

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

| | | |
|--|--|-----------|
| (22) Data de pedido: 2016.06.17 | (73) Titular(es): MITHRA PHARMACEUTICALS S.A. | |
| (30) Prioridade(s): 2015.06.18 EP 15172747 | RUE SAINT-GEORGES 5-7 4000 LIÉGÉ | BE |
| (43) Data de publicação do pedido: 2016.12.21 | (72) Inventor(es): | |
| (45) Data e BPI da concessão: 2018.03.14 090/2018 | JOHANNES JAN PLATTEEUW | NL |
| | SÉVERINE FRANCINE ISABELLE JASPART | BE |
| | DENNY JOHAN MARIJN VAN DEN HEUVEL | NL |
| | (74) Mandatário: | |
| | EVANGELINO MARQUES RIBEIRO | |
| | AVENIDA LUÍSA TODI, Nº 33 - 1º B 2900-460 SETÚBAL | PT |

(54) Epígrafe: **RESUMO**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO PROPORCIONA UMA UNIDADE DE DOSAGEM FARMACÊUTICA SÓLIDA E ORODISPERSÍVEL COM UM PESO ENTRE 30 E 1.000MG, CONSISTINDO A REFERIDA UNIDADE DE DOSAGEM: ϕ 0,1-25WT% DE PARTÍCULAS DE ESTETROL CONTENDO PELO MENOS 80WT% DE UM COMPONENTE ESTETROL, ÉSTERES DE ESTETROL E COMBINAÇÕES DOS MESMOS; ϕ 75-99,9WT% DE UM OU MAIS INGREDIENTES FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS; A UNIDADE DE DOSAGEM SÓLIDA COMPREENDENDO PELO MENOS 100 μ G DO COMPONENTE ESTETROL; E EM QUE A UNIDADE DE DOSAGEM SÓLIDA PODE SER OBTIDA POR UM PROCESSO COMPREENDENDO A COMPRESSÃO DE UMA MISTURA SECA DE PARTÍCULAS DE ESTETROL E UM OU MAIS EXCIPIENTES FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS NUMA UNIDADE DE DOSAGEM SÓLIDA. A UNIDADE DE DOSAGEM SÓLIDA É FÁCIL DE FABRICAR E É PERFEITAMENTE ADEQUADA PARA ADMINISTRAÇÃO SUB-LINGUAL, BUCAL OU SUB-LABIAL.

Resumo

A invenção proporciona uma unidade de dosagem farmacêutica sólida e orodispersível com um peso entre 30 e 1.000mg, consistindo a referida unidade de dosagem: ϕ 0,1-25wt% de partículas de estetrol contendo pelo menos 80wt% de um componente estetrol, ésteres de estetrol e combinações dos mesmos; ϕ 75-99,9wt% de um ou mais ingredientes farmacêuticamente aceitáveis; a unidade de dosagem sólida compreendendo pelo menos 100 μ g do componente estetrol; e em que a unidade de dosagem sólida pode ser obtida por um processo compreendendo a compressão de uma mistura seca de partículas de estetrol e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis numa unidade de dosagem sólida. A unidade de dosagem sólida é fácil de fabricar e é perfeitamente adequada para administração sub-lingual, bucal ou sub-labial.

Descrição

UNIDADE DE DOSAGEM ORODISPERSÍVEL CONTENDO UM COMPONENTE ESTETROL

CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona uma unidade de dosagem farmacêutica sólida orodispersível tendo um peso de 30 e contendo pelo menos 0,1 mg de um componente de estetrol selecionado de estetrol, ésteres de estetrol e combinações dos mesmos. Esta unidade de dosagem sólida consiste em:

- 0,1-25wt. % de partículas de estetrol contendo pelo menos 80wt.% do componente estetrol; e
- 75-99,9% em peso de um ou mais ingredientes farmacêuticamente aceitáveis.

A invenção também fornece um processo para preparar a unidade de dosagem sólida acima mencionada. Além disso, a invenção refere-se ao uso da unidade de dosagem sólida em tratamento médico, terapia de reposição hormonal feminina e contracepção feminina, o referido uso compreendendo administração sublingual, bucal ou sublabial da referida unidade de dosagem.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

O estetrol é um esteróide humano, produzido pelo fígado fetal apenas durante a gravidez. Este hormônio natural foi descoberto na urina de mulheres grávidas por Diczfalusy e colegas de trabalho em 1965. O estetrol possui a estrutura de um esteróide estrogênico com quatro grupos hidroxila. Estetrol é sintetizado no fígado fetal de estradiol e

estriol pelas duas enzimas 15 α - e 16 α -hidroxilase. Após o nascimento, o fígado neonatal rapidamente perde a sua capacidade de sintetizar estetrol porque essas duas enzimas não são mais expressadas.

O estetrol atinge a circulação materna através da placenta e já foi detectado às nove semanas de gravidez na urina materna. Durante o segundo trimestre da gravidez, foram encontrados níveis altos no plasma materno, com concentrações crescentes de estetrol não conjugado para cerca de 1 ng/mL (> 3 nmol/L) no final da gravidez. Até agora, a função fisiológica do estetrol é desconhecida. O uso possível de estetrol como marcador para o bem-estar fetal tem sido bastante estudado. No entanto, devido à grande variação intra e interindividual dos níveis plasmáticos de estetrol materno durante a gravidez, isso pareceu não ser viável.

Desde 2001, estetrol tem sido amplamente estudado. Em humanos, o estetrol mostrou ter uma biodisponibilidade oral elevada e proporcional à dose e uma semivida de eliminação terminal longa de cerca de 28 horas. Os resultados de estudos *in vitro* mostraram que o estetrol liga-se altamente seletivo aos receptores de estrogênio com preferência para a forma ER α do receptor, ao contrário dos estrogênios etinil estradiol com 17 β -estradiol. Também em contraste com o etinil estradiol e especialmente com 17 β -estradiol, estetrol não se liga à globulina de ligação de hormônio sexual (SHBG) e não estimula a produção de SHBG *in vitro*.

As propriedades do estetrol também foram investigadas numa série de modelos de ratos farmacológicos *in vivo* preditivos e bem validados. Nestes modelos, o estetrol exibiu efeitos estrogênicos na vagina, no útero (miométrio e endométrio),

peso corporal, massa óssea, resistência óssea, ondas de calor e na ovulação (inibição). Todos estes efeitos do estetrol foram dependentes da dose com efeitos máximos em níveis de dose comparáveis. Surpreendentemente, estetrol impediu o desenvolvimento do tumor num modelo de tumor mamário de DMBA numa extensão e num nível de dose semelhante ao tamoxifeno antiestrogênio e à ovariectomia. Este efeito antiestrogênico do estetrol na presença de 17 β -estradiol também foi observado em estudos *in vitro* usando células de câncer da mama humanas.

A administração bucal, sublingual ou sublabial de estetrol é mencionada numa série de pedidos de patente, incluindo WO 2002/094275, WO 2002/094276, WO 2002/094278 e WO 2003/018026. Estetrol contendo unidades de dosagem para administração bucal, sublingual ou sublabial não são descritos nestas publicações.

WO 2010/033832 descreve uma forma de dosagem oral compreendendo um composto de estriol e um material de matriz farmacologicamente aceitável, em que a forma de dosagem oral libera pelo menos cerca de 90% do composto de estriol num tempo menor que cerca de 300 segundos quando contactado com saliva da cavidade bucal e/ou sublingual.

US 2007/286829 descreve uma forma de dosagem sólida administrada oralmente capaz de dispensar etinil estradiol com biodisponibilidade melhorada, a referida forma de dosagem sólida compreendendo (i) cerca de 0,5 μ g a cerca de 50 μ g de etinil estradiol e (ii) um carreador que intensifica a dissolução oral que proporciona pelo menos 15% de absorção de etinil estradiol através da mucosa oral quando a referida forma de dosagem sólida é administrada

oralmente ao paciente com 2 onças (59,14 mL) de água ou menos.

US 6.118.446 descreve uma unidade de dosagem bucal para administrar uma combinação de agentes ativos esteroidais, compreendendo um comprimido prensado de um carreador polimérico bio-erodível e quantidades terapeuticamente eficazes de um agente androgênico selecionado de testosterona e ésteres farmacologicamente aceitáveis do mesmo, uma progestina e um estrogênio. Os exemplos descrevem unidades de dosagem bucal que foram preparadas misturando completamente os seguintes componentes: estrogênio, progesterona, andrógeno, óxido de polietileno, carbômero e estearato de magnésio. Em seguida, a mistura foi granulada por meio de granulação de leite fluido e o granulado assim obtido foi pressionado em comprimidos.

As unidades de dosagem oral contendo estetrol foram descritas em várias publicações de patentes.

WO 2002/094276 descreve uma composição farmacêutica para uso num método de terapia de reposição hormonal, cujo método compreende administrar a uma pessoa que necessite de tal terapia uma quantidade eficaz de estetrol, a referida composição praticamente não contendo progestógeno ou anti-progestina. WO 2002/094276 descreve a preparação de comprimidos de estetrol tendo um peso de 185 mg, contendo 1,5 mg de estetrol, com base na seguinte formulação:

| | |
|---|---------|
| | mg |
| Estetrol | 1,5 |
| Polivinilpirrolidona (Kollidon 25® ex BASF) | 12,5 |
| Lactose | 135,795 |
| Celulose microcristalina (Avicel PH 101 ®) | 26,25 |
| Gliceril palmitostearato (Precirol ®) | 2,775 |
| Sílica coloidal anidra (Aerosil 200 ®) | 1,0 |
| Crospovidona (Polyplasdone XL ®) | 4,0 |
| Agente de coloração | 0,18 |

WO 2002/094275 descreve o uso de um estetrol num método para aumentar a libido numa mulher, o referido método compreendendo administrar na referida mulher uma quantidade eficaz de estetrol. A administração oral é mencionada como um modo de administração adequado. Este pedido de patente descreve o mesmo comprimido de estetrol como WO 2002/094276.

WO 2002/094279 descreve o uso de estetrol em um método de contracepção em fêmeas de mamíferos, cujo método compreende a administração oral do referido componente estrogênico e um componente pro-gestogênico numa fêmea em capacidade em idade fértil numa quantidade eficaz para inibir a ovulação.

A seguinte formulação para um comprimido de estetrol de 185 mg é descrita neste pedido de patente internacional.

| | mg |
|---|---------|
| Estetrol | 1,5 |
| Levonorgestrel | 0,15 |
| Polivinilpirrolidona (Kollidon 25® ex BASF) | 13,5 |
| Lactose | 135,645 |
| Celulose microcristalina (Avicel PH 101 ®) | 26,25 |
| Gliceril palmitostearato (Precirol ®) | 2,775 |
| Sílica coloidal anidra (Aerosil 200 ®) | 1,0 |
| Crospovidona (Poliplasdone XL ®) | 4,0 |
| Agente de coloração | 0,18 |

WO 2003/041718 descreve o uso de estetrol num método de reposição hormonal em mamíferos, método que compreende a administração oral de estetrol e um componente progestogênico num mamífero numa quantidade eficaz para prevenir ou tratar sintomas de hipoestrogenismo. Este pedido de patente descreve o mesmo comprimido de estetrol como WO 2002/094279.

WO 2007/081206 descreve o uso de estetrol num método de tratamento de um distúrbio vascular agudo num mamífero, o referido método compreendendo administrar oralmente ao referido mamífero, mediante necessidade, uma quantidade

eficaz do estetrol ao mamífero. Este pedido de patente descreve a preparação de cápsulas de gelatina duras, contendo 100 mg de estetrol e 25 mg de citrato de sildenafil por cápsula.

WO 2008/156365 descreve o uso do estetrol no tratamento da síndrome de aspiração de Mecônio (MAS) num bebê recém-nascido, o referido tratamento compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do estrogênio ao bebê recém-nascido dentro de 7 dias após o nascimento. O pedido de patente internacional descreve um supositório para uso em bebês recém-nascidos compreendendo pelo menos 1 µg de estrogênio, o referido supositório sendo ainda caracterizado por um diâmetro máximo menor que 10 mm, e um peso menor que 0,5 g. O excipiente contido no supositório pode ser baseado em material lipídico que se funde em temperatura corporal ou pode ser baseado num componente hidrofílico que se dissolve ou se desintegra quando entra em contato com a água.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona uma unidade de dosagem farmacêutica sólida orodispersável contendo um componente estetrol. A unidade de dosagem realiza rapidamente o estetrol em meio aquoso. A unidade de dosagem sólida é fácil de fabricar por prensagem direta e perfeitamente adequada para administração sublingual, bucal ou sublabial. A administração sub-lingual, bucal e sub-labial oferece as vantagens do componente estetrol por não ter de passar pelo sistema digestivo e evita a exposição ao fígado da primeira passagem. Além disso, esses modos de administração fornecem um rápido início de ação.

A unidade de dosagem sólida de acordo com a presente invenção tem um peso entre 30 e 1000 mg e contém pelo menos 100µg de um componente de estetrol selecionado de estetrol, ésteres de estetrol e combinações dos mesmos, e consiste em:

- 0,1-25wt% de partículas de estetrol contendo pelo menos 80wt% do componente estetrol; e
- 75-99,9wt de um ou mais ingredientes farmacêuticamente aceitáveis.

Esta dosagem sólida pode ser obtida por um processo que compreende:

- proporcionar partículas de estetrol contendo pelo menos 80wt% do componente de estetrol selecionado de estetrol, ésteres de estetrol e combinações dos mesmos, as referidas partículas de estetrol tendo um diâmetro médio de volume na faixa de 2 µm a 50 µm;
- preparar uma combinação seca misturando as partículas de estetrol com um ou mais ingredientes farmacêuticamente aceitáveis; e
- comprimir a combinação seca numa unidade de dosagem sólida.

A dissolução rápida e completa do componente estetrol na saliva é essencial para a dispensação eficiente do componente através da administração sub-lingual, bucal ou sub-labial da unidade de dosagem sólida. Verificou-se inesperadamente que o componente de estetrol é rapidamente realizado e dispersado em saliva e absorvido através do revestimento da mucosa da cavidade oral se estiver presente

na unidade de dosagem sólida na forma de partículas muito pequenas.

A invenção também proporciona um processo de preparação da unidade de dosagem sólida acima mencionada, o referido processo compreendendo as etapas de:

- proporcionar partículas de estetrol contendo pelo menos 90wt% de um componente de estetrol selecionado de estetrol, ésteres de estetrol e combinações dos mesmos, as referidas partículas de estetrol tendo um diâmetro médio de volume na faixa de 2 μm a 50 μm ;
- preparar a combinação seca pela mistura de 1 parte em peso das partículas de estetrol com 2-1.000 partes em peso de um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis; e
- comprimir a combinação seca numa unidade de dosagem sólida.

BREVE DESCRIÇÃO DA FIGURA

A Figura 1 ilustra o fluxograma do processo de fabricação usado no Exemplo 2.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Um primeiro aspecto da invenção refere-se a uma unidade de dosagem farmacêutica sólida orodispersável tendo um peso entre 30 e 1.000 mg, a referida unidade de dosagem consistindo em:

- 0,1-25wt% de partículas de estetrol contendo pelo menos 90wt% de um componente estetrol selecionado de estetrol, ésteres de estetrol e combinações dos mesmos; e
- 75-99,9wt% de um ou mais ingredientes farmacêuticamente aceitáveis; a unidade de dosagem sólida compreendendo pelo menos 100 µg do componente estetrol; em que a unidade de dosagem sólida pode ser obtida por um processo que compreende:
- proporcionar fornecer partículas de estetrol contendo pelo menos 80wt% de um componente de estetrol selecionado de estetrol, ésteres de estetrol e combinações dos mesmos, as referidas partículas de estetrol tendo um diâmetro médio de volume na faixa de 2 µm a 50 µm;
- preparar uma combinação seca misturando as partículas de estetrol com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis; e
- comprimir a combinação seca numa unidade de dosagem sólida.

O termo 'estetrol', como aqui usado, refere-se a 1,3,5(10)-estratrien-3,15α, 16α, 17β-tetrol ou 15α-hidroxiestriol, bem como a hidratos de estetrol, por exemplo, monohidrato de estetrol.

O termo "unidade de dosagem orodispersável", como aqui usado, refere-se a uma unidade de dosagem que se destina a desintegrar-se rapidamente na cavidade oral quando entra em contato com a saliva e a dispersar o componente estetrol na saliva para que possa ser absorvido através do revestimento da mucosa da cavidade oral.

Os termos "ingredientes farmacêuticamente aceitáveis", como aqui usados, incluem excipientes farmacêuticamente aceitáveis e ingredientes farmacêuticamente ativos, que não o componente estetrol, como abaixo definido.

O termo "sub-lingual" como aqui usado refere-se à via farmacológica de administração através da qual o componente de estetrol difunde no sangue através de tecidos sob a língua.

O termo "bucal", como aqui usado, refere-se à via farmacológica de administração através da qual o componente estetrol difunde no sangue através dos tecidos do vestíbulo bucal, a área dentro da boca entre o revestimento da bochecha (a mucosa bucal) e os dentes/as gengivas.

O termo "sub-labial", como aqui usado, refere-se à via farmacológica de administração através da qual o componente de estetrol é colocado entre o lábio e a gengiva.

Salvo indicação em contrário, todas as percentagens aqui mencionadas são porcentagens em peso.

Exemplos de unidades de dosagem sólidas abrangidas pela presente invenção incluem comprimidos, drágeas, pastilhas e películas. De acordo com uma forma de realização preferida, a unidade de dosagem é um comprimido, mais preferencialmente um comprimido prensado.

A unidade de dosagem sólida tipicamente tem um peso entre 40 e 500 mg, mais preferencialmente entre 50 e 300 mg, e mais preferencialmente entre 70 e 150 mg.

A unidade de dosagem sólida compreende de preferência 0,5-25wt%, mais preferencialmente 1-20wt% e mais preferencialmente 1,2-15wt% do componente estetrol.

A quantidade do componente estetrol contido na unidade de dosagem sólida encontra-se preferencialmente dentro da faixa de 0,3-100 mg, mais preferencialmente de 0,5-40 mg e mais preferencialmente de 1-20 mg.

O componente de estetrol da presente invenção preferencialmente é selecionado do grupo que consiste em estetrol, ésteres de estetrol, em que o átomo de hidrogênio de pelo menos um dos grupos hidroxila foi substituído por um radical acila de um hidrocarboneto carboxílico, ácido sulfônico ou ácido sulfâmico de 1-25 átomos de carbono; e combinações dos mesmos. Ainda mais preferencialmente, o componente de estetrol é estetrol (incluindo hidratos de estetrol). Mais preferencialmente, o componente de estetrol contido na unidade de dosagem é mono-hidrato de estetrol.

O tamanho de partícula das partículas de estetrol na unidade da dosagem sólida deve ser adequado para alcançar a absorção suficiente do componente estetrol após administração sub-lingual, bucal ou sub-labial. As partículas de estetrol dentro da unidade de dosagem sólida e (independentemente) as partículas de estetrol usadas na preparação da unidade de dosagem sólida têm, de preferência, um diâmetro médio de volume na faixa de 3 μm a 35 μm , mais preferencialmente na faixa de 4 μm a 25 μm e mais preferencialmente na faixa de 5 μm a 15 μm .

As partículas de estetrol dentro da unidade de dosagem sólida e (independentemente) as partículas de estetrol usadas na preparação da unidade de dosagem sólida, de

preferência, contêm não mais do que uma quantidade limitada de partículas com um tamanho de partícula superior a 60 μm . De preferência, não mais de 10% em volume maiores que 60 μm (D_{90}), mais preferencialmente não mais do que 5% em volume das partículas de estetrol têm um tamanho de partícula maior que 60 μm (D_{95}). Ainda mais preferencialmente, não mais que 10% em volume de mais de 40 μm (D_{90}), mais preferencialmente não mais do que 5% em volume das partículas de estetrol têm um tamanho de partícula maior que 40 μm (D_{95}).

A distribuição do tamanho das partículas de estetrol, e de outros materiais em partículas usados no presente processo pode ser determinada adequadamente por meio de difração de laser. A distribuição do tamanho das partículas de estetrol dentro da unidade de dosagem sólida pode ser adequadamente determinada usando técnicas espectroscópicas, por exemplo, mapeamento Raman.

A unidade da dosagem sólida da presente invenção oferece a vantagem do componente de estetrol de ser rapidamente realizado quando a unidade de dosagem é introduzida na cavidade oral e entra em contato com a saliva. A taxa de libertação do componente estetrol da unidade de dosagem pode ser adequadamente determinada usando o teste de dissolução descrito nos Exemplos, ou um teste de desintegração de acordo com Ph. Eur. 2.9.1 ("Desintegração de comprimidos e cápsulas") e USP <701> ("Desintegração"), também descrito nos Exemplos. A unidade da dosagem sólida da presente invenção, quando submetida ao teste da dissolução acima mencionada, normalmente realizada pelo menos 50%, mais preferencialmente pelo menos 70% e mais preferencialmente pelo menos 80% do componente estetrol após 5 minutos. A unidade da dosagem sólida da presente

invenção, quando submetida ao teste de desintegração acima mencionado, tipicamente se desintegra em menos de 5 minutos, mais preferencialmente em menos de 2 minutos, ainda mais preferencialmente em menos de 1,5 minutos, ainda mais preferencialmente dentro de menos de 1 minuto, ainda mais preferencialmente em menos de 45 segundos, e mais preferencialmente em menos de 30 segundos.

As partículas de estetrol empregadas na unidade de dosagem sólida e no presente processo preferencialmente contêm pelo menos 90wt% do componente estetrol, mais preferencialmente pelo menos 95wt% do componente estetrol e mais preferencialmente pelo menos 99wt%. Além do componente estetrol, as partículas de estetrol podem conter adequadamente excipientes farmacêuticamente aceitáveis que ajudam a dispersão da unidade de dosagem e dissolução e absorção do componente estetrol. Exemplos de tais excipientes incluem celulose microcristalina, agentes tensoativos, cossolventes, intensificadores de absorção, superdesintegrantes e agentes de tamponamento.

As partículas de estetrol representam tipicamente entre 0,5-35wt% da unidade de dosagem. Mais preferencialmente, as partículas de estetrol representam 1-22wt%, mais preferencialmente 1,2-15wt% da unidade de dosagem.

A unidade da dosagem da presente invenção contém, de preferência, 50-99,5wt%, mais preferencialmente 55-90wt%, e mais preferencialmente 60-88wt% da carga enchimento selecionado de maltose, frutose, sacarose, lactose, glicose, galactose, trealose, xilitol, sorbitol, eritritol, maltitol, manitol, isomalte, celulose microcristalina, sais de cálcio (por exemplo, fosfatos de cálcio) e combinações dos mesmos.

De acordo com uma forma de realização particularmente preferida, a unidade de dosagem contém 30-99,5wt%, mais preferencialmente 50-90wt%, e mais preferencialmente 60-80wt% de carga enchimento selecionado de lactose, xilitol, sorbitol, eritritol, manitol, celulose microcristalina e combinações dos mesmos.

Vantajosamente, a unidade de dosagem contém pelo menos 20wt% de álcool de açúcar selecionado de manitol, xilitol e combinações dos mesmos. Mais preferencialmente, a unidade de dosagem contém 30-90wt% de álcool de açúcar selecionado e manitol, xilitol e combinações dos mesmos. Mais preferencialmente, a unidade de dosagem contém 40-80wt% de álcool de açúcar selecionado de manitol, xilitol e combinações dos mesmos.

Unidade de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a unidade de dosagem contém 0,1-20wt%, mais preferencialmente 0,2 a 10wt e mais preferencialmente 1-5wt% de um agente de desintegração selecionado de amidos modificados (por exemplo, sal de sódio de carboximetil amido), polivinil pirrolidona reticulada, carmelose reticulada e combinações dos mesmos.

A combinação de partículas de estetrol, carga enchimento e agente de desintegração tipicamente constitui pelo menos 70wt% da unidade de dosagem sólida. Mais preferencialmente, a referida combinação constitui pelo menos 80wt%, e mais preferencialmente pelo menos 90wt% da unidade de dosagem.

A unidade de dosagem sólida da presente invenção contém, de preferência 0-60wt%, mais preferencialmente 5-40wt%, e mais preferencialmente 10-35wt% de celulose micro-cristalina.

De acordo com outra forma de realização da modalidade preferida, a unidade de dosagem contém 0,1-2wt%, mais preferencialmente 0,2-1,5wt%, e mais preferencialmente 0,5-1wt% de lubrificante selecionado de estearil fumarato de sódio, estearato de magnésio, ácido esteárico, lauril sulfato de sódio, talco, polietileno glicol, estearato de cálcio e misturas dos mesmos.

Outros excipientes que podem ser adequadamente incorporados na dosagem incluem agentes muco-adesivos, aromatizantes, colorantes, edulcorantes (com exceção de cargas enchimentos de sabor doce), agentes de deslizamento e combinações dos mesmos.

A unidade da dosagem sólida pode conter um ou mais outros ingredientes farmacêuticamente ativos além do componente de estetrol. Exemplos de tais outros ingredientes farmacêuticamente ativos incluem hormônios esteroides. A unidade da dosagem sólida da presente invenção contém, de preferência, 0,05-10 mg, mais preferencialmente 0,1-5 mg de um ou mais progestógenos, de preferência, um ou mais progestógenos selecionados de progesterona, levonorgestrel, norgestimato, noretisterona, acetato de noretisterona (NETA), didrogesteronona, drospirenona, 3-beta-hidroxidesogestrel, 3-ceto desogestrel (= etonogestrel), 17-deacetil-norgestimato, 19-norprogesterona, acetoxipregnenolona, alilestrenol, anagestona, clormadinona, ciproterona, demegestona, desogestrel, dienogeste, di-hidrogesteronona, dimeteristona, etisterona, diacetato de etinodiol, acetato de flurogestona, gastrinon, gestodene, gestrinona, hidroximetilprogesterona, hidroxiprogesterona, linestrenol (=linoestrenol), medrogestona, medroxiprogesterona, megestrol, melengestrol,

nestorona, nomegestrol, acetato de nomegestrol (NOMAC), noretindrona (=noretisterona), noretinodrel, norgestrel (inclui d-norgestrel e d-norgestrel), norgestrienona, normeseistona, progesterona, quingestanol (17alfa)-17-hidroxi-11-metileno-19-norpregna-4,15-dieno-20-in-3-ona, tibolona, trimegestona, algestona acetofenida, nestorona, promegestona, ésteres de 17-hidroxiprogesterona, 19-nor-17-hidroxiprogesterona, 17-alfa-etinil-testosterona, 17-alfa-etinil-19-nor-testosterona, d-17-beta-acetoxi-13-beta-etil-17alfa-etinil-gon-4-en-3-ona oxima e pró-drogas destes compostos. De preferência, um ou mais progestógenos usados de acordo com a presente invenção é(são) selecionado(s) do grupo que consiste em progesterona, desogestrel, etonogestrel, gestodeno, dienogeste, levonorgestrel, norgestimato, noretisterona, acetato de noretisterona (NETA), nomegestrol, acetato de nomegestrol (NOMAC), drospirenona, trimegestona, nestorona e di-idrogesterona.

A unidade de dosagem sólida de acordo com a presente invenção contém, de preferência, 0,05-100 mg, mais preferencialmente 0,1-50 mg de um ou mais andrógenos, de preferência um ou mais andrógenos selecionados de testosterona, desidroepiandrosterona (DHEA); sulfato de DHEA (DHEAS); ésteres de testosterona (por exemplo, undecanoato de testosterona, propionato de testosterona, fenilpropionato de testosterona, isso-hexanoato de testosterona, enantato de testosterona, bucanato de testosterona, decanoato de testosterona, buciclato de testosterona); metiltestosterona; mesterolona; estanozolol; androstenediona; di-hidrotestosterona; androstanodiol; metenolona; fluoxmesterolona; oximeterona; metandrostenolol; MENT e pró-drogas destes compostos. Mais preferencialmente, um ou mais andrógenos são selecionados do grupo que consiste em testosterona, DHEA e MENT.

Outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso da unidade de dosagem sólida acima mencionada no tratamento médico, na terapia de reposição hormonal feminina ou na contracepção feminina, o referido uso compreendendo administração sub-lingual, bucal ou sub-labial da unidade de dosagem. Exemplos de tratamento médico em que a unidade de dosagem sólida da presente invenção pode ser adequadamente usada incluem tratamento de osteoporose e tratamento de retroadição de estrogênio na endometriose, câncer da mama ou câncer da próstata. De acordo com uma forma de realização preferida, a unidade da dosagem sólida é usada na terapia da reposição hormonal feminina ou na contracepção feminina. Mais preferencialmente, a dosagem sólida é usada na terapia da reposição hormonal feminina, especialmente para tratar atrofia vulvovaginal e/ou sintomas vasomotores.

O uso da unidade de dosagem sólida no tratamento médico, na terapia da reposição hormonal feminina ou na contracepção feminina, tipicamente compreende a administração sub-lingual, bucal ou sub-labial da unidade de dosagem para proporcionar pelo menos 0,1 mg, mais preferencialmente 0,5-100 mg e mais preferencialmente 1-40 mg do componente estetrol.

Para tratar a atrofia vulvovaginal, a unidade da dosagem é de preferência administrada numa quantidade suficiente para proporcionar pelo menos 0,1 mg do componente estetrol. Mais preferencialmente, a unidade da dosagem administrada proporciona pelo menos 0,5 mg, mais preferencialmente pelo menos 1 mg do componente estetrol. No tratamento da atrofia vulvovaginal, a unidade da dosagem é preferencialmente administrada numa quantidade que não proporciona mais do

que 50 mg, mais preferencialmente não mais do que 20 mg e mais preferencialmente não mais do que 10 mg do componente estetrol.

Para tratar os sintomas vasomotores, a unidade da dosagem é, de preferência, administrada numa quantidade suficiente para proporcionar pelo menos 0,2 mg do componente estetrol. Mais preferencialmente, a unidade da dosagem administrada proporciona pelo menos 1 mg, mais preferencialmente de pelo menos 2 mg do componente estetrol. No tratamento de sintomas vasomotores, a unidade de dosagem é preferencialmente administrada numa quantidade que não proporciona mais do que 100 mg, mais preferencialmente não mais do que 40 mg e mais preferencialmente não mais do que 20 mg do componente estetrol.

Tipicamente, estes usos da unidade de dosagem sólida compreendem uma administração diária da unidade de dosagem durante um período de pelo menos 1 semana, mais preferencialmente de pelo menos 2 semanas. Durante estes períodos, a unidade de dosagem sólida é, de preferência, administrada para proporcionar uma dose diária de pelo menos 0,05 mg, mais preferencialmente de 0,1-40 mg e mais preferencialmente de 0,2-20 mg do componente estetrol.

Para tratar a atrofia vulvovaginal, a unidade de dosagem é, de preferência, administrada para proporcionar uma dose diária de pelo menos 0,1 mg do componente estetrol. Mais preferencialmente, a unidade de dosagem é administrada para proporcionar uma dose diária de 0,5-20 mg, mais preferencialmente de 1-10 mg do componente estetrol.

Para tratar os sintomas vasomotores, a unidade da dosagem é, de preferência, administrada para proporcionar uma dose

diária de pelo menos 0,2 mg do componente estetrol. Mais preferencialmente, a unidade da dosagem é administrada para proporcionar uma dose diária de 1-40 mg, mais preferencialmente 2-20 mg do componente estetrol.

Ainda outro aspecto da invenção refere-se a um para preparar uma unidade de dosagem sólida como aqui descrito anteriormente, o referido processo compreendendo as etapas de:

- proporcionar partículas de estetrol contendo pelo menos 80wt% de um componente de estetrol selecionado de estetrol, ésteres de estetrol e combinações dos mesmos, as referidas partículas de estetrol tendo um diâmetro médio de volume na faixa de 2 µm a 50 µm;
- preparar uma combinação seca misturando 1 parte em peso das partículas de estetrol com 2-1.000 partes em peso de um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis; e
- comprimir a combinação seca numa unidade de dosagem sólida.

O processo do presente processo preferencialmente não compreende a adição de solvente líquido durante ou após a combinação das partículas de estetrol e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

No presente processo, a combinação seca que é prensada numa unidade da dosagem sólida é, de preferência, produzida por combinação das partículas de estetrol com um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis numa relação em peso que está na faixa de 1:3 a 1:500, mais

preferencialmente na faixa de 1:4 a 1:100 e mais preferencialmente na faixa de 1:5 a 1:10.

A combinação seca que é prensada na unidade da dosagem sólida contém, de preferência 50-99,5wt%, mais preferencialmente 55-90wt%, e mais preferencialmente 60-88wt% de carga enchimento como aqui definido anteriormente.

De acordo com uma forma de realização particularmente preferida, a combinação seca contém 30-99,5wt%, mais preferencialmente 50-90wt%, e mais preferencialmente 60-80wt% da carga de enchimento selecionada da lactose, xilitol, sorbitol, eritritol, manitol, celulose microcristalina e combinações dos mesmos.

O álcool de açúcar selecionado de manitol, xilitol e combinações dos mesmos está vantajosamente contido na combinação seca numa concentração de pelo menos 20wt%. Mais preferencialmente, o referido álcool de açúcar está contido na combinação seca numa concentração de 30-90wt%, mais preferencialmente de 40-80wt%.

De acordo com outra forma de realização preferida, a combinação seca contém 0,1-20wt%, mais preferencialmente 0,2 a 10wt%, e mais preferencialmente 1-5wt% de um agente de desintegração selecionado de amidos modificados, polivinilpirrolidona reticulada, carmelose reticulada e combinações dos mesmos.

A combinação de partículas de estetrol, carga enchimento e agente de desintegração tipicamente constitui pelo menos 70wt% da combinação seca. Mais preferencialmente, a referida combinação constitui pelo menos 80wt% e mais preferencialmente pelo menos 90wt% da combinação seca.

A unidade de dosagem sólida da presente invenção contém, de preferência 0-60wt%, mais preferencialmente 5-40wt%, e mais preferencialmente 10-35wt% de celulose microcristalina.

A combinação seca empregada no presente processo contém de preferência 0-60wt%, mais preferencialmente 5-40wt%, e mais preferencialmente 10-35wt% de celulose microcristalina.

A combinação seca que é prensada na unidade da dosagem sólida contém de preferência 0,1-2wt%, mais preferencialmente 0,2-1,5wt% e mais preferencialmente 0,5-1wt% de lubrificante selecionado de estearil fumarato de sódio, estearato de magnésio, ácido esteárico, laurel sulfato de sódio, talco, polietileno glicol, estearato de cálcio e misturas dos mesmos.

A combinação seca é, de preferência, prensada numa unidade da dosagem sólida por prensagem direta.

As unidades da dosagem sólidas obtidas pelo presente método podem ser acondicionadas de diferentes maneiras. De preferência, as unidades da dosagem são acondicionadas numa embalagem de bolhas contendo pelo menos 14 unidades de dosagem.

A invenção é ilustrada adicionalmente por meio dos seguintes exemplos não limitativos.

EXEMPLOS

Teste de dissolução

O teste de dissolução descrito abaixo pode ser usado para estudar o comportamento da dissolução das unidades da dosagem orodispersáveis.

Aparelho de dissolução

- Testador de dissolução de pá e cesto VanKel VK 7010 ou VK 7025, auto-amostrador VK 8000, vasos de dissolução de 1000 mL e filtros de poros em microns (35 pinos).

Meio de dissolução

- Transferir 9.000 ml de água desmineralizada para um balão volumétrico de 10.000 ml.
- Adicionar 68,05 g de KH_2PO_4 e 8,96 g de NaOH e agitar a solução até dissolver tudo.
- Misturar a solução e ajustar o pH para 6,8 com NaOH ou ácido fosfórico, se necessário e fazer o volume com água desmineralizada.

Procedimento de dissolução

- Transferir 900 ml de Meio de Dissolução para cada vaso do aparelho de pás.
- Montar o aparelho, aquecer o meio a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ e remover o termômetro.
- Colocar em cada um dos seis vasos um comprimido no fundo antes de iniciar a rotação das pás.
- Começar a rotação das pás imediatamente.

- Usar uma velocidade de agitação de 50 rpm.
- Pegar amostras de 5 ml dos vasos de dissolução após 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75 e 90 minutos para um perfil de dissolução completo. Pegar a amostra a partir de uma posição a meio caminho entre a superfície do meio de dissolução e o topo da pá e não menos de 10 mm da parede do vaso. O volume de dissolução removido não é substituído pelo meio de dissolução fresco.

As concentrações de Estetrol nas amostras foram determinadas por meio de HPLC usando soluções de carga enchimento de estetrol como referência.

Preparação de tampão de fosfato em fase móvel (MP)

- Transferir 1,15 g de $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (10 mM) em 1.000 ml de água desmineralizada, dissolvê-lo e ajustar o pH para 3,0 com ácido fosfórico.

Aparelho de HPLC

- Módulo de separação Alliance 2695 consistindo em um sistema de dispensação de solvente quaternário, um injetor de volume variável, um autoamostrador controlado por temperatura, um termostato de coluna e um detector de matriz de fotodiodos 2996 (todos de Waters)
- Coluna analítica: Simetria C18, 3,9 x 150 mm, dp = 5 μm (ex Waters)
- Coluna de proteção: Coluna de proteção de segurança C18, 4x3 mm (Phenomenex)

- Fluxo: 1,0 mL/min
- Detecção: UV @ 280 nm
- Temperatura da coluna: 30°C
- Temperatura do autoamostrador: 10°C
- Volume de injeção: 100 µL
- Tempo de execução: 12 min.

Gradiente de eluição

| Tempo (min) | Acetonitrila (%) | Tampão de Fosfato (%) |
|--------------------|-------------------------|------------------------------|
| 0 | 20 | 80 |
| 9 | 75 | 25 |
| 10 | 20 | 80 |
| 12 | 20 | 80 |

Os testes de dissolução são realizados em triplicado.

Medidas de tamanho de partícula

A distribuição do tamanho de partícula do mono-hidrato de estetrol é realizada usando um analisador de tamanho de partícula a laser MALVERN MASTERSIZER MICROPLUS.

Preparação do meio de dispersão:

- Pesar 1 g de mono-hidrato de estetrol e 1 g de trioleato de sorbitano em um balão.
- Adicionar 1 litro de n-hexano e misturar por pelo menos 1 hora em temperatura ambiente
- Filtrar através de um filtro de 0,45 µm.

Preparação de amostra:

- Colocar 100 mg de amostra em um béquer de 25 mL.
- Adicionar algumas gotas de meio de dispersão.
- Misturar cuidadosamente com uma haste de vidro para suspender bem o pó.
- Adicionar 10 mL de meio de dispersão.
- Executar a análise com a velocidade da unidade de dispersão da amostra a 3000-3500 rpm.

Análise:

As medidas do tamanho de partículas são realizadas três vezes usando a mesma dispersão. O resultado final é obtido pela média dos resultados das três determinações.

Exemplo 1

Um comprimido sublingual é preparado por meio do procedimento descrito abaixo.

Uma mistura de comprimidos tendo a composição mostrada na Tabela 1 é preparada por combinação a seco, usando um misturador de baixo cisalhamento.

Tabela 1

| Ingredientes | % em peso |
|-----------------------------|------------------|
| Estetrol moído ¹ | 12.5 |
| Manitol | 47.5 |

| | |
|-------------------------------|-----|
| Lactose | 30 |
| PVP (polivinilpirrolidona) | 4 |
| Croscarmellose sódica | 4 |
| Aroma | 0.5 |
| Aspartame | 1 |
| Estearato de magnésio | 0.5 |
| ¹ D (v;0.5) = 15µm | |

A mistura de comprimidos é prensada em comprimidos redondos de 80 mg com um diâmetro de 6,5 mm. O teor de estetrol destes comprimidos é de 10 mg.

Exemplo 2

Um comprimido sublingual é preparado por meio do procedimento descrito abaixo.

Uma mistura de comprimidos tendo a composição mostrada na Tabela 2 é preparada por combinação a seco usando um misturador de baixo cisalhamento.

Tabela 2

| Ingredientes | % em peso |
|-----------------------------|------------------|
| Estetrol moído ¹ | 12,5 |
| Manitol | 37,5 |
| Xilitol | 10 |
| Celulose microcristalina | 33 |
| Amido glicolato de sódio | 5 |
| Aroma | 0,5 |
| Aspartame | 1 |

| | |
|-------------------------|-----|
| Estearato de magnésio | 0,5 |
| $^1D (v;0.5) = 15\mu m$ | |

A mistura de comprimidos é prensada em comprimidos redondos de 80 mg com um diâmetro de 6,5 mm. O teor de estetrol destes comprimidos é de 10 mg.

Exemplo 3

Cinco conjuntos diferentes de comprimidos sub-linguais (formulações A a E) foram preparados por meio do procedimento descrito abaixo e ilustrado na Figura 1.

As quantidades alvo de estetrol por comprimido foram as seguintes: 100 µg para formulação A, 1 mg para formulação B e 10 mg para formulações C, D e E.

Os pesos alvo para os comprimidos foram os seguintes: 30 mg para formulação A, 1000 mg para formulação B, e 80 mg para formulações C, D e E.

O estetrol foi misturado com uma parte do diluente principal e peneirado sobre uma peneira de 800 µm. Todos os outros excipientes também foram selecionados em uma peneira de 800 µm.

Os materiais foram pesados e transferidos para o recipiente de mistura (com exceção do estearato de magnésio) e misturados por 15 minutos. Finalmente, estearato de magnésio foi adicionado e misturado por mais 3 minutos.

A prensagem foi executada usando uma única máquina de perfuração equipada com uma perfuração apropriada (perfuração de 5 mm para comprimidos de 30 mg (A), 6 mm

para comprimidos de 80 mg (C, D e E) e 15 mm para comprimidos de 1000 mg (B)).

O tempo de desintegração foi quantificado de acordo com o protocolo conhecido descrito em Ph. Eur. 2.9.1 ("Desintegração de comprimidos e cápsulas") e em USP <701> ("Desintegração") usando água como líquido especificado.

A dureza foi medida usando o protocolo conhecido descrito em Ph. Eur. 2.9.8 ("Resistência ao esmagamento de comprimidos").

As formulações finais e os resultados correspondentes do comprimido podem ser encontrados nas Tabelas 3 e 4 abaixo.

Todas as formulações foram preparadas e processadas em comprimidos sem encontrar dificuldades específicas. Deve notar-se que um bom diluente escoável foi usado em todas as formulações para superar os problemas de fluidez e que a concentração de estearato de magnésio era de pelo menos 1,5% para evitar a aderência.

Tabela 3 - detalhes das formulações em % em peso

| Formulação# | A | B | C | D | E |
|-----------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Estetrol Moído [†] | 0,33 | 0,1 | 12,50 | 12,40 | 12,35 |
| Manitol | 83,14 | 83,47 | 71,00 | 48,47 | 38,62 |
| Amido de milho | 10,01 | 10,00 | 10,00 | | |
| Crospovidona | 5,01 | 5,01 | 4,99 | | |
| Lactose | | | | 29,68 | |
| PVP (polivinilpirrolidona) | | | | 3,98 | |
| Croscarmellose sódica | | | | 3,98 | |
| Xilitol DC | | | | | 9,91 |

| | | | | | |
|--------------------------|------|------|------|------|-------|
| Celulose microcristalina | | | | | 32,66 |
| Amido glicolato de sódio | | | | | 4,97 |
| Estearato de magnésio | 1,51 | 1,51 | 1,50 | 1,49 | 1,48 |
| 1 D (v;0.5) = 15µm | | | | | |

Tabela 4 - Características experimentalmente determinadas dos Comprimidos

| Teste médio (resultado de 6 amostras) | Tempo de desintegração | Dureza | Peso |
|--|-------------------------------|---------------|-------------|
| Formulação # | (min:s) | (N) | (mg) |
| A | 0:53 | 39,57 | 33,22 |
| B | 1:07 | 86,07 | 1060,37 |
| C | 0:39 | 57,49 | 81,16 |
| D | 0:39 | 42,71 | 78,48 |
| E | 0:38 | 37,29 | 76,49 |

Pode ver-se que todos os comprimidos foram obtidos com um peso final próximo ao seu peso alvo e que os tempos de desintegração, mesmo para o comprimido de 1g maior, eram muito pequenos, de acordo com a via de administração sub-lingual, bucal ou sub-labial pretendida para estes comprimidos.

Finalmente, a dureza de todos os comprimidos estava dentro de uma faixa muito aceitável.

Exemplo 4

Um estudo farmacocinético randomizado, aberto, de dois períodos, cruzado, é conduzido para comparar a biodisponibilidade sub-lingual de 10 mg de estetrol administrado num comprimido de 80 mg com disponibilidade oral de estetrol contido em um comprimido de 83 mg contendo 10 mg de estetrol. Estes comprimidos são administrados sub-lingualmente e oralmente a voluntárias saudáveis sob condições de jejum.

Dez indivíduos saudáveis são selecionados com base nos seguintes critérios: idade entre 45 e 65 anos (inclusive), não fumantes ou ex-fumantes (pelo menos 6 meses antes da dosagem), índice de massa corporal (IMC) = 18,5 a 30 kg/m² (inclusive no momento da triagem).

A composição dos comprimidos sublinguais de 100 mg está descrita na Tabela 5 abaixo.

Tabela 5

| | Quantidade (Wt.%) | Função |
|---|-------------------|--|
| Estetrol Moído ¹ | 10 | Ingrediente ativo |
| Ludiflash ^{® 2} | 84 | Diluyente/aglutinante/superdesintegrante |
| Kollidon CL-SF ^{® 3} | 3 | Superdesintegrante |
| Estearato de magnésio | 3 | Lubrificante |
| <p>1D (v;0.5) = 15µm</p> <p>2 Uma mistura de manitol (90% em peso), Kollidon CL-SF^{® 3} (5% em peso) e Kollicoat[®] SR30D (uma dispersão de polivinil acetato em povidona) (5% em peso)</p> | | |

| |
|-----------------------------------|
| 3 crosopovidona do tipo superfina |
|-----------------------------------|

Estes comprimidos têm um tempo de desintegração muito rápido (de 40 segundos, em média).

No início do primeiro e do segundo períodos do estudo, entre as 07:00 da manhã e as 07:28 am, 5 indivíduos recebem uma dose única da formulação sub-lingual de estetrol administrando um comprimido de estetrol (peso do comprimido de 100 mg, 10 mg de estetrol) e 5 indivíduos recebem uma única dose oral da formulação de estetrol oral administrando um comprimido de estetrol (peso do comprimido de 83 mg; 10 mg de estetrol), ingerido em conjunto com 200 ml de água.

Os sujeitos são obrigados a jejuar por pelo menos pelo menos 10 horas antes da administração do comprimido e por pelo menos 4 horas após a administração. Beber água ou bebidas não é permitido dentro de uma hora antes da administração da droga. Os indivíduos recebem 200 ml de água 1 hora antes e 2 horas após a administração do comprimido. Os indivíduos são livres para beber água e chá de frutas a partir de 4 horas após a administração do comprimido. As refeições padronizadas são fornecidas 10,5 horas antes e 4, 6, 9 e 13 horas após a administração do comprimido.

A sequência de eventos que ocorre durante o primeiro e segundo período é mostrada na Tabela 6:

Tabela 6

| | Evento |
|-------------------------|---|
| Primeiro período | |
| Dia 1 | Confinamento a partir de 19:00 |
| Dia 2 | Dosagem, amostragem de sangue e urina, confinamento |
| Dia 3 | Procedimento de saída, confinamento até 8 am |
| Dias 4-8 | Retornar a visitas |
| Dias 9-13 | Remoção por lavagem |
| | |
| Segundo período | |
| Dia 14 | Confinamento a partir de 19:00 |
| Dia 15 | Dosagem, amostragem de sangue e urina, confinamento |
| Dia 16 | Procedimento de saída, confinamento até 8 am |
| Dias 17-21 | Retornar a visitas |
| Dias 22-26 | Remoção por lavagem |
| Dia 27 | Administração de uma progestina |
| Dia 28 | Chamada de telefone, verificação de teste de retirada de progestina |

A programação da amostragem de sangue e urina usada neste estudo é mostrado na Tabela 7.

Tabela 7

| | |
|-----------------------------|--|
| Amostragem de sangue | Coleta de sangue (4 ml) é realizada antes da administração do comprimido (0), e subsequentemente 0:10, 0:15, 0:20, 0:25, 0:30, 0:35, 0:40, 0:45, 0:50, 0:55, 1:00, 1:10, 1:20, 1:30, 2, 3, 4, 6, 10, 16, 24, 48, 72, 96, 120, 144 horas após administração. Número total de Coletas de sangue em cada período é 27. |
| Amostragem de Urina | Coleta de urina é realizada antes da administração do comprimido e 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 e 144 horas após administração. Número total de Coleta de urinas em cada período é 11. |

A concentração de estetrol nas amostras de sangue coletadas é determinada por meio de HPLC/MS/MS. As concentrações de estetrol glucuronidado (anel D) nas amostras de urina também são determinadas com a ajuda de HPLC/MS/MS.

Os resultados destas análises mostram que a biodisponibilidade do estetrol administrado sub-lingualmente é comparável ou mesmo superior a estetrol administrado por via oral. Além disso, os dados sugerem que o estetrol administrado sub-lingualmente possui uma biodisponibilidade anterior em comparação com o estetrol administrado por via oral. O estetrol sub-lingual tem menos impacto num parâmetro de função hepática.

Lisboa, 30 de Abril de 2018

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo Titular tem como único objetivo ajudar o leitor e não forma parte do documento de patente europeia. Ainda que na sua elaboração se tenha tido o máximo cuidado, não se podem excluir erros ou omissões e a EPO não assume qualquer responsabilidade a este respeito.

Documentos de Pedidos de Patente citadas na descrição

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

Reivindicações

1. Uma unidade de dosagem farmacêutica sólida orodispersível com um peso entre 30 e 1.000 mg, de preferência entre 40 e 500 mg, a referida unidade de dosagem consistindo em:

- 0,1-25wt%, de preferência 0,5-25wt%, de partículas de estetrol contendo pelo menos 90wt% de um componente de estetrol selecionado de estetrol, ésteres de estetrol e suas combinações, de preferência o componente estetrol é o estetrol; e 75-99,9wt% de um ou mais ingredientes farmacêuticamente aceitáveis; a unidade de dosagem sólida compreendendo pelo menos 100µg do componente estetrol; em que a unidade de dosagem sólida pode ser obtida por um processo compreendendo:

- fornecer partículas de estetrol contendo pelo menos 90wt% de um componente de estetrol selecionado de estetrol, estetrol ésteres e combinações dos mesmos, as referidas partículas de estetrol tendo um diâmetro mediano volumétrico no intervalo de 2µm a 50µm, preferencialmente na faixa de 3µm a 35µm;

- preparar uma mistura seca misturando as partículas de estetrol com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis; e

- comprimir a mistura seca numa unidade de dosagem sólida.

2. Unidade de dosagem de acordo com a reivindicação 1, em que a unidade de dosagem contém 0,3-100mg do componente estetrol.

3. Unidade de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a unidade de dosagem contém 50-99,5wt% de carga selecionado de maltose, frutose, sacarose, lactose, glicose, galactose, trealose, xilitol, sorbitol, eritritol, maltitol, manitol, isomalte, microcrysta celulose, sais de cálcio e suas combinações, preferencialmente selecionados de tose, xilitol, sorbitol, eritritol, manitol, celulose microcristalina e suas combinações.

4. Unidade de dosagem de acordo com a reivindicação 3, em que a unidade de dosagem contém pelo menos 20wt% de ácool de açúcar seleccionado entre manitol, xilitol e suas combinações.

5. Unidade de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a unidade de dosagem contém 0,1-20wt% de uma unidade de dosagem de agente desintegrante selecionado a partir de amidos modificados, polivinilpirrolidona reticulada, carmelose reticulada e combinações dos mesmos.

6. Unidade de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a unidade de dosagem contém 0-60wt% de microcomputador de celulose cristalina.

7. Unidade de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a unidade de dosagem contém 0,1-2wt% de lubrificante selecionado de estearil fumarato de sódio, estearato de magnésio, ácido esteárico, lauril sulfato de sódio, talco, polietileno glicol, estearato de cálcio e suas misturas.

8. Uma unidade de dosagem sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes para utilização em tratamento médico ou para utilização em mulheres

9. Unidade de dosagem sólida para utilização de acordo com a reivindicação 8, compreendendo a referida utilização uma vez por dia a administração durante um período de tempo de administração pelo menos 1 semana.

10. Um método de contracepção feminina, compreendendo o referido método a administração sub-lingual, bucal ou sub-labial de uma dosagem unidade de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7.

11. Método de acordo com a reivindicação 10, compreendendo o referido método uma vez por dia durante um período de pelo menos 1 semana.

12. Processo de preparação de uma unidade de dosagem sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, compreendendo o referido processo os passos de:

- fornecer partículas de estetrol contendo pelo menos 90wt% de um componente de estetrol selecionado de estetrol, estetrol ésteres e combinações dos mesmos, as referidas partículas de estetrol tendo um diâmetro mediano volumétrico no intervalo de 2µm a 50µm, preferencialmente na faixa de 3µm a 35µm;

- preparar uma mistura seca misturando 1 parte em peso das partículas de estetrol com 2-1.000 partes em peso de uma ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis;

e

- comprimir a mistura seca em uma unidade de dosagem sólida.

13. Processo de acordo com a reivindicação 12, em que o processo não compreende a adição de solvente líquido durante ou após a combinação das partículas de estetrol e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

14. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 12-13, em que a mistura seca contém 50-99,5wt% de um enchimento seleccionado de maltose, frutose, sacarose, lactose, glicose, galactose, trealose, xilitol, sorbitol, eritritol, maltitol, manitol, isomalte, celulose microcristalina, sais de cálcio e suas combinações, preferencialmente seleccionados de lactose, xilitol, sorbitol, eritritol, manitol, celulose microcristalina e suas combinações.

15. Processo de acordo com a reivindicação 14, em que a mistura seca contém pelo menos 20wt% de açúcar de álcool seleccionado de manitol, xilitol e suas combinações.

16. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 12-15, em que a mistura seca contém 0,1-20wt% de um agente desintegrante seleccionado a partir de amidos modificados, polivinilpirrolidona com ligantes cruzados, carmelose reticulada e suas combinações.

17. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 12-16, em que a unidade de dosagem contém 0-60wt% de microcristalina de celulose.

18. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 12-17, em que a mistura seca contém 0,1-2wt% de

lubrificante seleccionado a partir de estearil fumarato de sódio, estearato de magnésio, ácido esteárico, lauril sulfato de sódio, talco, polietilenoglicol, cálcio estearato e suas misturas.

19. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 12-18, em que a unidade de dosagem sólida é formada por compressão directa.

Lisboa, 30 de Abril de 2018

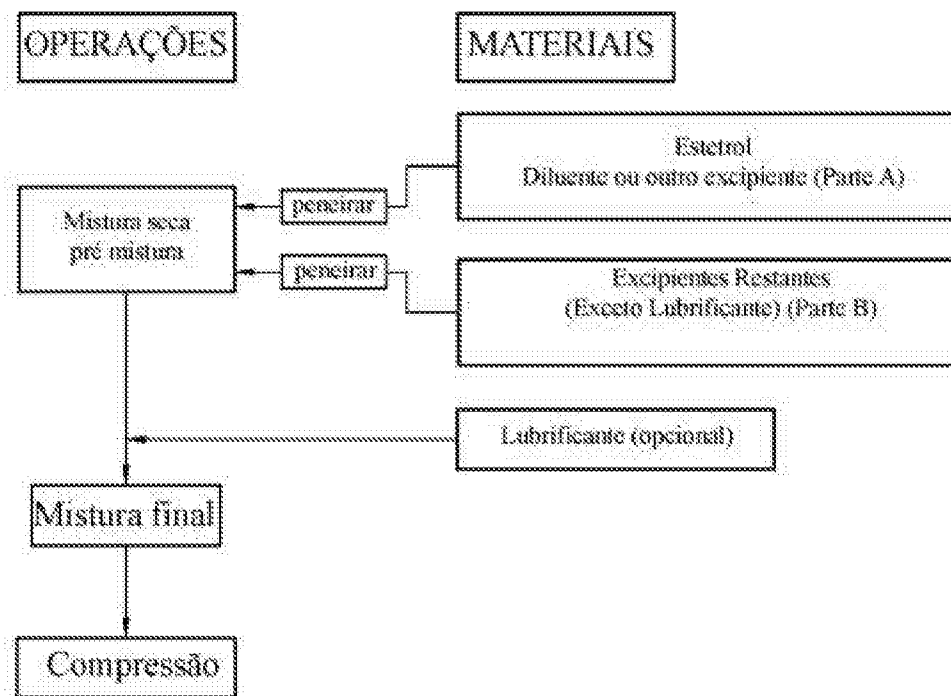


FIGURA 1