



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 671 160**

⑮ Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2016 E 16175091 (4)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018 EP 3106148**

⑭ Título: **Unidad de dosificación orodispersable que contiene un componente estetrol**

⑩ Prioridad:

18.06.2015 EP 15172747

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.06.2018

⑬ Titular/es:

MITHRA PHARMACEUTICALS S.A. (100.0%)
Rue Saint-Georges 5-7
4000 Liège, BE

⑭ Inventor/es:

JASPART, SÉVERINE FRANCINE ISABELLE;
PLATTEEUW, JOHANNES JAN y
VAN DEN HEUVEL, DENNY JOHAN MARIJN

⑭ Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 671 160 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

Unidad de dosificación orodispersable que contiene un componente estetrol

5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención proporciona una unidad de dosificación sólida farmacéutica orodispersable que tiene un peso de 30-1.000 mg y que contiene al menos 0,1 mg de un componente estetrol seleccionado entre estetrol, ésteres de estetrol y combinaciones de los mismos. Dicha unidad de dosificación sólida consta de:
 10 • 0,1-25 % en peso de partículas de estetrol que contienen al menos 80 % en peso del componente estetrol; y
 • 75-99,9 % en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0002] La invención proporciona asimismo un procedimiento de preparación de la unidad de dosificación sólida mencionada anteriormente. Asimismo, la invención se refiere al uso de la unidad de dosificación sólida en tratamiento médico, terapia de reemplazo hormonal femenino y contracepción femenina, comprendiendo dicho uso la administración sublingual, bucal o sublabial de dicha unidad de dosificación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

20 [0003] Estetrol es un esteroide humano producido por el hígado fetal durante el embarazo solamente. Esta hormona natural fue descubierta en la orina de mujeres embarazadas por Diczfalusi y sus colaboradores en 1965. Estetrol tiene la estructura de un esteroide estrogénico con cuatro grupos hidroxilo. Estetrol se sintetiza en el hígado fetal desde estradiol y estriol a través de dos enzimas, 15 α - y 16 α -hidroxilasa. Tras el nacimiento, el hígado neonatal pierde rápidamente su capacidad de sintetizar estetrol ya que se deja de expresar estas dos enzimas.

25 [0004] El estetrol llega a la circulación materna a través de la placenta y se detecta ya a las nueve semanas del embarazo en la orina materna. Durante el segundo trimestre del embarazo, se observaron altos niveles en el plasma materno, elevándose progresivamente las concentraciones de estetrol no conjugado a aproximadamente 30 1 ng/mL (> 3 nmoles/L) hacia el final del embarazo. Hasta el momento, se desconoce la función fisiológica de estetrol. Se ha estudiado exhaustivamente el posible uso de estetrol como marcador del bienestar fetal. Sin embargo, dadas las grandes variaciones entre un individuo y otro y dentro del mismo individuo de los niveles de estetrol materno en plasma durante el embarazo, no ha sido viable.

35 [0005] Desde 2001, se ha estudiado exhaustivamente el estetrol. Se ha demostrado que, en los seres humanos, el estetrol tiene una alta biodisponibilidad oral y proporcional a la dosis y una semivida de eliminación terminal prolongada de 28 horas. Los resultados de los estudios *in vitro* han demostrado que el estetrol se une de forma muy selectiva a los receptores de estrógeno con preferencia para la forma ER α del receptor, a diferencia de los estrógenos etinil estradiol y 17 β -estradiol. El También a diferencia de etinil estradiol, y sobre todo 17 β -estradiol, el estetrol no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y no estimula la producción de SHBG *in vitro*.

40 [0006] Por otra parte, se han investigado las propiedades de estetrol en una serie de modelos de rata *in vivo* farmacológicos, perfectamente validados, predictivos. En dichos modelos, el estetrol presentó efectos estrogénicos en la vagina, el útero (tanto el miometrio como el endometrio), el peso corporal, la masa ósea, la resistencia ósea, los sofocos y la ovulación (inhibición). Todos estos efectos de estetrol dependieron de la dosis, con máximos efectos a niveles de dosis comparables. Sorprendentemente, el estetrol previno el desarrollo de tumor en un modelo de tumor mamario DMBA en un grado y a una dosis similar al anti-estrógeno tamoxifeno y la ovariectomía. Este efecto anti-estrógeno del estetrol en presencia de 17 β -estradiol se ha observado también en estudios *in vitro* utilizando células humanas de cáncer de mama.

45 [0007] La administración bucal, sublingual o sublabial de estetrol se menciona en una serie de solicitudes de patente, incluyendo las patentes internacionales WO 2002/094275, WO 2002/094276, WO 2002/094278 y WO 55 2003/018026. En dichas publicaciones no se describen unidades de dosificación que contienen estetrol para administración bucal, sublingual o sublabial.

50 [0008] La patente internacional WO 2010/033832 describe una forma de dosificación oral que comprende un compuesto estriol y un material de matriz farmacéuticamente aceptable, en el que la forma de dosificación oral libera al menos aproximadamente 90 % del compuesto estriol en un periodo inferior a aproximadamente 300 segundos cuando entra en contacto con la saliva de la cavidad bucal y/o sublingual.

55 [0009] La patente estadounidense US 2007/286829 describe una forma de dosificación sólida administrada por vía oral capaz de suministrar etinil estradiol con una mejor biodisponibilidad, comprendiendo dicha forma de dosificación sólida (i) aproximadamente 0,5 μ g a aproximadamente 50 μ g de etinil estradiol y (ii) un vehículo potenciador de la disolución oral que proporciona al menos 15 % de absorción al etinil estradiol a través de la

mucosa oral cuando se administra dicha forma de dosificación sólida por vía oral al paciente con 60 ml (2 onzas) de agua o menos.

5 [0010] La patente estadounidense US 6,117,446 describe una unidad de dosificación bucal para la administración de una combinación de agentes activos esteroideos que comprende una pastilla comprimida de un vehículo polimérico bioerosionable y cantidades terapéuticamente eficaces de un agente andrógeno seleccionado entre testosterona y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, una progestina y un estrógeno. Los ejemplos describen unidades de dosificación bucal que se preparan mezclando a fondo los 10 siguientes componentes: estrógeno, progestógeno, andrógeno, polioxido de etileno, carbómero y estearato de magnesio. A continuación, se granula la mezcla por granulación de lecho fluido y se prensa en comprimidos el granulado obtenido de esta forma.

[0011] Se han descrito unidades de dosificación orales que contienen estetrol en varias publicaciones de patente.

15 15 [0012] En la patente internacional WO 2002/094276 se describe una composición farmacéutica para su uso en un procedimiento de terapia de reemplazo hormonal, comprendiendo dicho procedimiento la administración a una persona que necesita dicha terapia de una cantidad eficaz de estetrol, no conteniendo dicha composición prácticamente progestógeno ni anti-progestina. En la patente internacional WO 2002/094276 se describe la 20 preparación de comprimidos de estetrol que tienen un peso de 185 mg, que contienen 1,5 de estetrol, sobre la base de la siguiente formulación:

	mg
Estetrol	1,5
Polivinilpirrolidona (Kollidon 25® ex BASF)	12,5
Lactosa	135,795
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101 ®)	26,25
Palmitostearato de glicerilo (Precirol ®)	2,775
Sílice coloidal anhidra (Aerosil 200 ®)	1,0
Crospovidona (Polyplasdone XL ®)	4,0
Agente colorante	0,18

25 [0013] En la patente internacional WO 2002/094275 se describe el uso de un estetrol en un procedimiento para aumentar la libido en una mujer, comprendiendo dicho procedimiento la administración a dicha mujer de una cantidad eficaz de estetrol. Se menciona la administración oral como modo de administración adecuado. En dicha solicitud de patente se describe el mismo comprimido de estetrol que en la patente internacional WO 2002/094276.

30 30 [0014] En la patente internacional WO 2002/094279 se describe el uso de estetrol en un procedimiento de contracepción en hembras de mamíferos, procedimiento que comprende la administración oral de dicho componente estrógeno y un componente progestógeno a una mujer fértil en una cantidad eficaz para inhibir la ovulación. En dicha solicitud de patente internacional se describe la siguiente formulación para un comprimido de 185 mg de estetrol.

	mg
Estetrol	1,5
Levonorgestrel	0,15
Polivinilpirrolidona (Kollidon 25® ex BASF)	13,5
Lactosa	135,645
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101 ®)	26,25
Palmitostearato de glicerilo (Precirol ®)	2,775
Sílice coloidal anhidra (Aerosil 200 ®)	1,0
Crospovidona (Polyplasdone XL ®)	4,0
Agente colorante	0,18

40 [0015] En la patente internacional WO 2003/041718 se describe el uso de estetrol en un procedimiento de reemplazo hormonal en mamíferos, procedimiento que comprende la administración oral de estetrol y un componente progestógeno a un mamífero en una cantidad eficaz para prevenir o tratar síntomas de hipoestrogenismo. Dicha solicitud de patente describe el mismo comprimido de estetrol que la patente internacional WO 2002/094279.

45 45 [0016] En la patente internacional WO 2007/081206 se describe el uso de estetrol en un procedimiento de tratamiento de trastorno vascular agudo en un mamífero, comprendiendo dicho procedimiento la administración oral a dicho mamífero, a demanda, de una cantidad eficaz del estetrol al mamífero. Dicha solicitud de patente

describe la preparación de cápsulas de gelatina dura que contienen 100 mg de estetrol y 25 mg de citrato de sildenafilo por cápsula.

5 [0017] En la patente internacional WO 2008/156365 se describe el uso de estetrol en el tratamiento de síndrome de aspiración de meconio (SAM) en un lactante recién nacido, comprendiendo dicho tratamiento la administración de una cantidad eficaz de estrógeno a dicho lactante recién nacido en los 7 primeros días tras el nacimiento. La solicitud de patente internacional describe un supositorio para su uso en los lactantes recién nacidos que comprende al menos 1 μ g de estrógeno, caracterizándose dicho supositorio por tener un diámetro máximo de menos de 10 mm y un peso de menos de 0,5 g. El excipiente contenido en el supositorio puede ser a base de un material lípido que se funde a la temperatura corporal o a base de un componente hidrófilo que se disuelve o se disgrega cuando entra en contacto con agua.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

15 [0018] La presente invención proporciona una unidad de dosificación sólida farmacéutica orodispersable que contiene un componente estetrol. La unidad de dosificación libera rápidamente el estetrol en un entorno acuoso. La unidad de dosificación sólida es fácil de fabricar por compresión directa y perfectamente adecuada para administración sublingual, bucal o sublabial. Cada una de las administraciones sublingual, bucal y sublabial presenta la ventaja de que el componente estetrol no tiene que pasar a través del sistema digestivo y se evita la exposición al hígado de primer paso. Asimismo, estos tres modos de administración proporcionan un rápido inicio de la acción.

20 [0019] La unidad de dosificación sólida de acuerdo con la presente invención tiene un peso comprendido entre 30 y 1.000 mg; y contiene al menos 100 μ g de un componente estetrol seleccionado entre estetrol, ésteres de estetrol y combinaciones de los mismos; y consta de:

- 0,1-25 % en peso de partículas de estetrol que contienen al menos 90 % en peso del componente estetrol; y
- 75-99,9 % en peso de uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

25 [0020] Dicha dosificación sólida se puede obtener a través de un procedimiento que comprende:

- proporcionar partículas de estetrol que contienen al menos 90 % en peso del componente estetrol seleccionado entre estetrol, ésteres de estetrol y combinaciones de los mismos, teniendo dichas partículas de estetrol diámetro medio volumétrico en el intervalo de 2 μ m a 50 μ m;
- 35 • preparar una mezcla seca mezclando las partículas de estetrol con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables; y
- comprimir la mezcla seca en una unidad de dosificación sólida.

40 [0021] La disolución rápida y completa del componente estetrol en la saliva es esencial para un suministro eficiente del componente a través de la administración sublingual, bucal o sublabial de la unidad de dosificación sólida. Los autores de la invención han descubierto de manera inesperada que el componente estetrol se libera y se dispersa rápidamente en la saliva y se absorbe a través del revestimiento de la mucosa de la cavidad oral si está presente en la unidad de dosificación sólida en forma de partículas muy pequeñas.

45 [0022] La invención proporciona también un procedimiento de preparación de dicha unidad de dosificación sólida, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

- proporcionar partículas de estetrol que contienen al menos 90 % en peso de un componente estetrol seleccionado entre estetrol, ésteres de estetrol y combinaciones de los mismos teniendo dichas partículas de estetrol un diámetro medio volumétrico en el intervalo de 2 μ m to 50 μ m;
- 50 • preparar una mezcla seca mezclando 1 parte en peso de las partículas de estetrol con 2-1.000 partes en peso de uno o mas excipientes farmacéuticamente aceptables; y
- comprimir la mezcla seca en una unidad de dosificación sólida.

55 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

[0023] Figura 1 ilustra el flujo de diagrama del proceso de fabricación usado en el Ejemplo 3.

60 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0024] Un primer aspecto de la invención se refiere a una unidad de dosificación sólida orodispersable farmacéutica que tiene un peso comprendido entre 30 y 1.000 mg, constando dicha unidad de dosificación de:

- 0,1-25 % en peso de partículas de estetrol que contienen al menos 90 % en peso de un componente estetrol seleccionado entre estetrol, ésteres de estetrol y combinaciones de los mismos; y

• 75-99,9 % en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; comprendiendo la unidad de dosificación sólida al menos 100 µg del componente estetrol; en la que la unidad de dosificación sólida se puede obtener a través de un procedimiento que comprende:

- proporcionar partículas de estetrol que contienen al menos 90 % en peso del componente estetrol seleccionado entre estetrol, ésteres de estetrol y combinaciones de los mismos, teniendo dichas partículas de estetrol un diámetro medio volumétrico en el intervalo de 2 µm to 50 µm;
- preparar una mezcla seca mezclando las partículas de estetrol con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y
- comprimir la mezcla seca en una unidad de dosificación sólida.

[0025] El término ‘estetrol’, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a 1,3,5(10)-estratrien-3,15 α ,16 α ,17 β -tetrol o 15 α -hidroxiestriol, así como a hidratos de estetrol, p.ej., monohidrato de estetrol.

[0026] La expresión “unidad de dosificación orodispersable”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una unidad de dosificación que está diseñada para disgregarse rápidamente en la cavidad oral cuando entra en contacto con la saliva y para dispersar el componente estetrol en la saliva de manera que se pueda absorber a través del revestimiento de la mucosa de la cavidad oral.

[0027] Los términos “ingredientes farmacéuticamente aceptables” como se usan aquí comprenden tanto excipientes farmacéuticamente aceptables como otros ingredientes farmacéuticamente activos distintos del componente estetrol, como se define detalladamente a continuación.

[0028] El término “sublingual”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la ruta de administración farmacológica a través de la cual se difunde el componente estetrol en la sangre a través de los tejidos que hay debajo de la lengua.

[0029] El término “bucal”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la ruta de administración farmacológica a través de la cual se difunde el componente estetrol en la sangre a través de los tejidos del vestíbulo bucal, el área en el interior de la boca entre el revestimiento de la mejilla (la bucal) y los dientes/encías.

[0030] El término sublabial”, tal como se utiliza en el presente documento se refiere a la ruta de administración farmacológica a través de la cual se coloca el componente estetrol entre el labio y la encía.

[0031] A no ser que se indique lo contrario, todos los porcentajes mencionados aquí son porcentajes en peso.

[0032] Entre los ejemplos de unidades de dosificación sólidas abarcadas por la presente invención se incluyen comprimidos, drageas, pastillas para chupar y películas. De acuerdo con una realización preferente, la unidad de dosificación es un comprimido, siendo lo más preferido una pastilla comprimida.

[0033] La unidad de dosificación sólida normalmente tiene un peso entre 40 y 500 mg, más preferentemente entre 50 y 300 mg, y de la forma más preferida entre 70 y 150 mg.

[0034] La unidad de dosificación sólida comprende preferentemente al 0,5-25 % en peso, más preferentemente 1-20 % en peso, de la forma más preferida 1,2-15 % en peso del componente estetrol.

[0035] La cantidad del componente estetrol contenida en la unidad de dosificación sólida, se encuentra preferentemente dentro del intervalo de 0,3- 100 mg, más preferentemente de 0,5-40 mg y de la forma más preferida de 1-20 mg.

[0036] El componente estetrol de la presente invención se selecciona preferentemente dentro del grupo que consta de estetrol, ésteres de estetrol, en los que el átomo de hidrógeno de al menos uno de los grupos hidroxilo ha sido sustituido por un radical acilo de un carboxílico de hidrocarburo, ácido sulfónico o ácido sulfámico de 1-25 átomos de carbono; y combinaciones de los mismos. Incluso más preferentemente, el componente estetrol es estetrol (incluyendo hidratos de estetrol). De la forma más preferida el componente estetrol contenido en la unidad de dosificación es monohidrato de estetrol.

[0037] El tamaño de partícula de las partículas de estetrol en la unidad de dosificación sólida deberá ser el adecuado para conseguir una absorción suficiente del componente estetrol tras su administración sublingual, bucal o sublabial. Las partículas de estetrol dentro de la unidad de dosificación sólida e (independientemente) las partículas de estetrol utilizadas en la preparación de la unidad de dosificación sólida tienen preferentemente un diámetro medio volumétrico en el intervalo de 3 µm a 35 µm, más preferentemente en el intervalo de 4 µm a 25 µm, de la forma más preferida en el intervalo de 5 µm a 15 µm.

[0038] Las partículas de estetrol dentro de la unidad de dosificación sólida e (independientemente) las partículas de estetrol utilizadas en la preparación de la unidad de dosificación sólida contienen preferentemente no más de

una cantidad limitada de partículas con un tamaño de partícula por encima de 60 μm . Preferentemente, no más de un 10 % en volumen por encima de 60 μm (D_{90}), más preferentemente no más de un 5 % en volumen de las partículas de estetrol tiene un tamaño de partícula superior a 60 μm (D_{95}). Incluso más preferentemente, no más de un 10 % en volumen por encima de 40 μm (D_{90}), más preferentemente, no más de un 5 % en volumen de las partículas de estetrol tiene tamaño de partícula por encima de 40 μm (D_{95}).

[0039] La distribución del tamaño de partícula de las partículas de estetrol, y otros materiales en partículas utilizadas en el procedimiento de la presente invención, puede determinarse convenientemente por difracción de láser. La distribución del tamaño de partícula de las partículas de estetrol dentro de la unidad de dosificación sólida se puede determinar convenientemente aplicando técnicas espectroscópicas, p. ej. mapeo de Raman.

[0040] La unidad de dosificación sólida de la presente invención ofrece la ventaja de que el componente estetrol se libera rápidamente cuando se introduce la unidad de dosificación en la cavidad oral y entra en contacto con la saliva. La velocidad de liberación del componente estetrol desde la unidad de dosificación se puede determinar convenientemente utilizando la prueba de disolución descrita en los Ejemplos o un test de desintegración según Ph. Eur. 2.9.1. ("Desintegración de comprimidos y cápsulas") y USP <701> ("Desintegración"), también descrito en los Ejemplos. Cuando se somete la unidad de dosificación sólida de la presente invención a la prueba de disolución mencionada, normalmente libera al menos 50 %, más preferentemente al menos 70 %, y de la forma más preferida al menos 80 % del componente estetrol al cabo de 5 minutos. La unidad de dosificación sólida de la presente invención, cuando se somete a la prueba de desintegración descrita anteriormente, se desintegra normalmente en menos de 5 minutos, más preferiblemente en menos de 2 minutos, incluso más preferiblemente en menos de 1.5 minutos, incluso más preferiblemente en menos de 1 minuto, y de la forma más preferida en menos de 30 segundos.

[0041] Las partículas de estetrol empleadas en la unidad de dosificación sólida así como en el procedimiento de la presente invención, contienen preferentemente al menos 90 % en peso del componente estetrol, más preferentemente al menos 95 % en peso del componente estetrol, y de la forma más preferida al menos 99 % en peso del componente estetrol. Además del componente estetrol, las partículas de estetrol pueden contener convenientemente ingredientes farmacéuticamente aceptables que favorecen la dispersión de la unidad de dosificación y la disolución y absorción del componente estetrol. Entre los ejemplos de dichos excipientes se incluyen celulosa microcristalina, agentes tensioactivos, co-disolventes, potenciadores de la absorción, superdisgregantes y agentes de tampón.

[0042] Las partículas de estetrol representan normalmente entre 0,5-35 % peso de la unidad de dosificación. Más preferentemente, las partículas de estetrol representan 1-22 % en peso, siendo lo más preferido 1,2-15 % en peso de la unidad de dosificación.

[0043] La unidad de dosificación sólida de la presente invención contiene preferiblemente entre 50-99,5 % en peso, más preferiblemente 55-90 % en peso y de la forma más preferible 60-88 % en peso de una carga seleccionada entre maltosa, fructosa, sacarosa, lactosa, glucosa, galactosa, trehalosa, xilitol, sorbitol, eritritol, maltitol, manitol, isomalta, celulosa microcristalina, sales de calcio (p.ej. fosfatos de calcio) y combinaciones de los mismos.

[0044] De acuerdo con una realización particularmente preferida, la unidad de dosificación contiene 30-99,5 % en peso, más preferentemente 50-90 % en peso, siendo lo más preferente 60-80 % en peso de una carga seleccionada entre lactosa, xilitol, sorbitol, eritritol, manitol, celulosa microcristalina y combinaciones de los mismos.

[0045] Ventajosamente, la unidad de dosificación contiene al menos 20 % en peso de un alcohol de azúcar seleccionado entre manitol, xilitol y combinaciones de los mismos. Más preferentemente, la unidad de dosificación contiene 30-90 % en peso de alcohol de azúcar seleccionado entre manitol, xilitol y combinaciones de los mismos. De la forma más preferida la unidad de dosificación contiene 40-80 % en peso de un alcohol de azúcar seleccionado entre manitol, xilitol y combinaciones de los mismos.

Unidad de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la unidad de dosis contiene 0,1-20 % peso, más preferentemente 0,2-10 % en peso, y de la forma más preferida 1-5 % en peso de un agente disgregante seleccionado entre almidones modificados (p.ej., sal sódica de almidón de carboximetilo) polivinil pirrolidona reticulada, carmelosa reticulada y combinaciones de los mismos.

[0046] La combinación de las partículas de estetrol, la carga y el agente disgregante constituye normalmente al menos 70 % en peso de la unidad de dosificación sólida. Más preferentemente, dicha combinación constituye al menos 80 % en peso, siendo lo más preferente al menos 90 % en peso de la unidad de dosificación.

[0047] La unidad de dosificación sólida de la presente invención contiene preferentemente 0-60 % en peso, más preferentemente 5-40 % en peso y de la forma más preferida 10-35 % en peso de celulosa microcristalina.

[0048] De acuerdo con otra realización preferente, la unidad de dosificación contiene 0,1-2 % en peso, más preferentemente 0,2-1,5 % en peso, siendo lo más preferente 0,5-1 % en peso de un lubricante seleccionado entre estearil fumarato sódico, estearato de magnesio, ácido esteárico, lauril sulfato sódico, talco, polietilen glicol, estearato cálcico y mezclas de los mismos.

5 [0049] Otros excipientes que se pueden incorporar convenientemente en la dosificación incluyen agentes mucoadhesivos, aromatizantes, edulcorantes (distintos a la carga de sabor dulce), deslizantes y combinaciones de los mismos.

10 [0050] La unidad de dosificación sólida puede contener uno o más de otros principios farmacéuticamente activos además del componente estetrol. Entre los ejemplos de dichos otros principios farmacéuticamente activos se incluyen hormonas esteroideas.

15 La unidad de dosificación sólida de la presente invención contiene preferentemente 0,05-10 mg, más preferentemente 0,1-5 mg de uno o más progestógenos, preferentemente uno o más progestógenos seleccionados entre progesterona, levonorgestrel, norgestimato, noretisterona, acetato de noretisterona (NETA), didrogestrona, drospirenona, 3-beta-hidroxidesogestrel, 3-ceto desogestrel (=etonogestrel), 17-deacetyl norgestimato, 19-norprogesterona, acetoxipregnolona, alilestrenol, anagestona, clormadinona, ciproterona, demegestona, desogestrel, dienogest, dihidrogestrona, dimetisterona, etisterona, diacetato de etinodiol, acetato de flurogestona, gastrinon, gestodeno, gestrinona, hidroximetilprogesterona, hidroxiprogesterona, línestrenol (=linoestrenol), medrogestona, medroxiprogesterona, megestrol, melengestrol, nestorona, nomegestrol, acetato de nomegestrol (NOMAC), noretindrona (=noretisterona), noretinodrel norgestrel (incluye d-norgestrel y dl-norgestrel), norgestrienona, normetisterona, progesterona, quingestanol, (17alfa)-17-hidroxi-11-metilen-19-norpregna-4,15-dien-20-in-3-ona, tibolona, trimegestona, acetofenuro de algestona, nestorona, promegestona, ésteres de 17-hidroxiprogesterona, 19-nor-17-hidroxiprogesterona, 17alfa-etinil-testosterona, 17alfa-etinil-19-nortestosterona, d-17beta-acetoxi-13beta-etyl-17alfa-etinil-gon-4-en-3-ona oxima y profármacos de estos compuestos. Preferentemente, uno o más progestógenos utilizados de acuerdo con la presente invención se seleccionan dentro del grupo que consta de progesterona, desogestrel, etonogestrel, gestodeno, dienogest, levonorgestrel, norgestimato, noretisterona, acetato de noretisterona (NETA), nomegestrol, acetato de nomegestrol (NOMAC), drospirenona, trimegestona, nestorona y didrogestrona.

20 30 [0051] La unidad de dosificación sólida de acuerdo con la presente invención contiene preferentemente 0,05-100 mg, más preferentemente 0,1-50 mg uno o más andrógenos, preferentemente uno o mas andrógenos seleccionados entre testosterona, dehidroepiandrosterona (DHEA); sulfato de DHEA (DHEAS); ésteres de testosterona (p. ej. undecanoato de testosterona, propionato de testosterona, fenilpropionato de testosterona, isohexanoato de testosterona, enantato de testosterona, bucanato de testosterona, decanoato de testosterona, buciclatio de testosterona); metiltestosterona; mesterolona; estanazolol; androstenediona; dihidrotestosterona; androstanediol; metenolona; fluoximesterona; oximesterona; metandrostenolol; MENT y profármacos de estos compuestos. Es sobre todo preferente que el uno o mas andrógenos se seleccione dentro del grupo que consta de testosterona, DHEA y MENT.

40 45 [0052] Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de la unidad de dosificación sólida mencionada en el tratamiento médico en terapia de reemplazo hormonal femenino o en contracepción femenina, comprendiendo dicho uso la administración sublingual, bucal o sublabial de la unidad de dosificación. Entre los ejemplos de tratamiento médico en los que puede utilizarse convenientemente la unidad de dosificación sólida de la presente invención se incluyen tratamiento de osteoporosis y tratamiento de terapia coadyuvante (add-back) de estrógenos en endometriosis, cáncer de mama o cáncer de próstata. De acuerdo con una realización preferente, la unidad de dosificación sólida se utiliza en terapia de reemplazo hormonal femenina o contracepción femenina. Lo más preferido es la utilización de la dosis sólida en terapia de reemplazo hormonal femenina, especialmente para tratar atrofia vulvovaginal y/o síntomas vasomotores.

50 55 [0053] El uso de la unidad de dosificación sólida en tratamiento médico, en terapia de reemplazo hormonal femenina o en contracepción femenina, comprende normalmente la administración sublingual, bucal o sublabial de la unidad de dosificación para proporcionar al menos 0,1 mg preferentemente 0,5-100 mg, y de la forma más preferida 1-40 mg, del componente estetrol.

60 65 [0054] Para tratar atrofia vulvovaginal, preferentemente, se administra la unidad de dosificación en una cantidad suficiente para proporcionar al menos 0,1 mg del componente estetrol. Más preferentemente, la unidad de dosificación administrada proporciona al menos 0,5 mg, de la forma más preferida al menos 1 mg del componente estetrol. En el tratamiento de atrofia vulvovaginal, preferentemente, se administra la unidad de dosificación en una cantidad que proporciona 50 mg como máximo, más preferentemente 20 mg como máximo, y de la forma más preferida 10 mg como máximo del componente estetrol.

[0055] Para tratar síntomas vasomotores, preferentemente, se administra la unidad de dosificación en una cantidad suficiente para proporcionar al menos 0,2 mg del componente estetrol. Más preferentemente, la unidad de dosificación administrada proporciona al menos 1 mg, siendo sobre todo preferente al menos 2 mg del componente estetrol. En el tratamiento de síntomas vasomotores, preferentemente, la dosificación se administra

en una cantidad que proporciona 100 mg como máximo, más preferentemente 40 mg como máximo, siendo sobre todo preferente 20 mg como máximo del componente estetrol.

- 5 [0056] Normalmente, estos usos de la unidad de dosificación sólida comprenden la administración una vez al día de la unidad de dosificación durante un periodo de al menos 1 semana, más preferentemente al menos 2 semanas. Durante estos periodos, preferentemente, se administra la unidad de dosificación sólida para proporcionar una dosis diaria de al menos 0,05 mg, más preferentemente de 0,1-40 mg y de la forma más preferida de 0,2-20 mg del componente estetrol.
- 10 [0057] Para tratar atrofia vulvovaginal, preferentemente, se administra la unidad de dosificación para proporcionar una dosis diaria de al menos 0,1 mg del componente estetrol. Más preferentemente, se administra la unidad de dosificación para proporcionar una dosis diaria de 0,5-20 mg, de la forma más preferida 1-10 mg del componente estetrol.
- 15 [0058] Para tratar síntomas vasomotores, preferentemente, se administra la unidad de dosificación para proporcionar una dosis diaria de al menos 0,2 mg. Más preferentemente, se administra la unidad de dosificación para proporcionar una dosis diaria de 1-40 mg, de la forma más preferida 2-20 mg del componente estetrol.
- 20 [0059] Otro aspecto más aún de la invención se refiere a un procedimiento para preparar una unidad de dosificación sólida, tal como se ha descrito en el presente documento, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:
- 25 • proporcionar partículas de estetrol que contienen al menos 90 % en peso de un componente estetrol seleccionado entre estetrol, ésteres de estetrol y combinaciones de los mismos, teniendo dichas partículas de estetrol un diámetro medio volumétrico en el intervalo de 2 μm a 50 μm ;
- preparar una mezcla seca mezclando 1 parte en peso de las partículas de estetrol con 2-1.000 partes en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y
- comprimir la mezcla seca en una unidad de dosificación sólida.
- 30 [0060] El procedimiento de la presente invención preferentemente no comprende la adición de un disolvente líquido durante o después de la combinación de las partículas de estetrol y el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 35 [0061] En el procedimiento de la presente invención, la mezcla seca que se comprime en una unidad de dosificación sólida se produce preferentemente combinando las partículas de estetrol con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en una relación en peso que se encuentra en el intervalo de 1:3 to 1:500, más preferentemente, en el intervalo de 1:4 a 1:100 siendo sobre todo preferente en el intervalo de 1:5 a 1:10.
- 40 [0062] La mezcla seca que se comprime en una unidad de dosificación sólida contiene preferentemente 50-99,5 % en peso, más preferentemente 55-90 % en peso, siendo lo más preferido 60-88 % en peso de la carga tal como se ha definido aquí anteriormente.
- 45 [0063] De acuerdo con una realización particularmente preferente, la mezcla seca contiene 30-99,5 % en peso, más preferentemente 50-90 % en peso y de la forma más preferida 60-80 % en peso de una carga seleccionada entre lactosa, xilitol, sorbitol, eritritol, manitol, celulosa microcristalina y combinaciones de los mismos.
- 50 [0064] El alcohol de azúcar seleccionado entre manitol, xilitol y combinaciones de los mismos está contenido ventajosamente en la mezcla seca en una concentración de al menos 20 % en peso. Más preferentemente, dicho alcohol de azúcar está contenido en la mezcla seca en una concentración de 30-90 % peso, de la forma más preferida 40-80 % en peso.
- 55 [0065] De acuerdo con otra realización preferente, la mezcla seca contiene 0,1-20 % en peso, más preferentemente 0,2-10 % en peso siendo sobre todo preferente 1-5 % en peso de un agente disgregante seleccionado entre almidones modificados, polivinil pirrolidona reticulada, carmelosa reticulada y combinaciones de los mismos.
- 60 [0066] La combinación de las partículas de estetrol, carga y agente disgregante constituye normalmente al menos 70 % en peso de la mezcla seca. Más preferentemente, dicha combinación constituye al menos 80 % en peso y de la forma más preferida al menos 90 % en peso de la mezcla seca.
- [0067] La unidad de dosificación sólida de la presente invención contiene preferentemente 0-60 % en peso, más preferentemente 5-40 % y de la forma más preferida 10-35 % en peso de celulosa microcristalina.
- 65 [0068] La mezcla seca empleada en el procedimiento de la presente invención contiene preferentemente 0-60 % en peso, más preferentemente 5-40 % en peso y de la forma más preferida 10-35 % en peso de celulosa microcristalina.

[0069] La mezcla seca que se comprime en una unidad de dosificación sólida contiene preferentemente 0,1-2 % en peso, más preferentemente 0,2-1,5 % en peso, y de la forma más preferida 0,5-1 % en peso de un lubricante seleccionado entre estearil fumarato sódico, estearato de magnesio, ácido esteárico, lauril sulfato sódico, talco, polietilen glicol, estearato cálcico y mezclas de los mismos.

[0070] Preferentemente, se comprime la mezcla seca en una unidad de dosificación sólida por compresión directa.

10 [0071] Las unidades de dosificación sólidas obtenidas a través del procedimiento de la presente invención se pueden envasar de diferentes formas. Preferentemente, se envasan las unidades de dosificación en un envase blíster que contiene al menos 14 unidades de dosificación.

15 [0072] La invención quedará mejor ilustrada con los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Prueba de disolución

20 [0073] Se puede emplear la prueba de disolución que se describe a continuación para estudiar el comportamiento de disolución de las unidades de dosificación orodispersables.

Aparato de Disolución

25 [0074]

- Analizador de disolución de pala y cesta VanKel VK 7010 o VK 7025, procesador de muestras automático VK 8000, vasos de disolución y filtros porosos micrométricos (35 pin)

30 *Medio de Disolución*

[0075]

- Transferencia de 9.000 ml de agua desmineralizada a un matraz volumétrico de 10.000 ml.
- Adición de 68,05 g de KH_2PO_4 y 8,96 g de NaOH y agitación de la solución hasta su completa disolución.
- Mezclado de la solución y ajuste del pH a 6.8 con NaOH o ácido fosfórico, si es necesario, y completado del volumen con agua desmineralizada.

Procedimiento de disolución

40 [0076]

- Transferencia de 900 ml de medio de disolución a cada vaso del aparato de palas.
- Ensamblado del aparato, calentamiento del medio a $37 \pm 0,5$ °C y extracción del termómetro.
- Colocación en cada uno de los seis vasos de una tabla en el fondo antes de comenzar la rotación de las palas.
- Arranque de la rotación de las palas inmediatamente.
- Uso de una velocidad de agitación de 50 rpm.
- Toma de muestras de 5 ml desde los vasos de disolución al cabo de 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75 y 90 minutos para obtener un perfil de disolución completo. Toma de la muestra desde una posición intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la hoja de la pala y por lo menos a 10 mm de la pared del vaso. El volumen de disolución extraído no se reemplaza con un medio de disolución nuevo.

55 [0077] Se determinaron las concentraciones de estetrol en las muestras por HPLC utilizando soluciones de reserva de estetrol como referencial.

Preparación de tampón fosfato en fase móvil (FM).

[0078]

60 • Transferencia de 1,15 g de $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (10 mM) en 1.000 ml de agua desmineralizada, disolución y ajuste del pH a 3.0 con ácido fosfórico.

Aparato de HPLC

65 [0079]

- Módulo de separaciones Alliance 2695 que consta de un sistema de suministro de disolvente cuaternario, un inyector de volumen variable, un procesador de muestras automático controlado por la temperatura, un termostato de columna y un detector de matriz de Fotodiodo 2996 (todos ellos de Waters).

- 5
- Columna de análisis: Symmetry C18, 3,9 x 150 mm, $dp = 5 \mu\text{m}$ (ex Waters)
 - Columna de guarda: Columna de guarda de seguridad C18, 4x3 (Phenomenex)
 - Flujo: 1,0 mL/min
 - Detección: UV @ 280 nm
 - Temperatura de columna: 30 °C
 - Temperatura de procesador de muestras automático: 10 °C
- 10
- Volumen de inyección: 100 μL
 - Tiempo de círculo: 12 min

Gradiente de elución

15 [0080]

Tiempo (min)	Acetonitrilo (%)	Tampón fosfato (%)
0	20	80
9	75	25
10	20	80
12	20	80

20 [0081] Se realizan las pruebas de disolución por triplicado

Mediciones del tamaño de partícula

25 [0082] Se realiza la distribución del tamaño de partícula de monohidrato de estetrol utilizando un analizador de tamaño de partícula de láser MALVERN MASTERSIZER MICROPLUS.

25 [0083]

Preparación del medio de dispersión:

- 30
- Se pesa 1 g de monohidrato de estetrol y 1 g de trioleato de sorbitano en un matraz.
 - Se añade 1 litro de n-hexano y se mezcla durante al menos 1 hora a temperatura ambiente.
 - Se filtra a través de un filtro de 0,45 μm .

Preparación de muestra:

35 [0084]

- Se colocan 100 mg de muestra en un vaso de precipitados de 25 mL.
- Se añaden algunas gotas de medio de dispersión.
- Se mezcla cuidadosamente con una varilla de vidrio para suspender bien el polvo.
- Se añaden 10 mL de medio de dispersión.
- Se realiza el análisis con una velocidad de la unidad de dispersión de la muestra de 3000-3500 rpm.

Análisis:

45 [0085] Se realizan las mediciones del tamaño de partícula tres veces utilizando la misma dispersión. Se obtiene el resultado final promediando los resultados de las tres determinaciones.

Ejemplo 1

50 [0086] Se prepara un comprimido sublingual a través del procedimiento que se describe a continuación.

[0087] Se prepara una mezcla de comprimido que tiene la composición que se muestra en la Tabla 1 por mezclado en seco utilizando una mezcladora de baja cizalla.

55

Tabla 1

Ingredientes	% en peso
Estetrol molido ¹	12,5
Manitol	47,5
Lactosa	30
PVP (polivinilpirrolidona)	4
Croscarmelosa sódica	4
Aroma	0,5
Aspartamo	1
Estearato de magnesio	0,5
¹ D _(V:0,5) = 15µm	

5 [0088] Se comprime la mezcla para comprimido en comprimidos redondos de 80 mg con un diámetro de 6,5 mm. El contenido de estetrol de estos comprimidos es 10 mg.

Ejemplo 2

10 [0089] Se prepara un comprimido sublingual por medio del procedimiento descrito más adelante.

10 [0090] Se prepara una mezcla de compresión que tiene la composición que se muestra en la Tabla 2 por mezclado en seco utilizando una mezcladora de baja cizalla.

Tabla 2

15

Ingredientes	% en peso
Estetrol molido ¹	12,5
Manitol	37,5
Xilitol	10
Celulosa microcristalina	33
Glicolato sódico de almidón	5
Aroma	0,5
Aspartamo	1
Estearato de magnesio	0,5
¹ D _(V:0,5) = 15µm	

20 [0091] Se comprime la mezcla en comprimidos redondos de 80 mg diámetro de 6,5 mm. El contenido en estetrol de estos comprimidos es 10 mg.

Ejemplo 3

25 [0092] Se prepararon cinco conjuntos diferentes de comprimidos sublinguales (formulaciones A a E) mediante el procedimiento descrito abajo e ilustrado en la figura 1.

25 [0093] Las cantidades objetivo de estetrol por comprimido fueron de la siguiente manera: 100 µg para la formulación A, 1 mg para la formulación B, y 10 mg para las formulaciones C, D y E.

30 Los pesos objetivo para los comprimidos fueron de la siguiente manera: 30 mg para la formulación A, 1000 mg para la formulación B, y 80 mg para las formulaciones C, D y E.

30 [0094] El estetrol se mezcló con una parte del diluyente principal y se pasó por un tamiz de 800 µm. Todos los otros excipientes también se pasaron por un tamiz de 800 µm.

35 Los materiales fueron pesados y transferidos al contenedor de mezcla (salvo estearato de magnesio) y se mezclaron durante 15 minutos. Finalmente, se añadió estearato de magnesio y se mezcló durante otros 3 minutos.

40 [0095] La compresión se realizó utilizando una máquina de punzón único equipada con un punzón apropiado (punzón de 5 mm para comprimidos de 30 mg (A), 6 mm para 80 mg comprimidos (C, D y E) y 15 mm para comprimidos de 1000 mg (B)).

40 [0096] El tiempo de desintegración fue cuantificado según el protocolo conocido descrito en Ph. Eur. 2.9.1 ("Desintegración de comprimidos y cápsulas"), y en USP <701> ("Desintegración") usando agua como el líquido específico. La dureza se midió utilizando el protocolo conocido descrito en Ph. Eur. 2.9.8 ("Resistencia al aplastamiento de comprimidos").

45

[0097] Las formulaciones finales y los resultados de comprimido correspondiente pueden encontrarse en las tablas 3 y 4 abajo.

[0098] Todas las formulaciones fueron preparadas y procesadas en comprimidos sin encontrarse dificultades específicas. Debe observarse que se usó un diluyente que fluía bien en todas las formulaciones para superar problemas de fluidez y que la concentración de estearato de magnesio era de al menos 1,5% para evitar adherencias.

10 Tabla 3 - detalles de las formulaciones en % en peso

Formulación #	A	B	C	D	E
Estetrol molido ¹	0,33	0,1	12,50	12,40	12,35
Manitol	83,14	83,47	71,00	48,47	38,62
Almidón de maíz	10,01	10,00	10,00		
Crospovidona	5,01	5,01	4,99		
Lactosa				29,68	
PVP (polivinilpirrolidona)				3,98	
Croscarmelosa sódica				3,98	
xilitol DC					9,91
Celulosa microcristalina					32,66
Glicolato de almidón de sodio					4,97
Esterato de magnesio	1,51	1,51	1,50	1,49	1,48

¹ D_(V:0.5) = 15µm

15 Tabla 4 - características determinadas experimentalmente de los comprimidos

Prueba (resultado medio de 6 muestras)	Tiempo de desintegración	Dureza	Peso
Formulación #	(min:seg)	(N)	(mg)
A	0:53	39,57	33,22
B	1:07	86,07	1060,37
C	0:39	57,49	81,16
D	0:39	42,71	78,48
E	0:38	37,29	76,49

15 [0099] Se puede observar que todos los comprimidos fueron obtenidos con un peso final cercano a su peso objetivo y que los tiempos de desintegración, incluso para el comprimido de 1g de mayor tamaño, fueron muy cortos, conforme con la vía de administración sublingual, bucal o sublabial destinada a estos comprimidos. Finalmente, la dureza de todos los comprimidos estaba dentro de una gama muy aceptable.

20 **Ejemplo 4**

25 [0100] Se realizó un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, de dos períodos, cruzado, farmacocinético para comparar la biodisponibilidad sublingual de 10 mg de estetrol administrado en un comprimido de 100 mg con disponibilidad oral de estetrol contenido en un comprimido de 83 mg contenido 10 mg de estetrol. Estos comprimidos se administraron sublingual y oralmente a mujeres voluntarias sanas en condiciones de ayunas.

30 [0101] Se seleccionaron diez mujeres sanas con base en los siguientes criterios: edad de 45-65 años, (ambas inclusive) no fumadoras o ex fumadoras (como mínimo 6 meses antes de la dosificación), índice de masa corporal (IMC) = 18,5 a 30 kg/m² (ambos inclusive en el momento del cribado).

[0102] La composición de comprimidos sublinguales de 100 mg se describe en la tabla 5 a continuación.

Tabla 5

	Cantidad (% en peso)	Función
Estetrol molido ¹	10	Ingrediente activo
Ludiflash® ²	84	Diluyente/aglutinante/super desintegrante
Kollidon CL-SF® ³	3	Super desintegrante
Esterato de magnesio	3	Lubricante

¹ D_(V;0,5) = 15µm
² Una mezcla de manitol (90 % en peso), Kollidon CL-SF®³ (5 % en peso) y Kollicoat® SR30D (una dispersión de acetato de polivinilo en povidona) (5 % en peso)
³ Grado superfino de crospovidona

5

[0103] Estos comprimidos tienen un tiempo de desintegración muy rápida (de 40 segundos de medio).

10 [0104] Al principio del primer y el segundo periodo del estudio, entre las 07:00 am y 07:28 am, 5 sujetos reciben una dosis individual de la formulación sublingual de estetrol por administración de un comprimido de estetrol (peso de comprimido 100 mg; 10 mg de estetrol) y 5 sujetos reciben una dosis oral única de la formulación de estetrol oral por administración de un comprimido de estetrol (peso de comprimido 83 mg; 10 mg de estetrol), ingerido junto con 200 ml agua.

15 [0105] Se requiere a los sujetos que ayunen durante al menos 10 horas antes de la administración del comprimido y durante al menos 4 horas después de la administración. No se permite tomar agua ni bebidas dentro de 1 hora antes de la administración del medicamento. Los sujetos reciben 200 ml de agua 1 hora antes de y 2 horas después de la administración del comprimido. Los sujetos son libres de beber agua y té de fruta a partir de 4 horas después de la administración del comprimido. Las comidas estandarizadas se proporcionan 10.5 horas previstas antes y 4, 6, 9, y 13 horas después de la administración del comprimido.

20

[0106] La secuencia de eventos que ocurre durante el primer y segundo periodo se muestra en la tabla 6:

Tabla 6

	Evento
Primer periodo	
• Día 1	Confinamiento desde las 19:00
• Día 2	• dosificación, muestreo de sangre y orina, confinamiento
• Día 3	Procedimiento de salida, confinamiento hasta las 8 am
• Días 4-8	Visitas de vuelta
• Días 9-13	Lavado
Segundo periodo	
• Día 14	Confinamiento desde las 19:00
• Día 15	Dosificación, muestreo de sangre y orina, confinamiento
• Día 16	Proceso de salida, confinamiento hasta las 8 am
• Días 17-21	Visitas de vuelta
• Días 22-26	Lavado
• Día 27	Administración de una progestina
• Día 28	Llamada telefónica, control de prueba de retirada de progestina

25

[0107] El programa de muestreo de sangre y orina usado en este estudio se muestra en la tabla 7.

Tabla 7

Muestreo de sangre	La recogida de sangre (4 ml) se realiza antes de la administración del comprimido(0), y posteriormente 0:10,0:15,0:20,0:25,0:30,0:35,0:40,0:45,0:50,0:55,1:00,1:10,1:20,1:30, 2, 3, 4, 6, 10, 16, 24, 48, 72, 96, 120,144 horas después de la administración. El número total de recogidas de sangre en cada periodo es 27.
Muestreo de orina	La recogida de orina se realiza antes de la administración del comprimido y 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96,120 y 144 horas después de la administración. El número total de recogidas de orina en cada periodo es 11.

5

[0108] La concentración de estetrol en las muestras de sangre recogidas se determina mediante HPLC/MS/MS. Las concentraciones de estetrol glucuronidado (anillo tipo D) en las muestras de orina se determina también con la ayuda de HPLC/MS/MS.

- 10 [0109] Los resultados de estos análisis muestran que la biodisponibilidad de estetrol administrado sublingualmente es comparable o superior incluso al estetrol administrado por vía oral. Además, los datos sugieren que estetrol administrado sublingualmente tiene una biodisponibilidad anterior en comparación con estetrol administrado por vía oral. El estetrol sublingual tiene menos impacto en un parámetro de función de hígado.

15

REIVINDICACIONES

1. Unidad de dosificación sólida orodispersable farmacéutica que tiene un peso comprendido entre 30 y 1.000 mg, preferiblemente entre 40 y 500 mg, constando dicha unidad de dosificación de:
- 5 • 0,1-25 % en peso, preferiblemente 0,5-25% en peso de partículas de estetrol que contienen al menos 90 % en peso de un componente estetrol seleccionado entre estetrol, ésteres de estetrol y combinaciones de los mismos, preferiblemente el componente estetrol es estetrol; y
- 10 • 75-99,9 % en peso de uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables;
- 10 comprendiendo la unidad de dosificación sólida al menos 100 µg del componente estetrol; en la que la unidad de dosificación sólida puede obtenerse a través de un procedimiento que comprende:
- 15 • proporcionar partículas de estetrol que contienen al menos 90 % en peso un componente estetrol seleccionado entre estetrol, ésteres de estetrol y combinaciones de los mismos, teniendo dichas partículas de estetrol un diámetro medio volumétrico en el intervalo de 2 µm a 50 µm, preferiblemente en el intervalo de 3 µm a 35 µm ;
- 15 • preparar una mezcla seca mezclando las partículas de estetrol con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y
- 15 • comprimir la mezcla seca en una unidad de dosificación sólida.
- 20 2. Unidad de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la unidad de dosificación contiene entre 0,3 y 100 mg del componente estetrol.
- 25 3. Unidad de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la unidad de dosificación contiene 50-99,5 % en peso de una carga seleccionada entre maltosa, fructosa, sacarosa, lactosa, glucosa, galactosa, trehalosa, xilitol, sorbitol, eritritol, maltitol, manitol, isomalta, celulosa microcristalina, sales de calcio y combinaciones de los mismos, seleccionados preferiblemente a partir de lactosa, xilitol, sorbitol, eritritol, manitol, celulosa microcristalina y combinaciones de los mismos.
- 30 4. Unidad de dosificación de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la unidad de dosificación contiene al menos 20% en peso de alcohol de azúcar seleccionado a partir de manitol, xilitol y combinaciones de los mismos.
- 35 5. Unidad de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la unidad de dosificación contiene 0,1-20 % en peso de un agente disgregante seleccionado entre almidones modificados, polivinil pirrolidona reticulada, caramelo reticulada y combinaciones de los mismos.
- 35 6. Unidad de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la unidad de dosificación contiene 0-60% en peso de celulosa microcristalina.
- 40 7. Unidad de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la unidad de dosificación contiene 0,1-2 % en peso de un lubricante seleccionado entre estearil fumarato sódico, estearato de magnesio, ácido esteárico, lauril sulfato sódico, talco, polietilen glicol, estearato cálcico y mezclas de los mismos
- 45 8. Unidad de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en tratamiento médico o para su uso en terapia de reemplazo hormonal femenina, comprendiendo dicho uso la administración sublingual, bucal o sublabial de la unidad de dosificación.
- 45 9. Unidad de dosificación sólida para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, comprendiendo dicho uso la administración una vez al día durante un período de al menos 1 semana
- 50 10. Método de contracepción femenina, comprendiendo dicho método la administración sublingual, bucal o sublabial de una unidad de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
- 55 11. Método según la reivindicación 10, comprendiendo dicho método la administración una vez al día durante un período de al menos 1 semana
- 55 12. Procedimiento de preparación de una unidad de dosificación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, comprendiendo dicho procedimiento los pasos de:
- 60 • proporcionar partículas de estetrol que contienen al menos 90 % en peso de un componente estetrol seleccionado entre estetrol, ésteres de estetrol y combinaciones de los mismos teniendo dichas partículas de estetrol un diámetro medio volumétrico en el intervalo de 2 µm a 50 µm preferiblemente en el intervalo de 3 µm a 35 µm ;
- 60 • preparar una mezcla seca mezclando 1 parte en peso de las partículas de estetrol con 2-1.000 partes en peso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y
- 65 • comprimir la mezcla seca en una unidad de dosificación sólida.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, donde el procedimiento no comprende la adición de disolvente líquido durante o después de la combinación de las partículas de estetrol y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables
- 5 14. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 12-13, en el que la mezcla seca contiene 50-99,5 % en peso de una carga seleccionada entre maltosa, fructosa, sacarosa, lactosa, glucosa, galactosa, trehalosa, xilitol, sorbitol, eritritol, maltitol, manitol, isomalta, celulosa microcristalina, sales de calcio y combinaciones de los mismos, preferiblemente seleccionados a partir de lactosa, xilitol, sorbitol, eritritol, manitol, celulosa microcristalina y combinaciones de los mismos.
- 10 15. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la mezcla seca contiene al menos 20 % en peso de alcohol de azúcar seleccionado entre manitol, xilitol y combinaciones de los mismos.
- 15 16. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-15, en el que la mezcla seca contiene 0,1-20 % en peso de un agente disgregante seleccionado entre almidones modificados, polivinilpirrolidona reticulada, caramelo reticulada y combinaciones de los mismos
- 20 17. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-16, en el que la unidad de dosificación contiene 0-60% en peso de celulosa microcristalina.
- 20 18. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-17, en el que la mezcla seca contiene 0,1-2 % en peso de un lubricante seleccionado entre estearil fumarato sódico, estearato de magnesio, ácido esteárico, lauril sulfato sódico, talco, polietilen glicol, estearato cálcico y mezclas de los mismos.
- 25 19. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-18, en el que la unidad de dosificación sólida se ha formado por compresión directa.

