



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 332 229**

(51) Int. Cl.:  
**A61K 9/14** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05718248 .7**

(96) Fecha de presentación : **10.03.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1765290**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **28.03.2007**

(54) Título: **Disoluciones sólidas sobresaturadas estabilizadas de fármacos esteroideos.**

(30) Prioridad: **10.03.2004 EP 04075714**  
**10.03.2004 US 551330 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**29.01.2010**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**29.01.2010**

(73) Titular/es:  
**Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft**  
**Müllerstrasse 178**  
**13353 Berlin, DE**

(72) Inventor/es: **Funke, Adrian;**  
**Wagner, Torsten y**  
**Lipp, Ralph**

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

**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

Disoluciones sólidas sobresaturadas estabilizadas de fármacos esteroideos.

5 **Campo de la invención**

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. La técnica de formulación específica de la presente invención se refiere a disoluciones sólidas sobresaturadas estabilizadas de fármacos lipófilos, tales como moléculas esteroideas y hormonas en general. Las disoluciones sólidas son adecuadas para ser procesadas en comprimidos u otras formas farmacéuticas sólidas.

**Antecedentes**

La mala biodisponibilidad de compuestos lipófilos es un problema bien conocido, en particular en relación con la administración oral, en la que el compuesto se ha de disolver en el fluido gástrico y/o en el fluido intestinal antes de ser absorbido desde el tubo digestivo a la circulación sanguínea. De este modo, la etapa limitante de la velocidad en la absorción de compuestos a partir del tubo digestivo a menudo es la velocidad de disolución del compuesto en agua u otros líquidos, que son similares a los encontrados en el tubo digestivo.

En los años pasados se han sugerido y usado muchos intentos para incrementar la solubilidad de un compuesto lipófilo. Por ejemplo, intentos para incrementar la superficie específica de un compuesto, ya sea pulverizando el compuesto amorfo sobre un soporte inerte, o micronizando el compuesto. Otros intentos se han dirigido a complejos de inclusión con ciclodextrinas. Una característica habitual de las técnicas convencionales es que el compuesto está en forma de partículas, por ejemplo en forma amorfa o en forma cristalina, y ambas formas siguen necesitando la etapa inicial de disolver el compuesto en partículas antes de ser capaz de penetrar la mucosa del tubo digestivo.

Los ejemplos típicos de técnicas de formulación farmacéutica que dan como resultado formas en partículas de los compuestos lipófilos en la composición final/forma farmacéutica en lugar de un compuesto lipófilo molecularmente disperso son los siguientes:

El documento EP 0474098 se refiere a la formulación de composiciones sólidas que comprenden una sustancia farmacéutica apenas soluble coprecipitada con un soporte que comprende un excipiente soluble en agua (PVP) y un excipiente biodegradable (ácido poliláctico). Esta técnica de formulación se dirige a resolver el problema de proporcionar formulaciones de liberación controlada.

El documento US 4639370 se refiere a la formulación de composiciones en polvo que comprenden un fármaco poco soluble en agua en combinación con un soporte insoluble en agua (PVP reticulada). Las composiciones se preparan triturando/moliendo la sustancia farmacéutica y la PVP reticulada sin disolver el fármaco activo.

El documento WO 03/04360 se refiere a la formulación de dispersiones sólidas que comprenden un fármaco poco soluble en agua en combinación con un soporte (PVP). Las composiciones se preparan disolviendo el compuesto farmacéutico y el soporte (PVP) en un disolvente volátil, y eliminando entonces el disolvente.

El documento US 6027747 se refiere a la formulación de composiciones sólidas que comprenden una sustancia farmacéutica apenas soluble junto con un soporte (PVP). Las composiciones se obtienen mediante un procedimiento que incluye disolver el fármaco en un disolvente orgánico volátil junto con un polímero hidrófilo y evaporar el disolvente hasta sequedad para formar un coprecipitado del fármaco con el polímero hidrófilo.

Khougaz K *et al.* se refiere a la formulación de dispersiones sólidas que comprenden una sustancia farmacéutica apenas soluble junto con un soporte (PVP), en las que la sustancia farmacéutica está presente en forma amorfa o en forma cristalina (Khougaz K *et al.* Crystallisation inhibition in solid dispersions of MK-0591 and PVP polymers, J Pharm Sci vol 89, Oct. 2000, páginas 1325-1334).

Watanabe T *et al.* se refiere a la formulación de composiciones sólidas que comprenden indometacina y sílice. La indometacina se mezcla físicamente con la sílice cotriturando o fundiendo, dando como resultado una forma amorfa de indometacina (Watanabe T *et al.* Stability of amorphous indomethacin compounded with silica, Int J Pharm, 226, 2001, páginas 81-91).

Watanabe T *et al.* se refiere a la formulación de composiciones sólidas que comprenden indometacina y sílice. La indometacina se mezcla físicamente con la sílice cotriturando o fundiendo, dando como resultado una forma amorfa de indometacina (Watanabe T *et al.* Prediction of apparent equilibrium solubility of indomethacin compounded with silica by <sup>13</sup>C solid state NMR", Int J Pharm, 248, 2002, páginas 123-129).

Watanabe T *et al.* se refiere a la formulación de composiciones sólidas que comprenden indometacina y sílice o PVP. La indometacina se mezcla físicamente con la sílice o PVP cotriturando o fundiendo, dando como resultado una forma amorfa de indometacina (Watanabe T *et al.* Comparision between Polyvinylpyrrolidone and silica nano particles as carriers for indomethacin in a solid state dispersion. Int J Pharm, 250, 2003, páginas 283-286).

El documento GB 1365661 se refiere a la formulación de composiciones sólidas que comprenden una sustancia farmacéutica con una baja solubilidad en agua (coesterol beta-glucósido) y un soporte (sílice (Aerosil<sup>TM</sup>)). La composición se prepara disolviendo el betaglucósido en etanol caliente y añadiendo subsiguientemente esta disolución al polvo de aerosol y evaporando el disolvente de la suspensión resultante. La composición resultante tiene una velocidad de liberación más lenta que las formulaciones convencionales.

Takeuchi *et al.* se refiere a la formulación de composiciones en las que el compuesto farmacéutico (tolbutamida) está presente en forma amorfa (Takeuchi *et al.* Spherical solid dispersion containing amorphous tolbutamide embedded in enteric coating polymers or colloidal silica prepared by spray-drying technique. Chem Pharm Bulletin Pharm Soc Japan. 35, 1987, páginas 3800-3806).

Chowdary K *et al.* se refiere a la formulación de dispersiones sólidas (polvos) preparadas disolviendo el fármaco (meloxicam) en un disolvente en presencia de un soporte (sílice, Aerosil). El disolvente se evapora entonces hasta sequedad. El procedimiento de evaporación del disolvente hasta sequedad dará como resultado la precipitación del fármaco sobre el soporte (Chowdary K *et al.* Enhancement of dissolution rate of meloxicam. Indian J Pharm Sci, 63, 2001, páginas 150-154).

Nakakami H se refiere a la formulación de dispersiones sólidas que comprenden fármacos poco solubles en agua y un dióxido de silicio pirolizado no poroso como el soporte (Nakakami H. Solid dispersions of indomethacin and griseofulvin in non-porous fumed silicon dioxide, prepared by melting. Chem Pharm Bulletin Pharm Sci Japan, 39, 1991, páginas 2417-2421).

Monkhouse D C *et al.* se refiere a la formulación de polvos finos de fármaco y un soporte (sílice pirolizada). El fármaco y la sílice se mezclan mecánicamente con adición de un disolvente volátil orgánico (acetona, cloroformo o cloruro de metileno) a fin de disolver todo el fármaco en la muestra. El disolvente se evapora entonces hasta sequedad. Puesto que el disolvente se evapora hasta sequedad, el fármaco precipitará sobre el soporte (Monkhouse D C *et al.* Use of adsorbents in enhancement of drug dissolution I. J Pharm Sci, Am Pharm Ass Washington, 61, 1972, 1430-1435).

El documento WO 01/52857 se refiere a la formulación de composiciones sólidas que comprenden drospirenona y un estrógeno, en las que la drospirenona se disuelve inicialmente en un disolvente y después se pulveriza sobre la superficie de un soporte inerte.

Obviamente, la administración de un compuesto que ya está en la etapa disuelta puede ser ventajosa en términos de asegurar una elevada biodisponibilidad. Por ejemplo, disolviendo un compuesto en aceite adecuado u otro medio lipófilo. Desafortunadamente, a menudo se encuentra que la cantidad de fármaco que se puede disolver en los medios lipófilos es demasiado baja, razón por la cual el aceite no se puede administrar en una forma aceptable, tal como encerrado en una cápsula o similar.

Las disoluciones sobresaturadas de compuestos lipófilos son un enfoque conocido para obtener disoluciones que contienen compuestos lipófilos en una etapa disuelta. La concentración de compuesto disuelto en una disolución sobresaturada es mayor que la solubilidad del compuesto en el disolvente real a temperatura ambiente. Sin embargo, la estabilidad física del compuesto en tal disolución sobresaturada es crítica por cuanto se produce la recristalización del compuesto. Por lo tanto, esta técnica no se puede aplicar como una técnica general para compuesto lipófilos como tales.

Por lo tanto, las formas de dosificación farmacéuticas que tienen el fármaco lipófilo en forma ya disuelta y que también son físicamente estables (sin tendencia a la cristalización del fármaco lipófilo) y que contienen el fármaco lipófilo en una concentración satisfactoriamente elevada resolverían los problemas asociados con otras técnicas.

## Sumario de la invención

Se ha encontrado una técnica de formulación para estabilizar disoluciones sobresaturadas de fármacos lipófilos añadiendo una sílice amorfa de superficie elevada a disoluciones sobresaturadas de un compuesto farmacéutico lipófilo para permitir la preparación de composiciones en polvo con una concentración satisfactoriamente elevada de fármaco lipófilo. Además, tal técnica también da como resultado composiciones físicamente estables y una velocidad de disolución extremadamente rápida. De forma beneficiosa, el polvo así formado se puede procesar directamente en gránulos, o se puede procesar directamente en comprimidos, en particular mediante compresión directa.

Ahora se proporciona una composición en forma de un polvo que comprende compuestos lipófilos en forma molecularmente dispersa, un disolvente o al menos un residuo de disolvente, y un soporte que tiene una superficie específica de al menos 250 m<sup>2</sup>/g. Se entenderá que el compuesto lipófilo está molecularmente disperso en el disolvente o en el disolvente que queda tras la evaporación.

De este modo, en un primer aspecto, la invención se refiere a una composición en polvo que comprende una molécula lipófila que tiene una solubilidad en agua a 25°C menor que 1 mg/ml, tal como una molécula esteroidea; y un soporte, tal como sílice amorfa, que tiene una superficie específica de al menos 250 m<sup>2</sup>/g; en la que la molécula lipófila (tal como una molécula esteroidea) se dispersa molecularmente en un disolvente.

## ES 2 332 229 T3

Los compuestos de la invención son preferiblemente moléculas esteroideas y hormonas en general. En particular, drospirenona y valerato de estradiol.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición en polvo de la invención, comprendiendo el procedimiento las etapas de

- a) disolver en un disolvente una molécula lipófila que tiene una solubilidad en agua a 25°C menor que 1 mg/ml, tal como una molécula esteroidea, en una cantidad que excede la concentración de saturación de esa molécula esteroidea en el disolvente; y
- b) mezclar la disolución sobresaturada resultante de la etapa a) con sílice amorfa que tiene una superficie específica de al menos 250 m<sup>2</sup>/g.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición en polvo que comprende una molécula esteroidea molecularmente dispersa en un disolvente, en la que la cantidad de componente lipófilo disuelto es igual a la concentración de saturación de ese compuesto lipófilo. En este aspecto de la invención, el procedimiento comprende las etapas de

- a) disolver en un disolvente una molécula esteroidea en una cantidad que es menor o igual a la concentración de saturación de esa molécula esteroidea en el disolvente; y
- b) mezclar la disolución saturada resultante de la etapa a) con sílice amorfa que tiene una superficie específica de al menos 250 m<sup>2</sup>/g; y
- c) separar por evaporación una parte del disolvente.

En aún un aspecto adicional, la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica en forma de gránulos, un comprimido, una cápsula, o una pastilla, que comprende la composición en polvo como se define aquí.

En todavía un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de sílice amorfa con una superficie específica mayor que 250 m<sup>2</sup>/g para inhibir la recristalización de un compuesto que está presente en un disolvente en una concentración sobresaturada.

### Descripción detallada de la invención

Se ha encontrado que se pueden proporcionar compuestos lipófilos en una forma muy soluble en agua usando la técnica de disoluciones sobresaturadas. En primer lugar, el compuesto se disuelve completamente en un disolvente adecuado calentando, si es necesario, el líquido a temperaturas elevadas para lograr una disolución sobresaturada del compuesto. Después, el disolvente se adsorbe sobre un soporte sólido caracterizado por tener una superficie muy elevada. El sólido resultante puede estar en forma de un polvo, que comprende el compuesto completamente disuelto y presente en forma molecularmente dispersa dentro de una película delgada del disolvente que se adsorbe sobre la gran superficie del soporte sólido. Ventajosamente, se ha descubierto que el compuesto no vuelve a su forma cristalina, incluso después de un almacenamiento prolongado, y el polvo resultante es aplicable para ser formulado o transferido de otro modo a una forma farmacéutica sólida adecuada, tal como para ser comprimido directamente en comprimidos. Ventajosamente, la velocidad de disolución es muy elevada.

De este modo, en un primer aspecto, la invención se refiere a una composición en polvo que comprende una molécula esteroidea y sílice amorfa que tiene una superficie específica de al menos 250 m<sup>2</sup>/g, en la que la molécula esteroidea está molecularmente dispersa en un disolvente.

Un aspecto particular de la misma se refiere a una composición en forma de un polvo que comprende drospirenona y sílice amorfa que tiene una superficie específica de al menos 250 m<sup>2</sup>/g, en la que la molécula esteroidea está molecularmente dispersa en un disolvente.

Otro aspecto particular de la misma se refiere a una composición en forma de un polvo que comprende valerato de estradiol y sílice amorfa que tiene una superficie específica de al menos 250 m<sup>2</sup>/g, en la que la molécula esteroidea está molecularmente dispersa en un disolvente.

Como se usa aquí, la expresión “molecularmente dispersa” o “dispersión molecular” se usa para describir cualquier sistema sólido, semisólido y líquido en el que el compuesto lipófilo se dispersa a nivel molecular en o sobre un soporte. Es decir, que el fármaco lipófilo está presente en forma disuelta en la fase sólida. El compuesto lipófilo no se puede detectar en forma cristalina, tal como mediante difracción de rayos X, y el compuesto lipófilo no es detectable mediante microscopía, tal como microscopía visible o microscopía electrónica, o mediante otro análisis pertinente de dispersión molecular. Es decir, que el compuesto lipófilo de la invención no está presente ni en forma de partículas ni en forma cristalina. De hecho, el compuesto lipófilo está presente como moléculas diferentes, y, si se examina bajo el microscopio electrónico, no se observan partículas.

En la práctica, las composiciones “molecularmente dispersas” se forman disolviendo completamente el compuesto lipófilo en un disolvente; algunas veces la concentración del compuesto lipófilo excede la cantidad que se puede disolver a temperatura ambiente. Subsiguientemente, el disolvente se mezcla con un soporte, dando como resultado que el compuesto lipófilo se distribuya uniforme y homogéneamente sobre la superficie del soporte a nivel molecular.

5 Es decir, que el compuesto lipófilo todavía está presente en forma disuelta en el disolvente absorbido sobre la superficie del soporte. A este fenómeno es al que se refiere cuando se dice que el compuesto lipófilo está molecularmente disperso en el disolvente/soporte.

La expresión “molecularmente dispersa”, cuando se usa aquí, es intercambiable con las expresiones “dispersión molecular”, “molecularmente disuelta” y “disolución molecular”. En el presente contexto, la expresión “molecularmente disuelta” y “disolución molecular” no se debe de entender como una simple disolución líquida como se conoce en la técnica.

La expresión “disolución saturada” se usa para describir una disolución que contiene una concentración del compuesto lipófilo de la invención que es igual a la cantidad de compuesto que se puede disolver máximamente a temperatura ambiente, la denominada “concentración de saturación”.

La expresión “disolución sobresaturada” se usa para describir una disolución que contiene una concentración del compuesto lipófilo que es mayor que su concentración de saturación, y en la que toda la cantidad del compuesto aún está completamente disuelta. De este modo, incluso con las concentraciones saturadas del compuesto lipófilo, no se puede detectar compuesto cristalino mediante análisis de difracción de rayos X en polvo ni mediante ningún otro método. Básicamente, se espera que las disoluciones sobresaturadas sean termodinámicamente inestables, conduciendo a una disolución saturada que contiene compuesto recristalizado o precipitado (en partículas).

La expresión “disolución sobresaturada estabilizada” se usa para describir una disolución sobresaturada en la que no se puede detectar, mediante análisis de difracción de rayos X en polvo, fármaco recristalizado ni fármaco precipitado (en partículas).

Cuando se aplica a la difracción de rayos X en polvo, la ausencia de picos de difracción que corresponden a aquellos del fármaco cristalino indica que el fármaco está presente en una forma no cristalina, tal como una forma molecularmente dispersa.

Como se ha mencionado, la microscopía electrónica de barrido se puede usar para detectar si el fármaco lipófilo está presente en una forma molecularmente dispersa, dado que no se pueden observar partículas en un microscopio electrónico que tenga una sensibilidad por debajo del intervalo de tamaño “nanométrico”.

Un compuesto típico de la invención se caracteriza por ser lipófilo y/o por tener 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 un ingrediente farmacéutico activo, tal como 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 albendazol, aminoglutetimida, ácidos aminosalicílicos (ácidos 3-, 4- o 5-aminosalicílico), amiodarona, astemizol, azatioprina, 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, gliquidona, 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, oxitetra-

40 cicloclina, pantoprazol, perfenazina, fenilbutazona, pimozida, pindolol, probenecida, probucol, embonato de pirantel, pirimetamina, retinol, riboflavina, simvastatina, estilboestrol, sulindaco, sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulpirida, tamoxifeno, temazepam, tiabendazol, tioguanina, tocoferol, tolbutamida, tretinoína, triamteren, triazolam,

55 trimetoprima y zopiclona.

Como se ha dicho, un compuesto de la invención es típicamente una molécula esteroidea o de otro modo una hormona, 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)

- *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.

• *Corticosteroides*, tales como cortisonas y glucocorticoides, por ejemplo dipropionato de beclometasona, betametasona, valerato de betametasona, budesonida, propionato de clobetasol, butirato de clobetasona, acetato de cortisona, dexametasona, acetato de fludrocortisona, prednisolona, prednisona.

• *progestágenos/antiandrógenos*, tales como ciproterona, drospirenona, etonogestrel, desogestrel, gestodeno, levonorgestrel, noretisteronas, 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, mesoprogestágenos, antiprogestágenos, asoprisnilo, ecamato de asoprisnilo.

• *Antagonistas de aldosterona*, tales como espironolactonas, eplerenona, canrenoato, canrenona, dicirenona, mexrenoato, prorenato, epostano, mespirenona, oxprenato, espirorenona, espiroxasona, prorenona.

• *Hormonas de la vitamina D*, tales como alfalcidol, calcifediol, calciferol, calcitriol.

De este modo, una molécula esteroidea de la invención se puede seleccionar de estradiol y sus ésteres, etinilestradiol, estrógenos conjugados, testosterona y sus ésteres, ciproterona, drospirenona, etonogestrel, desogestrel, gestodeno, levonorgestrel, noretisteronas, norgestimato, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgestimato, norgestrel, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, progesterona, espironolactonas, eplerenona, canrenoato, canrenona, dicirenona, mexrenoato, prorenato, epostano, mespirenona, oxprenato, espirorenona, espiroxasona, prorenona, asoprisnilo, dipropionato de beclometasona, betametasona, valerato de betametasona, budesonida, propionato de clobetasol, butirato de clobetasona, acetato de cortisona, dexametasona, acetato de fludrocortisona, prednisolona, prednisona, alfalcidol, calcifediol, calciferol o 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 drospirenona y una dosis eficaz terapéutica de un estrógeno.

En realizaciones actualmente interesantes, el compuesto de la invención es valerato de estradiol y/o drospirerona.

Como se ha afirmado, la composición de la invención comprende un soporte, preferiblemente un soporte farmacéuticamente aceptable, que se caracteriza por tener una superficie elevada. Se ha encontrado que el soporte debería de tener una superficie específica mayor que 200 m<sup>2</sup>/g, preferiblemente mayor que 250 m<sup>2</sup>/g. Más preferiblemente, el soporte debería de tener una superficie específica mayor que 300 m<sup>2</sup>/g. Obviamente, la superficie puede tener un límite superior. Generalmente se sabe que el límite superior de la superficie es como máximo 1000 m<sup>2</sup>/g, tal como 800 m<sup>2</sup>/g como máximo.

Se ha encontrado que tal soporte con una superficie específica elevada puede ser dióxido de silicio en forma amorfa con una superficie específica elevada de alrededor de 300 m<sup>2</sup>/g, tal como el dióxido de silicio comercializado con el nombre Aeroperl<sup>®</sup>. Aeroperl<sup>®</sup> se caracteriza por ser una sílice pirolizada granulada amorfa, con un contenido de dióxido de silicio de alrededor de 99,8% p/p.

El dióxido de silicio es un excipiente bien conocido utilizable para un amplio intervalo de fines. Se ha usado como un inhibidor de la cristalización en la tecnología de parche, y como adsorbente, agente contra la formación de tortas y agente que fluye libremente, agente desespumante, agentes secantes (desecantes), carga, agente que proporciona hidrofobia para incrementar la resistencia al agua, un estabilizante de la suspensión, un agente formador de gel o un ajustador de la viscosidad.

Aeroperl<sup>®</sup> es capaz de absorber grandes cantidades de aceite, e incluso entonces restaura sus buenas propiedades de fluidez. Esto hace a la combinación de Aeroperl<sup>®</sup> y un aceite adecuada para actuar como un aglutinante en la preparación de comprimidos. Debido al tamaño de partículas relativamente grande de Aeroperl<sup>®</sup>, el excipiente tiene una menor tendencia a formar polvo y es más fácil de manipular en la producción.

Se ha encontrado que el dióxido de silicio amorfo, cuando se aplica en una forma con superficie específica elevada, tal como por encima de 200 m<sup>2</sup>/g, preferiblemente por encima de 300 m<sup>2</sup>/g, más preferiblemente por encima de 350 m<sup>2</sup>/g, estabiliza la dispersión molecular del compuesto en la composición. Por ejemplo, en las composiciones de la invención no se podrían detectar cristales mediante análisis de difracción de rayos X. De este modo, en otras palabras, la composición de la invención no comprende cristales del compuesto.

Pueden ser aplicables otros soportes con propiedades similares al dióxido de silicio, por ejemplo polivinilpirrolidona (Povidone<sup>®</sup>, Kollidon<sup>®</sup>).

Según la invención, el compuesto está presente en la composición en forma molecularmente dispersa. Es decir, que el compuesto se ha disuelto completamente en un disolvente adecuado, disolvente el cual se adsorbe sobre el soporte sólido. Opcionalmente, el disolvente se puede evaporar o de otro modo reducir en una cantidad, de forma que sólo queden esporádicamente cantidades del disolvente en la composición. En la composición resultante, se entenderá que

el compuesto está molecularmente disperso en el disolvente que queda, que se adsorbe como una película delgada sobre el soporte, la sílice amorfa de superficie elevada.

También se entenderá que, en las composiciones de la invención, la dispersión molecular del compuesto significa que el compuesto está de hecho disuelto en el disolvente, también después de que el disolvente haya sido adsorbido por el soporte de la invención. En una realización de la invención, el compuesto está presente en el disolvente en una concentración sobresaturada antes de que el disolvente se adsorba sobre el material soporte de sílice. El grado de sobresaturación puede variar. Típicamente, el grado de sobresaturación está por encima de 1,1, tal como por encima de 1,2. En general, no es posible alcanzar un grado de sobresaturación mayor que 2,5.

Adicionalmente, se debe de entender que, cuando se mide la velocidad de disolución de una composición según la invención, la velocidad de disolución es muy rápida. La velocidad rápida de disolución es debida al hecho de que el compuesto molecularmente disperso ya está presente en un estado disuelto y que, una vez que la composición se ha desintegrado, la liberación del compuesto tiene lugar inmediatamente. La etapa determinante de la velocidad para la liberación es el tiempo de desintegración de la composición, y no la etapa de la disolución.

Los disolventes adecuados para uso en la disolución del compuesto lipófilo de la invención incluyen pero no se limitan a: etanol, isopropanol, glicerol, propilenglicol, transcitol, polioles, ésteres de ácido cítrico, monoglicéridos, diglicéridos, aceites 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, éteres de alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, ceras, parafina, agua pura, o sus mezclas.

Preferiblemente, el disolvente se selecciona de etanol; propilenglicol; triglicéridos sintéticos parciales; y aceites vegetales. El aceite vegetal es típicamente una mezcla de glicéridos de ácidos grasos.

Típicamente, el aceite vegetal se selecciona de aceite de oliva; aceite de cacahuete y aceite de ricino. Típicamente, el aceite de oliva satisface la calidad descrita en Ph. Eur.; *Olivae oleum raffinatum* y/o la calidad descrita en USPNF; Aceite de Oliva. Típicamente, el aceite de cacahuete satisface la calidad descrita en Ph. Eur.; *Arachidis oleum* y/o la calidad descrita en USPNF; Aceite de Cacahuete. Típicamente, el aceite de ricino satisface la calidad descrita en Ph. Eur.; *Ricini oleum virginale* y/o la calidad descrita en USP; Aceite de Ricino.

Típicamente, el triglicérido sintético parcial es un triglicérido de cadena media que corresponde a la calidad descrita en Ph. Eur. *Triglycerida saturate media*. Los triglicéridos de cadena media adecuados también se pueden conocer en la técnica como Bergabest®, Captex®, Crodamol®, Labrafac®, Myritol®, Neobee M5®, Nesatol®, Wagninol® o Miglyol®. Preferiblemente, el triglicérido de cadena media se conoce en la técnica como Miglyol®, tal como Miglyol® 810 o Miglyol® 812.

La relación entre el disolvente y el soporte puede ser crítica en términos de lograr un polvo con una buena capacidad de fluidez del polvo y estabilidad del compuesto. De este modo, en algunas realizaciones, la relación en peso entre el disolvente y el soporte oscila entre 1:100 y 1:0,2, preferiblemente entre 1:50 y 1:0,5, más preferiblemente entre 1:20 y 1:0,5. Dependiendo del tipo de disolvente, la relación en peso entre el disolvente y el soporte está normalmente en el intervalo de 1:5 a 1:0,5, preferiblemente alrededor de 1:2, 1:1 y 1:0,7.

Las composiciones en polvo de la invención pueden contener además tensioactivos y codisolventes, que se pueden añadir a los disolventes mencionados anteriormente para modificar las propiedades físico-químicas del disolvente a fin de incrementar la solubilidad del compuesto lipófilo de la invención en el disolvente.

Los tensioactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a:

- a) Lecitina.
- b) Copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno, tales como los grados Pluronic® y Poloxamer®.
- c) Ésteres de glicerol, y ésteres de polioxietilenglicerol, y sus mezclas, tales como los grados Gelucire®.
- d) Ésteres de ácidos grasos con sacarosa, tales como Sucroesters®.
- e) Ésteres de ácidos grasos con sorbitán, y ésteres de ácidos grasos con polioxietilensorbitán, y sus mezclas, tales como los grados Span® y Tween®.
- f) 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®.

## ES 2 332 229 T3

Como se ha dicho, las composiciones de la invención son superiores a las obtenidas mediante técnicas de formulación aplicadas previamente. En una realización, la invención proporciona composiciones que muestran una o más propiedades ventajosas con relación a un compuesto no formulado.

Por ejemplo, la velocidad de disolución *in vitro* es elevada. Se puede investigar en un método de ensayo de disolución *in vitro* usando 900-1000 ml de medio de disolución que asegura la condición de sumergimiento, tal como agua o una disolución acuosa de dodecilsulfato de sodio (37°C, 50-100 rpm), y un aparato de disolución según USP equipado con paletas. Se encontró que la composición en polvo de la invención muestra una disolución rápida del compuesto, ya que más de 95% p/p de drospirenona se disolvió en los 5 primeros minutos del ensayo de disolución.

De este modo, en una realización particular de la invención, la composición comprende como compuesto drospirenona, y al menos 90% en peso de la drospirenona en la composición se disuelve en los primeros 5 minutos del ensayo de disolución *in vitro* usando como medio de disolución 900-1000 ml de un medio que asegura la condición de sumergimiento, tal como agua o una disolución acuosa de dodecilsulfato de sodio (dodecilsulfato de sodio al 0,4%) equilibrada a 37°C, y, como el aparato de disolución, un aparato USP equipado con paletas que giran con una velocidad de 50 ó 100 rpm.

Generalmente, la composición de la invención incluye las siguientes propiedades superiores, pero no se limita a una o más de las siguientes:

1. elevada biodisponibilidad
2. baja degradación del compuesto en el fluido gástrico o en un fluido equivalente a aquél
3. elevada absorción desde la mucosa gástrica
4. elevada disolución *in vitro* en medios de disolución que simulan el fluido gástrico y/o el fluido intestinal
5. elevada disolución *in vitro* en agua
6. uniformidad mejorada de la mezcla
7. uniformidad mejorada de la dosis
8. capacidad de fluidez mejorada de la composición en polvo
9. carga elevada del compuesto en las composiciones de la invención
10. elevada estabilidad física (sin formación de precipitados/cristales) del compuesto en la composición en polvo, para permitir que este polvo se almacene durante largo tiempo.

Como se ha señalado, el uso de la sílice de superficie elevada hace posible obtener disoluciones estabilizadas de compuestos lipófilos disueltos completamente a una concentración que excede el nivel de saturación del compuesto en el disolvente a temperatura ambiente (disoluciones sobresaturadas), y permite transformar esta disolución en una composición en polvo sin formar cristales ni precipitados del compuesto, incluso después de un almacenamiento a largo plazo.

Por lo tanto, un aspecto particular de la invención se refiere al uso de sílice amorfa con una superficie específica mayor que 250 m<sup>2</sup>/g para inhibir la recristalización de una molécula esteroidea que está presente en un disolvente en una concentración sobresaturada.

Es una ventaja de la presente invención el que proporcione un ingrediente farmacéutico activo en forma de un polvo, que se puede tamizar, mezclar con excipientes, y encapsular en cápsulas de gelatina duras, o comprimir directamente en comprimidos incluso sin añadir un aglutinante.

De este modo, en un aspecto adicional, la invención se refiere a formas de dosificación farmacéuticas, que están en forma de gránulos, un comprimido, una cápsula, o una pastilla, que comprende la composición en polvo como se define aquí.

Las composiciones en polvo o las formas de dosificación farmacéuticas que comprenden las composiciones en polvo se formulan preferiblemente de manera que las composiciones se puedan administrar oralmente. Es decir, que en una realización de la invención, la composición de la invención se pone en contacto con el fluido gástrico tras la administración. En otra realización, las composiciones se formulan de manera que permitan que el compuesto lipófilo o las composiciones pasen el fluido gástrico sin estar en contacto con el fluido gástrico, tal como formuladas con un material de revestimiento entérico.



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

5 La composición que comprende la dispersión molecular se puede producir en formas farmacéuticas sólidas. Las formas farmacéuticas 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 farmacéuticas, tales como formas farmacéuticas con revestimientos de liberación retrasada, revestimientos de liberación sostenida, revestimientos entéricos, formulaciones de liberación inmediata, formas farmacéuticas 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.

En algunas realizaciones, las composiciones en polvo se pueden formular adecuadamente para la administración bucal o sublingual.

15 Todas las formas farmacéuticas se pueden producir mediante métodos bien conocidos en la técnica.

Típicamente, la cantidad de fármaco en las composiciones de la invención oscila desde alrededor de 1 hasta alrededor de 75% en peso, preferiblemente desde alrededor de 5 hasta alrededor de 50% en peso. Cuando se habla sobre la forma farmacéutica final, la cantidad del compuesto oscila desde alrededor de 0,1 hasta alrededor de 5,0% en peso en la forma de dosificación farmacéutica, tales como comprimidos, gránulos, peletes o polvos, preferiblemente desde alrededor de 1,0 a alrededor de 5,0% en peso. Es decir, que típicamente la composición molecularmente dispersa está presente en la forma de dosificación farmacéutica en cantidades que oscilan desde alrededor de 5 hasta 100% en peso, preferiblemente desde alrededor de 10 hasta 50% en peso.

25 La composición de la invención puede comprender un número de excipientes adicionales.

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 preferiblemente como resultado la desintegración del comprimido en 30 minutos, más preferiblemente en 10 minutos, lo más preferible en 5 minutos.

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

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

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

Los edulcorantes artificiales adecuados incluyen sacarina, ciclamatos y aspartamo.

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

En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de sílice amorfa con una superficie específica mayor que 250 m<sup>2</sup>/g para inhibir la recristalización de un compuesto que está presente en un disolvente en una concentración sobresaturada.

50

#### *Procedimiento para preparar dispersiones moleculares de fármacos lipófilos*

55 Generalmente, las disoluciones sobresaturadas se pueden preparar disolviendo un compuesto farmacéutico en un disolvente en una cantidad que excede la concentración de saturación del fármaco con respecto a ese disolvente, por medio de calefacción, tratamiento ultrasónico, agitación y/o mezclamiento a alta velocidad.

Sin desear estar limitados a ninguna tecnología de mezclamiento específica, las composiciones sobresaturadas estabilizadas de la invención se pueden preparar mezclando una disolución sobresaturada con el soporte en polvo.

60

En el caso de usar un disolvente volátil, las composiciones de la invención se pueden preparar disolviendo un compuesto farmacéutico en un disolvente mientras que no se exceda la concentración de saturación del fármaco con respecto a ese disolvente, y mezclando subsiguientemente la disolución resultante con el soporte en polvo. Mediante la separación subsiguiente por evaporación de una parte del disolvente, se forma una disolución sólida sobresaturada.

65

Por lo tanto, un aspecto adicional de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición en polvo que comprende un compuesto lipófilo de la invención, tal como una molécula esteroidea, molecularmente disperso en un disolvente, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

- a) disolver en un disolvente un compuesto lipófilo (tal como una molécula esteroidea) en una cantidad que excede la concentración de saturación de ese compuesto lipófilo (tal como una molécula esteroidea) en el disolvente; y
- b) mezclar la disolución sobresaturada resultante de la etapa a) con un soporte como se define aquí, tal como sílice amorfa que tiene una superficie específica de al menos 250 m<sup>2</sup>/g.

El procedimiento puede opcionalmente comprender además la etapa de reducir la cantidad de disolvente, tal como mediante separación por evaporación del disolvente para lograr una película delgada de disolvente adsorbido sobre la superficie del soporte.

Aún un aspecto adicional de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición en polvo que comprende una molécula esteroidea molecularmente dispersa en un disolvente, en el que la cantidad de componente lipófilo disuelto es igual a la concentración de saturación de ese compuesto lipófilo. En este aspecto de la invención, el procedimiento comprende las etapas de

- a) disolver en un disolvente una molécula esteroidea en una cantidad que es menor o igual a la concentración de saturación de esa molécula esteroidea en el disolvente; y
- b) mezclar la disolución saturada resultante de la etapa a) con sílice amorfa que tiene una superficie específica de al menos 250 m<sup>2</sup>/g; y
- c) separar mediante evaporación una parte del disolvente.

El procedimiento se puede aplicar a los compuestos lipófilos definidos aquí, en particular se puede aplicar con respecto a moléculas esteroideas como drospirenona y valerato de estradiol. Igualmente, en el procedimiento se puede aplicar cualquier disolvente, cualquier soporte y cualquier relación entre disolvente y soporte como se define anteriormente.

En los ejemplos 1-4 y 6 se describe un procedimiento preferido para preparar disoluciones sobresaturadas estabilizadas de fármacos lipófilos tales como esteroides sexuales.

Del ejemplo 6 se entenderá que diversas formulaciones según los ejemplos 1 a 4 muestran una velocidad de disolución *in vitro* muy rápida con respecto a valerato de estradiol, y mucho más rápida que aquella del valerato de estradiol micronizado ( $D_{50} < 5 \mu\text{m}$ ). De este modo, la disolución *in vivo* de las composiciones de la invención tendrá lugar instantáneamente tan pronto como haya tenido lugar la desintegración de la composición.

Se concluyó que el valerato de estradiol está presente en forma molecularmente dispersa - es decir, en forma ya disuelta. De este modo, el ensayo de disolución *in vitro* no representa un procedimiento de disolución, sino más bien refleja el tiempo de desintegración del compuesto.

El ejemplo 7 muestra el mismo resultado para drospirenona, y la conclusión mencionada anteriormente se verificó mediante difracción en polvo de rayos X: no se pudieron encontrar cristales (ejemplo 8).

## Ejemplos

### Ejemplo 1

Cuando se disuelve valerato de estradiol en polietilenglicol (PEG) 400 a temperatura ambiente, se encontró que la concentración de saturación fue aprox. 50 g/l. Una disolución sobresaturada de valerato de estradiol se preparó disolviendo 91 g de valerato de estradiol en 1000 ml de polietilenglicol 400, agitando a 55°C. El líquido resultante se mezcló con 1000 g de Aeroperl® 300 para dar un polvo con líquido homogéneamente absorbido. 24 mg de la formulación sobresaturada estabilizada descrita contienen 1 mg de valerato de estradiol.

### Ejemplo 2

Cuando se disuelve valerato de estradiol en aceite de cacahuete a temperatura ambiente, se encontró que la concentración de saturación fue aprox. 30 g/l. Una disolución sobresaturada de valerato de estradiol se preparó disolviendo 39 g de valerato de estradiol en 1000 ml de aceite de cacahuete, agitando a 55°C. El líquido resultante se mezcló con 1667 g de Aeroperl® 300 para dar un polvo con líquido homogéneamente absorbido. 67 mg de la formulación sobresaturada estabilizada descrita contienen 1 mg de valerato de estradiol.

## ES 2 332 229 T3

### Ejemplo 3

Cuando se disuelve valerato de estradiol en triglicéridos de cadena media (MCT) a temperatura ambiente, se encontró que la concentración de saturación fue aprox. 27 g/l. Una disolución sobresaturada de valerato de estradiol se preparó disolviendo 45 g de valerato de estradiol en 1000 ml de triglicéridos de cadena media, agitando a 55°C. El líquido resultante se mezcló con 1000 g de Aeroperl® 300 para dar un polvo con líquido homogéneamente absorbido. 44 mg de la formulación sobresaturada estabilizada descrita contienen 1 mg de valerato de estradiol.

### Ejemplo 4

Una disolución saturada de valerato de estradiol se preparó disolviendo 89 g de valerato de estradiol en 1000 ml de etanol, agitando a temperatura ambiente. La disolución resultante se mezcló con 1000 g de Aeroperl® 300, dando un polvo seco mediante evaporación parcial del etanol. 16 mg de la formulación sobresaturada estabilizada descrita contienen 1 mg de valerato de estradiol.

### Ejemplo 5

Las formulaciones según los ejemplos 1 a 4 se investigaron en un ensayo de disolución *in vitro* según el aparato 2 de paletas USP XXVIII usando 1000 ml de una disolución acuosa al 0,4% de dodecilsulfato de sodio como medio de disolución para asegurar la condición de sumergimiento (37°C, 75 rpm). La cantidad de formulaciones a ensayar se seleccionó de forma que la composición contuviese aprox. 1 mg de valerato de estradiol. Como referencia, se investigó 1 mg de valerato de estradiol no formulado.

Formulación	Valerato de estradiol liberado[mg]				
	3 min	6 min	10 min	15 min	30 min
Valerato de estradiol (micronizado)	0,34	0,41	0,47	0,67	0,76
Formulación según el ejemplo 1 (PEG 400)	0,50	0,52	0,58	0,63	0,68
Formulación según el ejemplo 2 (aceite de cacahuete)	0,72	0,75	0,78	0,79	0,80
Formulación según el ejemplo 3 (MCT)	0,86	0,90	0,91	0,97	0,99
Formulación según el ejemplo 4 (etanol)	0,92	0,88	0,88	0,89	0,90

### Ejemplo 6

Una disolución saturada de drospirenona se preparó disolviendo 17,56 g de drospirenona en 1000 ml de etanol, agitando a temperatura ambiente. La disolución resultante se mezcló con 1000 g de Aeroperl® 300, dando un polvo seco mediante evaporación parcial del etanol. 61 mg de la formulación sobresaturada estabilizada descrita contienen 1 mg de drospirenona.

### Ejemplo 7

57 mg de la formulación según el ejemplo 6 se investigaron en un ensayo de disolución *in vitro* usando 900 ml de agua (37°C, 50 rpm). Se encontraron los siguientes resultados: drospirenona liberada después de 5 min: 97,1%, después de 10 min: 99,9%, después de 15 min: 100,3%, y después de 30 min: 100,6%.

### Ejemplo 8

La formulación según el ejemplo 6 se investigó mediante difracción de rayos X en polvo (XRPD). No se pudieron detectar cristales.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición en polvo que comprende una molécula esteroidea y sílice amorfa que tiene una superficie específica de al menos 250 m<sup>2</sup>/g; en la que la molécula esteroidea se disuelve en un disolvente absorbido sobre la superficie de la sílice amorfa, y en la que la molécula esteroidea está presente en el disolvente en una concentración sobresaturada.

2. La composición según la reivindicación 1, en la que la molécula esteroidea se selecciona del grupo que consiste en estradiol y sus ésteres, etinilestradiol, estrógenos conjugados, testosterona y sus ésteres, ciproterona, drospirenona, etonogestrel, desogestrel, gestodeno, levonorgestrel, noretisteronas, norgestimato, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgestimato, norgestrel, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, progesterona, espironolactonas, eplerenona, canrenoato, canrenona, dicirenona, mexrenoato, prorenoato, epostano, mespirenona, oxprenato, espirorenona, espiroxasona, prorenona, asoprisnilo, dipropionato de beclometasona, betametasona, valerato de betametasona, budesonida, propionato de clobetasol, butirato de clobetasona, acetato de cortisona, dexametasona, acetato de fludrocortisona, prednisolona, prednisona, alfacalcidol, calcifediol, calciferol y calcitriol.

3. La composición según la reivindicación 2, en la que la molécula esteroidea es drospirenona y/o valerato de estradiol.

4. La composición según la reivindicación 3, en la que la molécula esteroidea es drospirenona.

5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el disolvente es etanol; triglicérido sintético parcial; o un aceite vegetal.

6. Un procedimiento para la preparación de una composición en polvo que comprende una molécula esteroidea, comprendiendo el procedimiento las etapas de

- a) disolver completamente en un disolvente una molécula esteroidea en una cantidad que excede la concentración de saturación de esa molécula esteroidea en el disolvente; y
- b) mezclar la disolución sobresaturada resultante de la etapa a) con sílice amorfa que tiene una superficie específica de al menos 250 m<sup>2</sup>/g.

7. Un procedimiento para la preparación de una composición en polvo que comprende una molécula esteroidea, comprendiendo el procedimiento las etapas de

- a) disolver completamente en un disolvente una molécula esteroidea en una cantidad que es igual a la concentración de saturación de esa molécula esteroidea en el disolvente; y
- b) mezclar la disolución saturada resultante de la etapa a) con sílice amorfa que tiene una superficie específica de al menos 250 m<sup>2</sup>/g; y
- c) separar mediante evaporación una parte del disolvente.

8. El procedimiento según la reivindicación 6 ó 7, en el que la molécula esteroidea se selecciona del grupo que consiste en estradiol y sus ésteres, etinilestradiol, estrógenos conjugados, testosterona y sus ésteres, ciproterona, drospirenona, etonogestrel, desogestrel, gestodeno, levonorgestrel, noretisteronas, norgestimato, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgestimato, norgestrel, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, progesterona, espironolactonas, eplerenona, canrenoato, canrenona, dicirenona, mexrenoato, prorenoato, epostano, mespirenona, oxprenato, espirorenona, espiroxasona, prorenona, asoprisnilo, dipropionato de beclometasona, betametasona, valerato de betametasona, budesonida, propionato de clobetasol, butirato de clobetasona, acetato de cortisona, dexametasona, acetato de fludrocortisona, prednisolona, prednisona, alfacalcidol, calcifediol, calciferol y calcitriol.

9. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que la molécula esteroidea es drospirenona y/o valerato de estradiol.

10. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que el disolvente es etanol; triglicérido sintético parcial; o un agente vegetal.

11. Una composición en polvo obtenida mediante el procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10.

12. Una forma de dosificación farmacéutica en forma de gránulos, un comprimido, una cápsula, o una pastilla, que comprende la composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 u 11.

## ES 2 332 229 T3

13. Uso de sílice amorfa con una superficie específica mayor que  $250 \text{ m}^2/\text{g}$  para inhibir la recristalización de una molécula esteroidea que está presente en un disolvente en una concentración sobresaturada.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65