

TRADUZIONE DEL BREVETTO EUROPEO

No. 3 310 333

a nome: Estetra SPRL

a: Rue Saint-Georges 5-7 4000 Liège - BELGIO

dal titolo: UNITÀ DI DOSAGGIO ORODISPERSIBILE CONTENENTE UN COMPONENTE DI ESTETROLO

CAMPO TECNICO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione fornisce un'unità di dosaggio farmaceutica solida orodispersibile avente un peso di 30-1.000 mg e contenente almeno 0,1 mg di un componente di estetrololo selezionato tra estetrololo, esteri di estetrololo e loro combinazioni. Questa unità di dosaggio solida è composta da:

- 0.1-25% in peso di particelle di estetrololo contenenti almeno il 90% in peso del componente di estetrololo; e
- 75-99,9% in peso di uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

L'invenzione fornisce anche un procedimento per preparare la suddetta unità di dosaggio solido.

Inoltre, l'invenzione si riferisce all'unità di dosaggio solido per l'utilizzo in cure mediche, terapia sostitutiva ormonale femminile e contraccezione femminile, detto utilizzo comprendente la somministra-



zione sublinguale, buccale o sublabiale dell'unità di dosaggio solido.

STATO DELLA TECNICA ANTERIORE DELLA INVENZIONE

Estetrolo è uno steroide umano, prodotto dal fegato fetale solo durante la gravidanza. Questo ormone naturale è stato scoperto nelle urine delle donne in gravidanza da Diczfalusy e colleghi nel 1965. Estetrolo ha la struttura di uno steroide estrogeno con quattro gruppi idrossilici. L'estetrolo è sintetizzato nel fegato fetale dall'estradiolo e dall'estriolo dai due enzimi 15α - e 16α -idrossilasi. Dopo la nascita il fegato neonatale perde rapidamente la sua capacità di sintetizzare l'estetrolo perché questi due enzimi non sono più espressi.

Estetrolo raggiunge la circolazione materna attraverso la placenta ed è già stato rilevato a nove settimane di gravidanza nelle urine materne. Durante il secondo trimestre di gravidanza sono stati rilevati livelli elevati nel plasma materno, con concentrazioni in costante aumento di estetrolo non coniugato ad approssimativamente 1 ng/mL (> 3 nmoli/L) verso la fine della gravidanza. Finora la funzione fisiologica di estetrolo è sconosciuta. Il possibile utilizzo di estetrolo come marker per il benessere del feto è stato studiato in modo abbastanza approfondito. Tut-



tavia, a causa della grande variazione intra e inter-individuale dei livelli plasmatici materni di estetrol durante la gravidanza, questo non appariva essere fattibile.

Dal 2001 estetrol è stato ampiamente studiato. Nell'uomo l'estetrol è stato mostrato avere una biodisponibilità orale elevata e proporzionale alla dose e una lunga emivita di eliminazione terminale di approssimativamente 28 ore. Risultati dagli studi *in vitro* hanno dimostrato che l'estetrol si lega in modo altamente selettivo ai recettori degli estrogeni, con preferenza per la forma ER α del recettore, a differenza degli estrogeni etinilestradiolo e 17 β -estradiolo. Anche in contrasto con etinilestradiolo ed in particolare con 17 β -estradiolo, l'estetrol non si lega alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) e non stimola la produzione di SHBG *in vitro*.

Le proprietà di estetrol sono state anche studiate in una serie di modelli predittivi farmacologici ben validati *in vivo* di ratto. In questi modelli, estetrol ha mostrato effetti estrogenici sulla vagina, sull'utero (sia miometrio che endometrio), sul peso corporeo, sulla massa ossea, sulla resistenza ossea, sulle vampate di calore e sull'ovulazione (inibizione). Tutti questi effetti di estetrol erano dose-



dipendenti con effetti massimi a livelli di dose comparabili. Sorprendentemente, l'estetrolo ha impedito lo sviluppo del tumore in un modello di tumore mammario di DMBA in una misura e ad un livello di dose simile all'anti-estrogeno tamoxifene e all'ovariectomia. Questo effetto antiestrogeno dell'estetrolo in presenza di 17β -estradiolo è stato anche osservato in studi *in vitro* utilizzando cellule tumorali del seno umane

La somministrazione orale, sublinguale o sublabiale di estetrolo è menzionata in numerose domande di brevetto, includendo WO 2002/094275, WO 2002/094276, WO 2002/094278 e WO 2003/018026. Unità di dosaggio contenenti estetrolo per somministrazione buccale, sublinguale o sublabiale non sono descritte in queste pubblicazioni.

WO 2010/033832 descrive una forma di dosaggio orale comprendente un composto di estriolo e un materiale di matrice farmaceuticamente accettabile, in cui la forma di dosaggio orale rilascia almeno approssimativamente il 90% del composto di estriolo in un tempo inferiore ad approssimativamente 300 secondi quando viene a contatto con la saliva della cavità buccale e/o sublinguale.

US 2007/286829 descrive una forma di dosaggio solida



somministrata per via orale in grado di fornire etinil estradiolo con biodisponibilità migliorata, detta forma di dosaggio solida comprendente (i) da approssimativamente 0,5 µg ad approssimativamente 50 µg di etinil estradiolo e (ii) un veicolo per migliorare la dissoluzione orale che fornisce almeno il 15% di assorbimento dell'etinil estradiolo attraverso la mucosa orale quando detta forma di dosaggio solida viene somministrata per via orale al paziente con 2 oncie di acqua o meno.

US 6,117,446 descrive una unità di dosaggio buccale per la somministrazione di una combinazione di agenti attivi steroidei, comprendente una capsula compressa di un trasportatore o veicolo polimerico bioerodibile e quantità terapeuticamente efficaci di un agente androgeno selezionato tra testosterone e suoi esteri farmacologicamente accettabili, un progestinico ed un estrogeno. Gli esempi descrivono le unità di dosaggio buccali che sono state preparate mescolando accuratamente i seguenti componenti: estrogeno, progestinico, androgeno, ossido di polietilene, carbomero e magnesio stearato. Successivamente, la miscela è stata granulata mediante granulazione a letto fluido ed il granulato in questa maniera ottenuto è stato pressato in compresse o pasticche.



Unità di dosaggio orale contenenti estetrololo sono state descritte in diverse pubblicazioni di brevetti. WO 2002/094276 descrive una composizione farmaceutica da utilizzare in un procedimento di terapia ormonale sostitutiva, il quale procedimento comprende la somministrazione ad una persona bisognosa di tale terapia di una quantità efficace di estetrololo, detta composizione contenente praticamente nessun progestinico o anti-progestinico. WO 2002/094276 descrive la preparazione di compresse di estetrololo con un peso di 185 mg, contenente 1,5 mg di estetrololo, sulla base della seguente formulazione:

	mg
Estetrololo	1.5
Polivinil pirrolidone (Kollidon 25® dalla BASF)	12.5
Lattosio	135.795
Cellulosa microcristallina (Avicel PH 101®)	26.25
Palmitostearato di glicerile (Precirol®)	2.775
Silice colloidale anidra (Aerosil 200®)	1.0
Crospovidone (Polyplasdone XL®)	4.0
Agente colorante	0.18



WO 2002/094275 descrive l'utilizzo di un estetrolo in un procedimento per aumentare la libido in una donna, detto procedimento che comprende la somministrazione a detta donna di una quantità efficace di estetrolo. La somministrazione orale è menzionata come una modalità di somministrazione adatta. Questa domanda di brevetto descrive la stessa compressa di estetrolo di WO 2002/094276.

WO 2002/094279 descrive l'utilizzo di estetrolo in un procedimento di contraccezione nelle femmine di mammiferi, il quale procedimento comprende la somministrazione orale di detto componente estrogenico e un componente progestinico ad una donna in età fertile in una quantità efficace per inibire l'ovulazione. La seguente formulazione per una compressa di estetrolo da 185 mg è descritta in questa domanda di brevetto internazionale.

	mg
Estetrolo	1.5
Levonorgestrel	0.15
Polivinil pirrolidone (Kollidon 25® dalla BASF)	13.5
Lattosio	135.645



Cellulosa microcristallina (Avicel PH 101 ®)	26.25
Palmitostearato di glicerile (Precirol ®)	2.775
Silice colloidale anidra (Aerosil 200 ®)	1.0
Crospovidone (Polyplasdone XL ®)	4.0
Agente colorante	0.18

WO 2003/041718 descrive l'utilizzo di estetrolo in un procedimento di sostituzione ormonale nei mammiferi, il quale procedimento comprende la somministrazione orale di estetrolo ed un componente progestinico ad un mammifero in quantità efficace per prevenire o trattare i sintomi di ipoestrogenismo. Questa domanda di brevetto descrive la stessa compressa di estetrolo di WO 2002/094279.

WO 2007/081206 descrive l'utilizzo di estetrolo in un procedimento di trattamento di un disturbo vascolare acuto in un mammifero, detto procedimento che comprende la somministrazione orale a detto mammifero, a richiesta, di una quantità efficace di estetrolo al mammifero. Questa domanda di brevetto descrive la preparazione di capsule di gelatina dura, contenenti 100 mg di estetrolo e 25 mg di sildenafil citrato per capsula.

WO 2008/156365 descrive l'utilizzo di estetrolo nel

trattamento della sindrome Meconium Aspiration Syndrome (MAS) in un neonato, detto trattamento che comprende la somministrazione di una quantità efficace di estrogeni a detto neonato entro 7 giorni dalla nascita. La domanda di brevetto internazionale descrive una supposta per l'utilizzo nei neonati comprendente almeno 1 µg di estrogeni, detta supposta essendo ulteriormente caratterizzata da un diametro massimo inferiore a 10 mm e da un peso inferiore a 0,5 g. L'eccepiante contenuto nella supposta può essere basato su materiale lipidico che si scioglie alla temperatura corporea o può essere basato su un componente idrofilo che si dissolve o si disintegra quando viene a contatto con l'acqua.

SOMMARIO

La presente invenzione fornisce un'unità di dosaggio farmaceutica solida orodispersibile contenente un componente di estetrol. L'unità di dosaggio rilascia rapidamente l'estetrol in ambiente acquoso. L'unità di dosaggio solida è facile da fabbricare e perfettamente adatta per la somministrazione sublinguale, buccale o sublabiale. Ciascuna delle somministrazioni sublinguale, buccale e sublabiale offre i vantaggi che il componente di estetrol non deve attraversare il sistema digestivo ed evita l'esposizione epatica



di primo passaggio. Ulteriormente queste modalità di somministrazione forniscono un rapido inizio d'azione.

L'unità di dosaggio solida secondo la presente descrizione ha un peso tra 30 e 1.000 mg; contiene almeno 100 µg di un componente di estetrolato selezionato tra estetrolato, esteri di estetrolato e loro combinazioni; ed è composto da:

- 0.1-25% in peso di particelle di estetrolato contenenti almeno l'80% in peso del componente di estetrolato; e
- 75-99,9% in peso di uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

Questo dosaggio solido è ottenibile mediante un procedimento comprendente:

- fornire particelle di estetrolato contenenti almeno l'80% in peso del componente di estetrolato e aventi un diametro mediano in volume da 2 µm a 50 µm;
- miscelare le particelle di estetrolato con uno o più eccipienti di granulazione per produrre una miscela di granulazione;
- miscelare la miscela di granulazione con un liquido di granulazione per produrre granuli contenenti estetrolato, detto liquido di granulazione



contenente almeno il 60% in peso di solvente liquido;

- rimuovere il solvente liquido dai granuli contenenti estetrol per produrre granuli secchi contenenti estetrol;
- facoltativamente miscelare i granuli secchi con uno o più eccipienti per la preparazione di pasticche; e
- formare i granuli secchi o la miscela dei granuli secchi e l'uno o più eccipienti per la preparazione di pasticche in un'unità di dosaggio solida.

La dissoluzione rapida e completa del componente di estetrol nella saliva è essenziale per l'erogazione efficiente del componente attraverso la somministrazione sublinguale, buccale o sublabiale dell'unità di dosaggio solida. Gli inventori hanno scoperto inaspettatamente che il componente di estetrol viene rapidamente rilasciato e disperso nella saliva ed assorbito attraverso il rivestimento mucosale della cavità orale se è presente nell'unità di dosaggio solida sotto forma di particelle molto piccole.

La descrizione fornisce anche un procedimento di preparazione della suddetta unità di dosaggio solida, detto procedimento comprendente le fasi di:



- fornire particelle di estetrololo contenenti almeno l'80% in peso di un componente di estetrololo selezionato tra estetrololo, esteri di estetrololo e loro combinazioni e aventi un diametro mediano in volume da 2 μm a 50 μm ;
- miscelare le particelle di estetrololo con uno o più eccipienti di granulazione per produrre una miscela di granulazione;
- miscelare la miscela di granulazione con un liquido di granulazione per produrre granuli contenenti estetrololo, detto liquido di granulazione contenente almeno il 60% in peso di solvente liquido;
- rimuovere il solvente liquido dai granuli contenenti estetrololo per produrre granuli secchi contenenti estetrololo;
- facoltativamente miscelare i granuli secchi con uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili; e
- formare i granuli secchi o la miscela dei granuli secchi e l'uno o più eccipienti per la preparazione di pasticche in un'unità di dosaggio solida

La produzione dei granuli contenenti estetrololo in questo procedimento può essere opportunamente esegui-



ta, ad esempio, in un granulatore ad alto taglio, in un granulatore a basso taglio o in un granulatore a letto fluidizzato.

BREVE DESCRIZIONE DELLA FIGURA

La Figura 1 illustra il diagramma di flusso del procedimento di fabbricazione utilizzato nell'Esempio 4.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

Un primo aspetto della descrizione riguarda un'unità di dosaggio farmaceutica solida orodispersibile avente un peso tra 30 e 1.000 mg, detta unità di dosaggio costituita da:

- 0.1-25% in peso di particelle di estetrololo contenenti almeno l'80% in peso di un componente di estetrololo selezionato tra estetrololo, esteri di estetrololo e loro combinazioni; e
- 75-99,9% in peso di uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili;
- l'unità di dosaggio solida comprendente almeno 100 µg del componente di estetrololo;
- in cui l'unità di dosaggio solida può essere ottenuta mediante un procedimento comprendente:
- fornire particelle di estetrololo contenenti almeno l'80% in peso del componente di estetrololo e aventi un diametro mediano in volume da 2 µm a 50 µm;



- miscelare le particelle di estetrololo con uno o più eccipienti di granulazione per produrre una miscela di granulazione;
- miscelare la miscela di granulazione con un liquido di granulazione per produrre granuli contenenti estetrololo, detto liquido di granulazione contenente almeno il 60% in peso di solvente liquido;
- rimuovere il solvente liquido dai granuli contenenti estetrololo per produrre granuli secchi contenenti estetrololo;
- facoltativamente miscelare i granuli secchi con uno o più eccipienti per la preparazione di pasticche; e
- formare i granuli secchi o la miscela dei granuli secchi e l'uno o più eccipienti per la preparazione di pasticche in un'unità di dosaggio solida.

Il termine "estetrololo" come qui utilizzato si riferisce a 1,3,5 (10)-estratrien-3,15 α ,16 α ,17 β -tetrololo o 15 α -idrossiestriolo, nonché agli idrati di estetrololo, ad es. estetrololo monoidrato.

Il termine "unità di dosaggio orodispersibile" come qui usato si riferisce ad un'unità di dosaggio progettata per disintegrarsi rapidamente nella cavità



orale quando viene a contatto con la saliva e disperdere il componente di estetrololo nella saliva in modo che possa essere assorbito attraverso il rivestimento mucosale della cavità orale.

I termini "ingredienti farmaceuticamente accettabili" come qui utilizzato comprendono sia eccipienti farmaceuticamente accettabili che ingredienti farmaceuticamente attivi diversi dal componente di estetrololo, come ulteriormente definito di seguito.

Il termine "sublinguale" come qui utilizzato si riferisce alla modalità di somministrazione farmacologica mediante la quale il componente di estetrololo viene diffuso nel sangue attraverso i tessuti sotto la lingua.

Il termine 'buccale' come qui usato si riferisce alla modalità farmacologica di somministrazione attraverso la quale il componente di estetrololo viene diffuso nel sangue attraverso i tessuti del vestibolo buccale, l'area all'interno della bocca tra il rivestimento della guancia (la mucosa buccale) e i denti/le gengive.

Il termine "sub-labiale" come qui utilizzato si riferisce alla modalità di somministrazione farmacologica mediante la quale il componente di estetrololo viene posto tra il labbro e la gengiva.



Il termine "granulazione" come qui usato, se non diversamente indicato, si riferisce ad un procedimento in cui vengono fatte aderire particelle di polvere primarie per formare entità multiparticelle più grandi chiamate "granuli".

Il termine "eccipiente per la preparazione di pasticche" come usato nel presente documento si riferisce ad un eccipiente farmaceuticamente accettabile che può essere usato nella fabbricazione di unità di dosaggio solide come compresse.

Se non diversamente indicato, tutte le percentuali menzionate nel presente documento sono percentuali in peso.

Esempi di unità di dosaggio solide comprese nella presente invenzione includono compresse, confetti, losanghe e pellicole. Secondo una forma di realizzazione preferita, l'unità di dosaggio è una compressa o pasticca, molto preferibilmente una pasticca compressa.

L'unità di dosaggio solida ha tipicamente un peso tra 40 e 500 mg, più preferibilmente tra 50 e 300 mg ed ulteriormente più preferibilmente, tra 70 e 150 mg.

L'unità di dosaggio solida comprende preferibilmente almeno l'1% in peso, più preferibilmente il 2-25% in peso ed ulteriormente più preferibilmente il 2,2-15%



in peso del componente di estetrololo.

La quantità del componente di estetrololo contenuto nell'unità di dosaggio solida rientra preferibilmente nell'intervallo di 0,3-100 mg, più preferibilmente di 0,5-40 mg e molto preferibilmente di 1-20 mg.

Il componente di estetrololo della presente invenzione è preferibilmente scelto dal gruppo costituito da estetrololo, esteri di estetrololo in cui l'atomo di idrogeno di almeno uno dei gruppi idrossilici è stato sostituito da un radicale acilico di un idrocarburo carbossilico, acido solfonico o acido solfamico di 1-25 atomi di carbonio; e loro combinazioni. Ancora più preferibilmente, il componente di estetrololo è estetrololo (includendo estetrololi idrati). Più preferibilmente, il componente di estetrololo contenuto nell'unità di dosaggio è estetrololo monoidrato.

La dimensione particellare delle particelle di estetrololo nell'unità di dosaggio solida dovrebbe essere adeguata per ottenere un assorbimento sufficiente del componente di estetrololo dopo somministrazione sublinguale, buccale o sublabiale. Le particelle di estetrololo all'interno dell'unità di dosaggio solida e (indipendentemente) le particelle di estetrololo utilizzate nella preparazione dell'unità di dosaggio solida hanno preferibilmente un diametro mediano in vo-



lume nell'intervallo da 3 μm a 35 μm , più preferibilmente nell'intervallo da 4 μm a 25 μm e, preferibilmente, nell'intervallo da 5 μm a 15 μm .

Le particelle di estetrololo all'interno dell'unità di dosaggio solida e (indipendentemente) le particelle di estetrololo utilizzate nella preparazione dell'unità di dosaggio solida preferibilmente contengono non più di una quantità limitata di particelle con una dimensione delle particelle superiore a 60 μm . Preferibilmente, non più del 10% in volume di oltre 60 μm (D_{90}), più preferibilmente non più del 5% in volume delle particelle di estetrololo hanno una dimensione delle particelle superiore a 60 μm (D_{95}). Ancora più preferibilmente, non più del 10% in volume di oltre 40 μm (D_{90}), ulteriormente più preferibilmente non più del 5% in volume delle particelle di estetrololo hanno una dimensione delle particelle superiore a 40 μm (D_{95}).

La distribuzione delle dimensioni particellare delle particelle di estetrololo e di altri materiali particellari utilizzati nel presente procedimento, può essere opportunamente determinata mediante diffrazione laser. La distribuzione delle dimensioni particellare delle particelle di estetrololo all'interno dell'unità di dosaggio solida può essere opportunamente determi-



nata mediante tecniche spettroscopiche, ad esempio Mappatura Raman.

L'unità di dosaggio solida della presente invenzione offre il vantaggio di rilasciare rapidamente il componente di estetrololo quando l'unità di dosaggio viene introdotta nella cavità orale e viene a contatto con la saliva. Il tasso di rilascio del componente di estetrololo dall'unità di dosaggio può essere opportunamente determinato usando il test di dissoluzione descritto negli esempi o un test di disintegrazione secondo Ph. Eur. 2.9.1 ("Disintegration of tablets and capsules") ed USP <701> ("Disintegration"), come descritto anche negli Esempi. L'unità di dosaggio solida della presente invenzione, quando sottoposta al suddetto test di dissoluzione, tipicamente rilascia almeno il 50%, più preferibilmente almeno il 70% ed ulteriormente più preferibilmente almeno l'80% del componente di estetrololo dopo 5 minuti. L'unità di dosaggio solida della presente invenzione, quando sottoposta al precedentemente detto test di disintegrazione, si disintegra tipicamente in meno di 5 minuti, più preferibilmente entro meno di 2 minuti, ancora più preferibilmente entro meno di 1,5 minuti, ulteriormente ancora più preferibilmente entro meno di 1 minuto, ancora più preferibilmente entro meno di 45



secondi e più preferibilmente entro meno di 30 secondi.

Le particelle di estetrololo impiegate nell'unità di dosaggio solida e nel presente procedimento secondo l'invenzione contengono almeno il 90% in peso del componente di estetrololo, più preferibilmente almeno il 95% in peso del componente di estetrololo e, più preferibilmente, almeno il 99% in peso del componente di estetrololo. Oltre al componente di estetrololo, le particelle di estetrololo possono contenere opportunamente eccipienti farmaceuticamente accettabili che aiutano nella dispersione dell'unità di dosaggio e nella dissoluzione e nell'assorbimento del componente di estetrololo. Esempi di tali eccipienti includono agenti tensioattivi, cosolventi, potenziatore dell'assorbimento, superdisintegranti ed agenti tampone.

Le particelle di estetrololo rappresentano tipicamente lo 0,5-20% in peso dell'unità di dosaggio. Più preferibilmente, le particelle di estetrololo rappresentano l'1-18% in peso, ulteriormente più preferibilmente il 5-15% in peso dell'unità di dosaggio.

L'unità di dosaggio solida della presente invenzione contiene preferibilmente il 50-99,8% in peso di carboidrati solubili in acqua scelti tra maltosio, frut-



tosio, saccarosio, lattosio, glucosio, galattosio, trealosio, xilitolo, sorbitolo, eritritolo, maltitolo, mannitolo, isomalto e loro combinazioni. Più preferibilmente, il carboidrato solubile in acqua viene scelto tra lattosio, mannitolo, eritritolo e loro combinazioni. Ancora più preferibilmente, il carboidrato solubile in acqua viene scelto tra mannitolo, eritritolo e loro combinazioni. Più preferibilmente, il carboidrato solubile in acqua è il mannitolo.

Il carboidrato solubile in acqua è preferibilmente contenuto nell'unità di dosaggio in forma cristallina.

Secondo un'altra forma di realizzazione preferita, l'unità di dosaggio contiene 0,1-15% in peso, più preferibilmente 0,2-10% in peso ed ulteriormente più preferibilmente 1-5% in peso di un agente disintegrante scelto tra amidi modificati (ad esempio sale sodico di carbossimetil amido), polivinil pirrolidone reticolato, carmellosa reticolata e loro combinazioni.

Le particelle di estetrololo sono presenti nell'unità di dosaggio solida della presente invenzione come componente di granuli che contengono inoltre uno o più eccipienti di granulazione.

I granuli secchi contenenti estetrololo in genere co-



stituiscono il 20-99,9% in peso dell'unità di dosaggio orale. Più preferibilmente, questi granuli rappresentano il 50-99,8% in peso, più preferibilmente il 60-99,7% in peso dell'unità di dosaggio orale.

Tipicamente, i granuli secchi contenenti estetrololo che contengono le particelle di estetrololo hanno un diametro mediano in volume di 100-4.000 μm , più preferibilmente di 150-1.000 μm ed ulteriormente più preferibilmente di 200-600 μm .

I granuli secchi contenenti estetrololo comprendono tipicamente il 70-95% in peso di uno o più eccipienti di granulazione e il 5-30% in peso del componente di estetrololo. Ancora più preferibilmente, questi granuli comprendono il 75-90% in peso dell'uno o più eccipienti di granulazione e il 10-25% in peso del componente di estetrololo.

Altri eccipienti di granulazione che possono essere opportunamente incorporati nei granuli contenenti estetrololo includono carboidrati solubili in acqua, diluenti/riempitivi (ad esempio sali di calcio, cellulosa microcristallina), leganti, agenti disintegranti, agenti mucoadesivi, aromi, coloranti, glidanti, lubrificanti e loro combinazioni .

I granuli contenenti estetrololo secco preferibilmente contengono almeno il 20% in peso, più preferibilmente



almeno il 35% in peso ed ulteriormente più preferibilmente, almeno il 45% in peso del carboidrato solubile in acqua come definito qui prima.

I granuli secchi contenenti estetrololo contengono preferibilmente almeno il 30%, più preferibilmente almeno il 40% ed ulteriormente più preferibilmente, almeno il 50% del carboidrato solubile in acqua in peso degli uno o più eccipienti di granulazione.

I granuli secchi contenenti estetrololo contengono tipicamente lo 0-20% in peso del legante come definito qui precedentemente. Ancor più preferibilmente questi granuli contengono 0,1-15% in peso, uttrattamento più preferibilmente 0,2-10% in peso del legante.

Secondo un'altra forma di realizzazione preferita, i granuli secchi contenenti estetrololo comprendono lo 0,1-20% in peso, più preferibilmente lo 0,2-10% in peso di un agente disintegrante come definito qui precedentemente.

Oltre ai granuli secchi contenenti estetrololo, l'unità di dosaggio solida della presente invenzione può contenere opportunamente lo 0,1-80% in peso, più preferibilmente lo 0,2-50% in peso ed ulteriormente più preferibilmente lo 0,3-40% in peso di eccipienti per la preparazione di pasticche o compresse scelti tra lattosio, mannitolo, xilitolo, cellulosa microcri-



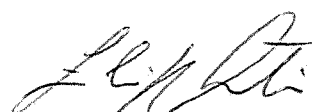
stallina, amido, sodio croscarmellosso, polivinil pirrolidone e loro combinazioni. Secondo una forma di realizzazione particolarmente preferita, gli eccipienti per la preparazione delle pasticche comprendono almeno il 50% in peso di mannitolo. Secondo un'altra forma di realizzazione preferita, gli eccipienti per la preparazione delle pasticche comprendono almeno il 50% in peso di lattosio.

L'unità di dosaggio solida può contenere uno o più altri ingredienti farmaceuticamente attivi oltre al componente di estetrol. Esempi di tali altri ingredienti farmaceuticamente attivi includono gli ormoni steroidei. L'unità di dosaggio solida della presente invenzione contiene preferibilmente 0,05-10 mg, più preferibilmente 0,1-5 mg di uno o più progestinici, preferibilmente uno o più progestinici scelti tra progesterone, levonorgestrel, norgestimato, noretisterone, noretisteron-acetato (NETA), drogrogesterone, drospirenone, 3-beta-idrossesogestrel, 3-cheto desogestrel (= etonogestrel), 17-deacetil norgestimato, 19-norprogesterone, acetossi pregnenolone, allil estrenolo, anagestone, clormadinone, ciproterone, demesterone, desogestridister, diesterone dimetone, diesterone diacetato, flurogestone acetato, gatri-non, gestodene, gestrinone, idrossi metil progesterone-



ne, idrossi progesterone, linestrenol (= linostrenolo), medrogestone, medrossi progesterone, megestrolo, melengestrolo, nestorone, nomegestrolo, nomegestrol acetato (NOMAC), noretindrone (= noretisterone), noretinodrel, norgestrel (comprende d-norgestrel e dl-norgestrel), norgestrienone, normetisterone, progesterone, quingestanolo, (17alfa)-17-idrossi-11-metilene-19-norpregna-4,15-diene-20-in-3-one, tibolone, trimegestone, algestone acetofenide, nestorone, promegestone, esteri di 17-idrossi progesterone, 19-nor-17idrossi progesterone, 17alfa-etinil-testosterone, 17alfa-etinil-19-nor-testosterone, d-17beta-acetossi-13beta-etil-17alfa-etinil-gon-4-en-3-one ossima e profarmaci di questi composti. Preferibilmente uno o più progestinici utilizzati secondo la presente invenzione sono scelti dal gruppo costituito da progesterone, desogestrel, etonogestrel, gestodene, dienogest, levonorgestrel, norgestimato, noretisterone, noretisteron-acetato (NETA), nomegestrol, nomegestrol-acetato (NOMAC), drospirenone, trimegestone, nestorone e diidrogesterone.

L'unità di dosaggio solida secondo la presente invenzione contiene preferibilmente 0,05-100 mg, più preferibilmente 0,1-50 mg di uno o più androgeni, preferibilmente uno o più androgeni scelti tra testostero-



ne, deidroepiandrosterone (DHEA); DHEA-solfato (DHEAS); esteri di testosterone (ad esempio testosterone undecanoato, testosterone propionato, testosterone fenil propionato, testosterone isoetanoato, testosterone enantato, testosterone bucanato, testosterone decanoato, testosterone buciclato); metil testosterone; mesterolone; stanozololo; androstenedione; diidrotosterone; androstanediolo; metenolone; fluossi mesterolone; ossimesterolone; metandrostenololo; MENT e profarmaci di questi composti. Più preferibilmente uno o più androgeni sono selezionati dal gruppo costituito da testosterone, DHEA e MENT.

Un altro aspetto della presente invenzione riguarda la suddetta unità di dosaggio solida per l'utilizzo nel trattamento medico, nella terapia ormonale sostitutiva femminile o nella contraccezione femminile, detto utilizzo comprendente la somministrazione sublinguale, buccale o sublabiale dell'unità di dosaggio. Esempi di trattamento medico in cui l'unità di dosaggio solido della presente invenzione può essere opportunamente utilizzata includono il trattamento dell'osteoporosi e il trattamento add-back dell'estrogeno nella endometriosi, carcinoma mammario o carcinoma prostatico. Secondo una forma di realizzazione preferita, l'unità di dosaggio solido viene



utilizzata nella terapia ormonale sostitutiva femminile o nella contraccezione femminile. Più preferibilmente, il dosaggio solido viene utilizzato nella terapia ormonale sostitutiva femminile, in particolare per il trattamento dell'atrofia vulvovaginale e/o dei sintomi vasomotori.

L'utilizzo dell'unità di dosaggio solido nel trattamento medico, nella terapia ormonale sostitutiva femminile o nella contraccezione femminile, comprende tipicamente la somministrazione sublinguale, buccale o sublabiale dell'unità di dosaggio per fornire almeno 0,1 mg, più preferibilmente 0,5-100 mg e ulteriormente più preferibilmente 1-40 mg del componente di estetrololo.

Per trattare l'atrofia vulvovaginale, l'unità di dosaggio viene preferibilmente somministrata in una quantità sufficiente a fornire almeno 0,1 mg del componente di estetrololo. Più preferibilmente, l'unità di dosaggio somministrata fornisce almeno 0,5 mg, ulteriormente più preferibilmente almeno 1 mg del componente di estetrololo. Nel trattamento dell'atrofia vulvovaginale, l'unità di dosaggio viene preferibilmente somministrata in una quantità che fornisce non più di 50 mg, più preferibilmente non più di 20 mg ed ulteriormente più preferibilmente, non più di 10 mg del

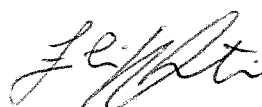


componente di estetrololo.

Per trattare i sintomi vasomotori, l'unità di dosaggio viene preferibilmente somministrata in una quantità sufficiente a fornire almeno 0,2 mg del componente di estetrololo. Più preferibilmente, l'unità di dosaggio somministrata fornisce almeno 1 mg, ulteriormente più preferibilmente almeno 2 mg del componente di estetrololo. Nel trattamento dei sintomi vasomotori, l'unità di dosaggio viene preferibilmente somministrata in una quantità che non superi 100 mg, più preferibilmente non più di 40 mg ed ulteriormente più preferibilmente non più di 20 mg del componente di estetrololo.

Tipicamente, questi utilizzi dell'unità di dosaggio solida comprendono la somministrazione una volta al giorno dell'unità di dosaggio durante un periodo di almeno 1 settimana, più preferibilmente di almeno 2 settimane. Durante questi periodi, l'unità di dosaggio solida viene preferibilmente somministrata per fornire una dose giornaliera di almeno 0,05 mg, più preferibilmente di 0,1-40 mg ed ulteriormente più preferibilmente di 0,2-20 mg del componente di estetrololo.

Per trattare l'atrofia vulvovaginale, l'unità di dosaggio viene preferibilmente somministrata per fornir-



re una dose giornaliera di almeno 0,1 mg del componente di estetrol. Più preferibilmente, l'unità di dosaggio viene somministrata per fornire una dose giornaliera di 0,5-20 mg, molto più preferibilmente di 1-10 mg del componente di estetrol.

Per trattare i sintomi vasomotori l'unità di dosaggio viene preferibilmente somministrata per fornire una dose giornaliera di almeno 0,2 mg del componente di estetrol. Più preferibilmente, l'unità di dosaggio viene somministrata per fornire una dose giornaliera di 1-40 mg, molto più preferibilmente 2-20 mg del componente di estetrol.

Ancora un altro aspetto della descrizione si riferisce ad un procedimento di preparazione di un'unità di dosaggio solida come precedentemente descritto, detto procedimento comprendente le fasi di:

- fornire particelle di estetrol contenenti almeno l'80% in peso di un componente di estetrol selezionato tra estetrol, esteri di estetrol e loro combinazioni e aventi un diametro mediano in volume da 2 μm a 50 μm ;
- miscelare le particelle di estetrol con uno o più eccipienti di granulazione per produrre una miscela di granulazione;
- miscelare la miscela di granulazione con un li-



quido di granulazione per produrre granuli contenenti estetrol, detto liquido di granulazione contenente almeno il 60% in peso di solvente liquido;

- rimuovere il solvente liquido dai granuli contenenti estetrol per produrre granuli secchi contenenti estetrol;
- facoltativamente miscelare i granuli secchi con uno o più eccipienti per la preparazione di compresse; e
- formare i granuli secchi o la miscela dei granuli secchi e l'uno o più eccipienti per la preparazione di compresse in un'unità di dosaggio solida.

Nel presente procedimento, la miscela di granulazione viene preferibilmente prodotta combinando le particelle di estetrol con uno o più eccipienti di granulazione in un rapporto in peso nell'intervallo da 1: 2 a 1: 1000, più preferibilmente nell'intervallo da 1: 3 a 1: 100 ed ulteriormente più preferibilmente nell'intervallo da 1: 4 a 1:10.

Gli uno o più eccipienti di granulazione utilizzati nella preparazione della miscela di granulazione comprendono preferibilmente carboidrati solubili in acqua come definito qui prima. Preferibilmente, detto



carboidrato solubile in acqua costituisce almeno il 50% in peso, più preferibilmente almeno il 60% in peso ed ulteriormente più preferibilmente almeno l'80% in peso dell'uno o più eccipienti di granulazione.

Gli uno o più eccipienti di granulazione della miscela di granulazione comprendono preferibilmente lo 0,1-20% in peso, più preferibilmente lo 0,15-10% in peso e ulteriormente più preferibilmente lo 0,2-5,0% in peso di legante come definito precedentemente; tutte le percentuali calcolate in peso della miscela di granulazione.

Gli uno o più eccipienti di granulazione della miscela di granulazione possono opportunamente includere un agente disintegrante come definito qui precedentemente. Preferibilmente, l'agente disintegrante costituisce lo 0,1-20% in peso, più preferibilmente lo 0,2-10% in peso della miscela di granulazione.

I granuli contenenti estetrol sono preferibilmente prodotti miscelando la miscela di granulazione con il liquido di granulazione in un rapporto in peso compreso tra 0,5: 1 e 20: 1. Ancora più preferibilmente, la miscela di granulazione e il liquido di granulazione vengono miscelati in un rapporto in peso compreso tra 0,8: 1 e 12: 1, ancora più preferibilmente tra 1: 1 e 10: 1 ed ulteriormente più preferibilmente



da 1,5 : 1 ad 5: 1. Il suddetto rapporto in peso viene calcolato sulla base della quantità totale della miscela di granulazione e del liquido di granulazione che viene utilizzato nella preparazione dei granuli secchi contenenti estetrololo.

I granuli contenenti estetrololo sono preferibilmente prodotti miscelando la miscela di granulazione con il liquido di granulazione in un granulatore ad alto taglio, un granulatore a basso taglio o un granulatore a letto fluido. Più preferibilmente, i granuli vengono preparati in un granulatore a basso taglio.

Il liquido di granulazione impiegato nel presente procedimento contiene preferibilmente almeno il 60% in peso, più preferibilmente almeno l'80% in peso e ulteriormente più preferibilmente almeno il 90% in peso di solvente polare scelto tra acqua, metanolo, etanolo, iso-propanolo, acetone e loro combinazioni. Secondo una forma di realizzazione particolarmente preferita, il liquido di granulazione contiene almeno il 60% in peso, più preferibilmente almeno l'80% in peso ed ulteriormente più preferibilmente almeno il 90% in peso di solventi polari scelti tra acqua, etanolo e loro combinazioni. Il solvente polare impiegato nel liquido di granulazione contiene preferibilmente almeno l'80% in peso di acqua, più preferibil-



mente almeno il 90% in peso di acqua.

Il liquido di granulazione impiegato nel presente procedimento può contenere opportunamente ulteriori eccipienti oltre al solvente liquido. Esempi di tali ulteriori eccipienti includono leganti, agenti disintegranti, agenti mucoadesivi, coloranti, aromi e loro combinazioni.

Preferibilmente, il liquido di granulazione contiene 0,5-40% in peso, più preferibilmente 1-25% in peso e molto più preferibilmente 2-20% in peso di legante, detto legante essendo scelto tra derivati della cellulosa, amido e derivati dell'amido (ad esempio amido pregelatinizzato), alcool polivinilico (PVA), polivinil pirrolidone (PVP), agar, gelatina, gomma di guar, gomma arabica, alginato, polietilenglicole (PEG), glucosio, saccarosio, sorbitolo e loro combinazioni. Preferibilmente, il legante impiegato nel presente procedimento è scelto tra derivati della cellulosa, amido pregelatinizzato, polivinil pirrolidone e loro combinazioni.

Esempi di derivati della cellulosa che possono essere impiegati nell'unità di dosaggio come legante comprendono idrossipropil cellulosa, idrossietil cellulosa, idrossimetil cellulosa, idrossipropil metilcellulosa, metilcellulosa, etilcellulosa, carbossimetil



cellulosa e loro combinazioni.

Nel presente procedimento il solvente liquido viene preferibilmente rimosso dopo che la miscelazione della miscela di granulazione con il liquido di granulazione è stata completata. In una forma di realizzazione preferita viene applicata una pressione ridotta (ad esempio inferiore a 200 mbar) per facilitare la rimozione del solvente liquido durante la produzione dei granuli contenenti estetrololo. Tipicamente, il solvente liquido viene rimosso a temperatura elevata (ad esempio $> 50^{\circ}\text{C}$).

I granuli secchi contenenti estetrololo prodotti nel presente procedimento hanno in genere un diametro medio in volume nell'intervallo 100-4.000 μm . Più preferibilmente, il diametro medio del volume di questi granuli è nell'intervallo di 200-1.000 μm , più preferibilmente nell'intervallo di 200-600 μm .

Esempi di uno o più eccipienti per la preparazione di compresse che sono opzionalmente combinati con i granuli secchi contenenti estetrololo prima della formazione dell'unità di dosaggio solida includono lattosio, mannitolo, xilitolo, cellulosa microcristallina, amido, croscarmellosa sodica, polivinil pirrolidone e loro combinazioni.

Preferibilmente, nel presente procedimento i granuli



contenenti estetrolo secco vengono miscelati con uno o più eccipienti per la preparazione di compresse in un rapporto in peso nell'intervallo tra 1: 4 e 9: 1, più preferibilmente nell'intervallo tra 1: 2,5 e 3: 1 ed ulteriormente più preferibilmente nell'intervallo da 1: 1,5 a 1,5 a 1.

Nel presente procedimento, l'unità di dosaggio solida può essere opportunamente formata mediante compressione diretta o stampaggio a compressione. Più preferibilmente, l'unità di dosaggio solido è formata attraverso la compressione diretta.

Le unità di dosaggio solide ottenute con il presente procedimento possono essere confezionate in diversi modi. Preferibilmente, le unità di dosaggio sono confezionate in un blister contenente almeno 14 unità di dosaggio.

L'invenzione è ulteriormente illustrata mediante i seguenti esempi.

ESEMPI

Test di dissoluzione

Il test di dissoluzione descritto di seguito può essere utilizzato per studiare il comportamento di dissoluzione di unità di dosaggio orodispersibili.

Apparato di dissoluzione

- Tester o dispositivo per test di dissoluzione a



palette e cestello VanKel VK 7010 o VK 7025, campionatore automatico VK 8000, recipienti di dissoluzione da 1000 mL e filtri porosi micrometrici (35 pin)

Mezzo di dissoluzione

- Trasferire 9.000 ml di acqua demineralizzata in un matraccio tarato da 10.000 ml.
- Aggiungere 68,05 g di KH_2PO_4 e 8,96 g di NaOH e mescolare la soluzione fino alla completa dissoluzione.
- Miscelare la soluzione e regolare il pH a 6,8 con NaOH od acido fosforico, se necessario e portare a volume con acqua demineralizzata.

Procedura di dissoluzione

- Trasferire 900 ml di mezzo di dissoluzione in ciascun recipiente dell'apparato a paletta.
- Montare l'apparecchio, riscaldare il mezzo a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ e rimuovere il termometro.
- Posizionare in ciascuna dei sei recipienti una compressa nella parte inferiore prima di iniziare la rotazione delle palette.
- Inizia subito la rotazione delle palette.
- Utilizzare una velocità di agitazione di 50 rpm.
- Prelevare campioni di 5 ml dai recipienti di dissoluzione dopo 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75 e 90



minuti per un profilo di dissoluzione completo. Prelevare il campione da una posizione a metà strada tra la superficie del mezzo di dissoluzione e la parte superiore della lama della palette e non meno di 10 mm dalla parete del recipiente. Il volume di dissoluzione rimosso non è sostituito da un mezzo di dissoluzione fresco.

Le concentrazioni di estetrololo nei campioni sono state determinate mediante HPLC utilizzando come riferimento soluzioni madre o stock di estetrololo.

Preparazione del tampone fosfato nella fase mobile (MP)

- Trasferire 1,15 g di $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (10 mM) in 1.000 ml di acqua demineralizzata, scioglierlo e regolare il pH a 3,0 con acido fosforico.

Apparato HPLC

- Modulo di separazione Alliance 2695 Separations composto da un sistema di erogazione di solventi quaternario, un iniettore a volume variabile, un autocampionatore a temperatura controllata, un termostato a colonna e un rivelatore ad array di fotodiodi 2996 (tutto da Waters)
- Colonna analitica: Symmetry C18, 3,9 x 150 mm, dp = 5 μm (da Waters)
- Colonna di protezione: columg C18 di guardia Se-



curity, 4x3 mm (Phenomenex)

- Flusso: 1,0 ml/min
- Rilevazione: UV @ 280 nm
- Temperatura della colonna: 30°C
- Temperatura dell'autocampionatore: 10°C
- Volume di iniezione: 100 µL
- Durata: 12 min

Gradiente di eluizione

Tempo (min)	Acetonitrile (%)	Tampone fosfato (%)
0	20	80
9	75	25
10	20	80
12	20	80

I test di dissoluzione sono condotti in triplicato.

Misure delle dimensioni delle particelle

La distribuzione delle dimensioni delle particelle di estetrolo monoidrato viene eseguita utilizzando un analizzatore delle dimensioni delle particelle laser MALVERN MASTERSIZER MICROPLUS.

Preparazione del mezzo di dispersione:

- Pesare 1 g di estetrolo monoidrato e 1 g di sorbitano trioleato in un pallone.
- Aggiungere 1 litro di n-esano e mescolare per almeno 1 ora a temperatura ambiente

- Filtrare attraverso un filtro da 0,45 µm.

Preparazione del campione:

- Mettere 100 mg di campione in un becher da 25 ml.
- Aggiungere alcune gocce di mezzo di dispersione.
- Mescolare accuratamente con una bacchetta di vetro per sospendere bene la polvere.
- Aggiungere 10 ml di mezzo di dispersione.
- Eseguire l'analisi con la velocità dell'unità di dispersione del campione a 3000-3500 rpm.

Analisi:

Le misurazioni delle dimensioni delle particelle vengono eseguite tre volte utilizzando la stessa dispersione. Il risultato finale viene ottenuto calcolando la media dei risultati delle tre determinazioni.

Esempio 1

Una compressa sublinguale viene preparata mediante la procedura descritta di seguito.

Una miscela di granulazione avente la composizione mostrata nella Tabella 1 viene preparata mediante miscelazione a secco degli ingredienti.

Tabella 1

Ingredienti	% in peso
Estetrolo macinato ¹	25



Mannitolo	40
Lattosio	35
¹ Dv; 0,5 = approssimativamente 15 µm	

Un liquido di granulazione avente la composizione mostrata nella Tabella 2 viene preparato disperdendo l'amido pregelatinizzato nell'acqua

Tabella 2

Ingredienti	% in peso
Amido Pregelatinizzato	2
Acqua purificata	98

La miscela di granulazione viene granulata in un granulatore ad alto taglio aggiungendo gradualmente il liquido acquoso di granulazione. La quantità totale di liquido di granulazione aggiunto ammonta al 25% in peso della miscela di granulazione.

Il granulato ottenuto in questa maniera viene essiccato in un forno di essiccazione sotto vuoto a 40°C e successivamente sottoposto a screening su un setaccio da 500 µm.

Una miscela per la preparazione di compresse con la composizione mostrata nella Tabella 3 viene preparata mescolando il granulato secco con gli eccipienti per 15 minuti (tranne magnesio stearato). Lo stearato di magnesio viene aggiunto e la miscelazione continua



per altri 5 minuti.

Tabella 3

Ingredienti	% in peso
Estetrolo granulato	50
Lattosio	10
Ludiflash ® ²	38.5
Stearato di magnesio	1.5
Una miscela di mannitolo (90% in peso), crospovidone (5% in peso) e polivinil acetato (5% in peso)	

La miscela per la preparazione di compresse è compressa in pastiglie rotonde da 80 mg con un diametro di 6,5 mm. Il contenuto di estetrolo di queste compresse è di 10 mg.

Esempio 2

Una compressa sublinguale viene preparata mediante la procedura descritta di seguito.

Una miscela di granulazione avente la composizione mostrata nella Tabella 4 viene preparata mediante miscelazione a secco degli ingredienti.

Tabella 4

Ingredienti	% in peso
Estetrolo macinato ¹	25
Lattosio	75

Ingredienti	% in peso
¹ D (v;0.5) = approssimativamente 15 µm	

Un liquido di granulazione avente la composizione mostrata nella Tabella 5 viene preparato disperdendo il polivini pirrolidone (PVP) nell'acqua.

Tabella 5

Ingredienti	% in peso
PVP (polivinil pirrolidone)	3
Acqua purificata	97

La miscela di granulazione viene granulata in un granulatore a basso taglio aggiungendo gradualmente il liquido di granulazione. La quantità totale di liquido di granulazione aggiunto ammonta al 25% in peso della miscela di granulazione.

Il granulato così ottenuto viene essiccato nel granulatore a basso taglio a 40°C e successivamente sottoposto a screening su un setaccio da 500 µm.

Una miscela di compresse con la composizione mostrata nella Tabella 6 viene preparata mescolando il granulato secco con gli eccipienti per 15 minuti (tranne magnesio stearato). Lo stearato di magnesio viene aggiunto e la miscelazione viene continuata per altri 5 minuti.

Tabella 6



Ingredienti	% in peso
Estetrolo granulato	50
Mannitolo	43.5
crosspovidone	5
Stearato di magnesio	1.5

La miscela viene compressa in compresse rotonde da 80 mg con diametro 6,5 mm. Il contenuto di estetrolo di queste compresse è di approssimativamente 10 mg.

Esempio 3

Una compressa sublinguale viene preparata utilizzando la procedura descritta di seguito.

Una miscela di granulazione avente la composizione mostrata nella Tabella 7 viene preparata mediante miscelazione a secco degli ingredienti.

Tabella 7

Ingredienti	% in peso
Estetrolo macinato ¹	25
Lattosio	75
¹ D _(V;0.5) = approssimativamente 15 µm	

Un liquido di granulazione avente la composizione mostrata nella Tabella 8 viene preparato disperdendo la idrossipropil cellulosa (HPC) nell'acqua.

Tabella 8

Ingredienti	% in peso
HPC (idrossipropil cellulosa)	2
Acqua purificata	97

La miscela di granulazione viene granulata in un granulatore a letto fluido aggiungendo gradualmente il liquido di granulazione. La quantità totale di liquido di granulazione aggiunto ammonta al 35% in peso della miscela di granulazione.

Il granulato così ottenuto viene essiccato nel granulatore a letto fluido a 50°C e successivamente sottoposto a screening su un setaccio da 500 µm.

Una miscela per la preparazione di compresse con la composizione mostrata nella Tabella 9 viene preparata mescolando il granulato secco con gli eccipienti nella Tabella 9 per 15 minuti (eccetto stearato di magnesio). Lo stearato di magnesio viene aggiunto e la miscelazione viene continuata per altri 5 minuti.

Tabella 9

Ingredienti	% in peso
Estetrolo granulato	50
Mannitolo	43.5
Glicolato di amido sodio	5
Stearato di magnesio	1.5

Leipht

La miscela viene compressa in compresse rotonde da 80 mg con diametro 6,5 mm. Il contenuto di estetrololo di queste compresse è di approssimativamente 10 mg.

Esempio 4

Sette diversi set di compresse sublinguali (formulazioni da A a G) sono stati preparati mediante la procedura descritta successivamente ed illustrata nella Figura 1.

Le quantità target di estetrololo per compressa sono state le seguenti: 100 µg per la formulazione A, 250 mg per la formulazione B, 7,5 mg per la formulazione C, 1 mg per la formulazione D e 10 mg per le formulazioni E, F e G.

I pesi target od obiettivo per le compresse sono stati i seguenti: 30 mg per le formulazioni A e C, 1000 mg per le formulazioni B e D e 80 mg per le formulazioni E, F e G.

L'estetrololo è stato miscelato con una parte del diluente principale e sottoposto a screening su un setaccio da 800 µm. Tutti gli altri eccipienti sono stati anche sottoposti a screening su un setaccio da 800 µm.

È stata preparata una soluzione legante di PVP al 10% (polivinil pirrolidone) in acqua demineralizzata (la concentrazione di PVP nella soluzione legante utiliz-




zata per le formulazioni B, C e F è stata del 15%).

La granulazione è stata avviata attraverso aggiunta della soluzione di legante alla miscela secca costituita dagli eccipienti intragranulari (con una dimensione in lotti di ± 100 grammi). È stato formato un granulato dopo 30 secondi di miscelazione e successivamente è stata aggiunta acqua demineralizzata pura fino a formare un granulato adatto (come rilevato visivamente, 1 minuto di granulazione in totale).

Il granulato è stato essiccato durante la notte in un forno sotto vuoto a 40°C e successivamente macinato su un setaccio da 800 μm . La miscela in questa maniera ottenuta è stata miscelata per 15 minuti con gli eccipienti extragranulari (ad eccezione del magnesio stearato). Infine, è stato aggiunto magnesio stearato e miscelato per 3 minuti.

La compressione è stata eseguita utilizzando una sola punzonatrice dotata di punzoni adeguati (punzone da 5 mm per compresse da 30 mg (A e C), 6 mm per compresse da 80 mg (E, F e G) e 15 mm per compresse da 1000 mg (B e D)).

Il tempo di disintegrazione è stato quantificato secondo il protocollo noto descritto in Ph. Eur. 2.9.1 ("Disintegration of tablets and capsules"), ed in USP <701> ("Disintegration") utilizzando acqua come il



liquido specificato.

La durezza è stata misurata utilizzando il protocollo noto descritto in Ph. Eur. 2.9.8 ("Resistance to crushing of tablets")..

Le formulazioni finali e i risultati delle compresse corrispondenti sono disponibili nelle Tabelle 10 e 11 di seguito.

Durante gli esperimenti non sono stati rilevati problemi, la fluidità della miscela era buona e non si osservava alcuna adesione.

A handwritten signature in cursive script, likely reading 'F. Giffi', located at the bottom right of the page.

Tabella 10 - Dettagli delle formulazioni in % in peso

Formulazione #	A	B	C	D	E	F	G
<u>Intragranulare</u>							
Estetrol Macinato ¹	0.33	24.92	25.00	0.10	12.49	12.48	12.49
Mannitolo	91.17	65.89	65.49	91.90	79.25	18.99	
PVP (polivinil pirrolidone)	2.00	2.99	3.00	2.00	2.01		1.46
Amido Pregelatinizzato						1.01	
Crospovidone	4.01	4.00	4.00	4.00	4.00		
Lattosio						17.51	36.04
Acqua demineralizzata (per miscela di granulazione da 100 grammi)	22	26	26	23	19	16	24

Formulazione #	A	B	C	D	E	F	G
<u>Intragranulare</u>							
<u>Extragranulare</u>							
Crospovidone	0.99	1.10	1.00	1.01	0.99		5.00
Lattosio						10.01	
Ludiflash ²						38.49	
Mannitolo							43.49
Stearato di magnesio	1.49	1.10	1.50	0.99	1.25	1.50	1.52

¹D (v; 0.5) = 15 µm

² Contiene mannitolo (90% in peso), crospovidone (5% in peso) e polivinil acetato (5% in peso)

Tabella 11 - caratteristiche determinate sperimentalmente delle compresse

Test (risultato medio di 6 campioni)	Tempo di disintegrazione	Durezza	Peso
Formulazione #	(min: sec)	(N)	(mg)
A	0:39	14.17	28.2
B	1:44	85.85	1058.6
C	1:05	28.46	30.1
D	0:40	66.74	1048.9
E	0:32	29.70	78.9
F	0:41	30.97	82.2
G	0:33	22.69	78.1

Si può vedere che tutte le compresse sono state ottenute con un peso finale vicino al loro peso target e che i tempi di disintegrazione, anche per le compresse da 1 g più grandi, erano molto brevi, in conformità con la via di somministrazione sublinguale, buccale o sublabiale prevista per queste compresse .

Infine, la durezza di tutte le compresse rientrava in un intervallo molto accettabile.

Esempio 5

Viene condotto uno studio di farmacocinetica rando-

mizzato, open-label, a due periodi, di cross-over, per confrontare la biodisponibilità sublinguale di 10 mg di estetrol somministrato in una compressa da 80 mg (con la stessa composizione delle compresse descritte nell'Esempio 4, Formulazione E) con disponibilità orale di estetrol contenuto in una compressa da 83 mg contenente 10 mg di estetrol. Queste compresse vengono somministrate per via sublinguale ed orale a volontarie sane in condizioni di digiuno.

Dieci soggetti di sesso femminile sani sono selezionati sulla base dei seguenti criteri: età compresa tra 45 e 65 anni (compresi), non fumatrici o fumatrici in passato (almeno 6 mesi prima della somministrazione), indice di massa corporea (BMI) = 18,5-30 kg/m² (compreso al momento dello screening).

All'inizio del primo e del secondo periodo di studio, tra le 07:00 e le 07:28, 5 soggetti ricevono una singola dose della formulazione sublinguale di estetrol somministrando una compressa di estetrol (peso della compressa 80 mg; 10 mg estetrol) e 5 soggetti ricevono una singola dose orale della formulazione orale di estetrol somministrando una compressa di estetrol (compressa 83 mg; 10 mg di estetrol), ingerita insieme a 200 ml di acqua.

I soggetti devono digiunare per almeno 10 ore prima



della somministrazione della compressa e per almeno 4 ore dopo la somministrazione. Bere acqua o bevande non è consentito entro 1 ora prima della somministrazione del farmaco. I soggetti ricevono 200 ml di acqua 1 ora prima e 2 ore dopo la somministrazione della compressa. I soggetti sono liberi di bere acqua e tè alla frutta dopo 4 ore dalla somministrazione della compressa. I pasti standardizzati vengono forniti 10,5 ore prima e 4, 6, 9 e 13 ore dopo la somministrazione della compressa.

La sequenza di eventi che si verificano durante il primo e il secondo periodo è mostrata nella Tabella 12:

Tabella 12

	Evento
Primo periodo	
• Giorno 1	Confinamento dalle 19:00
• Giorno 2	Dosaggio, prelievo di sangue e urine, confinamento
• Giorno 3	Procedura di uscita, confinamento fino alle 8:00
• Giorni 4-8	Visite di ritorno
• Giorni 9-13	Lavare

Secondo periodo	
• Giorno 14	Confinamento dalle 19:00
• Giorno 15	Dosaggio, prelievo di sangue e urine, confinamento
• Giorno 16	Procedura di uscita, confinamento fino alle 8:00
• Giorni 17-21	Visite di ritorno
• Giorni 22-26	Lavaggio
• Giorno 27	Somministrazione di un progestinico
• Giorno 28	Telefonata, test di controllo di ritiro progestinico

Il programma di campionamento del sangue e delle urine utilizzato in questo studio è mostrato nella Tabella 13.

Tabella 13

Prelievo di sangue	La raccolta del sangue (4 ml) viene eseguita prima della somministrazione della compressa (0) e successivamente 0:10, 0:15, 0:20, 0:25, 0:30, 0:35, 0:40, 0:45, 0:50, 0:55, 1:00, 1:10, 1:20, 1:30, 2, 3, 4, 6, 10, 16, 24, 48, 72, 96, 120, 144
---------------------------	--

F. Lipetti

	ore dopo la somministrazione.
	Il numero totale di raccolte di sangue in ciascun periodo è di 27.
Prelievo di urina	La raccolta delle urine viene eseguita prima della somministrazione della compressa e 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 e 144 ore dopo la somministrazione.
	Il numero totale di raccolte di urina in ciascun periodo è di 11.

La concentrazione di estetrolo nei campioni di sangue raccolti viene determinata mediante HPLC/MS/MS. Le concentrazioni di estetrolo glucuronato (D-ring) nei campioni di urina sono anche determinate con l'aiuto di HPLC/MS/MS.

I risultati di queste analisi mostrano che la biodisponibilità di estetrolo somministrato per via sublinguale è comparabile o addirittura superiore ad estetrolo somministrato per via orale. Inoltre, i dati suggeriscono che l'estetrolo somministrato per via sublinguale ha una biodisponibilità precedente rispetto all'estetrolo somministrato per via orale. L'estetrolo sublinguale ha un impatto minore su un parametro di funzionalità epatica.

RIVENDICAZIONI



1. Unità di dosaggio farmaceutico solida orodispersibile avente un peso tra 30 e 1.000 mg, detta unità di dosaggio costituita da:

- 0,1-25% in peso di particelle di estetrolo contenenti almeno il 90% in peso di un componente di estetrolo selezionato tra estetrolo, esteri di estetrolo e loro combinazioni; e

- 75-99,9% in peso di uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili;

l'unità di dosaggio solida comprendente almeno 100 µg del componente di estetrolo;

in cui l'unità di dosaggio solida può essere ottenuta mediante un procedimento comprendente:

- fornire particelle di estetrolo contenenti almeno il 90% in peso del componente di estetrolo e con un diametro mediano in volume compreso tra 2 µm e 50 µm;

- miscelazione delle particelle di estetrolo con uno o più eccipienti di granulazione per produrre una miscela di granulazione;

- miscelare la miscela di granulazione con un liquido di granulazione per produrre granuli contenenti estetrolo, detto liquido di granulazione contenente almeno il 60% in peso di solvente liquido;

- rimozione del solvente liquido dai granuli contenenti estetrolo per produrre granuli secchi contenenti



ti estetrololo;

- facoltativamente miscelare i granuli secchi con uno o più eccipienti per la preparazione di compresse; e
- trasformare i granuli secchi o la miscela dei granuli secchi e l'uno o più eccipienti per la preparazione di compresse in un'unità di dosaggio solida.

2. Unità di dosaggio secondo la rivendicazione 1, in cui l'unità di dosaggio ha un peso tra 40 e 500 mg.

3. Unità di dosaggio secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui l'unità di dosaggio contiene dallo 0,5 al 25% in peso del componente di estetrololo.

4. Unità di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui l'unità di dosaggio contiene 0,3-100 mg del componente di estetrololo.

5. Unità di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui il componente di estetrololo è estetrololo.

6. Unità di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui le particelle di estetrololo hanno un diametro mediano in volume di 3-35 μm .

7. Unità di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui l'unità di dosaggio contiene il 50-99,9% in peso di carboidrati solubili in acqua scelti tra maltosio, fruttosio, saccarosio,



lattosio, glucosio, galattosio, trealosio, xilitolo, sorbitolo, eritritolo, maltitolo, mannitolo, isomalto e loro combinazioni.

8. Unità di dosaggio secondo la rivendicazione 7, in cui l'unità di dosaggio contiene almeno il 20% in peso di mannitolo.

9. Unità di dosaggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui l'unità di dosaggio contiene lo 0,1-20% in peso di un agente disintegrante scelto tra amidi modificati, polivinil pirrolidone reticolato, carmellosa reticolata e loro combinazioni.

10. Unità di dosaggio solida secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni per l'utilizzo in trattamento medico o per l'utilizzo nella terapia ormonale sostitutiva femminile, detto utilizzo comprendente la somministrazione sublinguale, buccale o sublabiale dell'unità di dosaggio.

11. Unità di dosaggio solida per l'utilizzo secondo la rivendicazione 10, detto utilizzo comprendendo una somministrazione una volta al giorno per un periodo di almeno 1 settimana.

12. Procedimento di contraccezione femminile, detto procedimento che comprende la somministrazione sublinguale, buccale o sublabiale di un'unità di dosag-



gio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-9.

13. Procedimento secondo la rivendicazione 12, detto procedimento che comprende la somministrazione una volta al giorno per un periodo di almeno 1 settimana.

14. Procedimento di preparazione di un'unità di dosaggio solida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, detto procedimento che comprende le fasi di:

- fornire particelle di estetrolo contenenti almeno il 90% in peso di un componente di estetrolo selezionato tra estetrolo, esteri di estetrolo e loro combinazioni e aventi un diametro mediano in volume da 2 μm a 50 μm ;
- miscelare le particelle di estetrolo con uno o più eccipienti di granulazione per produrre una miscela di granulazione;
- miscelare la miscela di granulazione con un liquido di granulazione per produrre granuli contenenti estetrolo, detto liquido di granulazione contenente almeno il 60% in peso di solvente liquido;
- rimuovere il solvente liquido dai granuli contenenti estetrolo per produrre granuli secchi contenenti estetrolo;
- facoltativamente miscelare i granuli secchi con uno o più eccipienti per la preparazione di compresse; e



• trasformare i granuli secchi o la miscela dei granuli secchi e l'uno o più eccipienti per la preparazione di compresse in un'unità di dosaggio solida.

15. Procedimento secondo la rivendicazione 14, in cui le particelle di estetrololo hanno un diametro mediano in volume di 3-35 μm .

16. Procedimento secondo la rivendicazione 14 o 15, in cui la miscela di granulazione contiene lo 0,1-20% in peso di un agente disintegrante scelto tra amidi modificati, PVP reticolato, carmellosa reticolata e loro combinazioni.

17. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 14-16, in cui la miscela di granulazione viene prodotta combinando le particelle di estetrololo con uno o più eccipienti di granulazione in un rapporto in peso compreso tra 1: 4 e 1: 1.000.

18. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 14-17, in cui i granuli contenenti estetrololo vengono prodotti miscelando la miscela di granulazione con il liquido di granulazione in un rapporto in peso compreso tra 0,5: 1 e 20: 1.

19. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 14-18, in cui i granuli contenenti estetrololo sono prodotti miscelando la miscela di granulazione con il liquido di granulazione in un granulatore ad



alto taglio, un granulatore a basso taglio o un granulatore a letto fluido.

20. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 14-19, in cui il liquido di granulazione contiene almeno il 60% in peso di solvente polare scelto tra acqua, metanolo, etanolo, iso-propanolo, acetone e loro combinazioni.

21. Procedimento secondo la rivendicazione 20, in cui il liquido di granulazione contiene almeno il 60% in peso di solventi polari scelti tra acqua, etanolo e loro combinazioni.

22. Procedimento secondo la rivendicazione 20 o 21, in cui il solvente polare contiene almeno l'80% in peso di acqua.

23. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 14-22, in cui il liquido di granulazione contiene 0,5-40% in peso di legante, detto legante essendo selezionato tra derivati della cellulosa, amido e derivati dell'amido, alcool polivinilico, polivinil pirrolidone, agar, gelatina, gomma guar, gomma arabica, alginato, polietilen glicole, glucosio, saccarosio, sorbitolo e loro combinazioni.

24. Procedimento secondo la rivendicazione 23, in cui il legante è scelto tra derivati della cellulosa, amido pregelatinizzato, polivinil pirrolidone e loro



combinazioni.

25. Procedimento secondo la rivendicazione 23 o 24, in cui i derivati della cellulosa sono scelti tra idrossi propil cellulosa, idrossi etil cellulosa, idrossi metil cellulosa, idrossi propil metilcellulosa, metil cellulosa, etil cellulosa, carbossimetil cellulosa e loro combinazioni.

26. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 14-25, in cui i granuli contenenti estetrollo secco hanno un diametro mediano del volume nell'intervallo 100-4.000 μm .

27. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 14-26, in cui uno o più eccipienti di preparazione di compresse includono lattosio, mannitolo, xilitolo, cellulosa microcristallina, amido, croscarmellosa sodica, polivinil pirrolidone e loro combinazioni.

28. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 14-27, in cui l'unità di dosaggio solida è formata mediante compressione diretta o stampaggio a compressione.

PER TRADUZIONE CONFORME AL TESTO ORIGINALE



Figura

Materiali, operazioni, legante, acqua purificata, miscelazione a secco, bagnatura, essiccazione, granuli, setacciatura, miscelazione finale, compressione, setacciatura, diluente od altri eccipienti, eccipienti rimanenti della miscela di granulazione, parte, eccipienti extra granulato, lubrificante (opzionale)

A handwritten signature in cursive script, likely reading 'L. J. F. T.', located in the bottom right corner of the page.

