

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 869 250**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/565 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/42 (2007.01)
A61K 9/02 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2013 PCT/US2013/046443**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO13192249**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2013 E 13807188 (1)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.04.2021 EP 2861073**

(54) Título: **Cápsula de estradiol soluble para inserción vaginal**

(30) Prioridad:

18.06.2012 US 201261661302 P
20.06.2012 US 201261662265 P
21.11.2012 US 201213684002
21.12.2012 US 201261745313 P
25.01.2013 WO PCT/US2013/023309
15.03.2013 US 201313843428

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.10.2021

(73) Titular/es:

THERAPEUTICSMD, INC. (100.0%)
951 Yamato Road, Suite 220
Boca Raton, FL 33431, US

(72) Inventor/es:

BERNICK, BRIAN A.;
AMADIO, JULIA M.;
PERSICANER, PETER H. R.;
THORSTEINSSON, THORSTEINN;
CACACE, JANICE LOUISE y
IRANI, NEDA

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 869 250 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Cápsula de estradiol soluble para inserción vaginal

Antecedentes**Campo**

- 5 Las mujeres posmenopáusicas con frecuencia padecen ciertas afecciones localizadas en la vagina que incluyen, por ejemplo, vaginitis atrófica o atrofia vulvar y vaginal (de aquí en adelante "atrofia vulvovaginal" o "AVV") con síntomas que incluyen, por ejemplo, sequedad, picazón, dolor, irritación, sangrado y dispareunia; con frecuencia urinaria, urgencia, malestar urinario e incontinencia además presentes (de forma individual y colectiva, "afección(es) urinaria(s) por carencia de estrógenos"). Para una mayor claridad, las expresiones "vaginitis atrófica" y atrofia vulvovaginal se 10 utilizan en esta memoria indistintamente. La morfología molecular de la AVV es bien conocida en el campo médico.

Cada una de estas afecciones relacionadas con la AVV, entre otras, son síntomas asociados con una disminución de la estrogenización del tejido vulvovaginal, e incluso pueden ocurrir en mujeres tratadas con una administración oral de un producto farmacéutico a base de estrógenos. Aunque la AVV es más común en mujeres menopáusicas, puede ocurrir en cualquier momento del ciclo de vida de una mujer.

- 15 Las afecciones relacionadas con AVV generalmente se tratan con la administración local de una hormona natural o sintética basada en estrógenos, en forma de gel o crema aplicados tópicamente, o mediante la inserción vaginal de un comprimido. Estas formas de administración pueden proporcionar niveles bajos de estrógeno circulante pero no pretenden contribuir al tratamiento de otras afecciones relacionadas con carencias de estrógeno que se tratan normalmente mediante la administración de un producto de estrógeno absorbido sistémicamente. Por ejemplo, tales 20 productos absorbidos sistémicamente incluyen formulaciones administradas por vía oral así como cremas, geles, aerosoles y productos administrados por vía transdérmica. Sin embargo, los geles y cremas vaginales se pueden eliminar por frotamiento, desgaste o lavado antes de que el estrógeno se absorba completamente en el tejido local. Además, varias cremas que contienen estrógenos disponibles comercialmente contienen un alcohol tal como alcohol bencílico y/o alcohol estearílico. El uso de tales productos puede provocar picazón o ardor cuando se aplican. Las 25 cremas y geles vaginales mencionados anteriormente requieren la inserción a través de un aplicador/émbolo vaginal reutilizable de los cuales las pacientes se quejan por la dificultad de dosificar con precisión, el malestar o el dolor al insertarlos y una mayor lesión en la mucosa genital, todo en relación con el aplicador vaginal. Además, el aplicador/émbolo reutilizable también es difícil de limpiar, lo que da como resultado problemas de higiene, así como un aumento de las tasas de infección, por lo que todo ello reduce el cumplimiento continuo de la terapia.

- 30 De manera similar, los supositorios vaginales en forma de comprimidos insertados, no se pueden disolver completamente, reduciendo la dosis efectiva de estrógeno absorbido; pueden causar un flujo vaginal no deseado e innecesario; pueden causar un aumento del prurito vulvovaginal y/o dolor de espalda; y la inserción, en sí misma, usando el aplicador proporcionado con el fármaco en forma de comprimido mencionado como referencia, VAGIFEM® (Novo Nordisk; Princeton, NJ), puede causar una ruptura del fondo de saco vaginal.

- 35 Ha habido al menos un intento de proporcionar una cápsula de estrógeno soluble o suspendida para la inserción vaginal, tal y como se describe en el documento de patente de EE.UU. nº 6.060.077 (la patente '077). La patente '077 proporciona un tratamiento no sistémico para la sequedad vaginal en mujeres menopáusicas usando una formulación de liberación inmediata o de liberación lenta que comprende un compuesto de estrógeno natural, en solución o suspensión en un agente lipófilo, un agente bioadhesivo formador de gel hidrófilo, un agente gelificante para el agente lipófilo y un agente 40 hidrodispersable en una cápsula dura o blanda. Se establece específicamente que esas formulaciones están diseñadas para evitar un paso sistémico de estradiol después de la administración. Una vez en contacto con las secreciones vaginales, esas formulaciones requieren la presencia del agente bioadhesivo formador de gel hidrófilo para reaccionar con el agente hidrodispersable para formar una emulsión que contiene estrógenos para facilitar la absorción. Un problema práctico surge cuando se intenta usar este medicamento cuando se requieren secreciones vaginales para activar la 45 formulación, mientras que el tratamiento está diseñado para tratar la sequedad vaginal.

En consecuencia, un suppositorio vaginal a base de estrógenos que proporciona una fácil administración/inserción, una seguridad incrementada de la inserción, que carece o minimiza el flujo vaginal después de la administración, y que no requiere secreciones vaginales para activar la formulación, podría proporcionar una forma de dosificación más eficaz con una eficacia, seguridad y cumplimiento del paciente mejorados.

Compendio

Según diversas realizaciones de esta descripción, se proporcionan formulaciones farmacéuticas encapsuladas que comprenden estradiol solubilizado. Tales formulaciones se encapsulan en cápsulas blandas que se insertan por vía vaginal para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal.

Breve descripción de los dibujos

- 55 El objeto de la presente invención se señala en particular y se reivindica claramente a continuación. Sin embargo, se

puede obtener una comprensión más completa de la presente invención haciendo referencia a la descripción detallada y las reivindicaciones cuando se consideran en relación con las figuras, en las que los mismos nombres de números indican elementos similares y en las que:

Fig. 1 es un diagrama de flujo que ilustra un procedimiento de acuerdo con varias realizaciones de la invención; y

5 Fig. 2 ilustra un suppositorio de acuerdo con varias realizaciones de la invención.

Descripción detallada de las realizaciones ilustradas

Definiciones

La expresión "ingrediente farmacéutico activo", tal y como se usa en este documento, significa el compuesto o los compuestos activos usados en la formulación de un producto farmacéutico.

10 El término "AUC", tal y como se usa en este documento, se refiere al área bajo la curva que representa los cambios en la concentración sanguínea de un ingrediente farmacéutico activo (por ejemplo, estradiol, que también se conoce en las publicaciones como 17 β -estradiol, estradiol o E2) a lo largo del tiempo.

El término "biodisponibilidad", tal y como se usa en este documento, significa la concentración de un ingrediente activo (por ejemplo, estradiol) en la sangre (suero o plasma). La biodisponibilidad relativa puede medirse como la concentración en sangre (suero o plasma) frente al tiempo. Los indicadores farmacocinéticos (PK) que pueden usarse para medir y evaluar la biodisponibilidad, se determinan mediante indicadores adecuados que incluyen AUC, Cmáx y, opcionalmente, Tmáx.

20 El término "bioequivalente" significa que un producto farmacéutico de prueba proporciona una biodisponibilidad similar en comparación con un producto farmacéutico de referencia, de acuerdo con los criterios establecidos para la bioequivalencia por la "United States Food and Drug Administration", en su forma enmendada. En general, la biodisponibilidad de un ingrediente farmacéutico activo en un producto farmacéutico bioequivalente es del 80 al 125% de la biodisponibilidad del ingrediente farmacéutico activo del producto farmacéutico de referencia con respecto a la AUC y la Cmáx.

25 El término "hormonas bioidénticas", tal y como se usa en este documento, significa aquellos compuestos obtenidos sintéticamente que son idénticos en su estructura química a las hormonas producidas naturalmente *in vivo*. Esas hormonas naturales o bioidénticas se sintetizan a partir de varios ingredientes para ajustarse a la estructura química y al efecto del estradiol, la estrona o el estriol (los 3 estrógenos primarios).

30 El término "Cmáx", tal y como se usa en este documento, se refiere al valor máximo de concentración en sangre que se muestra sobre la curva que representa cambios en las concentraciones en sangre de un ingrediente farmacéutico activo (por ejemplo, estradiol) a lo largo del tiempo.

El término "coadministrado", tal y como se usa en el presente documento, significa que dos productos farmacéuticos se administran simultánea o secuencialmente el mismo día o días diferentes.

La expresión "producto farmacéutico", tal y como se usa en este documento, significa al menos un ingrediente farmacéutico activo en combinación con al menos un excipiente y proporcionado en forma de dosificación unitaria.

35 El término "excipientes", tal y como se usa en este documento, se refiere a ingredientes farmacéuticos no activos tales como vehículos, agentes solubilizantes, aceites, lubricantes y otros, usados en la formulación de productos farmacéuticos. Por lo general, son seguros para administrar a animales, incluidos los seres humanos, de acuerdo con los estándares gubernamentales establecidos, incluyendo los promulgados por la "United States Food and Drug Administration".

40 El término "natural", tal y como se usa en el presente documento haciendo referencia a las hormonas descritas en el presente documento, significa hormonas bioidénticas sintetizadas para ajustarse a la estructura química y al efecto de las que se producen de forma natural en el cuerpo humano (endógenas). Un estrógeno natural ejemplar es el estradiol (también descrito como 17 β -estradiol y E2).

45 La expresión "cadena media", tal y como se usa en este documento, significa cualquier sustancia que contiene carbono de cadena media, incluyendo C4-C18, e incluyendo sustancias C6-C12, ésteres de ácidos grasos de glicerol, ácidos grasos y mono, di y triglicéridos de tales sustancias. Para una mayor ilustración, los ácidos grasos C6-C14, C6-C12 y los ácidos grasos C8-C10 son todos ácidos grasos de cadena media y pueden usarse en los casos en los que esta especificación requiera el uso de ácidos grasos de cadena media, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de cadena media de glicerol u otros glicoles.

50 La expresión "producto farmacéutico indicado de referencia" tal y como se usa en este documento, significa VAGIFEM.

El término "solubilizante", tal y como se usa en este documento, significa cualquier sustancia o mezcla de sustancias que se puede usar para mejorar la solubilidad del estradiol, incluyendo, por ejemplo, y sin limitación, excipientes

apropiados farmacéuticamente aceptables, tales como disolventes, codisolventes, tensioactivos, emulsionantes, aceites y vehículos.

El término "tratamiento", tal y como se usa en este documento, o un derivado del mismo, contempla la inhibición parcial o completa del estado de enfermedad o trastorno indicado cuando una formulación tal y como se describe en este documento, se administra profilácticamente o después del inicio del estado de enfermedad para el que se administra esa formulación. Para los fines de la presente descripción, "profilaxis" se refiere a la administración del o de los ingredientes activos a un animal, normalmente un ser humano, para proteger al animal de cualquiera de los trastornos establecidos en este documento, así como de otros.

El término "Tmáx", tal y como se usa en el presente documento, se refiere al tiempo que requiere un ingrediente farmacéutico activo (por ejemplo, estradiol) y/o concentraciones sanguíneas de estrona para alcanzar el valor máximo.

Descripción

En el presente documento se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden estradiol solubilizado (en diversas realizaciones, al menos un 90% en solución); siempre que dichas formulaciones no incluyan en el contenido uno o más de los siguientes componentes: un agente bioadhesivo (por ejemplo, mucoadhesivo) hidrófilo formador de gel; un agente lipófilo; un agente gelificante para el agente lipófilo y/o un agente hidrodispersable. El agente bioadhesivo hidrófilo formador de gel puede proporcionar o excluir uno o más entre: ácido carboxivinílico; hidroxipropilcelulosa; carboximetilcelulosa; gelatina; goma de xantano; goma de guar; silicato de aluminio; o mezclas de los mismos. El agente lipófilo puede proporcionar o excluir uno o más entre: triglicérido líquido; triglicérido sólido (con un punto de fusión de aproximadamente 35°C); cera de carnauba; manteca de cacao; o mezclas de los mismos.

El agente gelificante puede proporcionar o excluir uno o más de una sílice coloidal hidrófoba. El agente hidrodispersable puede proporcionar o excluir uno o más entre: polioxetilenglicol; 7-gliceril-cocoato de polioxetilenglicol y mezclas de los mismos.

Generalmente, las formulaciones farmacéuticas descritas en este documento se preparan y se administran como cápsulas rellenas, normalmente cápsulas blandas de uno o varios materiales bien conocidos en la técnica que incluyen, por ejemplo y sin limitación, cápsulas de gelatina blanda. Sin embargo, en diversas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se preparan como un gel, crema, pomada, sistema de administración transdérmico o una preparación similar.

Otros aspectos de la presente descripción incluyen el uso de formulaciones, tal y como se describe en el presente documento, para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal que incluye el tratamiento de al menos un síntoma de AVV que incluye, por ejemplo y sin limitación, sequedad, picazón, dolor, irritación, sangrado y dispareunia.

Otro aspecto de la presente descripción proporciona usos de las formulaciones descritas en este documento para el tratamiento de afecciones urinarias por carencia de estrógenos.

Otro aspecto de la presente descripción proporciona formulaciones sin alcohol o sustancialmente sin alcohol, y usos de las mismas. Entre otras, las formulaciones ofrecen una mayor comodidad durante el uso, por lo que tienden a mejorar el cumplimiento del paciente.

Los métodos de tratamiento descritos en este documento se administran generalmente a una hembra humana.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona formulaciones de la presente invención en las que las concentraciones circulantes a nivel sanguíneo después de la administración de una formulación de la presente invención, son bioequivalentes a las concentraciones circulantes a nivel sanguíneo después de la administración del producto farmacéutico indicado de referencia, según se determina mediante la realización de un estudio clínico de bioequivalencia.

Las formulaciones de la presente descripción también se pueden administrar por vía vaginal con o sin la coadministración de un producto farmacéutico administrado por vía oral a base de estrógeno (o a base de progestina o progestina y estrógeno), o un parche, una crema, un gel, un aerosol, un sistema de administración transdérmica u otro producto farmacéutico a base de estrógenos administrado por vía parenteral, en donde cada uno de los cuales puede incluir estrógenos naturales, biosimilares u otros estrógenos sintéticos o derivados y/o una progestina administrada. Tal y como se usa en este documento, el término "progestina" significa cualquier sustancia natural o artificial que tiene propiedades farmacológicas similares a la progesterona.

La modulación de los niveles de estrógeno circulantes proporcionados mediante la administración de una formulación de la presente descripción, si la hubiera, no pretende ser aditiva a ningún producto de estrógeno administrado conjuntamente y a sus niveles circulantes en sangre asociados.

El momento de la administración de una formulación de la presente descripción, puede realizarse por cualquier medio seguro prescrito por un médico que atiende al paciente. Normalmente, una paciente insertará una cápsula por vía intravaginal cada día durante 14 días, luego una cápsula dos veces por semana durante el tiempo restante prescrito por ese médico. La inserción intravaginal puede realizarse mediante el uso de un aplicador o sin un aplicador, mediante

el uso de los dedos de la paciente. El uso de un aplicador u otro medio requiere el debido cuidado para no perforar ni desgarrar el tejido circundante.

Las concentraciones de la dosificación de estradiol pueden variar. Para las formulaciones de la presente descripción, el estradiol (o un equivalente de estradiol en la medida en que ese estradiol esté en una forma hidratada o en otra forma que requiera una compensación de la misma), la concentración de la dosificación es de al menos aproximadamente 1 microgramo (mcg), al menos aproximadamente 2,5 mcg; al menos aproximadamente 5 mcg; al menos aproximadamente 10 mcg, desde aproximadamente 1 mcg hasta aproximadamente 10 mcg, desde aproximadamente 10 mcg hasta aproximadamente 25 mcg, aproximadamente 1 mcg, aproximadamente 2,5 mcg, aproximadamente 5 mcg, aproximadamente 10 mcg y aproximadamente 25 mcg. Como protección contra los efectos adversos del estradiol, se debe usar la dosis más baja posible para el tratamiento de AVV y otras afecciones indicadas en este documento. En una realización, la dosificación es de aproximadamente 10 mcg; en otra, la dosificación es de aproximadamente 25 mcg.

También se proporcionan cápsulas blandas, diseñadas para facilitar la inserción y para mantener la cápsula en su lugar hasta que el contenido de la misma se libere por completo. En varias realizaciones, las cápsulas de gelatina blanda de acuerdo con diversas realizaciones, están dimensionadas para caber cómodamente dentro de una vagina humana. Por tanto, las cápsulas de gelatina blanda pueden comprender cualquier dimensión capaz de ser adecuada para una vagina humana. Con referencia a la Figura 2, se ilustra la cápsula 200 de gelatina blanda. La cápsula 200 de gelatina blanda comprende material de relleno 202 y gelatina 204. La gelatina 204 tiene un espesor representado por el espacio 208. El espacio 208 comprende una distancia de 2,74 cm. La distancia desde un extremo de la cápsula 200 de gelatina blanda a otro está representada por el espacio 206. El espacio 206 comprende una distancia de 1,75 cm. El tamaño de la cápsula 200 de gelatina blanda también puede describirse mediante el arco recorrido por un radio de una longitud determinada. Por ejemplo, el arco 210, que está definido por el exterior de la gelatina 204, es un arco recorrido por un radio de 0,48 cm. El arco 212, que se define por el interior de la gelatina 204, es un arco recorrido por un radio de 0,24 cm. El arco 214, que está definido por el exterior de la gelatina 204 opuesta al arco 210, es un arco recorrido por un radio de 0,27 cm.

El estradiol se puede formular de acuerdo con las enseñanzas a continuación. Estas formulaciones se pueden preparar para una inserción vaginal en una forma de dosificación unitaria única o como se especifica de otro modo en el presente documento.

En varias realizaciones, el estradiol se solubiliza al menos una vez durante la producción y, en varias realizaciones, el estradiol se solubiliza en un punto después de la administración. La solubilidad se puede expresar como una fracción de masa (% de p/p). Tal y como se usa en este documento, el término "soluble" o "solubilizado" significa que el estradiol es: al menos aproximadamente un 85% soluble, al menos un 90% soluble, al menos un 95% soluble y, frecuentemente, es un 100% soluble. El % de solubilidad se expresa en esta memoria como una fracción de la masa (% de p/p, también denominado % en peso).

Tras la liberación del contenido en el canal vaginal, después de la inserción de una cápsula de la presente descripción, el estradiol puede absorberse localmente en los tejidos corporales.

En diversas realizaciones, el agente solubilizante se selecciona a partir de al menos uno entre un disolvente o un codisolvente. Los disolventes y codisolventes adecuados incluyen cualquier mono, di o triglicérido y glicoles, y combinaciones de los mismos.

El estradiol solubilizado de la presente descripción se prepara mezclando estradiol con un agente solubilizante farmacéuticamente aceptable que incluye, por ejemplo y sin limitación, al menos un ácido graso de cadena media, tal como ácidos grasos de cadena media que consisten en al menos un mono, di o triglicérido, o derivados de los mismos, o combinaciones de los mismos (colectivamente, "glicéridos"). En diversas realizaciones, el estradiol solubilizado de la presente descripción también puede comprender al menos un glicol o derivados del mismo o combinaciones de los mismos (colectivamente, "glicoles") y/o combinaciones de tal al menos un glicérido y un glicol. Los glicoles pueden usarse como agentes solubilizantes y/o para ajustar la viscosidad y, por lo tanto, pueden considerarse agentes espesantes, como se describe más adelante en el presente documento. Opcionalmente se añaden otros excipientes que incluyen, por ejemplo y sin limitación, antioxidantes, lubricantes y similares. Se utilizan el o los agentes solubilizantes suficientes para solubilizar el estradiol.

Los agentes solubilizantes farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo y sin limitación, el uso de al menos uno entre un ácido graso caproico; un ácido graso caprílico; un ácido graso cáprico; un ácido láurico; un ácido mirístico; un ácido linoleico; un ácido succínico; una glicerina; mono, di o triglicéridos y combinaciones y derivados de los mismos; un polietilenglicol; un glicérido de polietilenglicol (GELUCIRE® (glicérido de polietilenglicol) Gattefossé SAS, Saint-Priest, Francia); que se puede utilizar en la presente memoria como agente solubilizante o como tensioactivo aniónico); un propilenglicol; un triglicérido caprílico/cáprico (MIGLYOL® (triglicérido caprílico/cáprico)); Sasol Germany GMBH, Hamburgo, Alemania); MIGLYOL incluye MIGLYOL 810 (triglicérido caprílico/cáprico), MIGLYOL 812 (triglicérido caprílico/cáprico), MIGLYOL 816 (triglicérido caprílico/cáprico) y MIGLYOL 829 (triglicérido caprílico/cáprico/succínico); un triglicérido caproico/caprílico/cáprico/láurico; un triglicérido caprílico/cáprico/linoleico; un triglicérido caprílico/cáprico/succínico; un monocaprilato de propilenglicol; monocaprato de propilenglicol;

(CAPMUL® PG-8 (monocaprilato de propilenglicol) y CAPMUL PG-10 (monocaprato de propilenglicol); las marcas CAPMUL son propiedad de Abitec, Columbus Ohio); un mono y dicaprilato de propilenglicol; un mono y dicaprato de propilenglicol; mono y diglicéridos de cadena media (CAPMUL MCM (mono y diglicéridos de cadena media)); un monoéster de dietilenglicol (que incluye 2-(2-etoxietoxi)etanol: TRANSCUTOL® (éter monoetílico de dietilenglicol)); un éter monoetílico de dietilenglicol; mono y dicaprilatos de glicerol; propilenglicol; ésteres de 1,2,3-propanotriol (glicerol, glicerina, glicerina) de aceite saturado de coco y palmiste y derivados de los mismos; triglicéridos de ácidos grasos vegetales fraccionados y combinaciones y derivados de los mismos. En varias realizaciones, se usa propilenglicol en una crema o ungüento.

Estos solubilizantes, tal y como se definen en el presente documento, y combinaciones de los mismos, pueden usarse para formar formulaciones de estradiol solubilizado de la presente descripción.

Se puede usar al menos un tensioactivo aniónico y/o no iónico en realizaciones adicionales de las formulaciones descritas actualmente que contienen estradiol solubilizado.

Los tensioactivos no iónicos ejemplares pueden incluir, por ejemplo y sin limitación, uno o más entre ácido oleico, ácido linoleico, ácido palmítico y ácido esteárico. En realizaciones adicionales, el tensioactivo no iónico puede comprender ésteres de polietilensorbitol, incluyendo polisorbato 80, que está disponible comercialmente con la marca comercial TWEEN® 80 (polisorbato 80) (Sigma Aldrich, St. Louis, MO). El polisorbato 80 comprende aproximadamente 60%-70% de ácido oleico y el resto comprende principalmente ácidos linoleico, palmitico y esteárico. El polisorbato 80 se puede usar en cantidades que oscilan entre aproximadamente el 5 y el 50% y, en ciertas realizaciones, aproximadamente el 30% de la masa total de la formulación. En varias otras realizaciones, el tensioactivo no iónico se selecciona a partir de uno o más ésteres de glicerol y polietilenglicol de ácidos grasos de cadena larga, por ejemplo, glicéridos de lauroil macrogol-32 y/o glicéridos de lauroil polioxil-32, disponibles comercialmente como GELUCIRE, incluyendo, por ejemplo, GELUCIRE 39/01 (ésteres de glicerol de ácidos grasos saturados C12-C18), GELUCIRE 43/01 (grasa dura NF/JPE) y GELUCIRE 50/13 (glicéridos EP de estearoil macrogol-32, glicéridos NF de estearoil polioxil-32, polioxiglicéridos de estearoilo (USA FDA IIG)). Estos tensioactivos se pueden usar en concentraciones superiores a aproximadamente el 0,01%, y normalmente en varias cantidades de aproximadamente 0,01%-10,0%, 10,1%-20% y 20,1%-30%.

Las proporciones de agente(s) solubilizante(s) a tensioactivo(s) pueden variar dependiendo de los agentes solubilizantes respectivos y los tensioactivos respectivos y las características físicas deseadas de la formulación resultante de estradiol solubilizado. Por ejemplo y sin limitación, CAPMUL MCM y un tensioactivo no iónico se pueden usar en proporciones que incluyen 65:35, 70:30, 75:25, 80:20, 85:15 y 90:10. Otros ejemplos no limitantes incluyen: CAPMUL MCM y GELUCIRE 39/01 que se pueden usar en proporciones que incluyen, por ejemplo y sin limitación, 6:4, 7:3 y 8:2; CAPMUL MCM y GELUCIRE 43/01 que se pueden usar en proporciones que incluyen, por ejemplo y sin limitación, 7:3 y 8:2; CAPMUL MCM y GELUCIRE 50/13 que se pueden usar en proporciones que incluyen, por ejemplo, y sin limitación, 7:3, 8:2 y 9:1.

Otro tensioactivo no iónico ejemplar incluye estearato de PEG-6 y palmitoestearato de etilenglicol, que está disponible comercialmente como TEFOSE 63 ("TEFOSE 63"; Gattefossé SAS, Saint-Priest, Francia) que se puede usar, por ejemplo, con CAPMUL MCM que tiene proporciones de MCM a TEFOSE 63 de, por ejemplo, 8:2 y 9:1. Ejemplos adicionales de agentes solubilizantes con tensioactivos no iónicos incluyen, por ejemplo, MIGLYOL 812:GELUCIRE 50/13 y MIGLYOL 812:TEFOSE 63.

Los tensioactivos aniónicos son bien conocidos y pueden incluir, por ejemplo y sin limitación: laurilsulfato de amonio, dioctilsulfosuccinato de sodio, ácido perfluoro-octanosulfónico, laurilsulfato de potasio y estearato de sodio.

Los tensioactivos no iónicos y/o aniónicos se pueden usar solos o con al menos un agente solubilizante o se pueden usar en combinación con otros tensioactivos. En consecuencia, tales tensioactivos, o cualquier otro excipiente tal y como se indica en este documento, deben usarse para proporcionar estradiol solubilizado, tras la liberación desde una cápsula insertada por vía vaginal, en donde la consistencia del estradiol solubilizado favorece la absorción y minimiza el flujo vaginal, particularmente en comparación con el flujo vaginal que aparece con frecuencia después del uso de un comprimido de VAGIFEM.

Además, el estradiol en las formulaciones descritas en este documento no necesita estar completamente solubilizado (por ejemplo, al menos un 98% en solución) en el momento de la administración/inscripción, sino que tiene que estar sustancialmente solubilizado en el momento de la liberación desde la cápsula insertada vaginalmente. Como tales, los agentes solubilizantes descritos en este documento, con o sin excipientes adicionales distintos de los agentes solubilizantes, pueden estar en forma líquida o semisólida tras la administración, siempre que los agentes solubilizantes que contienen estradiol y otros excipientes permitan que el flujo llene las cápsulas. En la medida en que el estradiol no esté completamente solubilizado en el momento de la administración/inscripción, el estradiol debería solubilizarse sustancialmente a una temperatura de aproximadamente 37°C (por ejemplo, la temperatura corporal) y, generalmente, a un pH de aproximadamente 4,5. En otra realización, se puede añadir al menos un agente espesante a las formulaciones de la presente descripción. La viscosidad del estradiol solubilizado puede depender del agente o agentes solubilizantes usados, la adición de otros excipientes en la preparación de la formulación y la viscosidad final deseada o requerida que es necesaria para optimizar la absorción del estradiol solubilizado. En ciertas realizaciones, el o los tensioactivos a los

- que se ha hecho referencia anteriormente en este documento, pueden proporcionar un espesamiento del estradiol solubilizado de manera que, tras su liberación, ayude al estradiol a ser absorbido por la mucosa vaginal mientras se minimiza el flujo vaginal, particularmente cuando se compara con el flujo vaginal que ocurre con frecuencia después del uso de un comprimido de VAGIFEM. Ejemplos de otros agentes espesantes de este tipo incluyen, por ejemplo y sin limitación, grasas duras; propilenglicol; una mezcla de grasa dura EP/NF/JPE, ricinoleato de glicerol, alcoholes grasos etoxilados (ceteth-20, esteareth-20) EP/NF (disponible comercialmente como OVUCIRE® 3460 (mezcla de grasa dura EP/NF/JPE (y) ricinoleato de glicerol (y) alcoholes grasos etoxilados (ceteth-20, esteareth-20) EP/NF) (Gattefossé, Saint-Priest France); una mezcla de grasa dura EP/NF/JPE, monooleato de glicerol (tipo 40) EP/NF (disponible comercialmente como OVUCIRE WL 3264 (mezcla de grasa dura EP/NF/JPE (y) monooleato de glicerol (tipo 40) EP/NF); una mezcla de grasa dura EP/NF/JPE, monooleato de glicerol (tipo 40) EP/NF (disponible comercialmente como OVUCIRE WL 2944 (mezcla de grasa dura EP/NF/JPE (y) monooleato de glicerol (tipo 40) EP/NF)); y una mezcla de varias grasas duras (disponible comercialmente como WITESPOL (grasas duras); Sasol Germany GmbH, Hamburgo, Alemania). En diversas realizaciones, la viscosidad de las formulaciones de acuerdo con diversas realizaciones puede comprender desde aproximadamente 50 cps hasta aproximadamente 1000 cps a 25°C.
- En otras realizaciones, pueden usarse uno o más agentes mucoadherentes para ayudar a la absorción del estradiol solubilizado a través de la mucosa. Por ejemplo, se puede usar policarbofilo como un agente mucoadherente aceptable. Otros agentes incluyen, por ejemplo y sin limitación, polímeros de polí(óxido de etileno) que tienen un peso molecular desde aproximadamente 100.000 a aproximadamente 900.000, quitosanos carbopoles que incluyen polímeros de ácido acrílico reticulados con alil sacarosa o alil pentaeritritol, polímeros de ácido acrílico y acrilato de alquilo C10-C30 reticulados con alil pentaeritritol, homopolímero o copolímero de carbómero que contiene un copolímero de bloques de polietilenglicol y un éster de ácido alquílico de cadena larga y similares. Pueden usarse varios polímeros e hidrogeles hidrófilos. En varias realizaciones, el polímero hidrófilo se hinchará como respuesta al contacto con secreciones vaginales u otras secreciones corporales, mejorando los efectos hidratantes y mucoadherentes. La selección y la cantidad seleccionada de polímero hidrófilo puede basarse en la selección y la cantidad de agente solubilizante farmacéuticamente aceptable. La formulación incluye un polímero hidrófilo pero opcionalmente excluye un agente gelificante. En realizaciones que tienen un hidrogel, desde aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10% de la masa total puede comprender el polímero hidrófilo. En realizaciones adicionales, se pueden emplear hidrogeles. Un hidrogel puede comprender quitosano, que se hincha como respuesta al contacto con el agua. En varias realizaciones, una formulación de crema puede comprender PEG-90M.
- En realizaciones adicionales, las formulaciones de la presente descripción pueden incluir uno o más geles termorreversibles, normalmente de naturaleza hidrófila que incluyen, por ejemplo y sin limitación, sacarosa hidrófila y otros monómeros basados en sacáridos (documento de patente de EE.UU. nº 6.018.033).
- En otras realizaciones, se puede utilizar un lubricante. Se puede usar cualquier lubricante adecuado, como, por ejemplo, lecitina. La lecitina puede comprender una mezcla de fosfolípidos.
- En realizaciones adicionales, se usa un antioxidante. Se puede usar cualquier antioxidante adecuado tal como, por ejemplo y sin limitación, hidroxitolueno butilado.
- En diversas realizaciones, una formulación farmacéutica comprende desde aproximadamente un 20% a aproximadamente un 80% en peso de agente solubilizante, desde aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 5% en peso de lubricante y desde aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,1% en peso de antioxidante.
- La elección del excipiente dependerá, en gran medida, de factores tales como, por ejemplo, y sin limitación, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad. Los excipientes adicionales usados en diversas realizaciones pueden incluir colorantes y conservantes. Los colorantes, por ejemplo, pueden comprender desde aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 2% en peso. Los conservantes pueden comprender, por ejemplo y sin limitación, metil y propil parabeno, por ejemplo, en una proporción de aproximadamente 10:1, y en una proporción desde aproximadamente un 0,005% y un 0,05% en peso.
- Como ocurre con todos los agentes solubilizantes, los excipientes y cualquier otro aditivo usado en las formulaciones descritas en este documento, cada uno de ellos debe ser no tóxico, farmacéuticamente aceptable y compatible con todos los demás ingredientes empleados.
- También se proporcionan en el presente documento métodos para el tratamiento de AVV y/o afecciones urinarias por carencia de estrógenos que comprenden administrar a una hembra, normalmente un ser humano, que necesita un tratamiento, una dosis no tóxica y farmacéuticamente eficaz de una formulación tal y como se proporciona adicionalmente en el presente documento.
- Como se ha mencionado anteriormente, las formulaciones de la presente descripción se administran generalmente por vía vaginal mediante cápsulas tales como cápsulas blandas, incluidas las cápsulas de gelatina blanda. Es deseable preparar esas cápsulas blandas de manera que se desintegren en la medida en que sustancialmente todo el estradiol solubilizado se libere tras la desintegración, proporcionando una rápida absorción del estradiol solubilizado y un residuo mínimo o nulo de la cápsula.
- Objetos adicionales de la presente descripción incluyen: proporcionar una mayor facilidad de uso para el paciente

mientras se minimizan potencialmente ciertos efectos secundarios de una inserción inapropiada, minimizando la incidencia de infección micótica vulvovaginal, en comparación con la incidencia de una infección micótica vulvovaginal debida al uso de VAGIFEM y otros productos actualmente disponibles y; disminución resultante del prurito genital en comparación con el prurito genital y/o el dolor de espalda que puede generarse mediante el uso de VAGIFEM y otros productos actualmente disponibles. En realizaciones ilustrativas de la invención, los aceites se utilizan como agentes solubilizantes para solubilizar el estradiol e incluyen ésteres de ácidos grasos de cadena media (por ejemplo, ésteres de glicerol, polietilenglicol o propilenglicol) y mezclas de los mismos. En realizaciones ilustrativas, los ácidos grasos de cadena media son ácidos grasos C6 a C14 o C6 a C12. En realizaciones ilustrativas, los ácidos grasos de cadena media están saturados o predominantemente saturados, por ejemplo, saturados más de aproximadamente un 60% o más de aproximadamente un 75%. En realizaciones ilustrativas, el estradiol es soluble en los aceites a temperatura ambiente, aunque puede ser deseable calentar ciertos aceites inicialmente durante la producción para mejorar la viscosidad. En realizaciones ilustrativas, el aceite o el aceite/agente espesante es líquido entre la temperatura ambiente y aproximadamente 50°C, por ejemplo, a 50°C o menos, a 40°C o menos, o a 50°C o menos. En realizaciones ilustrativas, GELUCIRE 44/14 (glicéridos de lauroil macrogol-32 EP glicéridos de lauroil polioxil-32 NF glicéridos de lauroil polioxilo (USA FDA IIG)) se calienta a aproximadamente 65°C y CAPMUL MCM se calienta a aproximadamente 40°C para facilitar la mezcla del aceite y el tensioactivo no iónico, aunque ese calentamiento no es necesario para disolver el estradiol. En realizaciones ilustrativas, la solubilidad del estradiol en el aceite (o el aceite/tensioactivo) es de al menos aproximadamente 0,5% en peso, por ejemplo, 0,8% en peso o más, o 1,0% en peso o más. Ejemplos ilustrativos de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media incluyen, entre otros, CAPMUL MCM, CAPMUL MCM C10 (monocaprato de glicerol), CAPMUL MCM C8 (monocaprilato de glicerol) y CAPMUL MCM C8 EP (monocaprilato de glicerol). Estos aceites son mono y diglicéridos de ácidos grasos C8 y C10. Ejemplos ilustrativos de aceites que son triglicéridos de ácidos grasos de cadena media incluyen, entre otros, MIGLYOL 810 y MIGLYOL 812. Ejemplos ilustrativos de aceites que son ésteres de ácidos grasos de cadena media de propilenglicol incluyen, entre otros, CAPMUL PG-8, CAPMUL PG-2L EP/NF (dilaurato de propilenglicol), CAPMUL PG-8 NF (monocaprilato de propilenglicol), CAPMUL PG-12 EP/NF (monolaurato de propilenglicol) y CAPRYOL® (monocaprilato de propilenglicol (tipo II) NF). Otros ejemplos ilustrativos incluyen MIGLYOL 840 (dicaprilato/dicaprato de propilenglicol).

Ejemplos ilustrativos de aceites que son ésteres de ácidos grasos de cadena media de polietilenglicol incluyen, entre otros, GELUCIRE 44/14 (laurato de PEG-32 glicerol EP), que son glicéridos de polietilenglicol compuestos de mono, di y triglicéridos y mono y diésteres de polietilenglicol.

Estos ejemplos ilustrativos comprenden predominantemente ácidos grasos saturados de longitud de cadena media (es decir, más del 50% de los ácidos grasos son ácidos grasos saturados de cadena media); específicamente predominan ácidos grasos saturados C8 a C12.

Se entenderá que los ésteres de ácidos grasos de glicerol y otros glicoles disponibles comercialmente se preparan a menudo a partir de aceites naturales y, por lo tanto, pueden comprender componentes adicionales a los ésteres de ácidos grasos que comprenden el componente o los componentes predominantes (en peso) y que, por lo tanto, se utilizan para caracterizar el producto. Esos otros componentes pueden ser, por ejemplo, otros triglicéridos de ácidos grasos, mono y diésteres, sin glicerol o sin ácidos grasos. Así, por ejemplo, cuando un aceite/agente solubilizante se describe en este documento como un mono o diéster de ácido graso C8 saturado de glicerol, se entenderá que el componente predominante del aceite, es decir, >50% en peso (por ejemplo, >75% en peso, >85% en peso o >90% en peso) son monoglicéridos caprílicos y diglicéridos caprílicos. Por ejemplo, la hoja de datos técnicos de Abitec para CAPMUL MCM C8 describe CAPMUL MCM C8 como que está compuesto de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media (principalmente caprílico) y describe el contenido en alquilo como <= 1% de C6, >= 95% de C8, <= 5% de C10 y <= 1,5% de C12 y superior.

A modo de ejemplo adicional, MIGLIOL 812 se describe generalmente como un triglicérido C8-C10 porque la composición de ácido graso tiene al menos aproximadamente un 80% de ácido caprílico (C8) y ácido cáprico (C10). Sin embargo, también puede comprender pequeñas cantidades de otros ácidos grasos, por ejemplo, menos de aproximadamente el 5% de ácido caproico (C6), ácido láurico (C12) y ácido mirístico (C14).

Específicamente, una hoja de información del producto para MIGLYOL de SASOL proporciona la composición de ácidos grasos de la siguiente manera:

Pruebas	810	812	818	829	840
Ácido caproico (C6:0)	máx. 2,0	máx. 2,0	máx. 2	máx. 2	máx. 2
Ácido caprílico (C8:0)	65,0-80,0	50,0-65,0	45-65	45-55	65-80
Ácido cáprico (C10:0)	20,0-35,0	30,0-45,0	30-45	30-40	20-35
Ácido láurico (C12:0)	máx. 2	máx. 2	máx. 3	máx. 3	máx. 2
Ácido mirístico (C14:0)	máx. 1,0	máx. 1,0	máx. 1	máx. 1	máx. 1
Ácido linoleico (C18:2)	-	-	2-5		-
Ácido succínico	-	-		15-20	-

Por lo tanto, si se describe una realización de esta invención como que comprende (o consiste esencialmente en) una cubierta de cápsula, estradiol solubilizado en triglicéridos C8-C10 y un agente espesante, se entenderá que el componente de ésteres de ácidos grasos de la formulación puede ser, por ejemplo, MIGLYOL 812 o un producto similar.

5 A modo de ilustración adicional, GELUCIRE 44/14 se describe generalmente como glicéridos de lauroil polioxil-32, es decir, glicéridos de polioxietilen 32 láurico (que es una mezcla de mono, di y triésteres de glicerol y mono y diésteres de PEGs) porque la composición de ácidos grasos es de 30 a 50% de ácido láurico y cantidades más pequeñas de otros ácidos grasos, por ejemplo, hasta un 15% de ácido caprílico, hasta un 12% de ácido cáprico, hasta un 25% de ácido mirístico, hasta un 25% de ácido palmítico y hasta un 35% de ácido esteárico. El producto también puede

10 contener pequeñas cantidades de glicoles no esterificados. Por lo tanto, si se describe una realización de esta invención como que comprende (o consiste esencialmente en) una cubierta de cápsula, estradiol solubilizado en triglicéridos y un agente espesante que es un tensioactivo no iónico que comprende ésteres de ácidos grasos C8 a C18 de glicerol y polietilenglicol, se entenderá que el componente de agente espesante de la formulación puede ser, por ejemplo, GELUCIRE 44/14 o un producto similar.

15 De manera similar, si se describe una realización de esta invención como que comprende (o consiste esencialmente en) una cubierta de cápsula, estradiol solubilizado en triglicéridos y un agente espesante que es un tensioactivo no iónico que comprende estearato de PEG-6, palmitoestearato de etilenglicol y estearato de PEG-32, se entenderá que el componente de agente espesante de la formulación puede ser, por ejemplo, TEOFSE 63 o un producto similar.

20 Las mezclas de glicéridos de ácidos grasos de cadena media, por ejemplo, mono y diglicéridos o mono, di y triglicéridos de ácidos grasos C6-C12, C8-C12 o C8-C10, son muy adecuadas para disolver el estradiol; se han obtenido buenos resultados con un aceite que es predominantemente una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos saturados C8-C10. Los glicéridos de cadena más larga parecen no ser tan adecuados para la disolución del estradiol.

Se ha obtenido una alta solubilidad del estradiol en 2-(2-etoxietoxi)etanol, por ejemplo, TRANSCUTOL y en monocaprilato de propilenglicol, por ejemplo, CAPRYOL® 90 (Gattefossé).

25 En diversas realizaciones, el agente solubilizante se selecciona a partir de al menos uno entre un disolvente o un codisolvente. Los disolventes y codisolventes adecuados incluyen cualquier mono, di o triglicérido y glicoles, y combinaciones de los mismos.

Además, otros solubilizantes incluyen, por ejemplo y sin limitación, mono y dicaprilatos de glicerol, propilenglicol y 1,2,3-propanotriol (glicerol, glicerina, glicerina).

30 Producto(s) farmacológico(s) ilustrativo(s)

Mediante extensas pruebas de ensayo y error de varios ésteres de ácidos grasos de glicerol y otros glicoles, se han desarrollado realizaciones de la invención que tienen una o más características favorables para el desarrollo como un producto farmacéutico humano. Tales características favorables incluyen, p. ej., la falta o reducción de irritación en relación con formulaciones similares, la falta o la reducción del producto farmacéutico en el flujo vaginal en relación con formulaciones similares, la falta o la reducción de residuos del producto farmacéutico dentro de la vagina, etc. Las formulaciones no irritantes son formulaciones que en la mayoría de los usos en la mayoría de los pacientes, cuando se usan según lo prescrito, no causan dolor, dolor muscular, hinchazón o irritación dentro de la vagina, de modo que la mayoría de las pacientes no interrumpen el tratamiento antes de completar el curso prescrito de una terapia. Las formulaciones no irritantes también son formulaciones que no son irritantes, como se describe en la oración anterior, en relación con productos concurrentes tales como comprimidos, cremas u otras formas de administración de estrógenos por vía intravaginal. Esos productos farmacéuticos ilustrativos también pueden ser autoadministrados fácilmente a un paciente en cualquier posición, insertando la formulación encapsulada digitalmente aproximadamente 5 cm en su vagina, sin necesidad de un aplicador y con un flujo mínimo o no existente.

45 Las formulaciones que no crean un residuo son formulaciones que se absorben y/o dispersan sin dar como resultado partículas u otros restos desagradables de producto farmacéutico no absorbido o no dispersado. Una vez más, la falta de residuos puede estar relacionada con productos concurrentes.

Las formulaciones que no fluyen desde la vagina son formulaciones que no fluyen ni gotean fuera de la vagina. Una vez más, la falta de flujo puede estar relacionada con productos concurrentes.

50 Esas realizaciones incluyen una formulación farmacéutica líquida encapsulada para la administración intravaginal de estradiol, comprendiendo dicha formulación estradiol que está al menos solubilizado aproximadamente en un 90% en uno o más mono, di o triésteres de ácidos grasos C6 a C14 de glicerol y un agente espesante.

Una realización más específica de ese tipo es una formulación en la que el estradiol se solubiliza (p. ej., >90% solubilizado) en uno o más mono, di o triésteres de ácido graso C6 a C12 de glicerol, p. ej., uno o más triglicéridos C6 a C14, por ejemplo, uno o más triglicéridos C6 a C12, tales como uno o más triglicéridos C8-C10.

En tales realizaciones generales y más específicas, el agente espesante puede ser un tensioactivo no iónico, por ejemplo, un éster o diéster de ácido graso saturado o insaturado de polietilenglicol. En determinadas realizaciones de ese tipo, el tensioactivo no iónico comprende un éster de ácido graso de cadena larga (C16-C20) de polietilenglicol y además comprende un éster de ácido graso de cadena larga de etilenglicol, como ésteres o diésteres de PEG-ácidos

- 5 grados de ácidos grasos C16-C18 saturados o insaturados, por ejemplo, ácidos oleico, lúmico, palmítico y esteárico. En ciertas realizaciones de ese tipo, el tensioactivo no iónico comprende un éster de ácido graso saturado de cadena larga de polietilenglicol y además comprende un éster de ácido graso saturado de cadena larga de etilenglicol, como ésteres de ácido graso y PEG y etilenglicol de ácidos grasos saturados C16-C18, por ejemplo, ácidos palmítico y esteárico. Ese tensioactivo no iónico puede comprender estearato de PEG-6, palmitoestearato de etilenglicol y
- 10 estearato de PEG-32, tal como, pero sin limitarse a, TEFOSE 63.

En ciertas de esas realizaciones, el tensioactivo no iónico empleado como agente espesante no es hidrófilo y tiene buenas propiedades de emulsión. Un ejemplo ilustrativo de un tensioactivo de ese tipo es TEFOSE 63, que tiene un valor HLB de aproximadamente 9-10.

Como se ha indicado anteriormente, tales formulaciones son líquidas a temperatura ambiente, no son geles, grasas duras o cualquier otra forma sólida. El agente espesante sirve para aumentar la viscosidad, por ejemplo, hasta 10.000 cP (10.000 mPa-s), normalmente hasta no más de 5000 cP, y más normalmente entre 50 y 1000 cP. En algunas de tales realizaciones, el tensioactivo no iónico, por ejemplo, GELUCIRE o TEFOSE, puede estar sólido a temperatura ambiente y requerir una fusión para efectuar la mezcla con el estradiol solubilizado en ésteres de ácido graso-glicol, pero la formulación resultante es ventajosamente líquida, no sólida.

- 20 La formulación de tales realizaciones se encapsula normalmente en una cápsula de gelatina blanda u otra cápsula blanda.

Normalmente, tales formulaciones no comprenden un agente bioadhesivo (es decir, mucoadhesivo), un agente gelificante o un agente dispersante o, al menos, no comprenden uno o dos de tales componentes.

En formulaciones más específicas de ese tipo, la cubierta de la cápsula, el ingrediente farmacéutico activo, los ésteres de ácidos grasos y el agente espesante son los únicos ingredientes esenciales. Por supuesto, pueden incluirse ingredientes no esenciales, por ejemplo, colorantes, antioxidantes u otros conservantes, etc., pero no se incluirán otros ingredientes en cantidades que pudieran cambiar materialmente la solubilidad del estradiol, la PK de la formulación encapsulada, el efecto irritante, el flujo vaginal, el residuo intravaginal, etc., por ejemplo, otros aceites o ésteres de ácidos grasos, lecitina, agentes mucoadherentes, agentes gelificantes, agentes dispersantes o similares. Tales realizaciones de la invención pueden describirse como que consisten esencialmente en la cubierta de la cápsula, el ingrediente farmacéutico activo, los ésteres de ácidos grasos y el agente espesante, como se describe en los párrafos inmediatamente precedentes que describen realizaciones ilustrativas que se encontró que tenían características favorables.

Como ejemplo de tales realizaciones que se encontró que tenían esas características favorables, se menciona el producto identificado en el Ejemplo 3, a continuación, como "Ensayo 5".

35 Ejemplos

En varias realizaciones, se crea un sistema de vehículo disolviendo un ingrediente farmacéutico activo (por ejemplo, estradiol) en uno o más agentes solubilizantes farmacéuticamente aceptables. A continuación, se puede combinar un sistema de vehículo con una masa de gel para crear una formulación final adecuada para uso en, por ejemplo, un suppositorio vaginal. En ese sentido, en diversas realizaciones, uno o más sistemas de vehículo pueden combinarse

- 40 con una o más masas de gel. También pueden incluirse otros excipientes en el sistema del vehículo en diversas realizaciones.

Ejemplo 1

Formulación: Sistema de vehículo

45 En diversas realizaciones, el ingrediente farmacéutico activo estradiol se obtiene y se combina con uno o más agentes solubilizantes farmacéuticamente aceptables. El estradiol puede estar en forma micronizada o no micronizada. En varias realizaciones, la formulación final comprende estradiol en una dosificación desde aproximadamente 1 mcg a aproximadamente 25 mcg.

El estradiol se combina con varios agentes solubilizantes farmacéuticamente aceptables en diversas realizaciones. Como se ha descrito anteriormente, CAPMUL MCM, MIGLYOL 812, GELUCIRE 39/01, GELUCIRE 43/01, GELUCIRE 50/13 y TEFOSE 63 pueden usarse, solos o en varias combinaciones, como un agente solubilizante farmacéuticamente aceptable en relación con el estradiol.

55 La solubilidad del estradiol puede afectar la estabilidad y la uniformidad de la formulación final, por lo que se debe tener cuidado al seleccionar un sistema de vehículo apropiado. Cabe señalar que los tensioactivos son normalmente moléculas anfifílicas que contienen tanto grupos hidrófilos como lipófilos. Se utiliza un número de equilibrio hidrófilo-lipílico ("HLB") como medida de la proporción de esos grupos. Es un valor entre 0 y 20 que define la afinidad de un

tensioactivo hacia el agua o el aceite. Los números HLB se calculan para los tensioactivos no iónicos, y esos tensioactivos tienen números que oscilan de 0 a 20. Los números HLB >10 tienen afinidad hacia el agua (hidrófilo) y un número <10 tiene afinidad hacia el aceite (lipófilo).

5 A este respecto, GELUCIRE 39/01 y GELUCIRE 43/01 tienen cada uno un valor HLB de 1. GELUCIRE 50/13 tiene un valor HLB de 13. TEFOSE 63 tiene un valor HLB entre 9 y 10.

Se combinaron y se examinaron diversas combinaciones de agentes solubilizantes farmacéuticamente aceptables con estradiol. La Tabla 1 contiene los resultados. La Tabla 1 contiene las siguientes abreviaturas: CAPMUL MCM ("MCM"), GELUCIRE 39/01 ("39/01"), GELUCIRE 43/01 ("43/01"), GELUCIRE 50/13 ("50/13") y TEFOSE ("TEFOSE 63").

Tabla 1

Nº	Sistema de vehículo	Propor-ción	Estado físico a temperatura ambiente	Estado físico a 37°C después de ~30 minutos	Viscosidad cps	Tiempo de fusión a 37°C	Dispersión en agua 37°C
1	MCM:39/01	8:2	Sólido	Líquido claro	50 a 37°C	Inicio: 6 min Fin: 12 min	Pequeñas gotas de aceite en la parte superior
2	MCM:39/01	7:3	Sólido	Líquido claro		Inicio: 9 min Fin: 19 min	
3	MCM:39/01	6:4	Sólido	Líquido claro		Inicio: 20 min Fin: 32 min	
4	MCM:43/01	8:2	Sólido	Líquido con partículas sólidas			
5	MCM:43/01	7:3	Sólido	Líquido con partículas sólidas			
6	MCM:50/13	9:1	Líquido/turbio	Líquido/turbio	140 a 25°C	Claro después de 20 minutos	Dispersión uniformemente turbia
7	MCM:50/13	8:2	Líquido/turbio	Líquido/turbio	190 a 25°C		Dispersión uniformemente turbia
8	MCM:50/13	7:3	Semisólido	Semisólido			
9	MCM:TEFOSE 63	9:1	Semisólido	Líquido/turbio	150 a 25°C	Inicio: 1 min Fin: 5 min	Dispersión uniformemente turbia
10	MCM:TEFOSE 63	8:2	Semisólido	Semisólido	240 a 25°C		Dispersión uniformemente turbia
	MCM:TEFOSE 63	7:3	Semisólido	Semisólido	380 a 25°C	Semisólido después de 30 min a 37°C, no se funde a 41°C	Dispersión uniformemente turbia
12	MIGLYOL 812:50/13	9:1	Semisólido	Semisólido	140 a 25°C		2 fases, aceite en la parte superior
13	MIGLYOL 812:TEFOSE 63	9:1	Líquido/turbio	Líquido/turbio	90 a 25°C	Inicio: 1 min Fin: 5 min	2 fases, aceite en la parte superior

10 Los sistemas de vehículo en la Tabla 1 que eran líquidos o semisólidos a temperatura ambiente, se sometieron a ensayo usando un viscosímetro Brookfield (Brookfield Engineering Laboratories, Middleboro, MA) a temperatura ambiente. Los sistemas de vehículo que aparecen en la Tabla 1 que eran sólidos a temperatura ambiente se sometieron a ensayo usando un viscosímetro Brookfield a 37°C.

15 Los sistemas de vehículo que aparecen en la Tabla 1 que eran sólidos, se colocaron a 37°C para evaluar sus características de fusión. Los resultados se muestran en la Tabla 1. Se observa que el sistema de vehículo 11 en la Tabla 1 no se fundía a 37°C o a 41°C.

20 Se realizó una evaluación de la dispersión de los sistemas de vehículo que aparecen en la Tabla 1. La evaluación de la dispersión se realizó transfiriendo 300 mg de cada sistema de vehículo a 100 ml de agua a 37°C, sin agitación, y observando las características de la mezcla.

Ejemplo 2**Formulación: Masa de gel**

En varias realizaciones, un sistema de vehículo puede combinarse con una masa de gel. Una masa de gel puede comprender, por ejemplo, gelatina (por ejemplo, gelatina, NF (150 Bloom, Tipo B)), colágeno hidrolizado (por ejemplo, GELITA®, GELITA AG, Eberbach, Alemania), glicerina, sorbitol especial y/u otros materiales adecuados en proporciones variables. El sorbitol especial se puede obtener comercialmente y puede tender a actuar como agente plastificante y humectante.

Las masas de gel A a F se prepararon de acuerdo con las formulaciones de la Tabla 2. Las masas de gel A a F difieren en la proporción de uno o más componentes, por ejemplo.

10 Tabla 2

	Gel A	Gel B	Gel C	Gel D	Gel E	Gel F
Ingrediente	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Gelatina, NF (150 Bloom, Tipo B)	41,0	41,0	41,0	41,0	43,0	43,0
Glicerina 99,7%, USP	6,0	6,0	6,0	6,0	18,0	18,0
Sorbitol especial, USP	15,0	15,0	15,0	15,0		
GELITA (colágeno hidrolizado)	3			3,0	3,0	
Ácido cítrico		0,1	0,5	1		0,1
Agua purificada	35,0	37,9	37,5	37,0	36,0	38,9
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Tiras de gel para disolución, promedio de 3 (500 ml de DH ₂ O, 50 rpm a 37°C)	48 min (42,45,58)	50 min (50,51,50)	75 min (76,75,74)	70 min (70,71,70)		
Tiras de gel para disolución, promedio de 3 (500 ml de tampón a pH 4, 50 rpm a 37°C)					72 min	82 min
	70 min				84 min	

Cada masa de gel A a F se preparó en un intervalo de temperatura desde aproximadamente 45°C a aproximadamente 85°C. Cada masa de gelatina fundida A a F se moldeó en una película, se secó y se cortó en tiras. Las tiras se cortaron en trozos uniformes que pesaban aproximadamente 0,5 g, con aproximadamente 0,5 mm de espesor. Las tiras se colocaron en un recipiente de disolución de tipo 2 USP en agua o en una solución tampón a pH 4 y se registró el tiempo para que se disolvieran por completo y se indicó en la Tabla 2. Se observa que la masa de gel A tiene la disolución más rápida en agua y en la solución tampón a pH 4.

Ejemplo 3**Formulación: Formulación final y encapsulación**

20 Se prepararon varias combinaciones de sistemas de vehículo procedentes de la Tabla 1 y masas de gel procedentes de la Tabla 2. Las combinaciones se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Ensayo	Sistema de vehículo	Proporción	Tamaño del lote g	Gel
1	MCM:39/01	8:2	750	A
2	MCM:50/13	8:2	750	A
3	MCM:TEFOSE 63	8:2	750	A
4	MCM:TEFOSE 63	8:2	750	B
5	MIGLYOL 812:TEFOSE 63	9:1	750	A

25 El estradiol se combinó con cada sistema de vehículo de modo que dentro de 300 mg de cada sistema de vehículo estaban contenidos aproximadamente 10 mcg de estradiol. El tamaño del lote era el indicado en la Tabla 3. Para encapsular el sistema de vehículo, se combinó cada uno de los 300 mg de sistema de vehículo con aproximadamente 200 mg de la masa de gel indicada. Así, por ejemplo, en el Ensayo 1, se combinó MCM:39/01 en una proporción de

8:2 con el gel A y 10 mcg de estradiol. En cada dosificación final, el Ensayo 1 comprendía 300 mg de sistema de vehículo, 200 mg de masa de gel y 10 mcg de estradiol. Sin embargo, cabe señalar que en diversas realizaciones la masa total del sistema de vehículo, la masa de gel y el estradiol pueden variar desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg.

- 5 Cada combinación de sistema de vehículo, estradiol y masa de gel puede ser adecuada para uso en, por ejemplo, un suppositorio vaginal.

Ejemplo 4

Solubilidad del estradiol

- 10 En varios experimentos, se determinaron los disolventes adecuados para proporcionar suficiente solubilidad para preparar 2 mg de estradiol en una masa de relleno de 100 mg, con el objetivo deseado de lograr una solubilidad de ~20 mg/g para el estradiol. Los experimentos de solubilidad iniciales se realizaron mezclando el estradiol con varios disolventes, saturando la solución con el estradiol, equilibrando durante al menos 3 días y filtrando las partículas no disueltas y analizando el material sobrenadante transparente para estudiar la cantidad de estradiol disuelto mediante HPLC.
- 15 Se realizaron experimentos de solubilidad del estradiol. Gracias a esta lista, se sabe que al menos un elemento (por ejemplo, propilenglicol) no es adecuado para la encapsulación.

Tabla 4

Ingrediente	Solubilidad (mg/g)
PEG 400	105*
Propilenglicol	75*
Polisorbato 80	36*
TRANSCUTOL HP	141
CAPMUL PG8	31,2

* Referencia bibliográfica-Salole, E.G. (1987) The Physicochemical Properties of Oestradiol, J Pharm and Biomed Analysis, 5, 635-640.

- 20 En estudios de solubilidad adicionales, el estradiol era soluble en al menos 6 mg/g de MIGLYOL TRANSCUTOL con proporciones de 81:19 a 95:5, en MIGLYOL:etanol 91:11 y en MIGLYOL:CAPMUL PG8 88:11, pero no en MIGLYOL:TRANSCUTOL con 96:4, MIGLYOL:Labrasol de 70:30 a 80:20, o MIGLYOL:CAPMUL PG8 86:14.

Ejemplo 5

Procedimiento

- 25 Haciendo referencia a la Figura 1, se muestra un método para preparar un material de relleno 100. La etapa 102 comprende calentar un agente solubilizante a 40°C ± 5°C. El calentamiento se puede realizar a través de cualquier medio adecuado. El calentamiento se puede realizar en cualquier recipiente adecuado, tal como un recipiente de acero inoxidable. El agente solubilizante puede ser cualquier agente solubilizante descrito en este documento, por ejemplo, CAPMUL MCM.

- 30 La etapa 104 comprende mezclar GELUCIRE con el agente solubilizante. Tal y como se usa en este documento, se puede usar cualquier forma de GELUCIRE en la etapa 104. Por ejemplo, en la etapa 104 se puede usar uno o varios entre GELUCIRE 39/01, GELUCIRE 43/01, GELUCIRE 50/13. La mezcla se puede facilitar mediante un impulsor, un agitador u otros medios adecuados. La etapa 104 puede realizarse bajo una atmósfera de gas inerte o relativamente inerte, tal como gas nitrógeno. La mezcla se puede realizar en cualquier recipiente adecuado, tal como un recipiente de acero inoxidable.

- 35 La etapa 106 comprende mezclar el estradiol en la mezcla del agente solubilizante y GELUCIRE. El estradiol se puede mezclar en forma micronizada o no micronizada. La mezcla puede tener lugar en un tanque de acero u otro recipiente aceptable. La mezcla puede facilitarse mediante un impulsor, un agitador u otros medios adecuados. La etapa 106 puede realizarse bajo una atmósfera de gas inerte o relativamente inerte, tal como gas nitrógeno. Sin embargo, en varias realizaciones, la adición de estradiol se puede realizar antes de la etapa 104. En ese sentido, en varias realizaciones, la etapa 106 se realiza antes de la etapa 104.

La etapa 110 comprende preparar la masa de gel. Cualquiera de las masas de gel descritas en el presente documento puede usarse en la etapa 110. En ese sentido, la gelatina (por ejemplo, gelatina NF (150 Bloom, Tipo B)), colágeno hidrolizado, glicerina y/u otros materiales adecuados, se pueden combinar en un intervalo de temperatura desde

aproximadamente 45°C a aproximadamente 85°C y se prepara como una película. La mezcla puede tener lugar en un tanque de acero u otro recipiente aceptable. La mezcla puede facilitarse mediante un impulsor, un agitador u otros medios adecuados. La etapa 110 puede realizarse bajo una atmósfera de gas inerte o relativamente inerte, tal como gas nitrógeno. La etapa 112 comprende una desgasificación. La mezcla resultante de la etapa 112 puede comprender un material de relleno adecuado para la producción en una cápsula de gelatina blanda.

5 En la etapa 112, se prepara una cápsula de gel blando combinando el material obtenido en la etapa 106 con la masa de gel de la etapa 110. La película de gel puede envolver el material, encapsulándolo parcial o totalmente. La película de gel también se puede inyectar o llenar de otro modo con el material obtenido en la etapa 106.

10 La etapa 112 se puede realizar en un troquel adecuado para proporcionar la forma deseada. Las cápsulas vaginales de gel blando se pueden preparar con una variedad de geometrías. Por ejemplo, las cápsulas vaginales de gel blando pueden tener la forma de una lágrima, un cono con extremo troncocónico, un cilindro, un cilindro con una porción de "caperuza" más grande u otras formas adecuadas para la inserción en la vagina. Las cápsulas vaginales de gel blando de acuerdo con diversas realizaciones pueden usarse o no en conexión con un aplicador

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica encapsulada para administración por vía intravaginal, en donde la formulación comprende:
estradiol solubilizado en un agente solubilizante que es un mono, di o triéster de ácido graso C6-C12 de glicerol;
- 5 en donde la formulación comprende de 1 microgramo a 25 microgramos de estradiol; y en donde la formulación no incluye un agente bioadhesivo hidrófilo formador de gel.
2. La formulación según la reivindicación 1, en donde la formulación comprende de 1 microgramo a 10 microgramos de estradiol.
- 10 3. La formulación según la reivindicación 2, en donde la formulación comprende 5 microgramos de estradiol.
4. La formulación según la reivindicación 2, en donde la formulación comprende 2,5 microgramos de estradiol.
- 15 5. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la formulación está encapsulada en una cápsula blanda.
6. La formulación según la reivindicación 5, en donde la cápsula blanda es una cápsula de gelatina blanda.
7. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el agente solubilizante comprende ácido graso caproico, ácido graso caprílico, ácido graso cáprico, un éster de ácido graso caproico, un éster de ácido graso caprílico, un éster de ácido graso cáprico, o una combinación de dos o más de los mismos.
- 20 8. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el agente solubilizante comprende un éster monoglicérico, diglicérico o triglicéricido del al menos un ácido graso C6-C12.
9. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el agente solubilizante comprende un triglicéricido caprílico/cáprico.
10. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el agente solubilizante es predominantemente un éster triglicéricido C6-C12.
- 25 11. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la formulación comprende además un tensioactivo no iónico que comprende estearato de PEG-6 y palmitoestearato de etilenglicol.
12. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en el tratamiento de la atrofia vulvovaginal mediante administración intravaginal.
- 30 13. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso en el tratamiento de una afección urinaria por carencia de estrógenos mediante administración intravaginal.
14. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso en el tratamiento de un síntoma asociado con la atrofia vulvovaginal seleccionado entre sequedad, picazón, dolor, irritación, sangrado y dispareunia.
15. La formulación para uso según la reivindicación 14, para uso en el tratamiento de la dispareunia.

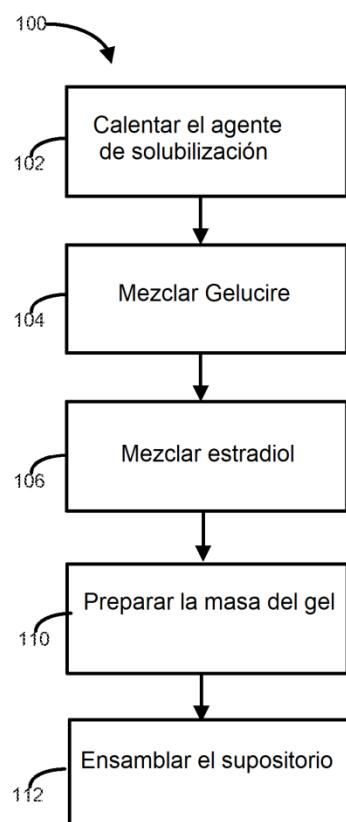


Fig. 1

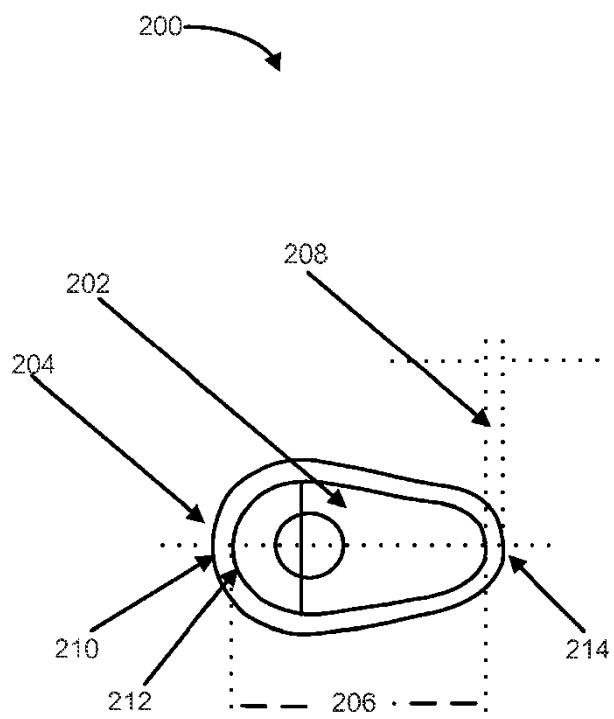


Fig. 2