilpirolidonă (Kollidon 25® ex BASF)	13,5
Lactoză	135,645
Celuloză microcristalină (Avicel PH 101 ®)	26,25
Gliceril palmitostearat (Precirol ®)	2,775
Silice coloidală anhidră (Aerosil 200 ®)	1,0
Crospovidonă (Poliplasdonă XL ®)	4,0
Agent colorant	0,18

- 30 WO 2003/041718 descrie utilizarea de estetrol într-o metodă de înlocuire a hormonilor la mamifere, metodă care constă în administrarea orală de estetrol și o componentă progestogenică

unui mamifer într-o cantitate eficientă pentru a preveni sau trata simptomele de hipoestrogenie. Această cerere de brevet descrie aceeași tabletă de estetrol ca și WO 2002/094279.

WO 2007/081206 descrie utilizarea estetrolului într-o metodă de tratare a unei tulburări vasculare acute la un mamifer, metoda menționată constând în administrarea orală mamiferului menționat, la cerere, a unei cantități eficiente de estetrol. Această cerere de brevet descrie prepararea de capsule de gelatină tare, conținând 100 mg estetrol și 25 mg sildenafil citrat per capsulă.

WO 2008/156365 descrie utilizarea de estetrol în tratamentul sindromului de aspirație de meconiu (MAS) la un bebeluș nou născut, tratamentul menționat constând în administrarea unei cantități eficiente de estrogen bebelușului nou născut menționat în intervalul de 7 zile după naștere. Cererea de brevet internațional descrie un supozitor pentru utilizarea la bebeluși nou născuți conținând cel puțin 1 μ g estrogen, supozitorul menționat fiind caracterizat printr-un diametru maxim mai mic de 10 mm și o greutate mai mică de 0,5 g. Excipientul conținut în supozitor poate fi bazat pe material lipidic care se topește la temperatura camerei sau poate fi bazat pe un component hidrofil care se dizolvă sau se dezintegrează când vine în contact cu apa.

REZUMAT

Prezenta invenție furnizează o unitate de dozaj farmaceutică solidă orodispersabilă conținând un component estetrol. Unitatea de dozaj eliberează rapid estetrolul în mediul apos. Unitatea de dozaj solidă este ușor de fabricat și perfect adecvată pentru administrarea sublinguală, bucală sau sublabială. Administrarea sublinguală, bucală și sublabială oferă fiecare avantajele că componentul estetrol nu trebuie să treacă prin sistemul digestiv și evită expunerea la prima trecere hepatică. Mai mult, aceste moduri de administrare asigură un debut rapid al acțiunii.

Unitatea de dozaj solidă conform prezentei dezvăluiri are o greutate între 30 și 1.000 mg; conține cel puțin 100 μ g dintr-un component estetrol ales dintre estetrol, estetrol esteri și combinații ale acestora; și constă din:

- 0,1-25%gr. particule de estetrol conținând cel puțin 80%gr. din componentul estetrol; și
- 75-99,9%gr. din unul sau mai multe ingrediente acceptabile din punct de vedere farmaceutic.

Acest dozaj solid poate fi obținut printr-un procedeu constând din:

- furnizarea de particule de estetrol conținând cel puțin 80%gr. component estetrol și având un diametru mediu volumetric de 2 μ m până la 50 μ m;
- amestecarea particulelor de estetrol cu unul sau mai mulți excipienți de granulare pentru a produce un amestec de granulare;
- amestecarea amestecului de granulare cu un lichid de granulare pentru a produce granule conținând estetrol, lichidul de granulare menționat conținând cel puțin 60%gr. solvent lichid;
- îndepărtarea solventului lichid din granulele conținând granulele de estetrol pentru a produce granule uscate conținând estetrol;
- amestecarea opțională a granulelor uscate cu unul sau mai mulți excipienți de tabletare; și
- formarea granulelor uscate sau a amestecului de granule uscate și unul sau mai mulți excipienți de tabletare într-o unitate de dozaj solidă.

Dizolvarea rapidă și completă a componentului estetrol în salivă este esențială pentru livrarea eficientă a componentului prin administrarea sublinguală, bucală sau sublabială a unității de dozaj solide. Inventatorii au găsit în mod neașteptat că componentul estetrol este eliberat rapid și dispersat în salivă și absorbit prin stratul de mucoasă care acoperă cavitatea orală dacă este prezent în unitatea de dozaj solidă sub formă de particule foarte mici.

Dezvăluirea furnizează de asemenea un procedeu pentru prepararea unității de dozaj solide menționate mai sus, procedeul menționat constând în etapele de:

- furnizarea de particule de estetrol conținând cel puțin 80%gr. dintr-un component estetrol ales dintre estetrol, estetrol esteri și combinații ale acestora și având un diametru mediu volumetric de 2 μ m până la 50 μ m;
- amestecarea particulelor de estetrol cu unul sau mai mulți excipienți de granulare pentru a produce un amestec de granulare;
- amestecarea amestecului de granulare cu un lichid de granulare pentru a produce granule conținând estetrol, lichidul de granulare menționat conținând cel puțin 60%gr. solvent lichid;
- îndepărtarea solventului lichid din granulele conținând estetrol pentru a produce granule uscate conținând estetrol;
- amestecarea opțională a granulelor uscate cu unul sau mai mulți excipienți acceptabili din punct de vedere farmaceutic; și

- formarea granulelor uscate sau a amestecului de granule uscate și a unuia sau mai multor excipienți de tabletare într-o unitate de dozaj solidă

Producerea de granule conținând estetrol în acest procedeu poate fi efectuată, de exemplu într-un granulator cu forțe de forfecare mari, într-un granulator cu forțe de forfecare mici sau într-un granulator în pat fluidizat.

SCURTĂ DESCRIERE A FIGURII

Figura 1 ilustrează diagrama de flux a procesului de producție utilizat în Exemplul 4.

DESCRIERE DETALIATĂ

Un prim aspect al dezvoltării se referă la o unitate de dozaj farmaceutică solidă orodispersabilă având o greutate între 30 și 1.000 mg, unitatea de dozaj menționată constând din:

- 0,1-25%gr. particule de estetrol conținând cel puțin 80%gr. dintr-un component estetrol ales dintre estetrol, estetrol esteri și combinații ale acestora; și
- 75-99,9%gr. din unul sau mai multe ingrediente acceptabile din punct de vedere farmaceutic; unitatea de dozaj solidă conținând cel puțin 100 μg component estetrol; unde unitatea de dozaj solidă poate fi obținută printr-un procedeu constând din:
 - furnizarea de particule de estetrol conținând cel puțin 80%gr. component estetrol și având un diametru mediu volumetric de 2 μm până la 50 μm;
 - amestecarea particulelor de estetrol cu unul sau mai mulți excipienți de granulare pentru a produce un amestec de granulare;
 - amestecarea amestecului de granulare cu un lichid de granulare pentru a produce granule conținând estetrol, lichidul de granulare menționat conținând cel puțin 60%gr. solvent lichid;
 - îndepărtarea solventului lichid din granulele conținând estetrol pentru a produce granule uscate conținând estetrol;
 - în mod opțional amestecând granulele uscate cu unul sau mai mulți excipienți de tabletare; și
 - formarea granulelor uscate sau a amestecului de granule uscate și a unuia sau mai multor excipienți de tabletare într-o unitate de dozaj solidă.

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

Termenul 'unitate de dozaj orodispersabilă' așa cum este utilizat aici se referă la o unitate de dozaj care este proiectată pentru a se dezintegra rapid în cavitatea orală când vine în contact cu saliva și să disperseze componentul estetrol în salivă astfel încât să fie absorbit prin mucoasa cavității orale.

Termenii 'ingrediente acceptabile din punct de vedere farmaceutic' așa cum sunt utilizați aici includ atât excipienți acceptabili din punct de vedere farmaceutic cât și ingrediente active farmaceutice altele decât componentul estetrol, așa cum este definit în continuare mai jos.

Termenul 'sublingual' așa cum este utilizat aici se referă la calea farmaceutică de administrare prin care componentul estetrol difuzează în sânge prin țesuturile de sub limbă.

Termenul 'bucal' așa cum este utilizat aici se referă la calea farmaceutică de administrare prin care componentul estetrol difuzează în sânge prin țesuturile vestibulului bucal, suprafața din interiorul gurii între mucoasa obrazului (mucoasa bucală) și dinți / gingii.

Termenul 'sublabial' așa cum este utilizat aici se referă la calea farmacologică de administrare prin care componentul estetrol este plasat între buză și gingie.

Termenul 'granulare' așa cum este utilizat aici, în afara cazului în care este indicat altceva, se referă la un proces în care particulele pudră primare sunt făcute să adere pentru a forma entități mai mari, multiparticule denumite 'granule'.

Termenul 'excipient de tabletare' așa cum este utilizat aici se referă la un excipient acceptabil din punct de vedere farmaceutic care poate fi utilizat în fabricarea de unități de dozaj solide ca tablete.

În afara cazului în care este indicat altceva, toate procentele menționate aici sunt procente de greutate.

Exemple de unități de dozaj solide acoperite de prezenta invenție includ tablete, drajeuri, pastile de supt și filme. Conform unui exemplu de realizare preferat, unitatea de dozaj este o tabletă, preferabil în mod special o tabletă comprimată.

Unitatea de dozaj solidă are în general o greutate între 40 și 500 mg, mai bine între 50 și 300 mg, și cel mai bine între 70 și 150 mg.

Unitatea de dozaj solidă conține preferabil cel puțin 1%gr., mai bine 2-25%gr. și preferabil în mod special 2,2-15%gr. din componentul estetrol.

Cantitatea de component estetrol conținută în unitatea de dozaj solidă este preferabil în intervalul 0,3-100 mg, mai bine 0,5-40 mg și cel mai bine 1-20 mg.

5 Componentul estetrol al prezentei invenții este preferabil ales din grupul constând din estetrol, esterii ai estetrolului în care atomul de hidrogen al cel puțin uneia din grupele hidroxil a fost substituit cu un radical acil al unei hidrocarburi carboxilice, acid sulfonic sau acid sulfamic cu 1-25 atomi de carbon; și combinații ale acestora. Chiar mai bine, componentul estetrol este estetrol (incluzând estetrol hidrați). Cel mai bine, componentul estetrol conținut în unitatea de dozaj este
10 estetrol monohidrat.

Dimensiunea particulei a particulelor de estetrol în unitatea de dozaj solidă ar trebui să fie adecvată pentru a realiza o absorbție suficientă a componentului estetrol după administrarea sublinguală, bucală sau sublabială. Particulele de estetrol din unitatea solidă de dozaj și (independent) particulele de estetrol utilizate în prepararea unității solide de dozaj au preferabil un
15 diametru mediu volumetric în intervalul 3 μm până la 35 μm, mai bine în intervalul 4 μm până la 25 μm și cel mai bine în intervalul 5 μm până la 15 μm.

Particulele de estetrol din unitatea solidă de dozaj și particulele de estetrol (independente) în prepararea unității solide de dozaj conțin preferabil nu mai mult de o cantitate limitată de particule cu o dimensiune a particulelor mai mare de 60 μm. Preferabil, nu mai mult de 10%vol. sunt mai mari de 60 μm (D₉₀), preferabil nu mai mult de 5%vol. din particulele de estetrol au o dimensiune a particulelor mai mare de 60 μm (D₉₅). Chiar mai bine, nu mai mult de 10%vol. sunt
20 mai mari de 40 μm (D₉₀), preferabil nu mai mult de 5%vol. din particulele de estetrol au o dimensiune a particulei mai mare de 40 μm (D₉₅).

Distribuția dimensiunii particulelor a particulelor de estetrol, și a altor materiale sub formă de particule utilizate în prezentul procedeu, poate fi determinată în mod adecvat cu ajutorul difracției laser. Distribuția dimensiunii particulelor pentru particulele de estetrol din unitatea solidă de dozaj poate fi determinată în mod adecvat utilizând tehnici spectroscopice, de ex. cartografierea Raman.

Unitatea de dozaj solidă a prezentei invenții oferă avantajul că componentul estetrol este eliberat rapid când unitatea de dozaj este introdusă în cavitatea orală și vine în contact cu saliva. Viteza de eliberare a componentului estetrol din unitatea de dozaj poate fi determinată în mod adecvat utilizând testul de dizolvare descris în Exemple, sau un test de dezintegrare conform Ph. Eur. 2.9.1 ("Dezintegrarea tabletelor și capsulelor") și USP <701> ("Dezintegrare"), descris de asemenea în Exemple. Unitatea de dozaj solidă a prezentei invenții, când este supusă testului de
35 dizolvare menționat mai sus, eliberează în general cel puțin 50%, mai bine cel puțin 70% și cel mai bine cel puțin 80% din componentul estetrol după 5 minute. Unitatea de dozaj solidă a prezentei invenții, când a fost supusă testului de dezintegrare menționat anterior, se dezintegrează în general în mai puțin de 5 minute, mai bine în mai puțin de 2 minute, chiar mai bine în mai puțin de 1,5 minute, chiar mai bine în mai puțin de 1 minut, chiar mai bine în mai puțin de 45 secunde, și cel
40 mai bine în mai puțin de 30 secunde.

Particulele de estetrol utilizate în unitatea solidă de dozaj și în prezentul procedeu conform invenției conțin cel puțin 90%gr. din componentul estetrol, mai bine cel puțin 95%gr. din componentul estetrol și cel mai bine cel puțin 99%gr. din componentul estetrol. În afara componentului estetrol, particulele de estetrol pot conține în mod adecvat excipienți acceptabili din punct de vedere farmaceutic care ajută la dispersia unității de dozaj și la dizolvarea și absorbția
45 componentului estetrol. Exemple de astfel de excipienți includ agenți tensioactivi, cosolvenți, amplificator de absorbție, superdezintegranti și agenți de tamponare.

Particulele de estetrol reprezintă în general între 0,5-20%gr. din unitatea de dozaj. Mai bine, particulele de estetrol reprezintă 1-18%gr., cel mai bine 5-15%gr. din unitatea de dozaj.

50 Unitatea de dozaj solidă a prezentei invenții conține preferabil 50-99,8%gr. carbohidrat solubil în apă ales dintre maltoză, fructoză, sucroză, lactoză, glucoză, galactoză, trehaloză, xilitol, sorbitol, eritritol, maltitol, manitol, izomalt și combinații ale acestora. Mai bine, carbohidratul solubil în apă este ales dintre lactoză, manitol, eritritol și combinații ale acestora. Chiar mai bine, carbohidratul solubil în apă este ales dintre manitol, eritritol și combinații ale acestora. Cel mai
55 bine, carbohidratul solubil în apă este manitol.

Carbohidratul solubil în apă este conținut preferabil în unitatea de dozaj în formă cristalină.

Conform unui alt exemplu de realizare preferat, unitatea de dozaj conține 0,1-15%gr., preferabil 0,2-10%gr. și cel mai bine 1-5%gr. dintr-un agent de dezintegrare ales dintre amidonuri modificate (de ex. sarea de sodiu a carboximetil amidonului), polivinilpirolidonă reticulată,
60 carmeloză reticulată și combinații ale acestora.

Particulele de estetrol sunt prezente în unitatea de dozaj solidă a prezentei invenții ca un component al granulelor care conțin în plus unul sau mai mulți excipienți de granulare.

Granulele uscate conținând estetrol constituie în general 20-99,9%gr. din unitatea orală de dozaj. Mai bine, aceste granule reprezintă 50-99,8%gr., cel mai bine 60-99,7%gr. din unitatea orală de dozaj.

În general, granulele uscate conținând estetrol care conțin particule de estetrol au un volum mediu volumetric de 100-4.000 μm, mai bine de 150-1.000 μm și cel mai bine de 200-600 μm.

Granulele uscate conținând estetrol conțin în general 70-95%gr. unul sau mai mulți excipienți de granulare și 5-30%gr. component estetrol. Chiar mai preferabil, aceste granule conțin 75-90%gr. unul sau mai mulți excipienți de granulare și 10-25%gr. component estetrol.

Alți excipienți de granulare care pot fi în mod adecvat încorporați în granulele conținând estetrol includ un carbohidrat solubil în apă, diluanți/agenți de umplere (de ex. săruri de calciu, celuloză microcristalină), lianți, agenți de dezintegrare, agenți mucoadezivi, aromatizanți, coloranți, agenți de alunecare, lubrefianți și combinații ale acestora.

Granulele uscate conținând estetrol conțin preferabil cel puțin 20%gr., mai bine cel puțin 35%gr. și cel mai bine cel puțin 45%gr. carbohidrat solubil în apă așa cum s-a definit aici înainte.

Granulele uscate conținând estetrol conțin preferabil cel puțin 30%, mai bine cel puțin 40% și cel mai bine cel puțin 50% carbohidrat solubil în apă greutate din unul sau mai mulți excipienți de granulare.

Granulele uscate conținând estetrol conțin în general 0-20%gr. liant așa cum a fost definit aici înainte. Chiar mai bine aceste granule conțin 0,1-15%gr., mai bine 0,2-10%gr. liant.

Conform unui alt exemplu de realizare preferat, granulele uscate conținând estetrol conțin 0,1-20%gr., mai bine 0,2-10%gr. dintr-un agent de dezintegrare așa cum s-a definit aici înainte.

În afara granulelor uscate conținând estetrol, unitatea de dozaj solidă a prezentei invenții poate conține în mod adecvat 0,1-80%gr., mai bine 0,2-50%gr. și cel mai bine 0,3-40%gr. din excipienții de tabletare aleși dintre lactoză, manitol, xilitol, celuloză microcristalină, amidon, croscarmeloză sodiu, polivinil pirolidonă și combinații ale acestora. Conform unui exemplu de realizare preferat în mod special, excipienții de tabletare conțin cel puțin 50%gr. manitol. Conform unui alt exemplu de realizare preferat, excipienții de tabletare conțin cel puțin 50%gr. lactoză.

Unitatea de dozaj solidă poate conține unul sau mai mulți ingrediente activi din punct de vedere farmaceutic în afara componentului estetrol. Exemple de astfel de ingrediente activi din punct de vedere farmaceutic includ hormonii steroizi. Unitatea de dozaj solidă a prezentei invenții conține preferabil 0,05-10 mg, mai bine 0,1-5 mg din unul sau mai mulți progestogeni, preferabil unul sau mai mulți progestogeni aleși dintre progesteron, levonorgestrel, norgestimat, noretisteron, noretisteron-acetat (NETA), didrogesteron, drospironă, 3-beta-hidroxidesogestrel, 3-keto desogestrel (=etono-gestrel), 17-deacetyl norgestimat, 19-norprogesteron, acetoxipregnenolonă, alilestrenol, anagestonă, clormadinonă, ciproteronă, demegestonă, desogestrel, dienogest, dihidrogesteronă, dimetisteronă, etisteronă, etinodiol diacetat, flurogestonă acetat, gastrinon, gestoden, gestrinonă, hidroximetil-progesteron, hidroxiprogesteron, linestrenol (=linoestrenol), medrogestonă, medroxi-progesteronă, megestrol, melengestrol, nestoronă, nomegestrol, nomegestrol-acetat (NOMAC), noretindronă (=noretisteron), noretinodrel, norgestrel (include d-norgestrel și dl-norgestrel), norgestrienonă, normetisteron, progesteron, quingestanol, (17alfa)-17-hidroxi-11-metilen-19-norpregna-4,15-dien-20-in-3-onă, tibolonă, trimegestonă, algestonă acetofenidă, nestoron, promegestonă, 17-hidroxiprogesteron esteri, 19-nor-17-hidroxi-progesteron, 17alfa-etinil-testosteron, 17alfa-etinil-19-nor-testosteron, d-17beta-acetoxi-13beta-etil-17alfa-etinil-gon-4-en-3-on oximă și promedicamente ale acestor compuși. Preferabil unul sau mai mulți progestogeni utilizați conform prezentei invenții este ales din grupul constând din progesteron, desogestrel, etonogestrel, gestoden, dienogest, levonorgestrel, norgestimat, noretisteron, noretisteron-acetat (NETA), nomegestrol, nomegestrol-acetat (NOMAC), drospironă, trimegestonă, nestoronă și didrogesteron.

Unitatea de dozaj solidă conform prezentei invenții conține preferabil 0,05-100 mg, mai bine 0,1-50 mg din unul sau mai mulți androgeni, preferabil unul sau mai mulți androgeni aleși dintre testosteron, dehidroepiandrosteron (DHEA); DHEA-sulfat (DHEAS); testosteron esteri (de ex. testosteron undecanoat, testosteron propionat, testosteron fenilpropionat, testosteron izohexanoat, testosteron enantat, testosteron bucanat, testosteron decanoat, testosteron buciclat); metilttestosteron; mesterolon; stanozolol; androstendionă; dihidrotestosteron; androstandiol; metenolon; fluoxi-mesteronă; oximesteronă; metandrostenolol; MENT și promedicamente ale acestor compuși. Cel mai bine unul sau mai mulți androgeni sunt aleși din grupul constând din testosteron, DHEA și MENT.

Un alt aspect al prezentei invenții se referă la unitatea de dozaj solidă menționată mai sus pentru utilizarea în tratamentul medical, în terapia de substituție hormonală la femei sau în contracepția la femei, utilizarea menționată constând în administrarea sublinguală, bucală sau sublabială a unității de dozaj. Exemple de tratament medical în care unitatea de dozaj solidă a prezentei invenții poate fi utilizată în mod adecvat includ tratamentul osteoporozei și tratamentul de adăugare a estrogenului în endometrioza, cancer de sân sau cancer de prostată. Conform unui exemplu de realizare preferat, unitatea solidă de dozaj este utilizată în terapia de substituție hormonală la femei sau în contracepția la femei. Cel mai bine, dozajul solid este utilizat în terapia de substituție hormonală la femei, în special pentru a trata atrofia vulvovaginală și/sau simptomele vasomotorii.

Utilizarea unității solide de dozaj în tratamentul medical, în terapia de substituție hormonală la femei sau în contracepția la femei, constă în general în administrarea sublinguală, bucală sau sublabială a unității de dozaj pentru a furniza cel puțin 0,1 mg, mai bine 0,5-100 mg și cel mai bine 1-40 mg component estetrol.

Pentru a trata atrofia vulvovaginală unitatea de dozaj este administrată preferabil într-o cantitate suficientă pentru a furniza cel puțin 0,1 mg component estetrol. Mai bine, unitatea de dozaj administrată furnizează cel puțin 0,5 mg, cel mai bine cel puțin 1 mg component estetrol. În tratamentul atrofiei vulvovaginale unitatea de dozaj este preferabil administrată într-o cantitate care nu furnizează mai mult de 50 mg, mai bine nu mai mult de 20 mg și cel mai bine nu mai mult de 10 mg component estetrol.

Pentru a trata simptomele vasomotorii unitatea de dozaj este preferabil administrată într-o cantitate suficientă pentru a furniza cel puțin 0,2 mg component estetrol. Mai bine, unitatea de dozaj administrată furnizează cel puțin 1 mg, cel mai bine cel puțin 2 mg component estetrol. În tratamentul simptomelor vasomotorii unitatea de dozaj este preferabil administrată într-o cantitate care furnizează nu mai mult de 100 mg, mai bine nu mai mult de 40 mg și cel mai bine nu mai mult de 20 mg component estetrol.

În general, aceste utilizări ale unității de dozaj solide constau în administrarea o dată pe zi a unității de dozaj pentru o perioadă de cel puțin 1 săptămână, mai bine de cel puțin 2 săptămâni. În timpul acestor perioade unitatea de dozaj solidă este preferabil administrată pentru a furniza o doză zilnică de cel puțin 0,05 mg, mai bine de 0,1-40 mg și cel mai bine de 0,2-20 mg component estetrol.

Pentru a trata atrofia vulvovaginală unitatea de dozaj este preferabil administrată pentru a furniza o doză zilnică de cel puțin 0,1 mg component estetrol. Mai bine, unitatea de dozaj este administrată pentru a furniza o doză zilnică de 0,5-20 mg, mai bine de 1-10 mg component estetrol.

Pentru a trata simptomele vasomotorii unitatea de dozaj este preferabil administrată pentru a furniza o doză zilnică de cel puțin 0,2 mg component estetrol. Mai bine, unitatea de dozaj este administrată pentru a furniza o doză zilnică de 1-40 mg, cel mai bine de 2-20 mg component estetrol.

Un alt aspect al dezvoltării se referă la un procedeu de preparare a unei unități de dozaj solide așa cum a fost descris aici înainte, procedeul menționat conținând etapele:

- furnizarea particulelor de estetrol conținând cel puțin 80%gr. dintr-un component estetrol ales dintre estetrol, estetrol esteri și combinații ale acestora și având un diametru mediu volumetric de 2 μm până la 50 μm;
- amestecarea particulelor de estetrol cu unul sau mai mulți excipienți de granulare pentru a produce un amestec de granulare;
- amestecarea amestecului de granulare cu un lichid de granulare pentru a produce granule conținând estetrol, lichidul de granulare menționat conținând cel puțin 60%gr. solvent lichid;
- îndepărtarea solventului lichid din granulele conținând estetrol pentru a produce granule uscate conținând estetrol;
- amestecarea în mod opțional a granulelor uscate cu unul sau mai mulți excipienți de tabletare; și
- formarea de granule uscate sau a amestecului de granule uscate cu unul sau mai mulți din excipienții de tabletare într-o unitate de dozaj solidă.

În prezentul procedeu amestecul de granulare este produs preferabil prin combinarea particulelor de estetrol cu unul sau mai mulți excipienți de granulare într-un raport de greutate care este în intervalul 1:2 până la 1:1000, preferabil în intervalul 1:3 până la 1:100 și cel mai bine în intervalul 1:4 până la 1:10.

Unul sau mai mulți excipienți de granulare utilizați în prepararea amestecului de granulare includ preferabil carbohidrat solubil în apă așa cum s-a definit aici anterior. Preferabil,

carbohidratul solubil în apă menționat constituie cel puțin 50%gr., mai bine cel puțin 60%gr. și cel mai bine cel puțin 80%gr. din unul sau mai mulți excipienți de granulare.

Unul sau mai mulți excipienți de granulare din amestecul de granulare include preferabil 0,1-20%gr., mai bine 0,15-10%gr. și cel mai bine 0,2-5,0%gr. liant așa cum s-a definit aici anterior; toate procente au fost calculate în raport cu greutatea amestecului de granulare.

Unul sau mai mulți excipienți de granulare din amestecul de granulare pot include în mod adecvat un agent de dezintegrare așa cum s-a definit aici anterior. Preferabil, agentul de dezintegrare constituie 0,1-20%gr., mai bine 0,2-10%gr. din amestecul de granulare.

Granulele conținând estetrol sunt preferabil produse prin amestecarea amestecului de granulare cu lichidul de granulare într-un raport de greutate care este în intervalul 0,5:1 până la 20:1. Chiar mai bine, amestecul de granulare și lichidul de granulare sunt amestecate într-un raport de greutate care este în intervalul 0,8:1 până la 12:1, chiar mai bine în intervalul 1:1 până la 10:1 și cel mai bine 1,5:1 până la 5:1. Raportul de greutate menționat anterior este calculat pe baza cantității totale de amestec de granulare și lichid de granulare care este utilizat în prepararea granulelor uscate conținând estetrol.

Granulele conținând estetrol sunt produse preferabil prin amestecarea amestecului de granulare cu lichidul de granulare într-un granulator cu forțe de forfecare mari, un granulator cu viteze de forfecare mici sau un granulator în pat fluidizat. Cel mai bine, granulele sunt preparate într-un granulator cu viteze de forfecare mici.

Lichidul de granulare utilizat în prezentul procedeu conține preferabil cel puțin 60%gr., mai bine cel puțin 80%gr. și cel mai bine cel puțin 90%gr. solvent polar ales dintre apă, metanol, etanol, izo-propanol, acetonă și combinații ale acestora.

Conform unui exemplu de realizare preferat în mod special, lichidul de granulare conține cel puțin 60%gr., mai bine cel puțin 80%gr. și cel mai bine cel puțin 90%gr. solvenți polari aleși dintre apă, etanol și combinații ale acestora. Solventul polar utilizat în lichidul de granulare preferabil conține cel puțin 80%gr. apă, mai bine cel puțin 90%gr. apă.

Lichidul de granulare utilizat în prezentul procedeu poate conține în mod adecvat alți excipienți în afara solventului lichid. Exemple de astfel de alți excipienți includ lianți, agenți de dezintegrare, agenți mucoadezivi, coloranți aromatizanți și combinații ale acestora.

Preferabil, lichidul de granulare conține 0,5-40%gr., mai bine 1-25%gr. și cel mai bine 2-20%gr. liant, liantul menționat fiind ales dintre derivați de celuloză, amidon și derivați de amidon (de ex. amidon pregelatinizat), alcool polivinilic (PVA), polivinilpirolidonă (PVP), agar, gelatină, gumă guar, gumă arabică, alginat, polietilen glicol (PEG), glucoză, sucroză, sorbitol și combinații ale acestora. Preferabil, liantul utilizat în prezentul procedeu este ales dintre derivați de celuloză, amidon pregelatinizat, polivinilpirolidonă și combinații ale acestora.

Exemple de derivați de celuloză care pot fi utilizați în unitatea de dozaj ca liant includ hidroxipropil celuloză, hidroxietil celuloză, hidroximetil celuloză, hidroxipropil-metilceluloză, metilceluloză, etilceluloză, carboximetil celuloză și combinații ale acestora.

În prezentul procedeu solventul lichid este preferabil îndepărtat după terminarea amestecării amestecului de granulare cu lichidul de granulare. Într-un exemplu de realizare preferat este aplicată presiune redusă (de ex. mai puțin de 200 mbar) pentru a facilita îndepărtarea solventului lichid în timpul producerii granulelor conținând estetrol. În general, solventul lichid este îndepărtat la temperatură ridicată (de ex. >50°C).

Granulele conținând estetrol uscate produse în prezentul procedeu au în general un diametru mediu volumetric în intervalul 100-4.000 μm. Mai bine, diametrul mediu volumetric al acestor granule este în intervalul 200-1.000 μm, cel mai bine în intervalul 200-600 μm.

Exemple de unul sau mai mulți excipienți de tabletare care sunt combinați în mod opțional cu granulele conținând estetrol uscate înainte de formarea unității de dozaj solide includ lactoză, manitol, xilitol, celuloză microcristalină, amidon, croscarmeloză sodiu, polivinil pirolidină și combinații ale acestora.

Preferabil, în prezentul procedeu granulele conținând estetrol uscate sunt amestecate cu unul sau mai mulți excipienți de tabletare într-un raport de greutate care este în intervalul 1:4 până la 9:1, mai bine în intervalul 1:2,5 până la 3:1 și cel mai bine 1:1,5 până la 1,5:1.

În prezentul procedeu unitatea de dozaj solidă poate fi formată adecvat prin comprimarea directă sau modelarea prin comprimare. Cel mai bine, unitatea de dozaj solidă este formată prin comprimarea directă.

Unitățile de dozaj solide obținute prin prezenta metodă pot fi ambalate în diferite moduri. Preferabil, unitățile de dozaj sunt ambalate într-un pachet blister conținând cel puțin 14 unități de dozaj.

Invenția este în continuare ilustrată cu ajutorul următoarelor exemple.

EXEMPLE**Testul de dizolvare**

- 5 Testul de dizolvare descris mai jos poate fi utilizat pentru a studia comportamentul la dizolvare al unităților de dozaj orodispersabile.

Aparat de dizolvare

10

- Testerul de dizolvare cu paletă și cu coș VanKel VK 7010 sau VK 7025, autosamplerul VK 8000, vase de dizolvare de 1000 mL și filtre poroase micronice (35 pin)

Mediul de dizolvare

15

- Se transferă 9.000 ml apă demineralizată într-un flacon volumetric de 10.000 ml.
- Se adaugă 68,05 g KH_2PO_4 și 8,96 g NaOH și se agită soluția până când totul este dizolvat.
- 20 • Se amestecă soluția și, dacă este necesar, se ajustează pH-ul la 6,8 cu NaOH sau acid fosforic, și se completează volumul cu apă demineralizată.

Procedul de dizolvare

25

- Se transferă 900 ml mediu de dizolvare în fiecare vas al aparatului cu paletă.
- Se assemblează aparatul, se încălzește mediul la $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, și se îndepărtează termometrul.
- Se plasează în fiecare dintre cele șase vase o tabletă la fund înainte de a porni rotația paletelor.
- 30 • Se pornește rotația paletelor imediat.
- Se utilizează o viteză de agitare de 50 rpm.
- Se iau probe de 5 ml din vasele de dizolvare după 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75 și 90 minute pentru un profil complet de dizolvare. Se ia proba dintr-o poziție aflată la mijloc între suprafața mediului de dizolvare și partea de sus a lamei paletelor și la nu mai puțin de 10 mm de la peretele vasului. Volumul de dizolvare îndepărtat nu este înlocuit cu mediu de dizolvare proaspăt.
- 35 • Concentrațiile de estetrol din probe au fost determinate cu ajutorul HPLC utilizând soluții stoc de estetrol ca referință.

40 ***Prepararea fazei mobile tampon fosfat (MP)***

- Se transferă 1,15 g $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (10 mM) în 1.000 ml apă demineralizată, se dizolvă și se ajustează pH-ul la 3,0 cu acid fosforic.

45

Aparat HPLC

- Modul de separare Alliance 2695 constand dintr-un sistem de livrare a solventului cuaternar, un injector cu volum variabil, un autosampler cu temperatură controlată, termostatul coloanei și detectorul cu șir de fotodiode 2996 (toate de la Waters)
- 50 • Coloană analitică: Symmetry C18, 3,9 x 150 mm, dp = 5 μm (ex Waters)
- Coloană de gardă: coloană de gardă de securitate C18, 4x3 mm (Phenomenex)
- Debit: 1,0 mL/min
- 55 • Detecție: UV @ 280 nm
- Temperatura coloanei: 30°C
- Temperatura autosamplerului: 10°C
- Volum injecție: 100 μL
- Timp de funcționare: 12 min

Gradient de eluare

Timp (min)	Acetonitril (%)	Tampon fosfat (%)
0	20	80
9	75	25
10	20	80
12	20	80

Testele de dizolvare sunt efectuate în triplicat.

5

Măsurători ale dimensiunii particulelor

Distribuția dimensiunii particulelor de estetrol monohidrat este măsurată utilizând un analizor de dimensiune a particulelor cu laser MALVERN MASTERSIZER MICROPLUS.

10

Prepararea mediului de dispersie:

- Se cântărește 1 g estetrol monohidrat și 1 g sorbitan trioleat într-un flacon.
- Se adaugă 1 litru de n-hexan și se amestecă cel puțin 1 oră la temperatura camerei
- Se filtrează printr-un filtru de 0,45 μm.

15

Prepararea probei:

20

- Se introduc 100 mg probă într-un pahar de 25 mL.
- Se adaugă câteva picături de mediu de dispersie.
- Se amestecă cu o baghetă de sticlă pentru a suspenda bine pudra.
- Se adaugă 10 mL mediu de dispersie.
- Se efectuează analiza cu viteza unității de dispersie a probei la 3000-3500 rpm.

25

Analiza:

Măsurătorile dimensiunii particulelor sunt efectuate de trei ori utilizând aceeași dispersie. Rezultatul final este obținut prin medierea rezultatelor a trei determinări.

30

Exemplul 1

O tabletă sublinguală este preparată cu ajutorul procedurii descris mai jos.

Un amestec de granulare având compoziția prezentată în Tabelul 1 este preparat prin amestecarea uscată a ingredientelor.

35

Tabel 1

Ingrediente	%gr.
Estetrol măcinat ¹	25
Manitol	40
Lactoză	35
¹ Dv; 0,5 = aprox. 15 μm	

Un lichid de granulare având compoziția prezentată în Tabelul 2 este preparat prin dispersarea amidonului pregelatinizat în apă

40

45

Tabel 2

Ingrediente	%gr.
Amidon pregelatinizat	2
Apă purificată	98

Amestecul de granulare este granulat într-un granulator cu forță mare de forfecare prin adăugarea treptată de lichid de granulare apos. Cantitatea totală de lichid de granulare adăugată se ridică la 25% greutate din amestecul de granulare.

Granulatul astfel obținut este uscat într-o etuvă de uscare sub vid la 40°C și apoi este sitat pe o sită de 500 μm.

Un amestec de tabletare având compoziția prezentată în Tabelul 3 este preparat prin amestecarea de granulat uscat cu excipienții timp de 15 minute (cu excepția stearatului de magneziu). Este adăugat stearatul de magneziu și amestecarea este continuată timp de încă 5 minute.

Tabel 3

Ingrediente	%gr.
Estetrol granulat	50
Lactoză	10
Ludiflash ® ²	38,5
Stearat de magneziu	1,5
Un amestec de manitol (90%gr.), crospovidonă (5%gr.) și polivinil acetat (5%gr.)	

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

Exemplul 2

O tabletă sublinguală este preparată cu ajutorul procedurii descris mai jos.

Un amestec de granulare având compoziția prezentată în Tabelul 4 este preparat prin amestecarea uscată a ingredientelor.

Tabel 4

Ingrediente	%gr.
Estetrol măcinat ¹	25
Lactoză	75
¹ D _(v,0.5) = aprox. 15 μm	

Un lichid de granulare având compoziția prezentată în Tabelul 5 este preparat prin dispersarea polivinilpirolidonei (PVP) în apă.

Tabel 5

Ingrediente	%gr.
PVP (Polivinilpirolidonă)	3
Apă purificată	97

Amestecul de granulare este granulat într-un granulator cu forțe de forfecare mici prin adăugarea treptată a lichidului de granulare. Cantitatea totală de lichid de granulare adăugată se ridică la 25% greutate din amestecul de granulare.

Granulatul astfel obținut este uscat în granulatorul cu forțe de forfecare scăzute la 40°C și este apoi sitat pe o sită de 500 μm.

Un amestec de tabletare având compoziția prezentată în Tabelul 6 este preparat prin amestecarea granulatului uscat cu excipienții timp de 15 minute (cu excepția stearatului de magneziu). Este adăugat stearatul de magneziu și amestecarea este continuată timp de încă 5 minute.

Tabel 6

Ingrediente	%gr.
Estetrol granulat	50
Manitol	43,5
Crospovidonă	5
Stearat de magneziu	1,5

Amestecul este comprimat în tablete rotunde de 80 mg cu diametrul de 6,5 mm. Conținutul de estetrol al acestor tablete este de aproximativ 10 mg.

Exemplul 3

O tabletă sublinguală este preparată utilizând procedeul descris mai jos.

Un amestec de granulare având compoziția prezentată în Tabelul 7 este preparat prin amestecarea uscată a ingredientelor.

Tabel 7

Ingrediente	%gr.
Estetrol măcinat ¹	25
Lactoză	75
¹ D _(v;0.5) = aprox. 15 μm	

Un lichid de granulare având compoziția prezentată în Tabelul 8 este preparat prin dispersarea hidroxipropil celulozei (HPC) în apă.

Tabel 8

Ingrediente	%gr.
HPC (hidroxipropil celuloză)	2
Apă purificată	97

Amestecul de granulare este granulat într-un granulator în pat fluidizat prin adăugarea treptată a lichidului de granulare. Cantitatea totală de lichid de granulare adăugată se ridică la 35% greutate din amestecul de granulare.

Granulatul astfel obținut este uscat în granulatorul în pat fluidizat la 50°C și apoi este sitat pe o sită de 500 μm.

Un amestec de tabletare având compoziția prezentată în Tabelul 9 este preparat prin amestecarea granulatului uscat cu excipienții din Tabelul 9 timp de 15 minute (cu excepția stearatului de magneziu). Este adăugat stearatul de magneziu și amestecarea este continuată timp de încă 5 minute.

Tabel 9

Ingrediente	%gr.
Estetrol granulat	50
Manitol	43,5
Amidon glicolat de sodiu	5
Stearat de magneziu	1,5

Amestecul este comprimat în tablete rotunde de 80 mg cu diametrul 6,5 mm. Conținutul de estetrol al acestor tablete este de aproximativ 10 mg.

Exemplul 4

Au fost preparate șapte seturi diferite de tablete sublinguale (formulările A până la G) cu ajutorul procedeului descris mai jos și ilustrat în Figura 1.

Cantitățile țintă de estetrol per tabletă au fost după cum urmează: 100 µg pentru formularea A, 250 mg pentru formularea B, 7,5 mg pentru formularea C, 1 mg pentru formularea D, și 10 mg pentru formulările E, F și G.

- 5 Greutățile țintă pentru tablete au fost după cum urmează: 30 mg pentru formulările A și C, 1000 mg pentru formulările B și D, și 80 mg pentru formulările E, F și G.

Estetrolul a fost amestecat cu o parte din diluantul principal și a fost sitat pe o sită de 800 µm. Toți ceilalți excipienți au fost de asemenea sitați pe o sită de 800 µm.

A fost preparată o soluție de liant de 10% PVP (Polivinilpirolidonă) în apă demineralizată (concentrația PVP în soluția de liant utilizată pentru formulările B, C și F a fost 15%).

- 10 Granularea a fost începută prin adăugarea soluției de liant amestecului uscat constând din excipienți intragranulari (cu o dimensiune a șarjei de ± 100 grame). Un granulat a fost format după 30 de secunde de amestecare, și apoi a fost adăugată apă demineralizată pură până când s-a format un granulat adecvat (așa cum s-a detectat vizual, 1 minut de granulare în total).

- 15 Granulatul a fost uscat peste noapte într-o etuvă de vid la 40°C și apoi a fost măcinat peste o sită de 800 µm. Amestecul astfel obținut a fost amestecat timp de 15 minute cu excipienții extragranulari (cu excepția stearatului de magneziu). În fine, a fost adăugat stearat de magneziu și s-a amestecat timp de 3 minute.

- 20 S-a executat comprimarea utilizând o singură mașină de tabletat echipată cu poansoane potrivite (poanson de 5 mm pentru tablete de 30 mg (A și C), 6 mm pentru tablete de 80 mg (E, F și G) și 15 mm pentru tablete de 1000 mg (B și D)).

Timpul de dezintegrare a fost cuantificat conform protocolului cunoscut descris în Ph. Eur. 2.9.1 ("Dezintegrarea tabletelor și capsulelor"), și în USP <701> ("Dezintegrare") utilizând apă ca lichid specificat.

- 25 Duritatea a fost măsurată utilizând protocolul cunoscut descris în Ph. Eur. 2.9.8 ("Rezistența la zdrobire a tabletelor").

Formulările finale și rezultatele pentru tableta corespunzătoare pot fi găsite în Tabelele 10 și 11 de mai jos.

Nu au fost detectate probleme în timpul experimentelor, fluiditatea amestecului a fost bună și nu s-a observat nici o lipire.

- 30 **Tabel 10 – detalii ale formulărilor în %gr.**

Formulare #	A	B	C	D	E	F	G
<u>Intragranular</u>							
Estetrol măcinat 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 (Polivinilpirolidonă)	2,00	2,99	3,00	2,00	2,01		1,46
Amidon pregelatinizat						1,01	
Crospovidonă	4,01	4,00	4,00	4,00	4,00		
Lactoză						17,51	36,04
Apă demineralizată (per 100 grame amestec granular)	22	26	26	23	19	16	24
<u>Extragranular</u>							
Crospovidonă	0,99	1,10	1,00	1,01	0,99		5,00
Lactoză						10,01	
Ludiflash® ²						38,49	
Manitol							43,49
Stearat de magneziu	1,49	1,10	1,50	0,99	1,25	1,50	1,52

¹D_(v;0.5) = 15 µm

² Conținând manitol (90%gr.), crospovidonă (5%gr.) și polivinil acetat (5%gr.)

Tabel 11 – Caracteristici determinate experimental ale tabletelor

Test (media rezultatelor pentru 6 probe)	Timp de dezintegrare	Duritate	Greutate
Formulara #	(min:sec)	(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

Se poate observa că toate tabletele au fost obținute cu o greutate finală apropiată de greutatea lor țintă și că timpii de dezintegrare, chiar pentru cele mai mari tablete de 1 g, au fost foarte mici, conform cu calea de dezintegrare sublinguală, bucală sau sublabială intenționată pentru aceste tablete.

In fine, duritatea tuturor tabletelor a fost într-un interval foarte acceptabil.

Exemplul 5

Este efectuat un studiu farmacocinetic randomizat, deschis, încrucișat, în două perioade, pentru a compara biodisponibilitatea sublinguală a 10 mg estetrol administrat într-o tabletă de 80 mg (având aceeași compoziție ca tabletele descrise în Exemplul 4, Formulara E) cu disponibilitatea orală a estetrolului conținut într-o tabletă de 83 mg conținând 10 mg estetrol. Aceste tablete sunt administrate sublingual și oral voluntarilor femei sănătoase în condiții de repaus alimentar.

Zece subiecți femei sănătoase sunt alese pe baza următoarelor criterii: vârsta 45-65 ani (inclusiv), nefumători sau ex-fumători (cel puțin 6 luni înainte de dozare), indice de masă corporală (BMI) = 18,5 până la 30 kg/m² (inclusiv la momentul examinării).

La începutul primei și celei de-a doua perioade de studiu, între 07:00 am și 07:28 am, 5 subiecți primesc o singură doză de formulare sublinguală de estetrol prin administrarea unei tablete de estetrol (greutatea tabletei 80 mg; 10 mg estetrol) și 5 subiecți primesc o singură doză orală din formularea orală de estetrol prin administrarea unei tablete de estetrol (greutatea tabletei 83 mg; 10 mg estetrol), ingerată împreună cu 200 ml apă.

Subiecților li se cere să postească cel puțin 10 ore înainte de administrarea tabletei și cel puțin 4 ore după administrare. Băutul de apă sau băuturi nu este permis 1 oră înainte de administrarea medicamentului. Subiecții primesc 200 ml apă 1 oră înainte de și 2 ore după administrarea tabletei. Subiecții sunt liberi să bea apă și ceai de fructe la 4 ore după administrarea tabletei. Sunt furnizate mese standardizate 10,5 ore înainte și la 4, 6, 9, și 13 ore după administrarea tabletei.

Secvența evenimentelor care au loc în timpul primei și celei de-a doua perioade este prezentată în Tabelul 12:

Tabel 12

	Eveniment
Prima perioadă	
• Ziua 1	Izolare de la 19:00
• Ziua 2	Dozare, recoltare de probe de sânge și urină, izolare
• Ziua 3	Procedura de ieșire, izolare până la 8 am
• Zilele 4-8	Reveniri
• Zilele 9-13	Eliminare
A doua perioadă	

	Eveniment
Prima perioadă	
• Ziua 14	Izolare de la 19:00
• Ziua 15	Dozare, recoltare de probe de sânge și urină, izolare
• Ziua 16	Procedura de ieșire, izolare până la 8 am
• Zilele 17-21	Reveniri
• Zilele 22-26	Eliminare
• Ziua 27	Administrarea unei progestine
• Ziua 28	Telefon, verificarea testului de retragere a progestinei

Programul de recoltare a probelor de sânge și urină utilizat în acest studiu este prezentat în Tabelul 13.

Tabel 13

Recoltarea sangelui	Colectarea sangelui (4 ml) este efectuată înainte de administrarea tabletei (0), și apoi 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.
	Numărul total de colectări de sânge în fiecare perioadă este 27.
Recoltarea urinei	Colectarea urinei înainte de administrarea tabletei și la 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 și 144 ore după administrare.
	Numărul total de colectări de urină în fiecare perioadă este 11.

5

Concentrația estetrolului în probele de sânge colectate este determinată cu ajutorul HPLC/MS/MS. Concentrațiile de estetrol glucuronizat (inelul D) din probele de urină sunt de asemenea determinate cu ajutorul HPLC/MS/MS.

10 Rezultate ale acestor analize arată că biodisponibilitatea estetrolului administrat sublingual este comparabilă sau chiar superioară estetrolului administrat oral. Mai mult, datele sugerează că estetrolul administrat sublingual are o biodisponibilitate timpurie comparativ cu estetrolul administrat oral. Estetrolul sublingual are un impact mai scăzut asupra parametrului de funcționare a ficatului.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-00/42955
- WO-A1-02/094276
- WO-A1-2015/086643
- US-A1- 2005 070 488
- US-A1- 2007 286 819

(57) Revendicări:

1. Unitate de dozaj farmaceutică solidă orodispersabilă având o greutate între 30 și 1.000 mg, unitatea de dozaj menționată constând din:

- 0,1-25%gr. particule de estetrol conținând cel puțin 90%gr. dintr-un component estetrol ales dintre estetrol, estetrol esteri și combinații ale acestora; și
- 75-99,9%gr. din unul sau mai multe ingrediente acceptabile din punct de vedere farmaceutic;

unitatea de dozaj solidă conținând cel puțin 100 µg component estetrol;

unde unitatea de dozaj solidă poate fi obținută printr-un procedeu cuprinzând:

- furnizarea de particule de estetrol conținând cel puțin 90%gr. component estetrol și având un diametru mediu volumetric de 2 µm până la 50 µm;
- amestecarea particulelor de estetrol cu unul sau mai mulți excipienți de granulare pentru a produce un amestec de granulare;
- amestecarea amestecului de granulare cu un lichid de granulare pentru a produce granulele conținând estetrol, lichidul de granulare menționat conținând cel puțin 60%gr. solvent lichid;
- îndepărtarea solventului lichid din granulele conținând estetrol pentru a produce granulele uscate conținând estetrol;
- amestecarea în mod opțional a granulelor uscate cu unul sau mai mulți excipienți de tabletare; și
- formarea de granule uscate sau a amestecului de granule uscate cu unul sau mai mulți excipienți de tabletare într-o unitate de dozaj solidă.

2. Unitate de dozaj conform revendicării 1, în care unitatea de dozaj are o greutate între 40 și 500 mg.

3. Unitate de dozaj conform revendicării 1 sau 2, în care unitatea de dozaj conține 0,5-25%gr. component estetrol.

4. Unitate de dozaj conform oricăreia din revendicările precedente, în care unitatea de dozaj conține 0,3-100 mg component estetrol.

5. Unitate de dozaj conform oricăreia din revendicările precedente, în care componentul estetrol este estetrol.

6. Unitate de dozaj conform oricăreia din revendicările precedente, în care particulele de estetrol au un diametru mediu volumetric de 3-35 µm.

7. Unitate de dozaj conform oricăreia din revendicările precedente, în care unitatea de dozaj conține 50-99,9%gr. carbohidrat solubil în apă ales dintre maltoză, fructoză, zaharoză, lactoză, glucoză, galactoză, trehaloză, xilitol, sorbitol, eritritol, maltitol, manitol, izomalt și combinații ale acestora.

8. Unitate de dozaj conform revendicării 7, în care unitatea de dozaj conține cel puțin 20%gr. manitol.

9. Unitate de dozaj conform oricăreia din revendicările precedente, în care unitatea de dozaj conține 0,1-20%gr. dintr-un agent de dezintegrare ales dintre amidonuri modificate, polivinilpirolidonă reticulată, carmeloză reticulată și combinații ale acestora.

10. Unitate de dozaj solidă conform oricăreia din revendicările precedente pentru utilizarea în tratament medical sau pentru utilizarea în terapia de substituție hormonală la femei, utilizarea menționată cuprinzând administrarea sublinguală, bucală sau sublabială a unității de dozaj.

11. Unitate de dozaj solidă pentru utilizarea conform revendicării 10, utilizarea menționată cuprinzând administrarea o dată pe zi pe o perioadă de cel puțin 1 săptămână.

12. Metodă de contracepție pentru femei, metoda menționată cuprinzând administrarea sublinguală, bucală sau sublabială a unei unități de dozaj conform oricăreia din revendicările 1-9.

13. Metodă conform revendicării 12, metoda menționată cuprinzând administrarea o dată pe zi pe o perioadă de cel puțin 1 săptămână.

14. Procedeu pentru prepararea unei unități de dozaj solide conform oricăreia din revendicările precedente, procedeul menționat conținând etapele:

- furnizarea de particule de estetrol conținând cel puțin 90%gr. dintr-un component estetrol ales dintre estetrol, estetrol esteri și combinații ale acestora și având un diametru mediu volumetric de 2 µm până la 50 µm;

• amestecarea particulelor de estetrol cu unul sau mai mulți excipienți de granulare pentru a produce un amestec de granulare;

- amestecarea amestecului de granulare cu un lichid de granulare pentru a produce granule conținând estetrol, lichidul de granulare menționat conținând cel puțin 60%gr. solvent lichid;
- îndepărtarea solventului lichid din granulele conținând estetrol pentru a produce granule uscate conținând estetrol;
- amestecarea în mod opțional a granulelor uscate cu unul sau mai mulți excipienți de tabletare; și
- formarea granulelor uscate sau a amestecului de granule uscate cu unul sau mai mulți excipienți într-o unitate de dozaj solidă.

15. Procedeu conform revendicării 14, în care particulele de estetrol au un volum mediu volumetric de 3-35 μm .

16. Procedeu conform revendicării 14 sau 15, în care amestecul de granulare conține 0,1-20%gr. dintr-un agent de dezintegrare ales dintre amidonuri modificate, PVP reticulată, carmeloză reticulată și combinații ale acestora.

17. Procedeu conform oricăreia din revendicările 14-16, în care amestecul de granulare este produs prin combinarea particulelor de estetrol cu unul sau mai mulți excipienți de granulare într-un raport de greutate care este în intervalul 1:4 până la 1:1.000.

18. Procedeu conform oricăreia din revendicările 14-17, în care granulele conținând estetrol sunt produse prin amestecarea amestecului de granulare cu lichidul de granulare într-un raport de greutate care este în intervalul 0,5:1 până la 20:1.

19. Procedeu conform oricăreia din revendicările 14-18, în care granulele conținând estetrol sunt produse prin amestecarea amestecului de granulare cu lichidul de granulare într-un granulator cu forțe de forfecare mari, un granulator cu forțe de forfecare mici sau un granulator în pat fluidizat.

20. Procedeu conform oricăreia din revendicările 14-19, în care lichidul de granulare conține cel puțin 60%gr. solvent polar ales dintre apă, metanol, etanol, izo-propanol, acetona și combinații ale acestora.

21. Procedeu conform revendicării 20, în care lichidul de granulare conține cel puțin 60%gr. solvenți polari aleși dintre apă, etanol și combinații ale acestora.

22. Procedeu conform revendicării 20 sau 21, în care solventul polar conține cel puțin 80%gr. apă.

23. Procedeu conform oricăreia din revendicările 14-22, în care lichidul de granulare conține 0,5-40%gr. liant, liantul menționat fiind ales dintre derivați de celuloză, amidon și derivați de amidon, alcool polivinilic, polivinilpirolidonă, agar, gelatină, gumă guar, gumă arabică, alginat, polietilen glicol, glucoză, zaharoză, sorbitol și combinații ale acestora.

24. Procedeu conform revendicării 23, în care liantul este ales dintre derivați de celuloză, amidon pregelatinizat, polivinilpirolidonă și combinații ale acestora.

25. Procedeu conform revendicării 23 sau 24, în care derivații de celuloză sunt aleși dintre hidroxipropil celuloză, hidroxietil celuloză, hidroximetil celuloză, hidroxipropil-metilceluloză, metilceluloză, etilceluloză, carboximetil celuloză și combinații ale acestora.

26. Procedeu conform oricăreia din revendicările 14-25, în care granulele uscate conținând estetrol au un diametru mediu volumetric în intervalul 100-4.000 μm .

27. Procedeu conform oricăreia din revendicările 14-26, în care unul sau mai mulți excipienți de tabletare includ lactoză, manitol, xilitol, celuloză microcristalină, amidon, croscarmeloză sodică, polivinil pirolidină și combinații ale acestora.

28. Procedeu conform oricăreia din revendicările 14-27, în care unitatea de dozaj solidă este formată prin comprimarea directă sau modelarea prin comprimare.

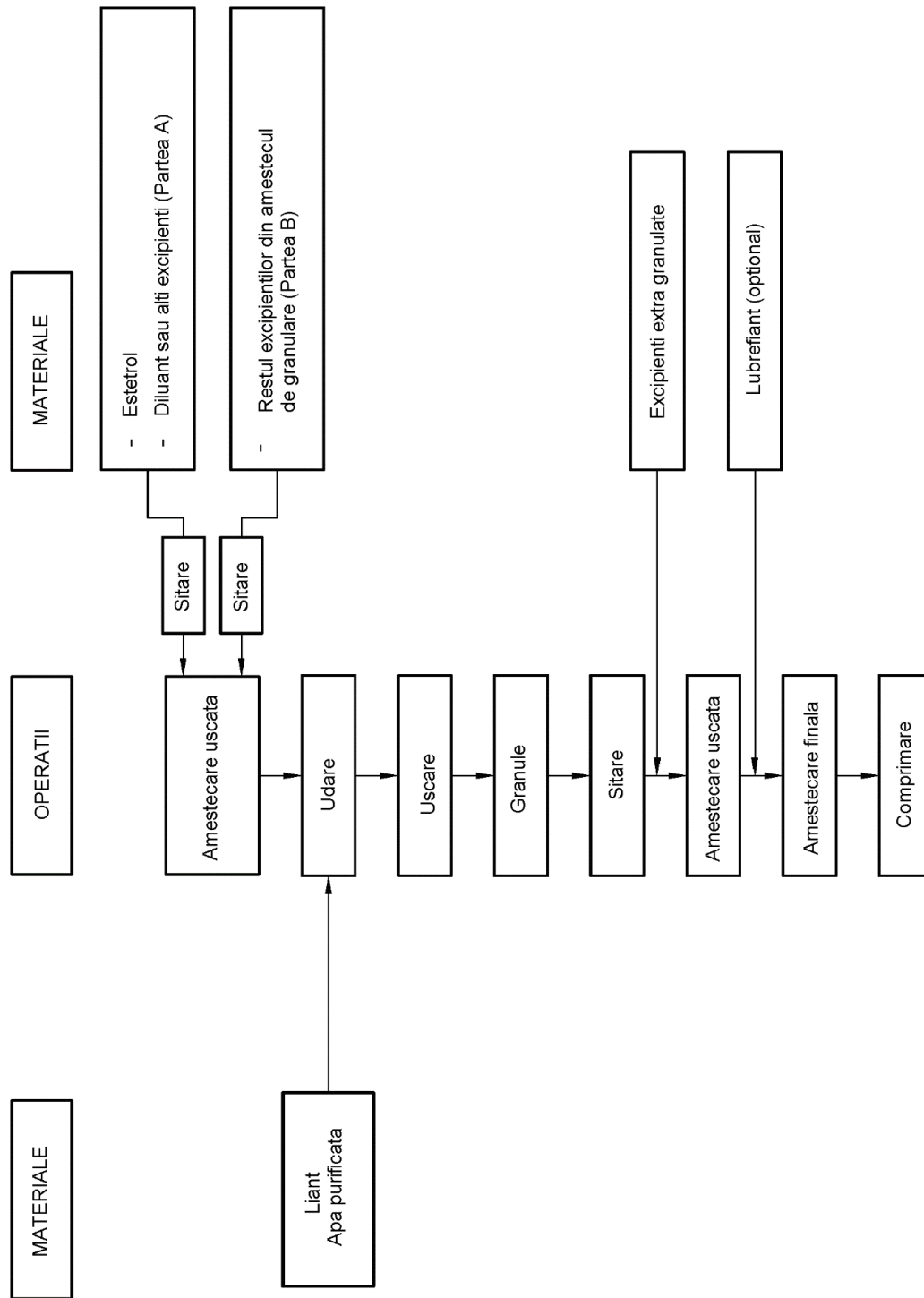


Fig. 1