

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 850 278**

21 Número de solicitud: 202190031

51 Int. Cl.:

A61K 31/567 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 47/69 (2007.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 15/12 (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

11.12.2019

30 Prioridad:

13.12.2018 EP 18382921

43 Fecha de publicación de la solicitud:

26.08.2021

88 Fecha de publicación diferida del informe sobre el estado de la técnica:

02.12.2022

Fecha de concesión:

08.09.2023

45 Fecha de publicación de la concesión:

15.09.2023

73 Titular/es:

LABORATORIOS LEON FARMA, S.A. (100.0%)
C/ La Vallina s/n. Pol. Ind. Navatejera
24008 Villaquilambre (León) ES

72 Inventor/es:

MOYA ORTEGA, María Dolores y
RIBEIRO, Andreza Maria

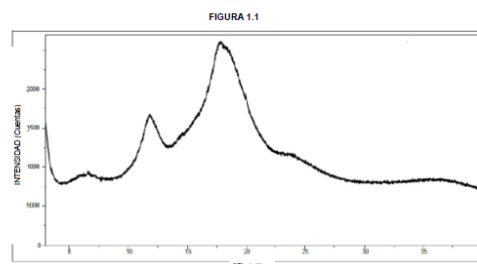
74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

54 Título: **COMPLEJO DE ETINIL ESTRADIOL- β -CICLODEXTRINA Y PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN**

57 Resumen:

El procedimiento comprende combinar una solución preparada de β -ciclodextrina y una solución preparada de etinil estradiol, a continuación, eliminación del disolvente mediante secado por pulverización para dar un complejo de etinil estradiol β -ciclodextrina. El complejo amorfo obtenible de etinil estradiol β -ciclodextrina es adecuado para usar en composiciones y formulaciones farmacéuticas que lo comprendan.



ES 2 850 278 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

DESCRIPCIÓN**COMPLEJO DE ETINIL ESTRADIOL- β -CICLODEXTRINA Y PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN****Campo de la invención**

5

La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la fabricación de un complejo de etinilestradiol β -ciclodextrina así como a un complejo de etinilestradiol β -ciclodextrina amorfo obtenible mediante este proceso, y composiciones y formulaciones farmacéuticas que lo comprenden.

10 Antecedentes de la invención

Las ciclodextrinas (CDs) son oligosacáridos cíclicos obtenidos del almidón por ciclación enzimática utilizando enzimas llamadas cicloglucosil transferasas. Existen varias ciclodextrinas no sustituidas, siendo la más conocida la α -ciclodextrina (unidades de 6-ciclo- α -(1,4)-anhidroglucosa, la β -ciclodextrina (unidades de 7-ciclo- α -(1,4)-
15 anhidroglucosa) o γ -ciclodextrina (unidades de 8-ciclo- α -(1,4)-anhidroglucosa). Sin embargo, hasta ahora solo la β -ciclodextrina y sus derivados tienen un uso industrial significativo en el campo farmacéutico.

Se conoce el uso de ciclodextrinas como agentes complejantes para materiales. Los complejos de ciclodextrinas son particularmente deseables cuando el ingrediente activo
20 es un estrógeno. Los complejos de ciclodextrina proporcionan polvos estables y estandarizados que contienen el activo y que son fáciles de usar. Al ser un polvo, los complejos de ciclodextrina son fáciles de medir, manipular y almacenar.

El etinilestradiol es un estrógeno sintético que se usa ampliamente en combinación con diferentes progestágenos en varios anticonceptivos hormonales orales, incluidos los
25 anticonceptivos de emergencia y poscoitales y la terapia de reemplazo hormonal (TRH).

Los productos farmacéuticos que comprenden etinilestradiol a menudo consisten en dosis bajas del ingrediente activo requeridas para dosis única, que a menudo oscilan entre 10 μ g y 50 μ g, y luego, es problemático fabricar formulaciones de dosis unitarias con cantidades consistentes y confiables del ingrediente activo, que no fluctúen dentro
30 de un lote o entre lotes.

La estabilidad y solubilidad del etinilestradiol en los productos mencionados anteriormente es uno de los problemas más críticos en la producción de estos productos. Complejando el estrógeno con una ciclodextrina, el estrógeno se protege de

la degradación debido a las reacciones inducidas por el calor, la luz y/o la reacción con oxígeno u otros compuestos y proporciona un complejo que es estable durante un período de tiempo más largo. Debido a la estabilidad mejorada, la medición de las cantidades de estrógeno es más precisa ya que su contenido permanece más constante
5 con el tiempo.

La patente US 5.798.338 describe que la degradación oxidativa del 17- α -etinilestradiol se reduce al formar clatratos (complejos) entre β -ciclodextrina y 17- α -etinilestradiol. Los complejos se obtienen por co-precipitación de etinilestradiol y la β -ciclodextrina a partir de una solución acuosa o agua-etanol.

10 La patente US4727064 describe la producción de preparaciones farmacéuticas que contienen derivados de ciclodextrina. La Tabla 1 describe complejos de estradiol, estriol y etinilestradiol-3-metil éster (mestranol) con hidroxipropil- β -ciclodextrina. Para el estradiol, también se describen complejos con carboxamidometil- β -ciclodextrina y carboximetil- β -ciclodextrina. Este documento no dice nada sobre un complejo amorfo
15 de etinilestradiol- β -ciclodextrina.

La patente EP 1.353.700 describe la producción de un producto farmacéutico que comprende etinilestradiol en el que la estabilidad del estrógeno se mejora con respecto a la de los productos convencionales mediante la complejación del estrógeno con ciclodextrinas. Los complejos se obtienen en forma cristalina por co-precipitación de
20 etinilestradiol y la β -ciclodextrina a partir de una solución de agua-etanol o agua-acetona. Los procesos en el método de co-precipitación son relativamente largos y pueden promover la competencia de la cavidad de la ciclodextrina del solvente. A pesar de reproducir el mismo proceso, la cantidad de etinilestradiol enlazado en los complejos formados varía del 90,1 al 98,7% y en la mayoría de los casos es inferior al 97%.

25 Otra desventaja asociada con los procesos de la técnica anterior es que el método de co-precipitación para producir los complejos es relativamente largo (muchas horas o días para que tenga lugar el equilibrado) con riesgo de descomposición del compuesto activo (hidrólisis). Deben utilizarse grandes cantidades de disolventes. Adicionalmente, los cristales obtenidos también pueden variar en tamaño y forma de partícula y el mal
30 control de la distribución granulométrica de las partículas obtenidas hace necesario micronizar posteriormente el producto para asegurar su adecuada disolución.

Por tanto, todavía existe la necesidad de nuevos procesos eficaces para la preparación de complejos de etinilestradiol β -ciclodextrina y composiciones farmacéuticas y formulaciones que lo comprendan.

Los inventores han encontrado sorprendentemente que cuando los complejos de etinilestradiol β -ciclodextrina se producen mediante secado por pulverización, se obtiene un complejo de ciclodextrina - estrógeno con más del 97% de etinilestradiol enlazado en el complejo. Además, el complejo se obtiene en forma amorfa.

5 Breve Descripción de la Invención

La presente invención se realizó a la vista de la técnica anterior descrita anteriormente, y el objeto de la presente invención es proporcionar un complejo de etinilestradiol β -ciclodextrina que tiene una solubilidad y estabilidad mejoradas. El complejo es un sistema binario entre etinilestradiol y β -ciclodextrina.

10

Para resolver el problema, la presente invención proporciona, en un primer aspecto, un complejo de etinilestradiol β -ciclodextrina obtenible en forma amorfa.

El complejo de etinilestradiol β -ciclodextrina amorfo como se define aquí es más soluble que otras formas cristalinas y es química y físicamente estable. El complejo amorfo de etinilestradiol β -ciclodextrina tiene propiedades ventajosas en la preparación de composiciones farmacéuticas tales como solubilidad aumentada, biodisponibilidad mejorada, fácil procesamiento químico y/o fácil formulación farmacéutica. El complejo amorfo de etinilestradiol β -ciclodextrina de esta invención es altamente compatible con ingredientes activos tales como progestágenos, ácido fólico y derivados del ácido tetrahidrofólico. Estas propiedades permiten preparar formas de dosificación que contienen el complejo de etinilestradiol β -ciclodextrina amorfo según la invención.

En otro aspecto, el complejo amorfo de etinilestradiol β -ciclodextrina de la presente invención se puede obtener mediante un proceso que es capaz de mejorar la eficacia de la complejación.

25 Sorprendentemente, el proceso es capaz de formar complejos con más del 97% del etinilestradiol en el complejo amorfo, preferiblemente más del 98%.

Ventajosamente, el proceso es capaz de obtener el complejo de la invención con una reducción del tiempo de fabricación, y sin requerir la presencia de polimorfos o excipientes particulares de manera que permite ahorrar tiempo y materias primas para su producción.

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende el complejo de etinilestradiol β -ciclodextrina amorfo como se define en el presente documento, y un excipiente y/o agente auxiliar farmacéuticamente aceptable. El

excipiente y/o agente auxiliar farmacéuticamente aceptable se puede seleccionar con respecto a la vía de administración pretendida y la práctica farmacéutica estándar.

El complejo de etinilestradiol β -ciclodextrina amorfo de la presente invención se puede formular en formas de dosificación convencionales.

- 5 Otro aspecto de la presente invención es, por lo tanto, un proceso para preparar una forma de dosificación que comprende el complejo amorfo de etinilestradiol β -ciclodextrina de la presente invención. En este aspecto, el proceso comprende las etapas de mezclar el complejo amorfo de etinilestradiol β -ciclodextrina de la invención con al menos un excipiente y/o agente auxiliar farmacéuticamente aceptable y, luego,
- 10 procesar la mezcla para producir la forma de dosificación. En una realización, la mezcla se procesa llenándola en cápsulas o comprimiéndola para obtener tabletas.

El complejo de etinilestradiol β -ciclodextrina amorfo de la invención se puede usar, solo o en combinación con otros ingredientes activos. Los ingredientes activos se pueden seleccionar del grupo que consiste en un progestágeno, ácido fólico o un derivado de

15 ácido tetrahidrofólico.

El complejo de etinilestradiol β -ciclodextrina amorfo puede, por lo tanto, mezclarse con otros ingredientes activos, y al menos un excipiente y/o agente auxiliar farmacéuticamente aceptable seleccionado con respecto a la vía de administración pretendida.

- 20 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende el complejo amorfo de etinilestradiol β -ciclodextrina de la invención para su uso como medicamento en la terapia hormonal sustitutiva (TRH).

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende el complejo amorfo de etinilestradiol β -ciclodextrina de la invención para su uso como

25 medicamento anticonceptivo.

Breve Descripción de los Dibujos

Las Figuras 1.1 y 1.2 representan los patrones XPRD del complejo amorfo de etinilestradiol β -ciclodextrina obtenible según el ejemplo 1 (Figura 1.1) y obtenible según el ejemplo 2 (Figura 1.2).

- 30 La Figura 2 representa el termograma de DSC del complejo de etinilestradiol β -ciclodextrina amorfo obtenible según el ejemplo 2.

La Figura 3 representa los termogramas de DSC del complejo amorfo de etinilestradiol β -ciclodextrina obtenible según el ejemplo 2 en comparación con los termogramas individuales de etinilestradiol y la mezcla física de etinilestradiol con β -ciclodextrina.

Las Figuras 4.1 y 4.2 representan las curvas DSC integradas del complejo amorfo de etinilestradiol β -ciclodextrina obtenible según el ejemplo 1 (Figura 4.1) y obtenible según el ejemplo 2 (Figura 4.2).

La Figura 5 representa el espectro infrarrojo del complejo EE β CD obtenible según el ejemplo 1.

Las Figuras 6 y 7 muestran las fotografías SEM del complejo de etinilestradiol β -ciclodextrina amorfo de inclusión obtenible de acuerdo con los ejemplos 1 y 2, respectivamente.

Descripción Detallada de la Invención

Todos los términos como se usan en esta solicitud, a menos que se indique lo contrario, se entenderán en su significado ordinario como se conoce en la técnica. Otras definiciones más específicas para ciertos términos como se usan en la presente solicitud se establecen a continuación y están destinadas a aplicarse uniformemente a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que la definición expresamente establecida de otra manera proporcione una definición más amplia.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones, la palabra "comprende" y las variaciones de la palabra no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas.

Además, la palabra "comprender" abarca el caso de "que consiste en". Objetos, ventajas y características adicionales de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica al examinar la descripción o se pueden aprender mediante la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitantes de la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las combinaciones posibles de realizaciones particulares y preferidas descritas en el presente documento.

El término "complejo de etinilestradiol- β -ciclodextrina" pretende significar un complejo entre un etinilestradiol y una β -ciclodextrina, en el que la molécula de estrógeno se inserta al menos parcialmente en la cavidad de una molécula de ciclodextrina.

Como se usa en este documento, el término "complejo de etinilestradiol- β -ciclodextrina amorfo" a menos que se especifique lo contrario, significa que el complejo de etinilestradiol- β -ciclodextrina está en un estado no cristalino.

Según un aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar
5 complejo de etinilestradiol- β -ciclodextrina, el proceso comprende:

- a) disolver β -ciclodextrina en agua, opcionalmente con calentamiento, para formar una solución de β -ciclodextrina;
- b) disolver etinilestradiol en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua,
10 un alcohol C1-C4, una cetona C2-C4, un éster C2-C6 o mezclas de los mismos, opcionalmente con calentamiento, para formar una solución de etinilestradiol;
- c) combinar la solución de β -ciclodextrina y la solución de etinilestradiol para formar una solución combinada, opcionalmente con calentamiento; y
- d) eliminar el disolvente mediante secado por pulverización obteniendo así el complejo
15 etinilestradiol- β -ciclodextrina en forma amorfa.

En realizaciones preferidas de la invención, la relación molar entre el etinilestradiol y la β -ciclodextrina es de aproximadamente 1: 1 a 1: 5, preferiblemente 1: 2.

Los procesos de secado por atomización y el equipo de secado por atomización se describen generalmente en el Manual de ingenieros químicos de Perry, páginas 20-54
20 a 20-57 (Sexta edición, 1984). Marshall revisa más detalles sobre los procesos y equipos de secado por atomización, "Atomization and Spray-Drying", 50 Chem. Ing. Prog. Monogr. Serie 2 (1954) y Masters, Spray Drying Handbook (Cuarta edición, 1985).

Preferiblemente, en la etapa a), la solución o suspensión acuosa obtenida se calienta entre 30 y 40 ° C, más preferiblemente, entre 35 y 39 ° C. En la realización más preferida,
25 la solución se calienta a 37°C.

Preferiblemente, en la etapa b), la solución o suspensión acuosa obtenida se calienta entre 20 y 50 ° C, más preferiblemente, entre 21 y 35 ° C. En la realización más preferida, la solución se calienta entre 25 y 30°C.

Preferiblemente, en la etapa c), el calentamiento se realiza entre 30 y 50°C, más
30 preferiblemente, entre 35 y 45°C.

Los disolventes adecuados usados en la etapa b) se seleccionan del grupo que consiste en un alcohol C1-C4, una cetona C2-C4, ésteres C2-C6 o mezclas de los mismos. Los

disolventes adecuados se seleccionan, pero no se limitan a, acetona, metiletilcetona y metilisobutilcetona; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y butanol; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de propilo. Preferiblemente, el disolvente utilizado es agua, etanol o mezclas de los mismos.

5 Normalmente, el disolvente utilizado en la etapa b) es etanol.

Preferiblemente, el disolvente utilizado en las etapas a) y/o b) es una mezcla de agua y etanol en una cantidad agua:etanol de 99:1.

En la etapa de secado por pulverización d), se ha encontrado que las partículas obtenidas son amorfas.

- 10 Como se usa en este documento, el término amorfo significa que la forma amorfa incluye como máximo 20 por ciento, preferiblemente como máximo 10 por ciento, más preferiblemente como máximo 5 por ciento, incluso más preferiblemente como máximo 2 por ciento y lo más preferiblemente como máximo 1 por ciento en peso de cualquier forma cristalina. La cantidad de etinilestradiol en forma amorfa puede medirse mediante
- 15 difracción de rayos X y calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Los presentes inventores han encontrado que la solubilidad del etinilestradiol aumenta sustancialmente con el complejo amorfo de la invención. Ventajosamente, el complejo amorfo particulado obtenido en la etapa de secado por atomización se disuelve rápidamente, lo que significa que debe liberar al menos el 50% de su contenido en 5

20 minutos y al menos el 80% de su contenido.

El tamaño medio de partícula (D50) de las partículas obtenidas según el proceso de la invención es típicamente menor de 50 micrómetros, preferiblemente menor de 30 micrómetros, más preferiblemente menor de 20 micrómetros, incluso más preferiblemente menor de 10 micrómetros. Además, el D90 de las partículas obtenidas

25 de acuerdo con el proceso de la invención es típicamente menor de 20 micrómetros, preferiblemente menor de 12 micrómetros.

La invención está dirigida a un complejo amorfo de etinilestradiol- β -ciclodextrina.

En otro aspecto, la invención proporciona un complejo de etinilestradiol β -ciclodextrina amorfo, que se puede obtener mediante el proceso definido anteriormente.

30 Sorprendentemente, el complejo de etinilestradiol β -ciclodextrina amorfo que se puede obtener tiene más del 97% del etinilestradiol unido en el complejo amorfo, preferiblemente más del 98%.

En otro aspecto, la invención proporciona una forma de dosificación.

La forma de dosificación comprende:

- un complejo de etinilestradiol- β -ciclodextrina amorfo como se describe en el presente documento, y

- al menos uno o más excipientes y/o agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables.

- 5 Las formas de dosificación pueden incluir aquellas para administración oral, administración bucal, administración vaginal, administración rectal, administración tópica o mucosa, implantes para administración subcutánea u otros sistemas de administración de fármacos implantados. Las formas de dosificación oral adecuadas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, gránulos, bolitas, multipartículas, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (blandas y duras), grageas, sobres, 10 polvos dispensables y similares. En una realización preferida, la forma de dosificación de la presente invención es una tableta.

El complejo amorfo de etinilestradiol β -ciclodextrina puede estar presente en la forma de dosificación en una cantidad de 0,01% a 10% en peso del peso total de la forma de dosificación, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 5% en peso, más 15 preferiblemente de 0,01 a 2% en peso del peso total de la formulación.

La cantidad de etinilestradiol en una forma de dosificación es la que se usa normalmente en la terapia de reemplazo hormonal (TRH) o anticonceptivos, por ejemplo de 100 a 10 microgramos, preferiblemente de 50 a 10 microgramos.

- 20 La forma de dosificación sólida unitaria de la invención puede, si se desea, incluir un ingrediente activo adicional. Los ingredientes activos se pueden seleccionar del grupo que consiste en un progestágeno, ácido fólico o un derivado de ácido tetrahidrofólico.

En una realización preferida, dicho ingrediente activo adicional es un progestágeno.

- Los progestágenos adecuados incluyen, pero no se limitan a, drospirenona, 25 levonorgestrel, progesterona, didrogestrona, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, megestrol, clormadinona, ciproterona, nomegestrol, promegestona, trimegestona, acetato de noretisterona, norgestimato, desogestrel, 3-ketodesogestrel, norgestimato, gestodeno, tibolona, acetato de ciproterona, dienogest, diacetato de etinodiol, noretinodrel, alilestrenol, linestrenol, acetato de quingestanol, 30 norgestrienona, dimetisterona y etisterona. En una realización preferida, el progestágeno es drospirenona.

El progestágeno puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a 60% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,2% a 40% en peso, más preferiblemente de 0,3% a 30% en peso del peso total de la forma de dosificación.

Las cantidades de progestágeno son las normalmente utilizadas en anticonceptivos o en una terapia hormonal sustitutiva hormonal (TRH), por ejemplo: 0,5-5 mg de drospirenona, 30-250 mg de levonorgestrel, 180-250 mg de norgestimato, 2-3 mg de dienogest, 0,5 -1 mg de acetato de noretisterona (noretindrona), 20-150 g de desogestrel, 2-4 mg de tibolona. Las cantidades preferidas de drospirenona son de 1 a 4 mg, preferiblemente de 2 a 3 mg.

- 10 En otra realización preferida, dicho ingrediente activo adicional es ácido fólico o uno o más componentes de tetrahidrofolato seleccionados del grupo que consiste en ácido (6S)-tetrahidrofólico, ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, ácido 5-formil-(6S)-tetrahidrofólico, ácido 10-formil-(6R)-tetrahidrofólico, ácido 5,10-metilen-(6R)-tetrahidrofólico, ácido 5,10-metenil-(6R)-tetrahidrofólico, ácido 5-formimino-(6S)-
15 tetrahidrofólico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de ácido fólico y tetrahidrofolato pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 0,1% a 60% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,2% a 40% en peso, más preferiblemente de 0,3% a 30% en peso del peso total de la composición.

- 20 Preferiblemente, la forma de dosificación según la invención comprende ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico. Más preferiblemente, la forma de dosificación según la invención comprende la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico. Formas cristalinas de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico descritas en la solicitud EP 1044975 A y la forma amorfa estabilizada de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-
25 tetrahidrofólico descrita en la solicitud de patente WO2014/146975A1 son particularmente preferidas.

- Normalmente, la cantidad usada de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio en la forma de dosificación de la invención está entre 0,1 y 10 mg, preferiblemente de 0,2 a 1 mg, particularmente preferido 0,451 mg. En un aspecto más preferido de la invención, la
30 forma de dosificación unitaria de la invención comprende 3 mg de drospirenona y de 20 a 30 µg de etinilestradiol y de 0,1 mg a 1 mg de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de calcio.

La forma de dosificación de la invención puede incluir al menos uno o más agentes auxiliares adicionales, que pueden añadirse durante la etapa apropiada para proporcionar las propiedades mecánicas y de liberación apropiadas. Todos estos

agentes auxiliares deben ser compatibles con los demás ingredientes de la forma farmacéutica y no ser perjudiciales para el ser humano.

El agente auxiliar puede seleccionarse del grupo que consiste en diluyentes, aglutinantes, lubricantes y agentes desintegrantes, antiadherentes, colorantes,
5 edulcorantes, aromatizantes y/o mezclas de los mismos

De forma adecuada, la forma de dosificación según la invención comprende un diluyente. Los diluyentes adecuados incluyen almidón de maíz, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, celulosa silicificada, lactosa monohidrato, lactosa anhidra, manitol, sorbitol, sacarosa, fructosa, dextrosa y / o mezclas de los mismos. Preferiblemente, se
10 utilizan lactosa monohidrato y celulosa microcristalina.

Los diluyentes pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 20% a aproximadamente 95% en peso, preferiblemente de 35% a 90% en peso, y más preferiblemente de 30 a 85% en peso del peso total de la composición.

De forma adecuada, la forma de dosificación según la invención comprende un
15 aglutinante. El agente aglutinante se puede seleccionar del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio y/o mezclas de los mismos.

Los diluyentes pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 20% a
20 aproximadamente 95% en peso, preferiblemente de 35% a 90% en peso, y más preferiblemente de 30 a 85% en peso del peso total de la composición.

La forma de dosificación según la invención también puede comprender un agente de desintegración. Los agentes desintegrantes pueden seleccionarse del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa de sodio,
25 carboximetilcelulosa de calcio, crospovidona, croscarmelosa de sodio y/o mezclas de los mismos. Preferiblemente se usa croscarmelosa sódica.

Los agentes disgregantes pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente de aproximadamente 15% a aproximadamente 45% en peso, y más preferiblemente de 20% a 40% en peso del peso
30 total de la composición.

Los lubricantes y agentes antiadherentes son excipientes que reducen la fricción interparticular y previenen la adhesión de las partículas del fármaco y mejoran la fluidez de las composiciones granulares o pulverulentas.

Los lubricantes pueden seleccionarse del grupo que consiste en talco, sales alcalinotérreas de ácido esteárico, especialmente estearato de magnesio y calcio, ácido esteárico, palmitoestearato de glicerina, fumarato de estearilo y/o mezclas de los mismos.

- 5 El lubricante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0% a 5% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0% a aproximadamente 3% basado en el peso total de la composición.

El agente antiadherente puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0% a 5% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0% a aproximadamente 3% basado

- 10 en el peso total de la composición.

La forma de dosificación según la invención también puede comprender un tensioactivo. Los agentes tensioactivos adecuados se pueden seleccionar del grupo que consiste en tensioactivos iónicos, tales como lauril sulfato de sodio, fosfolípidos, monooleato de glicerol, docusato de sodio o tensioactivo no iónico, tal como polisorbato 80, ésteres de

15 ácidos grasos de polioxietileno sorbitán, estearatos de polioxietileno, poloxámeros, poloxaminas, alquil éteres de polioxietileno.

El agente tensioactivo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0% a 10% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0% a aproximadamente 5% basado en el peso total de la composición.

- 20 La forma de dosificación de la invención también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes con el fin de proporcionar propiedades organolépticas aceptables (aroma y sabor) para los pacientes. Los agentes edulcorantes adecuados incluyen sacarina de sodio, aspartamo, manitol, xilitol, sacarosa, sorbitol y glicirricinato de amonio. Los agentes aromatizantes adecuados incluyen aromas de frutas y plantas, por
- 25 ejemplo naranja, anís, menta, etc. Los agentes colorantes adecuados, que pueden incorporarse a la forma de dosificación de la invención, pueden seleccionarse entre los aprobados para uso oral.

- La forma de dosificación se puede recubrir usando métodos convencionales conocidos por un experto en la técnica, como los descritos en Remington: *The Science and*
- 30 *Practice of Pharmacy, 20th 10 Edition, Filadelfia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000* [ISBN 0 683 306472]. Entre los agentes formadores de película que se utilizan para revestir los comprimidos, se pueden incluir polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hipromelosa, polietilenglicol sólido y alcohol polivinílico.

La información sobre las características de los agentes auxiliares se describe en manuales de referencia disponibles para los expertos en la técnica, por ejemplo en *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th Edition, London, Pharmaceutical Press, 2003* [ISBN 0 85369 472 9] donde, además, se incluyen los nombres comerciales de
5 agentes auxiliares disponibles comercialmente.

Según otro aspecto más, la invención proporciona un proceso para preparar una forma de dosificación, comprendiendo el proceso:

- i) preparar un complejo de etinilestradiol β -ciclodextrina amorfo en forma de partículas;
- ii) mezclar las partículas de la etapa i) con al menos un excipiente y/o agente auxiliar
10 farmacéuticamente aceptable, y
- iii) opcionalmente, mezclar las partículas de la etapa i) o la mezcla de la etapa ii) con un ingrediente activo adicional.

La forma de dosificación según la invención se puede preparar a partir de la mezcla obtenida en las etapas ii) o iii) rellenando una cápsula con la mezcla; compresión directa
15 de la mezcla; o granulación húmeda o seca de la mezcla para formar un granulado para su incorporación a la forma de dosificación.

En una realización preferida, la etapa i) incluye las etapas a) a d) anteriores, y luego las etapas ii) y iii) anteriores.

En la realización preferida, el proceso para preparar una forma de dosificación
20 comprende:

- a) disolver la β -ciclodextrina en agua, opcionalmente con calentamiento, para formar una solución de β -ciclodextrina;
- b) disolver el etinilestradiol en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, un alcohol C1-C4, una cetona C2-C4, un éster C2-C6 o mezclas de los mismos,
25 opcionalmente con calentamiento, para formar una solución de etinilestradiol;
- c) combinar la solución de β -ciclodextrina y la solución de etinilestradiol para formar una solución combinada;
- d) eliminar el disolvente mediante secado por pulverización obteniendo de ese modo un complejo de etinilestradiol β -ciclodextrina amorfo en forma de partículas;
- 30 e) mezclar las partículas de la etapa d) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y

f) opcionalmente, mezclar las partículas de la etapa d) o la mezcla de la etapa e) con un ingrediente activo adicional.

El ingrediente activo tiene el mismo significado que el indicado anteriormente.

En otro aspecto más, la invención se dirige al uso de la forma de dosificación de la invención para la producción de una composición farmacéutica adecuada para el tratamiento de los síntomas de la menopausia o la terapia de reemplazo hormonal (TRH).

La forma de dosificación de la invención puede usarse como anticonceptivo junto con un régimen anticonceptivo. Como se usa en este documento, un régimen anticonceptivo se refiere a cualquiera de los regímenes anticonceptivos monofásicos, bifásicos, multifásicos, extendidos o flexibles. La invención se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

A. Mezcla Física

La mezcla física (PM) se preparó mezclando EE y β CD (relación molar 1:2). PM se almacenó en una botella de vidrio.

B. Complejos de etinil estradiol- β -ciclodextrina

La β -ciclodextrina utilizada para fabricar los complejos de los ejemplos 1 y 2 fue Kleptose® 7% - β CD (Roquette - Francia).

Se disolvieron cantidades de EE y β CD (relación molar 1:2) para obtener una cantidad teórica de complejo de 10 g en etanol (1%) y agua purificada (99%) para una cantidad total de 2,875 mL a $38 \pm 2^\circ\text{C}$ y mezclado. La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 h hasta que se obtuvo una solución clara. La solución clara final se mantuvo a $38 \pm 2^\circ\text{C}$ y se secó por atomización en un Mini Spray Dryer B-290, bajo las siguientes condiciones: temperatura de entrada 150°C , temperatura de salida 77°C , caudal de la solución 370 mL/h, caudal de aire $35 \text{ m}^3/\text{h}$ y presión de aire de atomización 0,5 bar.

Tabla 1

	EE β CD-Ejemplo 1	EE β CD-Ejemplo 2
Estequiometría compleja	(1:2)	(1:2)
Concentración BETADDEX (mM)	4,4	4,4
Temperatura Mezcla ($^\circ\text{C}$)	38 ± 2	38 ± 2
Rendimiento (%)	55,0	52,8
Contenido de Agua (%)	8,1	7,6
Ensayo EE (11,55%)	11,4% (98,7%)	11.6 (100,4%)

La cantidad de EE en cada uno de los complejos (EE β CD) se determinó según el peso final obtenido del complejo sólido. El ensayo de EE se determinó utilizando el complejo sólido (100 mg de complejo) que contiene 11,55 mg del fármaco (Tabla 1), es decir, un complejo que contiene 11,55% de EE, presenta un ensayo del 100%. La concentración de EE después de una dilución adecuada en un disolvente adecuado (100 ml) se determinó a 220 nm por HPLC.

1. Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se llevaron a cabo mediciones DSC de los materiales puros y sistemas binarios. El comportamiento térmico se estudió calentando las muestras (2 mg) en un recipiente de aluminio perforado de 30°C a 250°C, a una velocidad de 10°C/min, y bajo un flujo de nitrógeno de 20 cm³/min. Un recipiente vacío debe sellarse (perforarse) y usarse como referencia.

Para realizar DSC, el huésped debe tener una temperatura de fusión o ebullición por debajo de 300°C, la temperatura a la que se descomponen los CD. En el análisis DSC, no se observa absorción de energía a la temperatura de fusión del huésped cuando el huésped forma complejo. Los termogramas del complejo obtenido en el ejemplo 2 comparados con los termogramas individuales de etinil estradiol y la mezcla física se presenta en la Figura 3, donde (-) se refiere a etinil estradiol; (---) se refiere a beta-ciclodextrina; (...) se refiere a una mezcla física EE con BCD; y (- - - -) se refiere a EE-BDC\Ejemplo 2. La Figura 2 muestra el termograma del complejo obtenido en el ejemplo 2. La curva térmica de EE muestra un pico endotérmico a 183,05°C, correspondiente al punto de fusión de la droga 180-186°C. La curva DSC de β CD exhibe un efecto amplio típico entre 30 y 150°C asociado con pérdidas de agua cristalina. La desaparición del punto de fusión de EE y β CD en los sistemas complejados 1:2 muestra la formación de un verdadero complejo de inclusión que indica una interacción más estable y fuerte entre el fármaco y la CD en estos sistemas.

Las figuras 4.1 y 4.2 muestran curvas DSC integradas de los complejos obtenidos en los ejemplos 1 y 2. En la figura 4.1, la referencia numérica 1: indica: integral 90,57 mJ, normalizado 36,08 Jg-1, inicio 312,61°C, pico 336,77°C; la referencia numérica 2: indica Integral -163,43 mJ, Normalizado -65,11 Jg-1, Inicio 302,88°C, Pico 312,55°C; la referencia numérica 3: indica: Integral -517,18mJ, Normalizado -206,05 Jg-1, Inicio 39,17°C, Pico 93,27°C. En la figura 4.2, la referencia numérica 1 indica: integral 154,65 mJ, normalizado 49,41 Jg-1, inicio 323,47°C, pico 335,76°C; la referencia numérica 2 indica: Integral -208,93 mJ, Normalizado -66,75 Jg-1, Inicio 302,17°C, Pico 313,01°C; la

referencia numérica 3 indica: Integral -658,23 mJ, Normalizado -210,30 Jg-1, Inicio 42,37°C, Pico 97,91°C. Ambas curvas DSC muestran eventos térmicos similares. El primero es un pico endotérmico amplio, aproximadamente entre la temperatura ambiente y casi 160°C, probablemente causado por la deshidratación de los productos.

- 5 Esta hipótesis también está respaldada por el hecho de que este evento térmico tiene lugar en un rango de temperatura similar al de la pérdida de peso observada en las curvas TGA (ver la sección de análisis termogravimétrico a continuación).

Luego, los otros dos eventos térmicos son un pico endotérmico ancho irregular, aproximadamente entre 280 y 320°C, seguido de un pico exotérmico amplio, con valores
10 de inicio aproximadamente entre 312,6 y 323,5°C. Estos dos eventos térmicos parecen ser la suma de algunos procesos individuales.

2. Difracción de rayos X en polveo

Las mediciones de difracción de los complejos de etinilestradiol etinilestradiol β -ciclodextrina obtenidos en los ejemplos 1 y 2 (figuras 1.1 y 1.2) se realizaron en
15 condiciones ambientales (22-24°C / 28-33% RH) en un PANalytical X'Pert PRO θ - θ difractómetro de 240 mm de radio en geometría de reflexión, equipado con radiación Cu K α y detector PIXcel, operado a 45 kV y 40 mA. La muestra se montó en un portamuestras de acero con carga trasera (16 mm de diámetro) y se dejó girar a 0,25 rev/s durante la recogida de datos. El rango angular de medición fue de 3,0 a 40,0° (2 θ)
20 con un tamaño de paso de 0,013°. La velocidad de exploración fue de 0,00513°/s (652,80 s/etapa). El hombro en el rango de 3-4° 2 θ visto en los difractogramas se debe a razones instrumentales y no es causado por ningún contenido cristalino.

El perfil general del difractograma es típico de un contenido predominantemente amorfo para cada muestra. No se detectan signos de las señales EE API o β CD en el
25 difractograma medido. Un pico ancho visto alrededor de 15,6° en el difractograma casi coincide con la posición de un pico prominente del difractograma EE API. Sin embargo, la falta de otras señales en el mismo difractograma de muestra que podrían estar relacionadas con los otros picos intensos del difractograma EE API indica que este pico no está causado por la presencia de etinilestradiol cristalino.

30 3. IR

Generalmente, cuando se forma un complejo, hay cambios en las bandas de absorbancia a una frecuencia más baja, aumentos o disminuciones en la intensidad y ensanchamiento de las bandas involucradas en la formación de enlaces de hidrógeno, en comparación con las bandas de las materias primas. Cuando se usa IR para

caracterizar complejos de CD, se puede usar información sobre bandas particulares para determinar si se ha formado un complejo. Los CD contienen naturalmente moléculas de agua ricas en energía en sus cavidades y, al formar complejos en estado de solución, estas moléculas de agua se liberan de la cavidad y se reemplazan por una molécula que es menos polar. Los estudios de IR se pueden utilizar para observar un cambio en la intensidad o desplazamiento de la banda de agua como confirmación de que se ha formado un complejo de inclusión. La Figura 5 muestra el espectro infrarrojo del complejo EE β CD (1:2). La banda característica de la β CD a 1.021 cm⁻¹ está presente en el sistema SD a 1.027,62 cm⁻¹. Incluso en los sistemas de secado por atomización (SD) que mostraron bandas de fármaco, las bandas de EE no son detectables. El espectro FTIR de los productos SD muestra la fuerte reducción o la desaparición completa de las bandas de EE características, indicativo de fuertes interacciones fármaco-CD y complejación de inclusión del fármaco, lo que confirma sustancialmente los resultados obtenidos previamente por DSC, SEM y Raman. Los cambios observados en los espectros FTIR de la muestra SD, como el desplazamiento de los picos o su reducción de intensidad hasta su desaparición casi completa, dependieron de las condiciones de su preparación.

4. SEM

SEM es un método cualitativo que se utiliza para estudiar el aspecto estructural de las materias primas y los productos obtenidos por complejación con CD. Las Figuras 6 y 7 ilustran las fotografías SEM de los complejos de inclusión obtenidos en los ejemplos 1 y 2. Se observa la presencia de agregados amorfos y homogéneos de partículas esféricas en una forma única, aspecto particular característico de este tipo de sistema.

Antes del análisis, las muestras se montaron en una cinta bioadhesiva y se recubrieron con carbón para mejorar la conductividad eléctrica utilizando un evaporador Emitech K950X. Las micrografías se examinaron con un microscopio electrónico de emisión de campo (Jeol) J-7100 en condiciones de alto vacío utilizando un detector de electrones secundarios con aumentos de 2000x y 10000x.

5. Estabilidad

Para determinar la estabilidad del complejo farmacológico, se llevó a cabo un estudio de estabilidad durante 3 meses de acuerdo con las pautas de la ICH. El complejo obtenido en los ejemplos 1 y 2 se extrajo de acuerdo con el intervalo de tiempo presentado en la Tabla 2 a continuación y se evaluó en cuanto a apariencia, contenido de agua y ensayo.

Tabla 2

Material/Métodos de Preparación	Condiciones	Tiempo		
		15 días	1 Mes	3 Meses
Complejo secado por atomización	25°C/60%HR		X	X
	40°C/75%HR	X	X	X
	60°C/75%HR	X	X	

Tabla 2.1 muestra los resultados de estabilidad frente a EEβCD del ejemplo 1

Condición			25°C 60%HR		40°C 75%HR		60°C 75%HR	
TESTS	Criterios de aceptación	T0	1 mes	3 meses	1 mes	3 meses	15 días	1 mes
ENSAYO BETADEX (%)	78,5-98,5%	91,6%	92,9%	92,8%	92,6%	93,0%	90,1%	93,0%
ENSAYO ETINIL ESTRADIOL (%)	9,5-13,5%	11,4%	11,3%	11,4	10,9%	11,5	11,5%	11,5
CONTENIDO DE AGUA (%)	≤ 14,0%	8,1%	8,7%	7,8%	8,9%	8,6%	8,0%	8,6%
IMPUREZAS TOTALES	≤ 2,5%	0,61%	0,39%	0,95%	0,18%	1,04%	0,5%	1,26%

- 5 Como puede verse en la tabla anterior, el contenido de etinilestradiol del complejo permanece constante después de 3 meses en todas las condiciones probadas.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación del complejo etinilestradiol- β -ciclodextrina, comprendiendo el procedimiento las etapas de:
 - 5 a) disolver β -ciclodextrina en agua, opcionalmente con calentamiento, para formar una solución de β -ciclodextrina;
 - b) disolver etinilestradiol en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, un alcohol C1-C4, una cetona C2-C4, ésteres C2-C6 o mezclas de los mismos, opcionalmente con calentamiento, para formar una solución de etinilestradiol;
 - 10 c) combinar la solución de β -ciclodextrina y la solución de etinilestradiol para formar una solución combinada, opcionalmente con calentamiento; y
 - d) eliminar el disolvente mediante secado por pulverización obteniendo así el complejo etinilestradiol- β -ciclodextrina en forma amorfa.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la relación molar entre el
15 etinilestradiol y la β -ciclodextrina es de aproximadamente 1:1 a 1:5, preferiblemente 1:2.
3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el calentamiento en la etapa c) se realiza entre 30 y 50°C, preferiblemente entre 35 y 45°C.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa b) el disolvente se selecciona entre acetona, metiletilcetona y metilisobutilcetona;
20 alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y butanol; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de propilo; o una mezcla de agua con etanol.
5. Complejo amorfo de etinilestradiol- β -ciclodextrina.
6. Complejo amorfo de etinilestradiol- β -ciclodextrina obtenible según el proceso definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 25 7. Complejo de etinilestradiol- β -ciclodextrina amorfo según las reivindicaciones 5 ó 6, en el que más del 97% del etinilestradiol está unido al complejo amorfo.
8. Forma de dosificación que comprende el complejo amorfo de etinilestradiol- β -ciclodextrina según las reivindicaciones 5 ó 6 como ingrediente activo y al menos un excipiente y/o agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.
- 30 9. Forma de dosificación según la reivindicación 8, que comprende además un progestágeno, ácido fólico o un derivado de ácido tetrahidrofólico como ingrediente activo adicional.

10. Forma de dosificación según la reivindicación 9, en la que el progestágeno se selecciona entre levonorgestrel, progesterona, didrogesterona, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, megestrol, clormadinona, ciproterona, nomegestrol, promegestona, trimegestona, acetato de noretisterona, norgestimato, desogestrel, 3-
5 ketodesogestrel, norgestimato, gestodeno, tibolona, acetato de ciproterona, dienogest, diacetato de etinodiol, noretinodrel, alilestrenol, linestrenol, acetato de quingestanol, norgestrienona, dimetisterona y etisterona.

11. Forma de dosificación según la reivindicación 9, en la que el ácido fólico o el derivado de ácido tetrahidrofólico se selecciona del grupo que consiste en ácido (6S)-
10 tetrahidrofólico, ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, 5-formil-(6S)-ácido tetrahidrofólico, 10-formil-(6R)-ácido tetrahidrofólico, 5,10-metilen-(6R)-ácido tetrahidrofólico, 5,10-metenil-(6R)-ácido tetrahidrofólico, 5-formimino-(6S)-tetrahidrofólico ácido y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

12. Procedimiento para preparar una forma de dosificación definida según cualquiera de
15 las reivindicaciones 8 a 11, comprendiendo el procedimiento:

- i) preparar un complejo de etinilestradiol β -ciclodextrina amorfo en forma de partículas;
- ii) mezclar las partículas de la etapa i) con al menos un excipiente y/o agente auxiliar farmacéuticamente aceptable, y
- iii) opcionalmente, mezclar las partículas de la etapa i) o la mezcla de la etapa ii) con un
20 ingrediente activo adicional.

13. Proceso para preparar una forma de dosificación de la reivindicación 12, en el que el excipiente y/o agente auxiliar farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en diluyentes, aglutinantes, lubricantes y agentes desintegrantes, antiadherentes, colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o mezclas de los mismos.

25 14. Formulación farmacéutica que comprende el complejo amorfo de etinilestradiol β -ciclodextrina según las reivindicaciones 5 a 7 para uso como medicamento en terapia hormonal sustitutiva (TRH).

15. Formulación farmacéutica que comprende el complejo amorfo de etinilestradiol β -ciclodextrina según las reivindicaciones 5 a 7 para uso como medicamento
30 anticonceptivo.

FIGURA 1.1

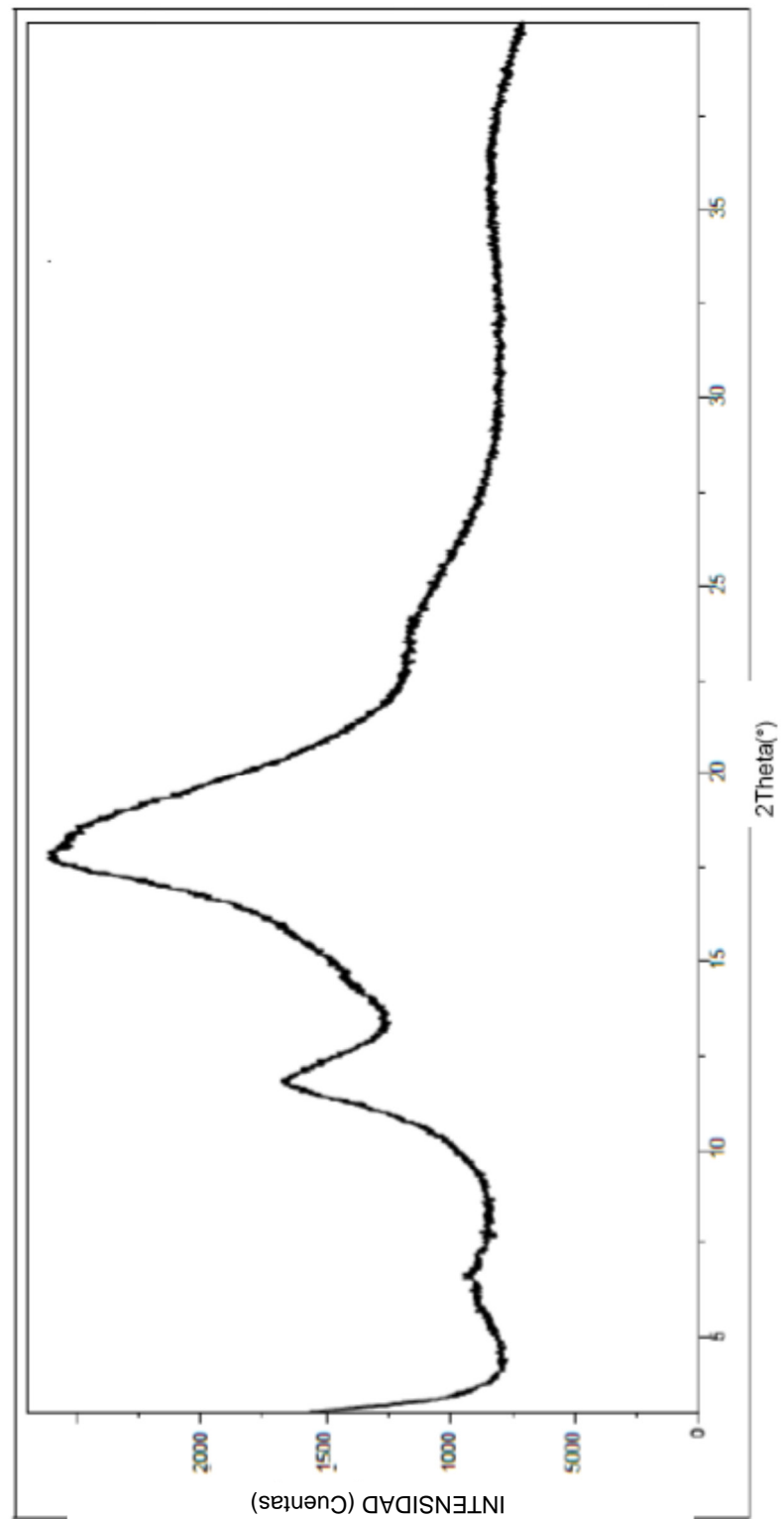


FIGURA 1.2

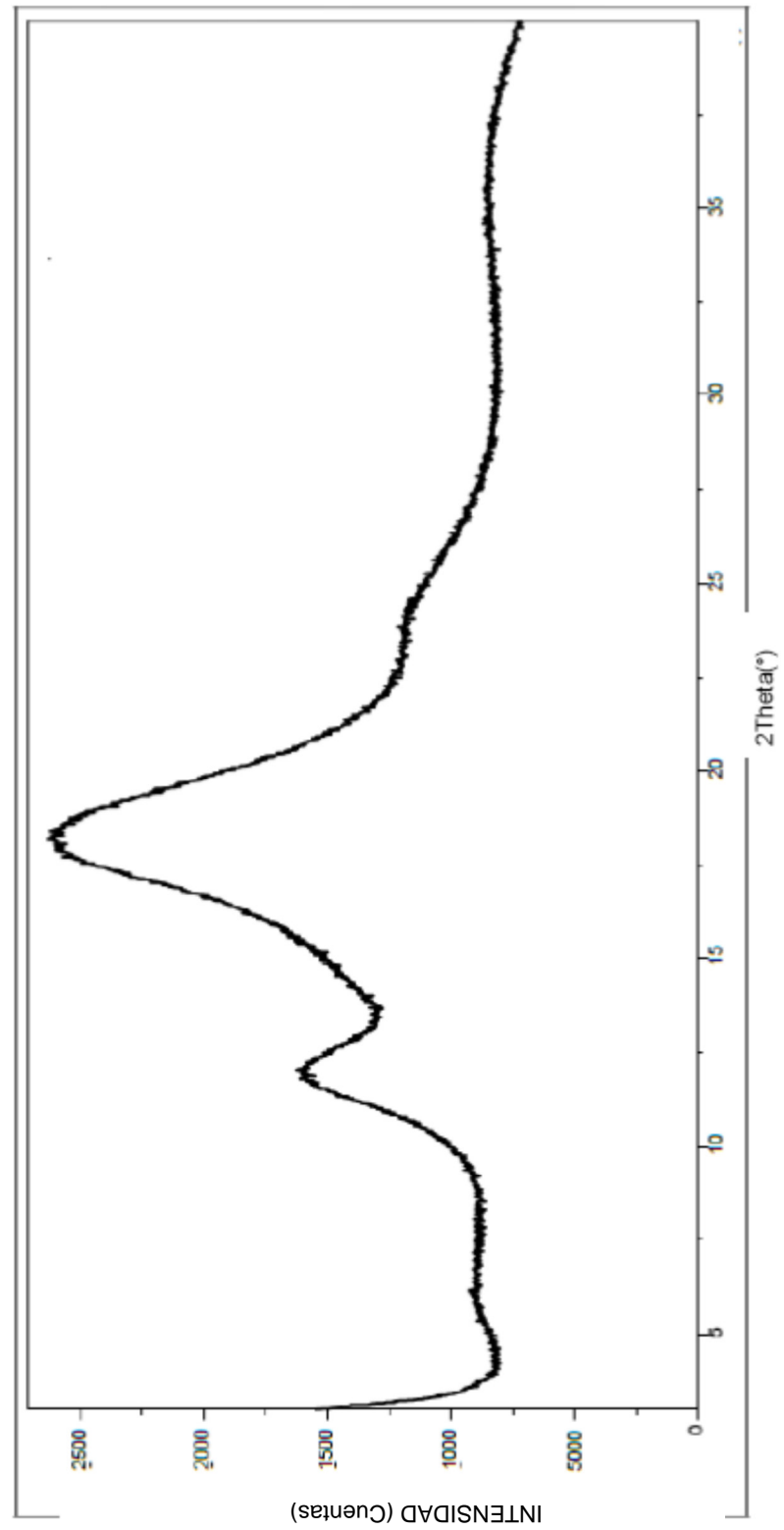


FIGURA 2

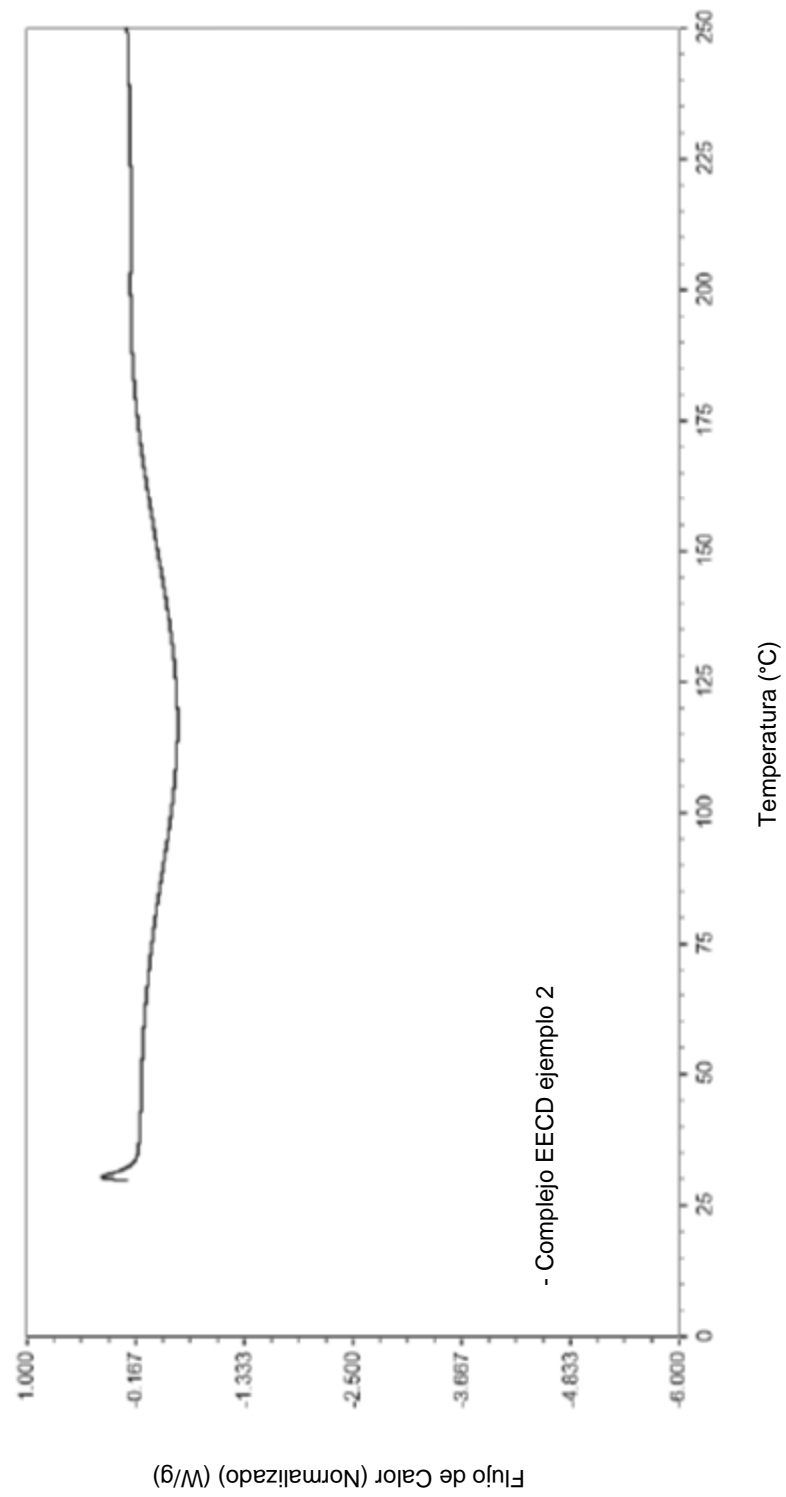


FIGURA 3

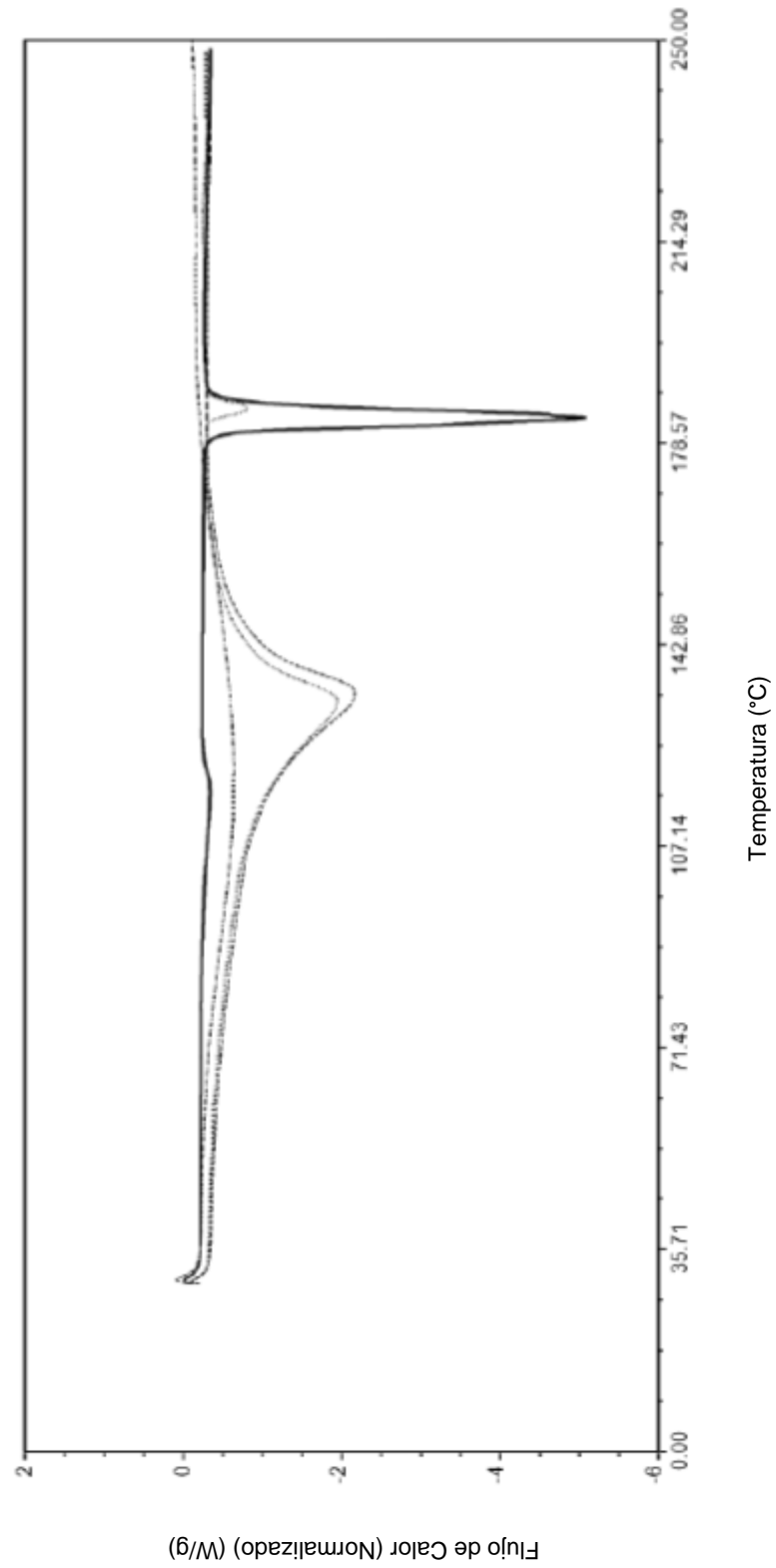


FIGURA 4.1

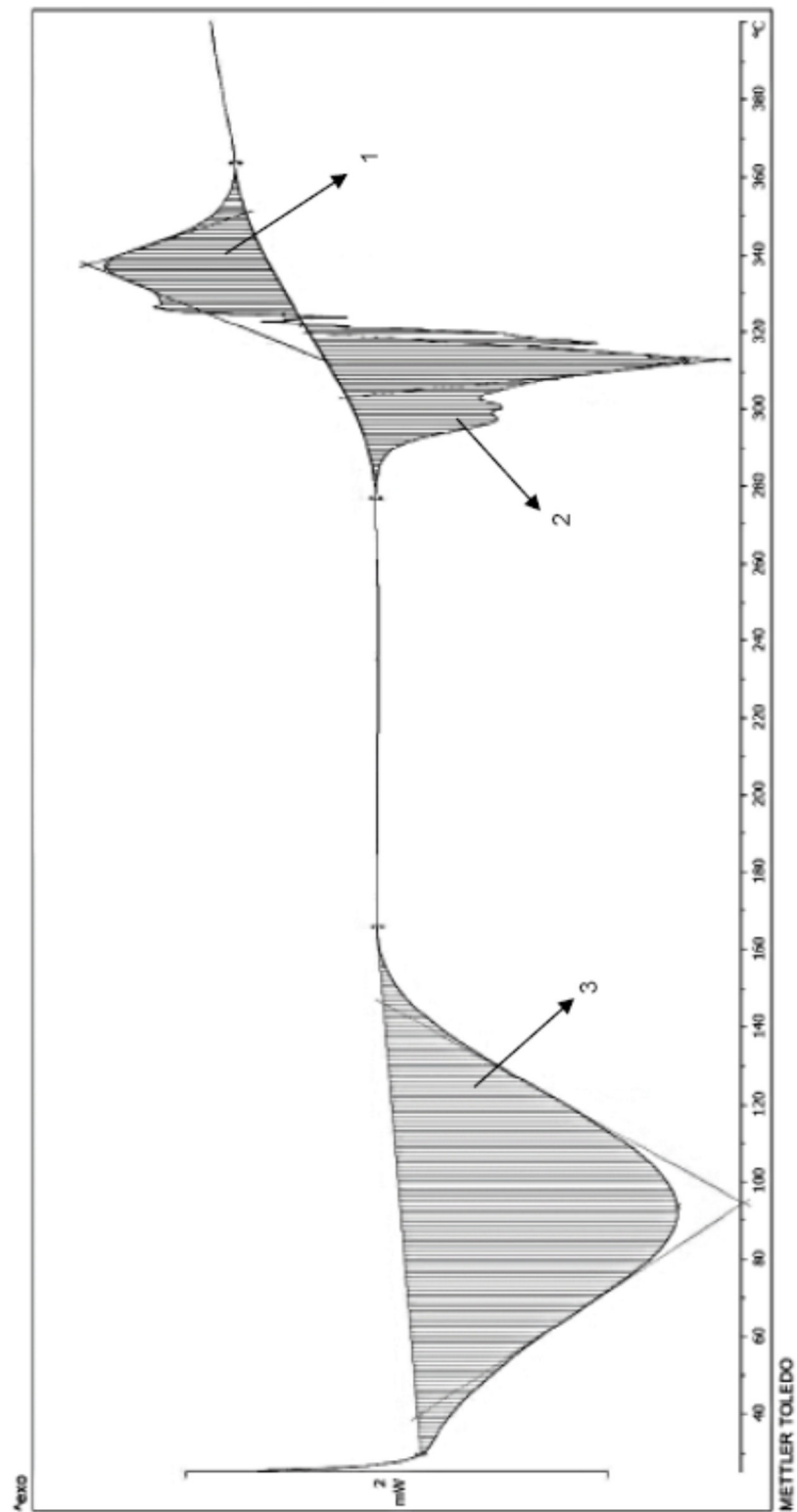


FIGURA 4.2

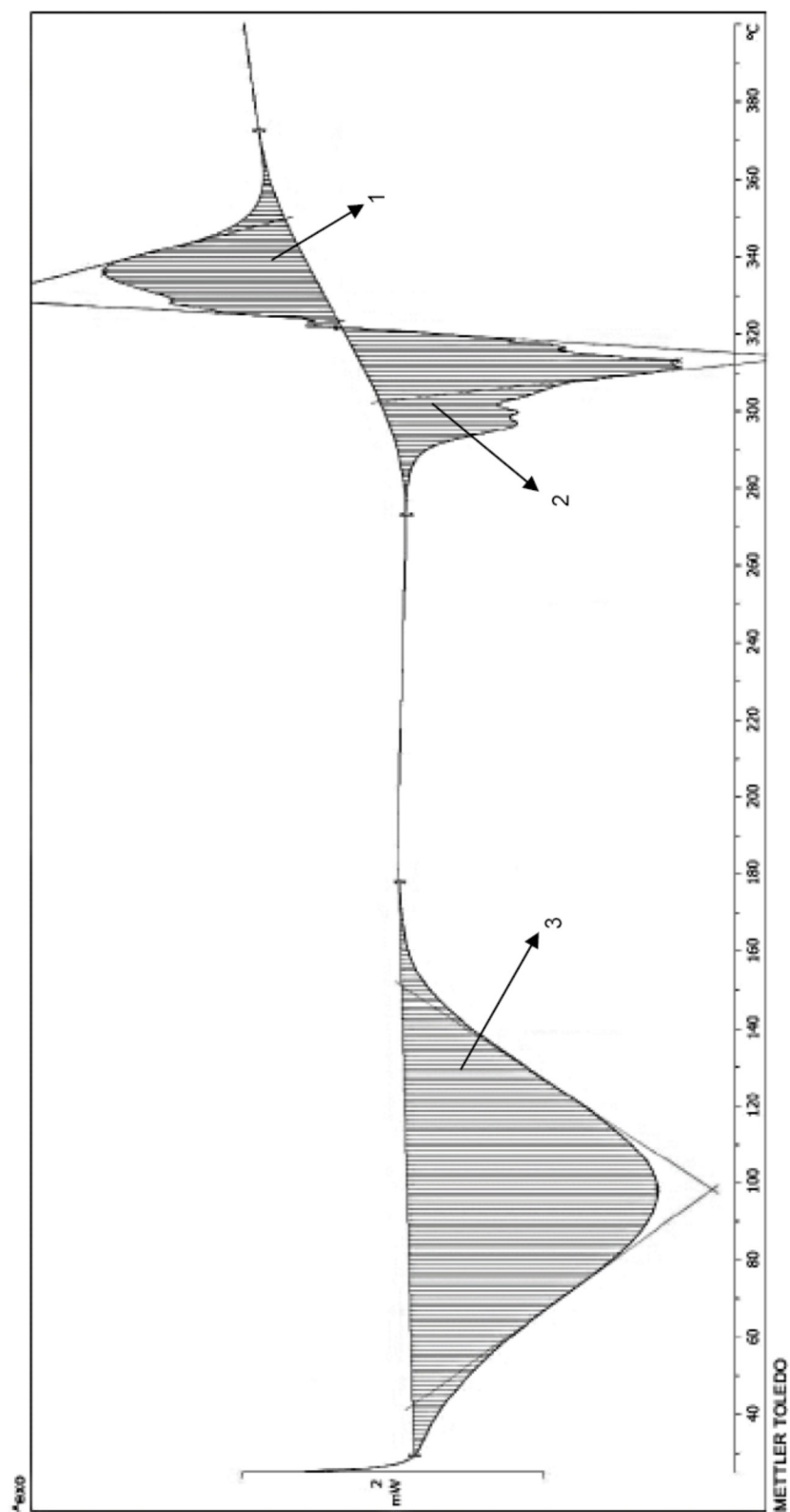


FIGURA 5

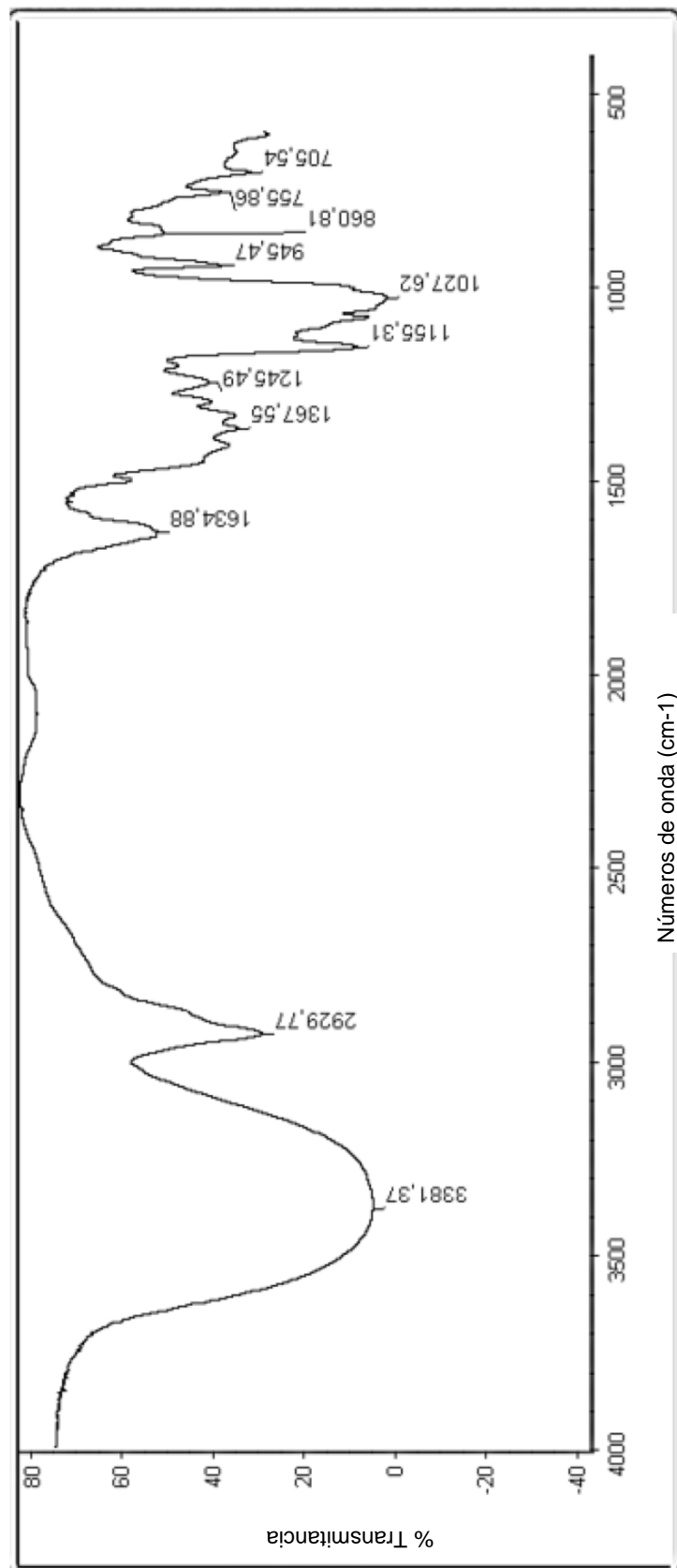


FIGURA 6

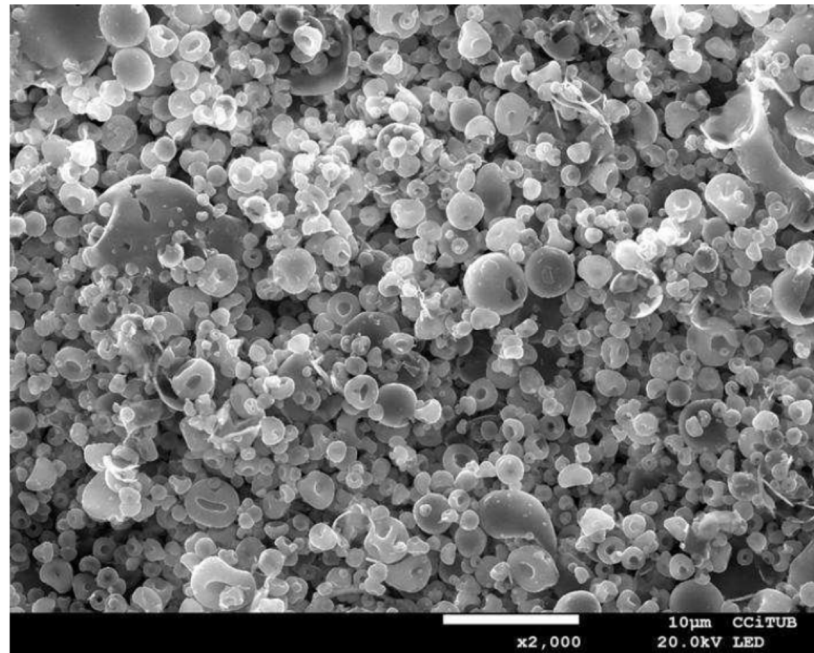


FIGURA 7

