



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 325 591**

⑯ Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01) **A61K 9/107** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01) **A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01) **A61K 9/14** (2006.01)  
**A61K 9/70** (2006.01) **A61K 31/565** (2006.01)

⑫

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **05708751 .2**

⑯ Fecha de presentación : **10.03.2005**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1748756**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **07.02.2007**

⑯ Título: **Composiciones que comprenden drospirenona dispersada molecularmente.**

⑯ Prioridad: **10.03.2004 EP 04075713**  
**10.03.2004 US 551355 P**

⑯ Titular/es:  
**Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft**  
**Müllerstrasse 178**  
**13353 Berlin, DE**

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.09.2009**

⑯ Inventor/es: **Funke, Adrian y**  
**Wagner, Torsten**

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.09.2009**

⑯ Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 325 591 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

Composiciones que comprenden drospirenona dispersada molecularmente.

5 La presente invención se refiere al campo de la ciencia de la formulación farmacéutica, en particular con respecto a métodos para mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de compuestos lipófilos, tales como moléculas esteroideas, en particular con respecto a drospirenona. La técnica de formulación específica de la presente invención se refiere a un principio general para proporcionar drospirenona en forma molecularmente dispersa.

10 **Antecedentes**

La drospirenona sin formular no se absorbe bien en el tubo digestivo, en parte debido a su mala solubilidad en agua y a su baja velocidad de disolución en agua. Además, la drospirenona tiene una mala estabilidad química en medios ácidos, incluyendo la condición proporcionada en el fluido gástrico del estómago. De hecho, casi el 50% de 15 la drospirenona se degrada en su isómero terapéuticamente inactivo en 30 minutos cuando se pone en contacto con una disolución de ácido clorhídrico con pH de alrededor de 1,0. Como consecuencia de ello, se pueden sugerir los revestimientos sintéticos. Se considera que la drospirenona en su naturaleza de molécula esteroidea se ha de absorber en la parte superior del tubo digestivo, tal como en la mucosa gástrica y/o la mucosa en el duodeno, lo que requiere que la drospirenona ya debería de estar completamente disuelta al comienzo del tubo digestivo.

20 Se ha encontrado que, cuando se proporciona drospirenona en forma micronizada, la disolución *in vitro* es elevada. Por ejemplo, al menos 70% de drospirenona está disuelta a los 30 minutos después del comienzo del ensayo de disolución. Sin embargo, la técnica de micronización requiere un equipo especial, es costosa, y puede ser difícil de manipular.

25 Pueden ser necesarias formulaciones alternativas a aquellas que incluyen formas micronizadas de drospirenona.

Son bien conocidas técnicas de formulación diferentes para la preparación de composiciones farmacéuticas que tienen el componente activo en mezcla con un excipiente líquido, semisólido o sólido. Sin embargo, tales técnicas 30 apenas se dirigen a obtener partículas muy finas de la sustancia activa dispersas uniformemente con excipientes, y no a obtener el compuesto activo dispersado a nivel molecular con excipientes. Además, tales técnicas de formulación no implican un procedimiento para obtener una composición en el que el compuesto activo, en una etapa inicialmente crítica, se disuelve en el vehículo, el cual completa entonces la composición final o al menos una parte de ella.

35 El documento WO0245693 describe formas de dosificación de sustancias activas adecuadas para ser aplicadas siempre que sea deseable un enmascaramiento del sabor, o se espere un daño de los revestimientos. Las formas de dosificación comprenden la sustancia activa dispersa o disuelta uniformemente en una matriz seleccionada del grupo que consiste en parafina, alcoholes grasos, triglicéridos, glicéridos parciales y ésteres grasos.

40 El documento US 5.789.442 se refiere a la formulación de compuestos activos en *mezcla* con excipientes convencionales, tales como vehículos orgánicos o inorgánicos líquidos, semilíquidos, sólidos, para administración parenteral o entérica.

45 El documento US 5.569.652 se refiere a la formulación de compuestos activos procesando el compuesto activo con vehículos y diluyentes.

El documento US 5.656.622 se refiere a nuevos derivados de estradiol, los cuales, en combinación con drospirenona, se pueden proporcionar como una cápsula o comprimido.

50 El documento EP 1260225 se refiere a composiciones que comprenden un estrógeno.

El documento WO 2004/041289 describe drospirenona en una preparación en comprimido farmacéutica preparada usando tecnología de lecho fluidizado convencional.

55 El documento WO 2004/0222065 se refiere a composiciones que comprenden un derivado de testosterona y opcionalmente un progestágeno (se menciona drospirenona), en las que el fármaco está en una suspensión acuosa u oleosa.

60 Todavía otras técnicas sugieren el uso del compuesto activo en forma micronizada a fin de mejorar la biodisponibilidad, logrando una disolución rápida del compuesto activo en agua.

El documento WO 01/52857 se refiere a composiciones que comprenden drospirenona, en las que la drospirenona se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol o acetato de etilo, antes de ser pulverizadas *sobre* el vehículo inerte.

65 A pesar del hecho de que esfuerzos previos ya han dado como resultado alguna mejora de la biodisponibilidad de drospirenona administrada peroralmente, estos esfuerzos no han eliminado la etapa inicial de la disolución de la drospirenona en los fluidos gastrointestinales antes de que pueda tener lugar la absorción del fármaco.

## Sumario de la invención

Ahora se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un fármaco esteroideo, tal como un progestágeno (por ejemplo drospirenona, progesterona, eplerenona, etonogestrel) y/o un estrógeno (estradiol y sus ésteres) en forma molecularmente dispersa. Es decir, que la composición comprende un fármaco esteroideo, preferiblemente drospirenona, que está presente en la composición en una forma no particulada. Por “estar presente en una forma molecularmente dispersa” se quiere decir que el fármaco está presente en el excipiente en un estado disuelto. El fármaco molecularmente disperso se liberará de forma muy rápida a medida que tiene lugar instantáneamente la disolución cuando la unidad de dosificación se ha desintegrado. En una composición farmacéutica en la que el fármaco está molecularmente disperso, el tiempo de desintegración es realmente la etapa determinante de la velocidad para la liberación del fármaco, lo que significa que la biodisponibilidad se puede mejorar significativamente mediante la presente invención.

Preferiblemente, las composiciones se proporcionan como un sólido o un semisólido, y ambas formas se adaptan preferiblemente a su vez para la administración oral y se ponen preferiblemente en contacto con el fluido gástrico y se absorben entonces en el tubo digestivo. Se encuentra que tales composiciones tienen una elevada biodisponibilidad, buena estabilidad química, y una velocidad rápida de disolución *in vitro*, y se pueden producir en condiciones que no requieren un equipo costoso o dispositivos de seguridad.

La presente invención se refiere no sólo a composiciones farmacéuticas, sino también a métodos para la preparación y al uso de las composiciones.

Las composiciones de la invención se proporcionan mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

- 25 a) proporcionar drospirenona y uno o más vehículos; y
- b) disolver completamente la drospirenona en el uno o más vehículos; y
- c) opcionalmente, secar la mezcla obtenida en la etapa b).

## Descripción detallada de la invención

Se ha encontrado que las composiciones farmacéuticas que comprenden drospirenona en una forma molecularmente dispersa muestran un comportamiento superior con respecto al procedimiento de fabricación, a la estabilidad física o química, a la disolución *in vitro*, a la permeación *in vitro* de células de colon humanas y a la biodisponibilidad *in vivo*.

En un primer aspecto, la invención proporciona una composición que comprende drospirenona molecularmente dispersa en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En términos alternativos, la invención engloba una composición que comprende drospirenona en forma disuelta en un vehículo farmacéuticamente aceptable, tanto si la composición es sólida o semisólida. Una característica común de todas las composiciones es que la drospirenona se disuelve a nivel molecular en un vehículo farmacéuticamente aceptable y se comporta como drospirenona disuelta sin que sea una disolución convencional de drospirenona. Típicamente, la drospirenona no se puede detectar mediante análisis por difracción con rayos X o mediante otros métodos adecuados, tales como microscopía de luz, microscopía electrónica o disolución. Puesto que el fármaco ya está presente en forma disuelta, a saber, molecularmente disperso, la disolución tendrá lugar instantáneamente cuando tenga lugar la desintegración de la unidad de dosificación. Por lo tanto, una característica común de una forma de dosificación es que, cuando se compara el tiempo de desintegración de la forma de dosificación con el tiempo de disolución, estos se producirán simultáneamente dentro de las incertidumbres asociadas con los métodos de análisis.

En términos alternativos, la invención engloba una composición que comprende drospirenona en forma disuelta en un vehículo farmacéuticamente aceptable, tanto si la composición es sólida o semisólida. Una característica común de todas las composiciones es que la drospirenona se disuelve a nivel molecular en un vehículo farmacéuticamente aceptable y se comporta como drospirenona disuelta sin ser una disolución convencional de drospirenona.

Ventajosamente, las composiciones de la invención muestran una disolución rápida de drospirenona *in vitro*. La disolución rápida se define como la disolución de al menos 70% de drospirenona a partir de las composiciones en el punto de tiempo de 30 minutos después del comienzo del ensayo de disolución *in vitro*, en particular al menos 80% en peso de la drospirenona en el punto de tiempo de 20 minutos después del comienzo del ensayo de disolución *in vitro*, incluso más preferiblemente al menos 85% en peso de la drospirenona en el punto de tiempo de 15 minutos después del comienzo del ensayo de disolución *in vitro*. El ensayo se lleva a cabo usando como medio de disolución 900 ml de agua a 37°C y, como aparato de ensayo de la disolución, un aparato 2 de paleta USP XXVIII que funciona a 50-100 rpm, tal como 50 ó 75 rpm.

Como se ha mencionado, se puede lograr una elevada biodisponibilidad usando fármaco micronizado. Pero esta tecnología tiene algunas desventajas debido a que el fármaco micronizado tiende a flocular durante la producción, y el personal que lo manipula se puede ver expuesto fácilmente al polvo del mismo. Estas desventajas se pueden evitar mediante el presente procedimiento de producción, que conduce a un menor número de etapas de producción, a una

menor formación de polvo durante la fabricación, a una mayor nivel de contención, a un mayor nivel de seguridad medioambiental y ocupacional, a una reducción de los costes de fabricación, a una mejora de la uniformidad de la mezcla y a una mejora de la uniformidad de la dosis.

5 Las composiciones de la invención están preferiblemente en forma de un sólido o un semisólido.

Las composiciones sólidas según la presente invención se pueden denominar como disoluciones sólidas.

10 Las composiciones semisólidas según la presente invención se definen como disoluciones con drospirenona en forma disuelta, en las que el disolvente tiene una viscosidad y/o punto de fusión que determina si la composición es una composición semisólida.

15 La expresión “molecularmente dispersa” o “dispersión molecular” se usa para describir cualquier sistema sólido, semisólido, en el que un componente A (tal como drospirenona) se dispersa a nivel molecular en otro componente B (tal como un disolvente o un polímero), de forma que el componente A no se puede detectar en forma cristalina mediante análisis por difracción de rayos X, ni se puede detectar como una forma en partículas, esté en forma cristalina o esté en forma amorfa, mediante cualquier técnica microscópica. Mediante la expresión “dispersión molecular” 20 también se debe entender que la drospirenona se disuelve en el componente B independientemente de la naturaleza de B. Es decir, la expresión “molecularmente dispersa” es intercambiable con la expresión “molecularmente disuelta”.

25 La expresión “dispersión sólida” se refiere a una condición en la que la drospirenona está en una forma sustancialmente no particulada, y se dispersa en una matriz polimérica. Esta condición también se puede denominar como “disolución sólida”. Como alternativa, la drospirenona está en forma cristalina y se dispersa en una matriz polimérica, de tal manera que los cristales son tan finos que no se pueden detectar mediante análisis por difracción de rayos X. 30 Como se usa aquí, la expresión “sustancialmente no particulada” se refiere a una condición en la que más del 90% de la drospirenona está en forma no particulada.

Como alternativa, la ausencia de materia en partículas, tal como cristales y partículas amorfas, se puede investigar mediante microscopía. Como se usa aquí, la expresión “sustancialmente no particulada” se refiere a una condición en 35 la que más del 90% de la drospirenona está en forma no particulada cuando se analiza por medio de microscopía.

La expresión “disolución sólida” se usa para describir cualquier sistema sólido en el que un componente se dispersa a nivel molecular en otro.

35 En una forma particular, una disolución sólida se caracteriza por tener drospirenona (u otro ingrediente activo) dispersa molecularmente en un disolvente que se absorbe sobre un vehículo sólido capaz de adsorber el disolvente mientras permanece sólido. Es decir, que la drospirenona se disuelve completamente en el disolvente presente sobre la superficie del vehículo. Tales disoluciones sólidas se forman disolviendo completamente drospirenona en un disolvente 40 y transformando entonces el disolvente en un sólido mediante adición de un vehículo sólido que absorbe el disolvente, mientras se mantiene la drospirenona en forma disuelta. Se afirma que una disolución sólida contiene drospirenona molecularmente dispersa en la composición, más específicamente en el disolvente.

El término “disolución” se usa para describir cualquier sistema semisólido en el que un componente se dispersa a 45 nivel molecular en otro.

45 De este modo, se entiende que la composiciones de la invención comprenden drospirenona en forma no particulada, por ejemplo en las que la drospirenona no está presente en la composición en forma de partículas micronizadas o partículas en los intervalos de tamaño nanométrico. Por tanto, la expresión “molecularmente dispersa” excluye esencialmente composiciones en las que partículas muy finas de drospirenona, tales como partículas micronizadas o 50 partículas de nanotamaño, se han mezclado en seco con ingredientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, o en las que la composición final aún comprende drospirenona en forma de partículas.

55 La expresión “disolución sobresaturada” se usa para describir una disolución que contiene una concentración del fármaco que es mayor que su concentración de saturación cuando se determina a temperatura ambiente. Es decir, que a pesar del mayor contenido de drospirenona, no se puede detectar fármaco cristalino mediante análisis por difracción de rayos X en polvo. Básicamente, se espera que las disoluciones sobresaturadas sean termodinámicamente inestables, 60 conduciendo a una disolución saturada y a fármaco recristalizado.

La expresión “disolución sobresaturada estabilizada” se usa para describir una disolución sobresaturada en la que 65 no se puede detectar mediante análisis por difracción de rayos X fármaco recristalizado. Por ejemplo, la estabilización se puede lograr añadiendo un agente que inhiba la cristalización.

El término “microemulsión” se usa para describir una dispersión coloidal ligeramente opaca, opalescente, no opaca o sustancialmente no opaca, que se forma espontánea o sustancialmente de forma espontánea cuando sus componentes se ponen en contacto con un medio acuoso. Una microemulsión es termodinámicamente estable, y contiene gotitas o partículas líquidas de tamaño “nanométrico” que tienen un diámetro medio menor que alrededor de 2  $\mu\text{m}$ . Típicamente, un fármaco lipófilo incorporado en una microemulsión está presente en forma disuelta dentro de las gotitas o partículas líquidas de tamaño “nanométrico” mencionadas.

## ES 2 325 591 T3

La expresión de “preconcentrado de microemulsión” se refiere a una composición que forma espontáneamente una microemulsión en un medio acuoso, por ejemplo en agua, por ejemplo en dilución de 1:1 a 1:10, por ejemplo 1:10, o en el jugo gástrico tras la aplicación oral.

5 En una realización, el disolvente farmacéuticamente aceptable es un semisólido a temperatura ambiente, y/o tiene un punto de fusión por debajo de 40°. Tales disolventes se pueden seleccionar de la lista h) a u) mostrada más abajo.

Dicho de forma general, los disolventes para uso en las composiciones semisólidas de la invención y que son semi-sólidos a temperatura ambiente incluyen, pero no se limitan a: etanol, isopropanol, glicerol, propilenglicol, transcitol® (éter monoétilico del etilendiglicol), polioles, ésteres de ácido cítrico, monoglicéridos, diglicéridos, aceites vegetales, grasas vegetales, triglicéridos sintéticos parciales (por ejemplo triglicéridos de cadena media (MCT) tales como miglyol®), triglicéridos sintéticos, mezclas de ésteres de ácidos grasos con glicerol, tales como Imwitor®, alcoholes grasos, ésteres de alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, ceras, parafina, agua pura, y sus mezclas. Además, se pueden usar tensioactivos y co-disolventes.

10 15 Los expertos en la técnica reconocerán que el punto de fusión de varios de los disolventes mencionados anteriormente depende, por ejemplo, de la longitud de las cadenas hidrocarbonadas y del grado de sustitución. Por lo tanto, la persona experta será capaz fácilmente de seleccionar el disolvente apropiado a fin de producir una composición líquida o semisólida.

20 25 Preferiblemente, los disolventes se seleccionan del grupo que comprende etanol; propilenglicol; triglicéridos sintéticos parciales; o aceites vegetales.

Típicamente, los ejemplos de polioles son glicerol, propilenglicol, sorbitol, manitol, inositol, pentaeritritol, maltitol, lactitol.

Típicamente, los ejemplos de ésteres de ácido cítrico son citrato de tributilo, citrato de trietilo, citrato de acetil-tributilo, citrato estearato de glicerilo.

30 35 Típicamente, los ejemplos de monoglicéridos son monoestearato de glicerol, monopalmitato de glicerol, monoleato de glicerol, monolinoleato de glicerol.

Típicamente, los ejemplos de diglicéridos son dibehenato de glicerol, diestearato de glicerol.

40 45 Típicamente, los ejemplos de aceites vegetales son aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de ricino.

Típicamente, los ejemplos de grasas son manteca.

Típicamente, los ejemplos de triglicéridos sintéticos y triglicéridos parcialmente sintéticos son aceite neutro, softisan®, witepsol®, suppocire®.

Típicamente, los ejemplos de ésteres de ácidos grasos con glicerol son monocaprilato de glicerol, laurato de glicerilo, glicéridos caprílico/cáprico, estearato de glicerilo.

50 55 Típicamente, los ejemplos de alcoholes grasos son octanol, decanol, dodecanol, tetradecanol, hexadecanol, octadecanol, alcohol olefílico, alcohol linolílico, ricinol.

Típicamente, los ejemplos de éteres de alcoholes grasos son oleato de oleilo, palmitato de cetilo, oleato de etilo.

Típicamente, los ejemplos de ácidos grasos son ácido cáprico, ácido caprílico, ácido láurico, ácido palmitílico, ácido cetílico, ácido estearílico, ácido oleico, ácido linólico.

Típicamente, los ejemplos de ésteres de ácidos grasos son ésteres de ácido láurico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido esteárico.

55 Típicamente, los ejemplos de ceras son cera alba, cera de abeja.

Los tensioactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a:

- 60 a) Lecitina.
- b) Copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno, tales como los grados Pluronic® y Poloxamer®.
- 65 c) Ésteres de glicerol, y ésteres de polioxietenglicerol, y sus mezclas, tales como los grados Gelucire®, Labrafil®, y Labrasol®.

- d) Ésteres de propilenglicol, tales como los grados Lauroglycol® y Capryol®.
- e) Ésteres de ácidos grasos con sacarosa, tales como Sucroesters®.
- 5 f) Ésteres de ácidos grasos con sorbitán, y ésteres de ácidos grasos con polioxietilensorbitán, y sus mezclas, tales como los grados Span® y Tween®.
- 10 g) Ésteres de ácidos grasos con polioxietileno, éteres de alcoholes grasos y polioxietileno, y ésteres de mono-, di- y triglicéridos de polioxietileno, y sus mezclas, tales como los grados Cremophor®.

En actuales realizaciones interesantes de la invención, las composiciones semisólidas de la invención comprenden como disolvente:

- 15 h) triglicéridos de cadena media
- i) aceite de ricino
- j) Imwitor® 308 (monocaprilato de glicerol)
- 20 k) Cremophor®EL
- l) Cremophor® RH 40 (hidroxiestearato de polioxietilen-40-glicerol),
- 25 m) polietilenglicol 400,
- n) transcutol® P (éter monoetílico de etilenglicol),
- 30 o) citrato de trietilo,
- p) una mezcla de 7% en peso de glicerol y 93% en peso de polietilenglicol 400
- q) una mezcla de 50% en peso de Imwitor® 308 y 50% en peso de polietilenglicol 400
- 35 r) una mezcla de 50% en peso de aceite de ricino y 50% en peso de citrato de tributilo
- s) una mezcla de 50% en peso de aceite de ricino y 50% en peso de polietilenglicol 400
- 40 t) una mezcla de 75% en peso de Imwitor® 742 y 25% en peso de polietilenglicol 400
- u) una mezcla de 75% en peso de Imwitor® 742, 15% en peso de polietilenglicol 400 y 10% en peso de etanol, o mezclas de cualquier disolvente h) a u).

45 Por lo tanto, en algunas realizaciones de la invención, el al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en triglicéridos de cadena media, aceite de ricino, monocaprilato de glicerol (Imwitor® 308), glicéridos caprílico/cáprico (Imwitor 742®), trirricinoleato de polioxietilen-35-glicerol (Cremophor EL®), hidroxiestearato de polioxietilen-40-glicerol (Cremophor® RH 40), polietilenglicol 400, éter monoetílico de etilenglicol (transcutol® P), citrato de trietilo, y sus mezclas. En particular, una mezcla de glicerol y polietilenglicol 400, una mezcla de monocaprilato de glicerol (Imwitor® 308) y polietilenglicol 400, una mezcla de aceite de ricino y citrato de tributilo, una mezcla de aceite de ricino y polietilenglicol 400, una mezcla de glicéridos caprílico/cáprico (Imwitor® 742) y polietilenglicol 400, una mezcla de glicéridos caprílico/cáprico (Imwitor® 742) y polietilenglicol 400 y etanol.

55 Generalmente, la cantidad de drospirenona en 2 g de tales composiciones semisólidas está en el intervalo de 1 mg a 30 mg, preferiblemente 8 mg.

Todas estas composiciones se pueden encapsular, por ejemplo en cápsulas de gelatina blandas.

60 En otras realizaciones de la invención, la composición está en forma de un preconcentrado de microemulsión. Tales realizaciones comprenden en general el disolvente semisólido como se menciona anteriormente, pero pueden comprender además al menos un emulsionante.

65 Los emulsionantes adecuados de la invención se refieren a trirricinoleato de polioxietilen-35-glicerol (Cremophor® EL), hidroxiestearato de polioxietilen-40-glicerol (Cremophor®RH40), monorrincinoleato de polioxietileno 400, ésteres de ácidos grasos con polioxietenglicol (Gelucire®, Labrafil®, Labrasol®) y otros. El emulsionante se puede mezclar con coemulsionantes y/o un co-disolvente adecuados, tal como éter monoetílico de etilenglicol (Transcutol®P), monocaprilato de glicerol (Imwitor®308), y ésteres de propilenglicol (Lauroglycol®, Capryol®).

En aún otras realizaciones de la invención, la composición está en forma de un sólido.

- En una realización de la misma, la composición comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable que es un sólido a temperatura ambiente y/o tiene un punto de fusión por encima de 40°C, tal como en el intervalo de 40-80°C.
- 5 Como vehículos sólidos adecuados, se pueden mencionar polietilenglicoles sólidos tales como polietilenglicol 6000, aceites y grasas vegetales, triglicéridos sintéticos parciales, triglicéridos sintéticos, mezclas de ésteres de ácidos grasos con glicerol, tales como Imwitor®, mezclas de mono-, di- y triglicéridos, ésteres de ácidos grasos con polioxietilenglicerol, tales como Gelucire®, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, ceras, parafina o sus mezclas.
- 10 En algunas realizaciones de la misma, la dispersión molecular comprende drospirenona dispersa esencialmente de manera uniforme en una matriz compuesta de una mezcla que comprende al menos un alcohol graso y al menos una parafina sólida. En otras realizaciones, la matriz comprende al menos un triglicérido y al menos una parafina sólida, o al menos un glicérido parcial y al menos una parafina sólida, o al menos un éster de ácido graso y al menos una parafina sólida. En tales preparaciones, la preparación comprende preferiblemente microesferas.
- 15 20 En otra forma de una composición sólida de la invención, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un polímero. El polímero es preferiblemente un polímero hidrófilo, que comprende grupos hidrófilos libres, tales como polímeros con grupos funcionales en las cadenas laterales, tales como grupos funcionales hidrófilos libres, tales como grupos carboxílico, éster, hidroxí, amino, amida, halógeno o sulfo.
- 25 Los ejemplos típicos de polímeros hidrófilos que son solubles en agua incluyen, pero no se limitan a: polivinilpirrolidona (Povidone®, Kollidon®); poli(acetato de vinilo); poli(alcohol vinílico); poli(ftalato de alcohol vinílico); polietilenglicol (PEG); poli(óxido de etileno); gelatina; carbomer; copolímero de ácido metacrílico; copolímero de metacrilato de amonio; celulosa; carboximetilcelulosa; metilcelulosa; hidroxietilcelulosa; hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); hidroxipropilcelulosa (HPC); acetato-ftalato de celulosa; y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; o copolímeros o mezclas de los mismos.
- 30 El polímero hidrófilo también puede ser un polímero insoluble en agua, incluyendo, pero sin limitarse a, crospovidona; glicolato de almidón sódico; y croscarmelosa.
- 35 Preferiblemente, el polímero se selecciona del grupo que comprende polivinilpirrolidona (Povidone®, Kollidon®), y polietilenglicol (PEG), y se prefiere particularmente polivinilpirrolidona. Cuando se emplea un polímero insoluble en agua, se prefiere crospovidona.
- 40 45 Todos los polímeros anteriores son bien conocidos en la técnica.
- La polivinilpirrolidona representa polímeros de 1-vinil-2-pirrolidona. Está comercialmente disponible como Povidona o Kollidon, que tiene un peso medio de 2.000 a 1.500.000. Generalmente, la polivinilpirrolidona usada tiene un peso medio en el intervalo de 7.000 a 54.000, siendo preferido 28.000 a 54.000.
- 50 55 La crospovidona representa homopolímeros reticulados sintéticos insolubles en agua de N-vinil-2-pirrolidona. Generalmente, la crospovidona tiene un tamaño de partículas de 20 µm a 250 µm, y preferiblemente 50 µm a 250 µm (véase, por ejemplo, Kollidon, polivinilpirrolidona para la industria farmacéutica, de BASF).
- Preferiblemente, la relación de drospirenona a polímero es 1:1 a 1:100, más preferiblemente 1:2 a 1:20, y lo más preferible 1:5 a 1:10.
- Cuando la dispersión molecular de la presente invención se prepara disolviendo drospirenona y el polímero en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos, los disolventes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de metileno, metanol, etanol, isopropanol, acetona, tetrahidrofurano, o sus mezclas.
- El disolvente se puede eliminar por medios convencionales: por ejemplo evaporando el disolvente bajo una campana; usando una secadora de doble tambor, o una secadora por pulverización, o un procedimiento de extracción con fluido supercrítico.
- Se entenderá que la presente composición también se puede aplicar a otras moléculas farmacéuticas distintas de la drospirenona, y a combinaciones de dos o más tipos de moléculas farmacéuticas. De este modo, las composiciones de la invención pueden comprender cualquier compuesto que sea lipófilo y tenga una mala solubilidad en agua a 25°C. En general, el compuesto tiene una solubilidad menor que 1 mg/ml en agua a 25°C, tal como menor que 0,5, 0,1, 0,05 ó 0,01 mg/ml. Típicamente, el compuesto es una molécula esteroidea y/o una hormona/antihormona en general. Un gran abanico de otros ingredientes farmacéuticos activos se pueden beneficiar de la presente tecnología, tales como alben-dazol, aminoglutetimida, ácidos aminosalicílicos (ácidos 3-, 4- o 5-aminosalicílico), amiadarona, astemizol, azatropina, beclamida, benorilato, benperidol, bezafibrato, biotina, bromocriptina, mesilato de bromocriptina, bumetanida, busulfán, cabergolina, carbamazepina, cefixima, ácido quenodesoxicólico, clorambucilo, cloroquina, clorpropamida, clorprotixeno, clortalidona, cinarizina, cinoxacina, clobazam, clofazimina, clofibrato, clonazepam, ciclopentiazida, ciclosporina A, dapsona, demeclociclina, diazoxida, diflunisal, digitoxina, digoxina, disulfiram, domperidona, droperidol, enoxacina, epotilona, etionamida, etretinato, felodipina, fenbufeno, fexofenadina, flumazenilo, ácido fólico, furosemida, glipizida, gliclidona, griseofulvina, haloperidol, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, ibuprofeno, iloprost,

indometacina, isocarboxazida, dinitrato de isosorbida, isotretinoína, isradipina, itraconazol, ketazolam, ketoconazol, ketoprofeno, lansoprazol, liotironina sódica, lisurida, loperamida, loratadina, lorazepam, lovastatina, mebendazol, medazepam, ácido mefenámico, menadiona, mequitazina, metotrexato, misoprostol, morfina, niclosamida, nifedipina, nimodipina, nitrazepam, omeprazol, oxazepam, oxitetraciclina, pantoprazol, perfenazina, fenilbutazona, pimozida, 5 pindolol, probenecida, probucol, embonato de pirantel, pirimetamina, retinol, riboflavina, simvastatina, stilboestrol, sulindaco, sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulpirida, tamoxifeno, temazepam, tiabendazol, tioguanina, tocoferol, tolbutamida, tretinoína, triamteren, triazolam, trimetoprima, zopiclona.

Como se ha dicho, un compuesto de la invención puede ser una molécula esteroidea o de otro modo una hormona 10 de la cual se puede mencionar:

- *andrógenos*, tales como testosterona y sus ésteres (enantato de testosterona, undecanoato de testosterona, cipionato de testosterona, propionato de testosterona).
- 15 • *estrógenos/antiestrógenos*, tales como estradiol y sus ésteres (valerato de estradiol, enantato de estradiol, cipionato de estradiol, undecilato de estradiol), estriol, estrona, estrógenos conjugados, equilina, etinilestradiol, fenestrel, mestranol, nilestriol, quinestrol, clomifeno, agonistas del receptor alfa de estrógenos, antagonistas del receptor alfa de estrógenos, agonistas del receptor beta de estrógenos, antagonistas del receptor beta de estrógenos, reductores del receptor de estrógenos.
- 20 • *Corticosteroides*, tales como cortisonas y glucocorticoides, por ejemplo dipropinato de beclometasona, betametasona, valerato de betametasona, budesonida, propionato de clobetasol, butirato de clobetasona, acetato de cortisona, dexametasona, acetato de fludrocortisona, prednisolona, prednisona.
- 25 • *progestágenos/antiandrógenos*, tales como ciproterona, etonogestrel, desogestrel, gestodeno, levonorgestrel, noretisterones, norgestimato, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgestimato, norgestrel, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, progesterona, ligandos específicos del receptor A de progesterona, ligandos específicos del receptor B de progesterona, mesoprogéstágenos, antiprogestágenos, asoprisnil, ecamato de asoprisnil.
- 30 • *Antagonistas de aldosterona*, tales como espironolactonas, eplerenona, canrenoato, canrenona, dicirenona, mexrenoato, prorenoato, epoxano, mespirenona, oxprenoato, espiorenona, espiroxasona, prorenona.
- *Hormonas de la vitamina D*, tales como alfalcacidol, calcifediol, calciferol, calcitriol.

Se entenderá que las composiciones de la invención pueden comprender más de una sustancia farmacéutica activa, por ejemplo una combinación de dos o más sustancias farmacéuticas. Por ejemplo, una composición de la invención puede comprender una dosis eficaz terapéutica de dospirenona y una dosis eficaz terapéutica de un estrógeno.

40 *Forma de formulación farmacéutica*

La composición que comprende la dispersión molecular puede comprender además, opcionalmente, uno o más ingredientes activos y/o excipientes adicionales seleccionados del grupo que consiste en: agentes disgregantes, lubricantes, deslizantes, edulcorantes artificiales, agentes para dar volumen, colorantes y uno o más aromas.

45 La composición que comprende la dispersión molecular se puede producir en formas de dosificación sólidas. Las formas de dosificación sólidas incluyen comprimidos, comprimidos revestidos con una película, gránulos, peletes, pastillas, cápsulas y polvos, incluyendo, por ejemplo, cualquier forma de liberación modificada de dichas formas de dosificación, tales como formas de dosificación con revestimientos de liberación retrasada, revestimientos de liberación sostenida, revestimientos entéricos, formulaciones de liberación inmediata, formas de dosificación efervescentes y formas masticables. Las cápsulas incluyen, por ejemplo, cápsulas de gelatina blandas, cápsulas de gelatina duras, cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), y cápsulas de carrageenano.

55 En algunas realizaciones, las composiciones se pueden formular adecuadamente para la administración bucal o sublingual. Por ejemplo, en forma de pastillas para chupar, que comprenden dospirenona en una dispersión molecular de una base con sabor, o en forma de pastillas en una base inerte de gelatina, glicerina, sacarosa o goma arábiga. Las disoluciones sólidas de dospirenona en películas poliméricas también se pueden colocar directamente sobre la mucosa bucal sin ningún procesamiento adicional. Las composiciones líquidas pueden ser adecuadas para la aplicación por pulverización bucal o sublingual.

60 Todas las formas de dosificación se pueden producir mediante métodos bien conocidos en la técnica.

Típicamente, la cantidad de dospirenona oscila desde 1 hasta 50% en peso en las composiciones molecularmente dispersas, preferiblemente desde 5 hasta 50% en peso; y oscila desde 0,1 hasta 5,0% en peso en la forma de dosificación farmacéutica, tales como comprimidos, gránulos, peletes o polvos, preferiblemente desde 1,0 a 5,0% en peso. Es decir, que típicamente la composición molecularmente dispersa oscila desde alrededor de 5 hasta 100% en peso en la forma de dosificación farmacéutica, preferiblemente desde 10 hasta 50% en peso.

*Excipientes*

Como se ha señalado anteriormente, las composiciones de la invención comprenden un número de excipientes adicionales que el polímero requerido, el disolvente, el tensioactivo y el inhibidor de la cristalización.

5 Los agentes disgregantes adecuados se seleccionan del grupo que consiste en: croscarmelosa sódica (un polímero reticulado de carboximetilcelulosa sódica), crospovidona, almidón NF; polacrilina sódica o potásica y glicolato de almidón sódico. Por lo tanto, los expertos en la técnica apreciarán que es deseable, para que los comprimidos compresibles se desintegren en 30 minutos, más deseable en 10 minutos, lo más deseable en 5 minutos, que el agente disgregante usado dé como resultado preferiblemente la desintegración del comprimido en 30 minutos, más preferiblemente en 10 minutos, lo más preferible en 5 minutos.

10 Los lubricantes adecuados incluyen talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y similares. Preferiblemente, se usa estearato de magnesio.

15 Los agentes deslizantes adecuados incluyen sílice pirógena, talco y similares.

20 Los agentes para dar volumen adecuados incluyen xilitol, manitol, azúcares compresibles, lactosa, fosfato cálcico y celulosas microcristalinas.

25 Los edulcorantes artificiales adecuados incluyen sacarina, ciclamatos y aspartamo.

Si se desea, se pueden añadir a la composición saborizantes conocidos y colorantes FD & C conocidos.

25 *Procedimiento para preparar dispersiones moleculares de drospirenona*

1. Las composiciones de la invención se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

- 30 a) proporcionar drospirenona y uno o más vehículos; y  
b) disolver completamente la drospirenona en el uno o más vehículos; y  
c) opcionalmente, secar la mezcla obtenida en la etapa b).

35 En el procedimiento descrito anteriormente, la etapa de la disolución de la drospirenona en la etapa b) se lleva a cabo preferiblemente por medios seleccionados de calefacción, tratamiento ultrasónico, mezclamiento vigoroso, agitación y/o extrusión en fundido.

40 El secado de la mezcla que resulta de la etapa b puede incluir secado por pulverización u otros métodos conocidos en la técnica.

Se entenderá que el procedimiento se puede llevar a cabo usando los vehículos farmacéuticamente aceptables mencionados anteriormente y los compuestos activos mencionados anteriormente.

45 En los ejemplos 1 a 6 se describe un procedimiento y composiciones para preparar preconcentrados de microemulsión. Generalmente, un preconcentrado de microemulsión se prepara mediante un procedimiento que comprende mezclar un disolvente líquido o un disolvente semisólido, o una mezcla de los mismos, y drospirenona en condiciones que aseguren la disolución completa de drospirenona en el disolvente líquido/semisólido, tal como mediante el uso de un baño ultrasónico que funciona a 50°C. Para ejemplos de disolventes líquidos o semisólidos, véase anteriormente, en particular los disolventes enumerados h) a u). El preconcentrado resultante puede contener desde 1 mg de drospirenona por 1500 mg de concentrado hasta 1 mg por 100 mg de concentrado, preferiblemente 1 mg de drospirenona por 1000 mg de concentrado hasta 1 mg por 150 mg de concentrado, tal como 1 mg de drospirenona por 750 mg o 250 mg de concentrado.

55 Opcionalmente, también se añade al líquido/semisólido al menos un emulsionante como se mencionó anteriormente.

60 Al añadir agua al preconcentrado, se forma espontáneamente una microemulsión opalescente que está lista para ser administrada. Típicamente, la cantidad de agua añadida es desde 2 ml hasta 100 ml por 1 g del concentrado, tal como desde 4 ml hasta 80 ml por 1 g del concentrado, tal como desde 5 ml hasta 70 ml por 1 g del concentrado.

La micromeulsión resultante no muestra sedimentación ni cristalización durante al menos tres días, y la centrifugación (6000 U, 10 min) no provoca sedimentación ni cristalización.

65 Las composiciones según los ejemplos 1-6 se pueden encapsular en cápsulas. Básicamente, las composiciones según los ejemplos 1-6 se encapsulan preferiblemente en cápsulas de gelatina duras, que se cierran herméticamente tras llenarlas.

El ejemplo 7 muestra que la selección de disolventes y tensioactivos en composiciones líquidas y semisólidas de la invención no altera la velocidad de disolución ni la permeabilidad de la drospirenona; la drospirenona se absorbe rápidamente desde todas las formulaciones investigadas. Sin embargo, sorprendentemente, se encontró que la formulación según el ejemplo 2 proporciona un menor grado de degradación de la drospirenona.

5 Los ejemplos 8 a 12 y 23 describen el procedimiento para preparar disoluciones sólidas y formulaciones preferidas.

Básicamente, hay dos métodos para preparar disoluciones sólidas. En una realización (ejemplo 11, 13 y 23), el ingrediente activo se mezcla con un polímero en polvo seco o una mezcla de polímeros y opcionalmente un aditivo tal como un tensioactivo como un éster de azúcar. Esta mezcla se extruye de forma continua usando una extrusora de un solo tornillo o una extrusora de doble tornillo o un equipo similar, a una velocidad de giro en el intervalo de 10 a 100 rpm. Opcionalmente, la temperatura de la extrusora se puede controlar calentando y enfriando, respectivamente, de forma que la temperatura del proceso se encuentre en un intervalo de por ejemplo 40-150°C. Durante este proceso, toda la mezcla se licua bajo la presión y la temperatura resultantes, disolviendo así el ingrediente activo en el polímero. 10 15 El extrusado resolidificado resultante se puede cortar o romper en trozos, se puede moler y se puede tamizar para un procesamiento posterior. En el ejemplo 24 se pueden observar los datos de disolución *in vitro* resultantes.

En otra realización (ejemplo 9 y 10), la disolución sólida se prepara secando por pulverización a partir de una disolución que contiene el ingrediente activo y el polímero y opcionalmente un aditivo tal como un tensioactivo en forma 20 disuelta. Los expertos en la técnica saben qué condiciones de secado por pulverización se han de ajustar al equipo usado. El producto secado por pulverización se seca adicionalmente en una cabina de secado o vía almacenamiento en un secador usando un agente secante tal como pentóxido de fósforo.

Como se mencionó anteriormente, el polímero es preferiblemente un polímero hidrófilo, que comprende grupos 25 hidrófilos libres, tales como polímeros con grupos funcionales en las cadenas laterales, tales como grupos funcionales hidrófilos libres, tales como grupos carboxílico, éster, hidroxi, amino, amida, halógeno o sulfo. Los ejemplos típicos de polímeros hidrófilos que son solubles en agua incluyen, pero no se limitan a: polivinilpirrolidona (Povidone®, Kollidon®); poli(acetato de vinilo); poli(alcohol vinílico); poli(ftalato de alcohol vinílico); polietilenglicol (PEG); poli(óxido de etileno); gelatina; carbomer; copolímero de ácido metacrílico; copolímero de metacrilato de amonio; 30 35 celulosa; carboximetilcelulosa; metilcelulosa; hidroxietilcelulosa; hidroxipropilmelcelulosa (HPMC), hidroxipropilmelcelulosa (HPC); acetato - ftalato de celulosa; y ftalato de hidroxipropilmelcelulosa; o copolímeros o sus mezclas. El polímero hidrófilo también puede ser un polímero insoluble en agua, incluyendo, pero sin limitarse a, crospovidona; glicolato de almidón sódico; y croscarmelosa. Preferiblemente, el polímero se selecciona del grupo que comprende polivinilpirrolidona (Povidone®, Kollidone) y polietilenglicol(PEG), y se prefiere particularmente polivinilpirrolidona. 40 Cuando se emplea un polímero insoluble en agua, se prefiere crospovidona.

Los ejemplos 13-16 describen un procedimiento para incorporar disoluciones sólidas en formas de dosificación oral tales como comprimidos. Una persona experta imaginará fácilmente que formulaciones similares también se pueden introducir en cápsulas de gelatina duras. Las formulaciones preferidas incluyen básicamente polímeros hidrófilos como 45 se mencionan anteriormente, a fin de acelerar el reparto del fármaco al fluido intestinal.

En el ejemplo 17 se describe un procedimiento para preparar disoluciones sólidas en películas poliméricas delgadas. Básicamente, una disolución o suspensión del ingrediente activo y polímeros como se describe anteriormente, y aditivos opcionales, se estiran hasta una película delgada sobre una máquina de estirar películas, usando un cuchillo en 50 el intervalo de 100-1000 µm. La película resultante se seca en una cabina de secado y se corta en unidades definidas. Este tipo de composición se puede administrar peroralmente (ejemplo 19), y a la mucosa bucal y sublingual igualmente (ejemplo 18). Esto último proporciona la ventaja de que la dosis se puede adaptar fácilmente a la necesidad individual de cada paciente. En el ejemplo 25 se pueden observar los datos de disolución *in vitro* resultantes.

55 En los ejemplos 20-22 se describe otro método de administración bucal y sublingual, proporcionando una disolución de viscosidad baja a media que se pulveriza directamente en el sitio de absorción.

## Ejemplos

55 Ejemplo 1

Un preconcentrado de microemulsión se prepara mezclando 18,9 g de Cremophor® RH 40 y 2,1 g de Transcutol® P y 9,0 g de triglicéridos de cadera media, a 50°C. Después, se añaden 40 mg de drospirenona y se mezclan usando un baño ultrasónico durante 10 minutos, a 50°C. 750 mg del preconcentrado de microemulsión resultante contienen 1 mg de drospirenona.

Cuando se añaden 100 ml de agua, se forma espontáneamente una microemulsión opalescente. La microemulsión resultante no muestra sedimentación ni cristalización durante al menos tres días. La centrifugación (6000 U, 10 min) 60 65 no provoca sedimentación ni cristalización.

Esto mismo se observó al añadir 2000 ml de agua.

## ES 2 325 591 T3

### Ejemplo 2

Una formulación preparada según el Ejemplo 1, usando 120 mg de drospirenona en lugar de 40 mg, tiene las mismas propiedades, pero 250 mg del preconcentrado de microemulsión resultante contiene 1 mg de drospirenona.

5

### Ejemplo 3

Un preconcentrado de microemulsión se prepara mezclando 18,9 g de Cremophor® EL y 2,1 g de Transcutol® P y 9,0 g de triglicéridos de cadera media, a 50°C. Después, se añaden 40 mg de drospirenona y se mezclan usando un baño ultrasónico durante 15 minutos, a 50°C. 750 mg del preconcentrado de microemulsión resultante contienen 1 mg de drospirenona.

Cuando se añaden 100 ml de agua, se forma espontáneamente una microemulsión opaca. La microemulsión resultante no muestra sedimentación ni cristalización durante al menos tres días. La centrifugación (6000 U, 10 min) no provoca sedimentación ni cristalización.

Esto mismo se observó al añadir 2000 ml de agua.

20

### Ejemplo 4

Una formulación preparada según el ejemplo 3, usando 120 mg de drospirenona en lugar de 40 mg, tiene las mismas propiedades, pero 250 mg del preconcentrado de microemulsión resultante contiene 1 mg de drospirenona.

25

### Ejemplo 5

Un preconcentrado de microemulsión se prepara mezclando 18,9 g de Cremophor® EL y 2,1 g de Transcutol® P y 9,0 g de aceite de ricino, a 50°C. Después, se añaden 40 mg de drospirenona y se mezclan usando un baño ultrasónico durante 5 minutos, a 50°C. 750 mg del preconcentrado de microemulsión resultante contienen 1 mg de drospirenona.

Cuando se añaden 100 ml de agua, se forma espontáneamente una microemulsión opalescente. La microemulsión resultante no muestra sedimentación ni cristalización durante al menos tres días. La centrifugación (6000 U, 10 min) no provoca sedimentación ni cristalización.

Esto mismo se observó al añadir 2000 ml de agua.

### Ejemplo 6

Una formulación preparada según el ejemplo 15, usando 120 mg de drospirenona en lugar de 40 mg, tiene las mismas propiedades, pero 250 mg del preconcentrado de microemulsión resultante contiene 1 mg de drospirenona.

Todas estas composiciones, así como sus mezclas, se pueden encapsular, por ejemplo, en cápsulas de gelatina blandas.

### Ejemplo 7

Las composiciones que contienen drospirenona en forma molecularmente dispersa según los ejemplos 2, 4 y 6 se investigaron en un ensayo combinado de disolución *in vitro* y permeación *in vitro*. Se dispersaron 250 mg de cada composición en 250 ml de disolución salina tamponada isotónica. Un ml del líquido resultante se ensayó en un estudio de permeación de Caco-2 durante 120 minutos. El principio de los estudios de Caco-2 está bien descrito en la bibliografía, por ejemplo Haltner E, Schmitz S, Gindorf C. *In vitro Permeabilitätsuntersuchungen als Ersatz für Tier- und Humanstudien - welche Voraussetzungen müssen erfüllt sein?* ALTEX 18(2001): 81-87; y Le Ferrec E, Chesne C, Artursson P, Brayden D, Fabre G, Gires P, Guillou F, Rousset M, Rubas W. *In vitro models of the intestinal barrier: The report and recommendations of ECVAM workshop 46.* ATLA Alternatives to Laboratory Animals. 29(2001): 649-668. Básicamente, se midió la permeación de un compuesto a través de una monocapa de células de carcinoma de colon humano. Además, se investigó el metabolismo del intestino y la estabilidad química con respecto a la transformación de drospirenona en su isómero inactivo. La disolución *in vitro* se determinó usando como medio de disolución 900 ml de agua a 37°C y, como el aparato de ensayo de la disolución, un aparato 2 de paleta USP XXVIII que funciona a 50 rpm.

La permeabilidad aparente de drospirenona a través de las células de colon humano de todas las composiciones investigadas estaban en el intervalo entre 200 y 350 nm/s, indicando una elevada permeabilidad sin diferencias significativas. Sin embargo, se detectaron diferencias con respecto al grado de degradación mediante isomerización de la drospirenona. La degradación de la drospirenona (es decir, transformación en el isómero inactivo) se midió ini-

# ES 2 325 591 T3

cialmente (tras la preparación de las composiciones), -después de la disolución, antes del comienzo del estudio de permeación, -y finalmente al acabar el estudio de permeación, es decir, después de 120 minutos de contacto con las células del colon:

5

10	Composición	% DRSP Degradado		
		Inicial	Final	Diferencia
15	Según el ejemplo 2 (RH40, Transcitol®, MCT)	2,0	3,1	+1,1
15	Según el ejemplo 4 (EL, Transcitol®, MCT)	3,8	4,7	+0,9
15	Según el ejemplo 6 (EL, Transcitol®, ricino)	4,8	5,4	+0,6

## 20 Ejemplo 8

Se prepararon composiciones semisólidas que contienen drospirenona molecularmente dispersa disolviendo una cantidad de drospirenona en el intervalo de 1 mg a 30 mg en una mezcla de 1,05 g de cera alba y 2 g de triglicéridos de cadena media y 0,07 g de lecitina, fundiendo todos los componentes a alrededor de 100°C y agitando.

25 Esta composición se encapsuló en cápsulas de gelatina blandas o en cápsulas de gelatinas duras.

## 30 Ejemplo 9

Disolución sólida de drospirenona preparada mediante secado por pulverización:

35 Se dispersaron 1 g de drospirenona, 8 g de Kollidon® K30 y 1 g de éster de azúcar WE15 en 300 ml de agua pura, mediante agitación. La dispersión se calentó hasta 60°C, y se agitó continuamente hasta que se disolvieron todos los excipientes. La disolución resultante se secó por pulverización usando un aparato Mini Spray Dryer Büchl 190 (temperatura de entrada 120°C, temperatura de salida 80°C, caudal 4 g/min). El producto secado por pulverización se almacenó durante al menos 24 h en un secador usando pentóxido de fósforo como agente de secado.

## 40 Ejemplo 10

Disolución sólida de drospirenona preparada mediante secado por pulverización:

45 Se dispersaron 1 g de drospirenona, 8 g de copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo (Kollidon® VA 64) y 1 g de Gelucire® 44/14 en 300 ml de agua pura, mediante agitación. La dispersión se calentó hasta 60°C, y se agitó continuamente hasta que se disolvieron todos los excipientes. La disolución resultante se secó por pulverización usando un aparato Mini Spray Dryer Büchl 190 (temperatura de entrada 120°C, temperatura de salida 80°C, caudal 4 g/min). El producto secado por pulverización se almacenó durante al menos 24 h en un secador usando pentóxido de fósforo como agente de secado.

50

## Ejemplo 11

Disolución sólida de drospirenona preparada mediante extrusión en fundido:

55 Se mezclaron 10% de drospirenona, 50% de polivinilpirrolidona y 50% de monooleato de sacarosa. La mezcla se extruyó continuamente usando una extrusora de un solo tornillo a 60°C y 50 rpm.

## 60 Ejemplo 12

Disolución sólida de drospirenona preparada mediante extrusión en fundido:

65 Se mezclaron 30% de drospirenona, 30% de polietilenoglicol 6000 y 40% de monooleato de sacarosa. La mezcla se extruyó continuamente usando una extrusora de un solo tornillo a 60°C y 50 rpm.

## ES 2 325 591 T3

### Ejemplo 13

5 Las composiciones según los ejemplos 9-11 se pueden procesar en comprimidos. Para tal fin, se mezclan 300 g de la composición respectiva con 490 g de celulosa microcristalina, después se añaden 10 g de estearato de magnesio, y la mezcla se amasa nuevamente durante 1 minuto. La masa resultante se comprime directamente en comprimidos para dar comprimidos de 80 mg de peso por comprimido. Cada comprimido individual contiene 3 mg de drospirenona.

### Ejemplo 14

10 Las composiciones según los ejemplos 9-11 se pueden procesar en comprimidos. Para tal fin, se mezclan 300 g de la composición respectiva con 490 g de lactosa, después se añaden 10 g de estearato de magnesio, y la mezcla se amasa nuevamente durante 1 minuto. La masa resultante se comprime directamente en comprimidos para dar comprimidos de 80 mg de peso por comprimido. Cada comprimido individual contiene 3 mg de drospirenona.

15

### Ejemplo 15

20 Las composiciones según los ejemplos 9-11 se pueden procesar en comprimidos. Para tal fin, se mezclan 300 g de la composición respectiva con 490 g de celulosa microcristalina, después se añaden 10 g de sílice pirógena, y la mezcla se amasa nuevamente durante 1 minuto. La masa resultante se comprime directamente en comprimidos para dar comprimidos de 80 mg de peso por comprimido. Cada comprimido individual contiene 3 mg de drospirenona.

### Ejemplo 16

25 Se mezclaron 100 g de la composición según el ejemplo 12 con 395 g de celulosa microcristalina, después se añadieron 5 g de estearato de magnesio, y la mezcla se amasó nuevamente durante 1 minuto. La masa resultante se comprimió directamente en comprimidos para dar comprimidos de 50 mg de peso por comprimido. Cada comprimido individual contiene 3 mg de drospirenona.

### Ejemplo 17

30 35 Se disolvieron 1 g de drospirenona y 1 g de copolímero de polioxietileno-polioxipropileno en 94 g de etanol, mediante agitación. A la disolución resultante se añadió homogéneamente una mezcla en polvo de 17 g hidroxipropilcelulosa y 17 g de celulosa. La suspensión resultante se estiró hasta una película delgada sobre una máquina de estirar películas adecuada, usando un cuchillo de 500  $\mu\text{m}$ . Tras secar, se obtiene una película seca, similar a un papel blanquecino, que tiene un grosor de alrededor de 180  $\mu\text{m}$ . Una unidad de esta película, es decir, una rebanada de alrededor de 3  $\text{cm}^2$  contiene 1 mg de drospirenona.

### Ejemplo 18

40 45 La composición según el ejemplo 17 se puede cortar en trozos de alrededor de 1 a alrededor de 15  $\text{cm}^2$ , que se administran directamente a la mucosa bucal, liberando 0,33 a 5 mg de drospirenona a la mucosa bucal.

### Ejemplo 19

50 La composición según el ejemplo 17 se puede cortar en trozos que se introducen en cápsulas de gelatina duras para la aplicación peroral.

### Ejemplo 20

55 60 5 g de drospirenona, 1 g de acetato de tocoferol y 5 gotas de aceite de menta piperita se completan con etanol hasta 1000 ml, y se disuelven mediante agitación. La disolución resultante se introduce en botellas de vidrio de 10 ml y se cubren mediante una boquilla de pulverización por bomba. Una aplicación libera 0,1 ml de disolución que contienen 0,5 mg de drospirenona.

### Ejemplo 21

65 5 g de drospirenona, 1 g de palmitato de ascorbilo, 50 g de triglicéridos de cadena media, 300 g de Cremophor<sup>®</sup> EL y 20 g de monoéster de glicerol se completan con etanol hasta 1000 ml, y se disuelven mediante agitación. La disolución resultante se introduce en botellas de vidrio de 10 ml y se cubren mediante una boquilla de pulverización por bomba. Una aplicación libera 0,1 ml de disolución que contienen 0,5 mg de drospirenona.

# ES 2 325 591 T3

## Ejemplo 22

Se administran individualmente disoluciones según los ejemplos 20 y 21 como una pulverización sublingual, por ejemplo pulverizando 6x que libera 3 mg de drospirenona. La formulación según el ejemplo 22 proporciona un tiempo 5 prolongado de residencia en la mucosa bucal.

## Ejemplo 23

10 Disolución sólida de drospirenona preparada mediante extrusión en fundido:

Se mezclaron 10% de drospirenona y 90% de polietilenoglicol 6000. La mezcla se extruyó continuamente usando una extrusora de un solo tornillo a 60°C y 50 rpm.

## Ejemplo 24

15 20 30 mg de la formulación según el ejemplo 23 se investigaron en un ensayo de disolución *in vitro* usando como medio de disolución 900 ml de agua a 37°C y, como el aparato de ensayo de la disolución, un aparato 2 de paleta USP XXVIII que funciona a 50 rpm. La drospirenona contenida en la formulación estaba completamente disuelta en 10 minutos.

25 De este modo, se entiende que esta disolución rápida tiene lugar dentro del tiempo de desintegración de la forma de dosificación. Por lo tanto, la etapa de disolución no es la etapa determinante de la velocidad para la liberación de la drospirenona. Se entenderá que en el presente ejemplo la drospirenona ya está por lo tanto presente en una “forma disuelta”, tal como molecularmente dispersa ya que de otro modo no se habría obtenido una disolución tan rápida.

## Ejemplo 25

30 La composición según el ejemplo 17 se corta en trozos de 9 cm<sup>2</sup> (que contienen 3 m de drospirenona) y se sometió a un ensayo de disolución *in vitro* usando como medio de disolución 900 ml de agua a 37°C y, como aparato de ensayo de la disolución, un aparato 2 de paleta USP XXVIII que funciona a 50 rpm. Se encontraron los siguientes resultados: drospirenona liberada después de 10 min: 95,0%, después de 20 min: 97,1%, y después de 30 min: 97,2%.

35

40

45

50

55

60

65

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición sólida o semisólida adaptada para administración oral, que comprende drospirenona molecularmente dispersa en al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 2. La composición según la reivindicación 1 en forma de un sólido, en la que al menos uno de los vehículos farmacéuticamente aceptables es un sólido a temperatura ambiente y/o tiene un punto de fusión en el intervalo de 40-80°C y se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol 6000, aceites vegetales, grasas vegetales, triglicéridos sintéticos parciales, triglicéridos sintéticos, mezclas de ésteres de ácidos grasos con glicerol, mezclas de mono-, di- y triglicéridos, ésteres de ácidos grasos con polioxietilenglicerol, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, ceras, parafina, y sus mezclas.
- 15 3. La composición según la reivindicación 1, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable es un polímero.
4. La composición según la reivindicación 3, en la que dicho polímero es un polímero hidrófilo.
- 20 5. La composición según la reivindicación 4, en la que el polímero hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona; poli(acetato de vinilo); poli(alcohol vinílico); poli(ftalato de alcohol vinílico); polietilenglicol; poli(óxido de etileno); gelatina; carbomer; copolímero de ácido metacrílico; copolímero de metacrilato de amonio; celulosa, carboximetilcelulosa; metilcelulosa; hidroxietilcelulosa; hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil-celulosa; acetato-ftalato de celulosa; y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; crospovidona; glicolato de almidón sódico; croscarmellosa; y sus copolímeros, y sus mezclas.
- 25 6. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la composición comprende además un estrógeno.
7. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición está en forma de dosificación sólida.
- 30 8. Un procedimiento para preparar una composición como se define en la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
  - a) proporcionar drospirenona y uno o más vehículos; y
  - 35 b) disolver completamente la drospirenona en el uno o más vehículos; y
  - c) secar la mezcla obtenida en la etapa b).
- 40 9. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que la etapa de disolución de la drospirenona se lleva a cabo por medios seleccionados del grupo que consiste en calefacción, tratamiento ultrasónico, mezclamiento vigoroso, agitación y extrusión en fundido.
- 45 10. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 ó 9, en el que al menos uno de los vehículos farmacéuticamente aceptables es un sólido a temperatura ambiente y/o tiene un punto de fusión en el intervalo de 40-80°C y se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol 6000, aceites vegetales, grasas vegetales, triglicéridos sintéticos parciales, triglicéridos sintéticos, mezclas de ésteres de ácidos grasos con glicerol, mezclas de mono-, di- y triglicéridos, ésteres de ácidos grasos con polioxietilenglicerol, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, ceras, parafina, y sus mezclas.
- 50 11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 ó 9, en el que el vehículo farmacéuticamente aceptable es un polímero.
12. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que dicho polímero es un polímero hidrófilo.
- 55 13. El procedimiento según la reivindicación 12, en el que el polímero hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona; poli(acetato de vinilo); poli(alcohol vinílico); poli(ftalato de alcohol vinílico); polietilenglicol; poli(óxido de etileno); gelatina; carbomer; copolímero de ácido metacrílico; copolímero de metacrilato de amonio; celulosa, carboximetilcelulosa; metilcelulosa; hidroxietilcelulosa; hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil-celulosa; acetato-ftalato de celulosa; y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; crospovidona; glicolato de almidón sódico; croscarmellosa; y sus copolímeros, y sus mezclas.