

## RIASSUNTO

L'invenzione fornisce una unità posologica farmaceutica solida orodispersibile avente un peso tra 30 e 1.000 mg, detta unità posologica contenendo almeno 100 µg di un componente di estetrolo scelto tra estetrolo, esteri dell'estetrolo e loro combinazioni, in cui l'unità posologica solida può essere ottenuta mediante un procedimento che comprende:

- fornire particelle carrier aventi un diametro mediano in volume da 10 µm a 400 µm;
- fornire un liquido acquoso che comprende almeno il 60% in peso di acqua, l'1-40% in peso di componente di estetrolo e facoltativamente lo 0-40% in peso di uno o più altri ingredienti farmaceuticamente accettabili;
- mescolare 1 parte in peso del liquido acquoso con 0,5-20 parti in peso delle particelle carrier, producendo particelle umide;
- allontanare l'acqua dalle particelle umide, producendo particelle caricate;
- mescolare facoltativamente le particelle caricate con uno o più eccipienti di riduzione in pastiglie; e
- formare le particelle caricate o la miscela di particelle caricate e l'uno o più eccipienti di riduzione in pastiglie in una unità posologica solida.

L'unità posologica solida è facile da produrre e perfettamente atta alla somministrazione sublinguale, buccale o sublabiale.



## **PASTIGLIA ORODISPERSIBILE CONTENENTE ESTETROLO**

### **Descrizione**

#### Settore Tecnico dell'Invenzione

La presente invenzione fornisce una unità posologica farmaceutica solida orodispersibile avente un peso tra 30 e 1.000 mg, detta unità posologica contenendo almeno 100 µg di un componente di estetrolo scelto tra estetrolo, esteri dell'estetrolo e loro combinazioni.

L'invenzione fornisce altresì un procedimento per la preparazione della summenzionata unità posologica solida.

Inoltre, l'invenzione riguarda l'uso della unità posologica solida nel trattamento medico, nella terapia di sostituzione ormonale femminile e nella contraccezione femminile, detto uso comprendendo la somministrazione sublinguale, buccale o sublabiale della unità posologica solida.

#### Background dell'Invenzione

L'estetrolo è uno steroide umano, prodotto solo dal fegato fetale durante la gravidanza. Questo ormone naturale è stato scoperto nell'urina di donne gravide da Diczfalusy e collaboratori nel 1965. L'estetrolo ha la struttura di uno steroide estrogeno con quattro gruppi idrossilici. L'estetrolo viene sintetizzato nel fegato fetale a partire dall'estradiolo e dall'estriolo dai due enzimi 15 $\alpha$ - e 16 $\alpha$ -idrossilasi. Dopo la nascita, il fegato neonatale perde rapidamente la sua capacità di sintetizzare l'estetrolo in quanto questi due enzimi non vengono più espressi.

L'estetrolo raggiunge la circolazione materna attraverso la placenta, ed è stato



già rivelato a nove settimane di gravidanza nell'urina materna. Durante il secondo trimestre della gravidanza, sono stati riscontrati livelli elevati nel plasma materno, con concentrazioni costantemente crescenti di estetrolo non coniugato fino a circa 1 ng/ml ( $>3$  nmol/l) verso la fine della gravidanza. Ad oggi la funzione fisiologica dell'estetrolo è sconosciuta. L'uso possibile dell'estetrolo come marcatore per il benessere fetale è stato studiato alquanto a fondo. Tuttavia, a causa della grande variazione intra e interindividuale dei livelli plasmatici di estetrolo materno durante la gravidanza, ciò non è apparso realizzabile.

Sin dal 2001, l'estetrolo è stato studiato a fondo. Nell'uomo, l'estetrolo è risultato avere una biodisponibilità orale elevata e proporzionale alla dose ed una emivita di eliminazione terminale lunga di circa 28 ore. I risultati di studi *in vitro* hanno mostrato che l'estetrolo si lega in modo altamente selettivo con i recettori per gli estrogeni, con una preferenza per la forma ER $\alpha$  del recettore, a differenza degli estrogeni etinilestradiolo e 17 $\beta$ -estradiolo. Inoltre, contrariamente all'etinilestradiolo e in particolare al 17 $\beta$ -estradiolo, l'estetrolo non si lega alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) e non stimola la produzione di SHBG *in vitro*.

Le proprietà dell'estetrolo sono state altresì indagate in una serie di modelli farmacologici di ratto *in vivo* ben convalidati. In questi modelli, l'estetrolo ha esibito effetti estrogenici su vagina, utero (sia miometrio, sia endometrio), peso corporeo, massa ossea, robustezza delle ossa, vampate di calore e ovulazione (inibizione). Tutti questi effetti dell'estetrolo erano dipendenti dalla dose con effetti massimi a livelli di dose paragonabili. Sorprendentemente,



l'estetrolo ha prevenuto lo sviluppo del tumore in un modello di tumore mammario DMBA in una misura e ad un livello di dose simile all'antiestrogeno tamoxifene ed alla ovariectomia. Questo effetto antiestrogenico dell'estetrolo in presenza del 17 $\beta$ -estradiolo è stato altresì osservato in studi *in vitro* utilizzando cellule di cancro della mammella umano. La somministrazione buccale, sublinguale o sublabiale di estetrolo è citata in un certo numero di domande di brevetto, che includono WO 2002/094275, WO 2002/094276, WO 2002/094278 e WO 2003/018026. In queste pubblicazioni non sono descritte unità posologiche contenenti estetrolo per la somministrazione buccale, sublinguale o sublabiale.

WO 2010/033832 descrive una forma di dosaggio orale che comprende un composto di estetrolo ed un materiale di matrice farmaceuticamente accettabile, in cui la forma di dosaggio orale rilascia almeno il 90% circa del composto di estetrolo in un periodo di tempo inferiore a circa 300 secondi allorché messa a contatto con la saliva della cavità buccale e/o sublinguale.

US 2007/286829 descrive una forma di dosaggio solida somministrata per via orale, capace di recapitare etinilestradiolo con una biodisponibilità migliorata, detta forma di dosaggio solida comprendendo (i) da circa 0,5  $\mu$ g a circa 50  $\mu$ g di etinilestradiolo e (ii) un carrier che incrementa il discioglimento orale che fornisce un assorbimento di almeno il 15% dell'etinilestradiolo attraverso la mucosa orale quando detta forma di dosaggio solida viene somministrata per via orale al paziente con 2 once di acqua o una quantità inferiore.

US 6.117.446 descrive una unità posologica buccale per la somministrazione di una combinazione di agenti attivi steroidei, che comprende una compressa



di un carrier polimerico bioerodibile e quantità terapeuticamente efficaci di un agente androgenico scelto tra testosterone ed i suoi esteri farmacologicamente accettabili, una progestina ed un estrogeno. Gli esempi descrivono unità posologiche buccali che sono state preparate mescolando a fondo i seguenti componenti: estrogeno, progestinico, androgeno, polietilenossido, carbomero e stearato di magnesio. In seguito, la miscela è stata granulata per mezzo di una granulazione a letto fluido, ed il granulato così ottenuto è stato pressato in pastiglie.

Unità posologiche orali contenenti estetrolo sono state descritte in diverse pubblicazioni di brevetto. US 2005/0070488 descrive una formulazione di pastiglie di estetrolo ottenuta secondo metodi convenzionali.

WO 2002/094276 descrive una composizione farmaceutica per l'uso in un metodo di terapia di sostituzione ormonale, metodo che comprende il somministrare ad una persona che ha bisogno di una tale terapia una quantità efficace di estetrolo, detta composizione non contenendo virtualmente progestinico o anti-progestina. WO 2002/094276 descrive la preparazione di pastiglie di estetrolo aventi un peso di 185 mg, che contengono 1,5 mg di estetrolo, in base alla formulazione che segue.

	mg
Estetrolo	1,5
Polivinilpirrolidone (Kollidon 25 <sup>®</sup> della BASF)	12,5
Lattosio	135,795
Cellulosa microcristallina (Avicel PH 101 <sup>®</sup> )	26,25
Palmitostearato di glicerile (Precirol <sup>®</sup> )	2,775
Silice colloidale anidra (Aerosil 200 <sup>®</sup> )	1,0
Crospovidone (Polypladone XL <sup>®</sup> )	4,0



Agente colorante 0,18

WO 2002/094275 descrive l'uso di un estetrolo in un metodo per aumentare la libido in una donna, detto metodo comprendendo il somministrare a detta donna una quantità efficace di estetrolo. La somministrazione orale viene menzionata come modo idoneo di somministrazione. Questa domanda di brevetto descrive la stessa pastiglia di estetrolo di WO 2002/094276.

WO 2002/094279 descrive l'uso dell'estetrolo in un metodo di contraccezione in femmine di mammifero, metodo che comprende la somministrazione orale di detto componente estrogenico e di un componente progestogenico ad una femmina avente la capacità di riproduzione in una quantità efficace per inibire l'ovulazione. In questa domanda di brevetto internazionale è descritta la formulazione che segue per una pastiglia di estetrolo da 185 mg.



	mg
Estetrolo	1,5
Levonorgestrel	0,15
Polivinilpirrolidone (Kollidon 25 <sup>®</sup> della BASF)	13,5
Lattosio	135,645
Cellulosa microcristallina (Avicel PH 101 <sup>®</sup> )	26,25
Palmitostearato di glicerile (Precirol <sup>®</sup> )	2,775
Silice colloidale anidra (Aerosil 200 <sup>®</sup> )	1,0
Crospovidone (Polyplasdone XL <sup>®</sup> )	4,0
Agente colorante	0,18

WO 2003/041718 descrive l'uso dell'estetrolo in un metodo di sostituzione ormonale nei mammiferi, metodo che comprende la somministrazione orale di estetrolo e di un componente progestogenico ad un mammifero in una quantità efficace per prevenire o trattare i sintomi dell'ipoestrogenismo. Questa domanda di brevetto descrive la stessa pastiglia di estetrolo di WO

2002/094279.

WO 2007/081206 descrive l'uso dell'estetrolo in un metodo di trattamento di un disturbo vascolare acuto in un mammifero, detto metodo comprendendo il somministrare per via orale a detto mammifero, su richiesta, una quantità efficace dell'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'uso dell'estetrolo nel trattamento della sindrome da aspirazione di meconio (Meconium Aspiration Syndrome, MAS) in un neonato, detto trattamento comprendendo il somministrare una quantità efficace di estrogeno a detto neonato entro 7 giorni dalla nascita. La domanda di brevetto internazionale descrive una supposta per l'uso nei neonati, che comprende almeno 1 µg di estrogeno, detta supposta essendo inoltre caratterizzata da un diametro massimo di meno di 10 mm e da un peso di meno di 0,5 g. L'eccipiente contenuto nella supposta può essere a base di materiale lipidico che si fonde alla temperatura corporea o può essere a base di un componente idrofilo che si discioglie o si disintegra quando viene a contatto con l'acqua.



#### Compendio dell'Invenzione

La presente invenzione fornisce una unità posologica solida orodispersibile che contiene un componente di estetrolo. L'unità posologica rilascia rapidamente l'estetrolo in ambiente acquoso. L'unità posologica solida è facile da produrre e perfettamente atta alla somministrazione sublinguale, buccale o sublabiale. Le somministrazioni sublinguale, buccale e sublabiale presentano

ciascuna i vantaggi che il componente di estetrolo non deve passare attraverso l'apparato digerente ed evita una esposizione epatica di primo passaggio. Inoltre, queste modalità di somministrazione forniscono un rapido inizio dell'azione.

L'unità posologica solida secondo la presente invenzione ha un peso tra 30 e 1.000 mg e contiene almeno 100 µg di un componente di estetrolo scelto tra estetrolo, esteri dell'estetrolo e loro combinazioni. L'unità posologica solida è ottenibile mediante un procedimento che comprende:

- fornire particelle carrier aventi un diametro mediano in volume da 10 µm a 400 µm;
- fornire un liquido acquoso che comprende almeno il 60% in peso di acqua, l'1-40% in peso di componente di estetrolo e facoltativamente lo 0-40% in peso di uno o più altri ingredienti farmaceuticamente accettabili;
- mescolare 1 parte in peso del liquido acquoso con 0,5-20 parti in peso delle particelle carrier, producendo particelle umide;
- allontanare l'acqua dalle particelle umide, producendo particelle caricate;
- mescolare facoltativamente le particelle caricate con uno o più eccipienti di riduzione in pastiglie; e
- formare le particelle caricate o la miscela di particelle caricate e l'uno o più eccipienti di riduzione in pastiglie in una unità posologica solida.

Un discioglimento rapido e completo del componente di estetrolo nella saliva è essenziale per un recapito efficace del componente tramite una somministrazione sublinguale, buccale o sublabiale della unità posologica



solida. Gli inventori hanno trovato inaspettatamente che il componente di estetrolo viene rilasciato e disperso rapidamente nella saliva e assorbito attraverso il rivestimento interno mucosale della cavità orale se questo è presente nella unità posologica solida sotto forma di particelle molto piccole. L'invenzione fornisce altresì un procedimento per la preparazione della summenzionata unità posologica solida, detto procedimento comprendendo le fasi di:

- fornire particelle carrier aventi un diametro mediano in volume da 10  $\mu\text{m}$  a 400  $\mu\text{m}$ ;
- fornire un liquido acquoso che comprende almeno il 60% in peso di acqua, l'1-40% in peso di componente di estetrolo e facoltativamente lo 0-40% in peso di uno o più altri ingredienti farmaceuticamente accettabili;
- mescolare 1 parte in peso del liquido acquoso con 0,5-20 parti in peso delle particelle carrier, producendo particelle umide;
- allontanare l'acqua dalle particelle umide, producendo particelle caricate;
- mescolare facoltativamente le particelle caricate con uno o più eccipienti di riduzione in pastiglie; e
- formare le particelle caricate o la miscela di particelle caricate e l'uno o più eccipienti di riduzione in pastiglie in una unità posologica solida.

La produzione delle particelle caricate contenenti estetrolo in questo procedimento può essere effettuata opportunamente, ad esempio, in un granulatore ad alto taglio, un granulatore a basso taglio o un granulatore a letto fluido.



### Breve Descrizione della Figura

La Figura 1 illustra il diagramma di flusso del procedimento di produzione usato nell'Esempio 2.

### Descrizione Dettagliata dell'Invenzione

Un primo aspetto dell'invenzione riguarda una unità posologica farmaceutica solida orodispersibile avente un peso tra 30 e 1.000 mg, detta unità posologica contenendo almeno 100 µg di un componente di estetrolo scelto tra estetrolo, esteri dell'estetrolo e loro combinazioni, in cui l'unità posologica solida può essere ottenuta mediante un procedimento che comprende:

- fornire particelle carrier aventi un diametro mediano in volume da 10 µm a 400 µm;
- fornire un liquido acquoso che comprende almeno il 60% in peso di acqua, l'1-40% in peso di componente di estetrolo e facoltativamente lo 0-40% in peso di uno o più altri ingredienti farmaceuticamente accettabili;
- mescolare 1 parte in peso del liquido acquoso con 0,5-20 parti in peso delle particelle carrier, producendo particelle umide;
- allontanare l'acqua dalle particelle umide, producendo particelle caricate;
- mescolare facoltativamente le particelle caricate con uno o più eccipienti di riduzione in pastiglie; e
- formare le particelle caricate o la miscela di particelle caricate e l'uno o più eccipienti di riduzione in pastiglie in una unità posologica solida.

Il termine "estetrolo" come qui usato indica l'1,3,5(10)-esta-trien-3,15α,16α,17β-tetrolo o 15α-idrossiestriolo nonché gli idrati di estetrolo, ad



esempio l'estetrolo monoidrato.

Il termine "unità posologica orodispersibile" come qui usato indica una unità posologica che è progettata per disintegrarsi rapidamente nella cavità orale quando viene a contatto con la saliva e per disperdere il componente di estetrolo nella saliva, così che possa essere assorbito attraverso il rivestimento interno mucosale della cavità orale.

Il termine "ingredienti farmaceuticamente accettabili" come qui usato include sia gli eccipienti farmaceuticamente accettabili, sia gli ingredienti farmaceuticamente attivi diversi dal componente di estetrolo, come ulteriormente definiti più avanti.

Il termine "sublinguale" come qui usato indica la via farmacologica di somministrazione mediante la quale il componente di estetrolo si diffonde nel sangue attraverso i tessuti sotto la lingua.

Il termine "buccale" come qui usato indica la via farmacologica di somministrazione mediante la quale il componente di estetrolo si diffonde nel sangue attraverso i tessuti del vestibolo buccale, la zona all'interno della bocca tra il rivestimento interno della guancia (la mucosa buccale) e le gengive dentali.

Il termine "sublabiale" come qui usato indica la via farmacologica di somministrazione mediante la quale il componente di estetrolo viene disposto tra il labbro e la gengiva.

Il termine "granulazione" come qui usato, a meno che non sia indicato diversamente, indica un processo in cui particelle di polvere primarie vengono fatte aderire per formare entità multiparticellari più grandi chiamate "granuli".



Il termine "eccipiente di riduzione in pastiglie" come qui usato indica un eccipiente farmaceuticamente accettabile che può essere usato nella produzione di unità posologiche solide, quali le pastiglie.

La distribuzione della grandezza delle particelle dei materiali particellari usati e prodotti nel presente processo può essere opportunamente determinata per mezzo della diffrazione laser.

A meno che non sia indicato diversamente, tutte le percentuali qui menzionate sono percentuali in peso.

Esempi di unità posologiche solide ricomprese dalla presente invenzione includono pastiglie, confetti, losanghe orosolubili e film. Secondo una forma di realizzazione preferita, l'unità posologica è una pastiglia, in modo massimamente preferito una compressa.



L'unità posologica solida ha tipicamente un peso tra 40 e 500 mg, più preferibilmente tra 50 e 300 mg, e in modo massimamente preferito tra 70 e 150 mg.

L'unità posologica solida comprende preferibilmente almeno l'1% in peso, più preferibilmente il 2-40% in peso e in modo massimamente preferito il 2,2-15% in peso del componente di estetrolo.

La quantità del componente di estetrolo contenuta nella unità posologica solida rientra preferibilmente nell'intervallo di 0,3-100 mg, più preferibilmente di 0,5-40 mg e in modo massimamente preferito di 1-20 mg.

Il componente di estetrolo della presente invenzione è scelto preferibilmente nel gruppo costituito da estetrolo, esteri dell'estetrolo in cui l'atomo di idrogeno di almeno uno dei gruppi idrossilici è stato sostituito con un radicale

acilico di un acido idrocarburico carbossilico, solfonico o acido solfammico con 1-25 atomi di carbonio; e loro combinazioni. Ancor più preferibilmente, il componente di estetrolo è l'estetrolo (inclusi gli idrati di estetrolo). In modo massimamente preferito, il componente di estetrolo contenuto nella unità posologica è l'estetrolo monoidrato.

L'unità posologica solida della presente invenzione offre il vantaggio che il componente di estetrolo viene rilasciato rapidamente quando l'unità posologica viene introdotta nella cavità orale ed entra in contatto con la saliva.

La velocità di rilascio del componente di estetrolo dalla unità posologica può essere determinata opportunamente utilizzando il test di discioglimento descritto negli Esempi, oppure un test di disintegrazione secondo Ph. Eur.

2.9.1. ("Disintegrazione di pastiglie e capsule") e USP <701> ("Disintegration"), altresì descritto negli Esempi. L'unità posologica solida della presente invenzione, allorché sottoposta al summenzionato test di discioglimento, rilascia tipicamente almeno il 50%, più preferibilmente almeno il 70% e in modo massimamente preferito almeno l'80% del componente di estetrolo dopo 5 minuti. L'unità posologica solida della presente invenzione, allorché sottoposta al summenzionato test di disintegrazione, si disintegra tipicamente in meno di 5 minuti, più preferibilmente in meno di 2 minuti, ancor più preferibilmente in meno di 1,5 minuti, ancor più preferibilmente in meno di 1 minuto, ancor più preferibilmente in meno di 45 secondi, e in modo massimamente preferito in meno di 30 secondi.

Gli eccipienti che possono essere incorporati opportunamente nella unità



posologica solida includono carboidrati idrosolubili, diluenti/cariche (ad esempio sali di calcio, cellulosa microcristallina), leganti, agenti disintegranti, agenti mucoadesivi, aromatizzanti, coloranti, scivolanti, lubrificanti e loro combinazioni.

L'unità posologica solida della presente invenzione contiene preferibilmente il 30-99,9% in peso di carboidrati idrosolubili scelti tra maltosio, fruttosio, saccarosio, lattosio, glucosio, galattosio, trealosio, xilitolo, sorbitolo, eritritolo, maltitolo, mannitolo, isomalto e loro combinazioni. Più preferibilmente, il carboidrato idrosolubile è scelto tra lattosio, mannitolo, eritritolo e loro combinazioni. Ancor più preferibilmente, il carboidrato idrosolubile è scelto tra mannitolo, eritritolo e loro combinazioni. In modo massimamente preferito, il carboidrato idrosolubile è il mannitolo.

L'unità posologica solida contiene preferibilmente almeno il 20% in peso di mannitolo. Più preferibilmente, l'unità posologica contiene il 30-70% in peso di mannitolo, in modo massimamente preferito il 40-60% in peso di mannitolo. Il carboidrato idrosolubile è contenuto preferibilmente nella unità posologica in forma cristallina.

L'unità posologica contiene preferibilmente lo 0,1-20% in peso, più preferibilmente l'1-5% in peso, di un legante scelto tra derivati della cellulosa, amido, amido pregelatinizzato), alcool polivinilico (PVA), polivinilpirrolidone (PVP), agar, gelatina, gomma guar, gomma arabica, alginato, glicole polietilenico (PEG), glucosio, saccarosio, sorbitolo e loro combinazioni. Preferibilmente, il legante impiegato nella unità posologica è scelto tra derivati della cellulosa, amido pregelatinizzato, polivinilpirrolidone



e loro combinazioni. In modo massimamente preferito, il legante è un derivato della cellulosa.

Esempi di derivati della cellulosa che possono essere impiegati nella unità posologica come legante includono idrossipropilcellulosa, idrossietilcellulosa, idrossimetilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, metilcellulosa, carbossimetilcellulosa e loro combinazioni.

Secondo un'altra forma di realizzazione preferita, l'unità posologica contiene lo 0-15% in peso, più preferibilmente lo 0,2-10% in peso, di un agente disintegrante scelto tra amidi modificati (ad esempio sale di sodio di carbossimetilamido), polivinilpirrolidone reticolato, carmellosio reticolato e loro combinazioni.

Le particelle caricate costituiscono tipicamente il 20-99,9% in peso dell'unità posologica orale. Più preferibilmente, queste particelle caricate rappresentano il 50-99,8% in peso, in modo massimamente preferito il 60-99,7% in peso dell'unità posologica orale.

Tipicamente, le particelle caricate contenenti il componente di estetrolo hanno un diametro mediano in volume da 100-4.000  $\mu\text{m}$ , più preferibilmente di 150-1.000  $\mu\text{m}$  e in modo massimamente preferito di 200-600  $\mu\text{m}$ .

Le particelle caricate contengono tipicamente l'1-50% in peso del componente di estetrolo. Ancor più preferibilmente, le particelle caricate contengono il 5-30% in peso, in modo massimamente preferito il 10-20% in peso del componente di estetrolo.

Le particelle caricate contengono preferibilmente almeno il 20% in peso del carboidrato idrosolubile come qui in precedenza definito. Ancor più



preferibilmente, queste particelle caricate contengono almeno il 40% e in modo massimamente preferito almeno il 50% del carboidrato idrosolubile.

Oltre alle particelle caricate, l'unità posologica solida della presente invenzione può contenere opportunamente lo 0,1-80% in peso, più preferibilmente lo 0,2-50% in peso e in modo massimamente preferito lo 0,3-40% in peso degli eccipienti di riduzione in pastiglie. Esempi di eccipienti di riduzione in pastiglie che possono essere opportunamente presenti nella unità posologica includono cariche, agenti disintegranti, agenti mucoadesivi, aromatizzanti, coloranti, scivolanti, lubrificanti e loro combinazioni.

Gli eccipienti di riduzione in pastiglie nella unità posologica contengono preferibilmente, calcolato in peso di detti eccipienti di riduzione in pastiglie, almeno il 30% in peso, più preferibilmente almeno il 50% in peso, in modo massimamente preferito almeno il 70% in peso, di uno o più eccipienti scelti tra lattosio, mannitolo, xilitolo, cellulosa microcristallina, amido, croscarmellosio sodico, polivinilpirrolidone e loro combinazioni. Secondo una forma di realizzazione particolarmente preferita, gli eccipienti di riduzione in pastiglie contengono almeno il 50% in peso di mannitolo. Secondo un'altra forma di realizzazione preferita, gli eccipienti di riduzione in pastiglie contengono almeno il 50% in peso di lattosio.

L'unità posologica solida può contenere, oltre al componente di estetrolo, uno o più altri ingredienti farmaceuticamente attivi. Esempi di tali altri ingredienti farmaceuticamente attivi includono gli ormoni steroidei. L'unità posologica 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, noretisterone acetato (NETA), didrogesterone, drospirenone, 3- $\beta$ -idrossidesogestrel, 3-chetodesogestrel (= etonogestrel), 17-deacetyl-norgestimato, 19-norprogesterone, acetossipregnenolone, allilestrenolo, anagestone, clormadinone, ciproterone, demegestone, desogestrel, dienogest, diidrogesterone, dimetisterone, etisterone, etinodiolo diacetato, fluorogestone acetato, gastrinone, gestodene, gestrinone, idrossimetilprogesterone, idrossiprogestosterone, linestrenolo (= linoestrenolo), medrogestone, medrossiprogestosterone, megestrolo, melengestrolo, nestorone, nomegestrolo, nomegestrolo acetato (NOMAC), noretindrone, (= noretisterone), noretinodrel, norgestrel (include d-norgestrel e dl-norgestrel), norgestrienone, normetisterone, progesterone, quingestanolo, (17 $\alpha$ )-17-idrossi-11-metilene-19-norpregna-4,15-dien-20-in-3-one, tibolone, trimegestone, algestone acetofenide, nestorone, promegestone, esteri di 17-idrossi-progesterone, 19-nor-17-idrossiprogestosterone, 17 $\alpha$ -etinil-testosterone, 17 $\alpha$ -etinil-19-nor-testosterone, d-17 $\beta$ -acetossi-13 $\beta$ -etil-17 $\alpha$ -etinilgon-4-en-3-one ossima, e profarmaci di questi composti. Preferibilmente, l'uno o più progestinici usati secondo la presente invenzione sono scelti nel gruppo costituito da progesterone, desogestrel, etonogestrel, gestodene, dienogest, levonorgestrel, norgestimato, noretisterone, noretisterone acetato (NETA), nomegestrolo, nomegestrolo acetato (NOMAC), drospirenone, trimegestone, nestorone e didrogesterone.

L'unità posologica 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 testosterone, deidroepiandrosterone (DHEA), DHEA solfato (DHEAS), esteri di testosterone (ad esempio testosterone undecanoato, testosterone propionato, testosterone fenilpropionato, testosterone isoesanoato, testosterone enantato, testosterone bucanato, testosterone decanoato, testosterone buciclato); metiltestosterone; mesterolone; stanozololo; androstenedione; diidrotosterone; androstanediolo; metenolone; fluossimesterone; ossimesterone; metandrostenololo; MENT e profarmaci di questi composti. In modo massimamente preferito, l'uno o più androgeni sono scelti nel gruppo costituito da testosterone, DHEA e MENT.

Un altro aspetto della presente invenzione riguarda l'uso della summenzionata unità posologica solida nel trattamento medico, nella terapia di sostituzione ormonale femminile o nella contraccezione femminile, detto uso comprendendo la somministrazione sublinguale, buccale o sublabiale della unità posologica. Esempi del trattamento medico in cui si può opportunamente usare l'unità posologica solida della presente invenzione includono il trattamento della osteoporosi ed il trattamento "add-back" con estrogeni nella endometriosi, il cancro della mammella o il cancro della prostata. Secondo una forma di realizzazione preferita, l'unità posologica solida viene usata nella terapia di sostituzione ormonale femminile o nella contraccezione femminile. In modo massimamente preferito, la posologia solida viene usata nella terapia di sostituzione ormonale femminile, in particolare per trattare l'atrofia vulvovaginale e/o i sintomi vasomotori.

L'uso della unità posologica solida nel trattamento medico, nella terapia di



sostituzione ormonale femminile o nella contraccezione femminile comprende tipicamente la somministrazione sublinguale, buccale o sublabiale della unità posologica solida per fornire almeno 0,1 mg, più preferibilmente 0,5-100 mg e in modo massimamente preferito 1-40 mg del componente di estetrolo.

Per trattare l'atrofia vulvovaginale, l'unità posologica viene somministrata preferibilmente in una quantità sufficiente a fornire almeno 0,1 mg del componente di estetrolo. Più preferibilmente, l'unità posologica somministrata fornisce almeno 0,5 mg, in modo massimamente preferito almeno 1 mg del componente di estetrolo. Nel trattamento della atrofia vulvovaginale, l'unità posologica viene somministrata preferibilmente in una quantità che fornisce non più di 50 mg, più preferibilmente non più di 20 mg e in modo massimamente preferito non più di 10 mg del componente di estetrolo.

Per trattare i sintomi vasomotori, l'unità posologica viene somministrata preferibilmente in una quantità sufficiente a fornire almeno 0,2 mg del componente di estetrolo. Più preferibilmente, l'unità posologica somministrata fornisce almeno 1 mg, in modo massimamente preferito almeno 2 mg del componente di estetrolo. Nel trattamento dei sintomi vasomotori, l'unità posologica viene somministrata preferibilmente in una quantità che fornisce non più di 100 mg, più preferibilmente non più di 40 mg e in modo massimamente preferito non più di 20 mg del componente di estetrolo.

Tipicamente, questi usi della unità posologica solida comprendono la somministrazione una volta al giorno della unità posologica per un periodo di tempo di almeno 1 settimana, preferibilmente di almeno 2 settimane. Durante questi periodi di tempo, l'unità posologica solida viene somministrata



preferibilmente in modo da fornire una dose giornaliera di almeno 0,05 mg, più preferibilmente di 0,1-40 mg e in modo massimamente preferito di 0,2-20 mg, del componente di estetrolo.

Per trattare l'atrofia vulvovaginale, l'unità posologica viene somministrata preferibilmente in modo da fornire una dose giornaliera di almeno 0,1 mg del componente di estetrolo. Più preferibilmente, la dose posologica viene somministrata in modo da fornire una dose giornaliera di 0,5-20 mg, in modo massimamente preferito di 1-10 mg del componente di estetrolo.

Per trattare i sintomi vasomotori, l'unità posologica viene somministrata preferibilmente in modo da fornire una dose giornaliera di almeno 0,2 mg del componente di estetrolo. Più preferibilmente, la dose posologica viene somministrata in modo da fornire una dose giornaliera di 1-40 mg, in modo massimamente preferito di 2-20 mg del componente di estetrolo.

Ancora un altro aspetto dell'invenzione riguarda un procedimento per la preparazione di una unità posologica solida come qui in precedenza descritta, detto procedimento comprendendo le fasi di:

- fornire particelle carrier aventi un diametro mediano in volume da 10  $\mu\text{m}$  a 400  $\mu\text{m}$ ;
- fornire un liquido acquoso che comprende almeno il 60% in peso di acqua, l'1-40% in peso di componente di estetrolo e facoltativamente lo 0-40% in peso di uno o più altri ingredienti farmaceuticamente accettabili;
- mescolare 1 parte in peso del liquido acquoso con 0,5-20 parti in peso delle particelle carrier, producendo particelle umide;
- allontanare l'acqua dalle particelle umide, producendo particelle



caricate;

- mescolare facoltativamente le particelle caricate con uno o più eccipienti di riduzione in pastiglie; e
- formare le particelle caricate o la miscela di particelle caricate e l'uno o più eccipienti di riduzione in pastiglie in una unità posologica solida.

Le particelle carrier usate nella preparazione delle particelle caricate contengono preferibilmente un carboidrato idrosolubile come qui sopra definito. Preferibilmente, detto carboidrato idrosolubile costituisce almeno il 50% in peso, più preferibilmente almeno l'80% in peso e in modo massimamente preferito almeno il 90% in peso delle particelle carrier.

Secondo una forma di realizzazione preferita, le particelle carrier contengono almeno il 20% in peso, più preferibilmente almeno il 30% in peso e in modo massimamente preferito almeno il 40% in peso di mannitolo.

Secondo una forma di realizzazione preferita, le particelle carrier contengono almeno il 10% in peso, più preferibilmente almeno il 20% in peso e in modo massimamente preferito almeno il 30% in peso di lattosio.

Il mescolamento del liquido acquoso con le particelle carrier e l'essiccazione delle particelle umide nel presente procedimento possono produrre particelle caricate in forma di particelle rivestite e/o di granuli. Le particelle rivestite comprendono una singola particella carrier, mentre i granuli contengono due o più particelle carrier. Preferibilmente, le particelle caricate prodotte nel presente procedimento sono granuli che, in media, contengono più di 2 particelle carrier.

Il liquido acquoso impiegato nel presente procedimento contiene almeno il



60% in peso, più preferibilmente almeno l'80% in peso, di acqua.

Oltre all'acqua, il liquido acquoso può contenere opportunamente un solvente organico polare, ad esempio un solvente organico polare scelto tra metanolo, etanolo, isopropanolo, acetone e loro combinazioni.

Il liquido acquoso che viene impiegato nella preparazione delle particelle umide contiene preferibilmente un componente di estetrolo disperso avente un diametro mediano in volume non superiore a 50  $\mu\text{m}$ . Ancor più preferibilmente, detto componente di estetrolo disperso ha un diametro mediano in volume non superiore a 25  $\mu\text{m}$ , in modo massimamente preferito un diametro mediano in volume non superiore a 15  $\mu\text{m}$ . Tipicamente, il componente di estetrolo disperso nel liquido acquoso ha un diametro mediano in volume di almeno 0,1  $\mu\text{m}$ , più preferibilmente di almeno 1  $\mu\text{m}$ , ancor più preferibilmente di almeno 2  $\mu\text{m}$  e in modo massimamente preferito di almeno 5  $\mu\text{m}$ .

In una forma di realizzazione preferita del presente procedimento, il liquido acquoso comprende l'1,5-30% in peso, più preferibilmente il 2-25% in peso e in modo massimamente preferito il 5-15% in peso, del componente di estetrolo.

Esempi di uno o più altri ingredienti farmaceuticamente accettabili che sono presenti facoltativamente nel liquido acquoso oltre al componente di estetrolo includono leganti, agenti mucoadesivi, coloranti, aromatizzanti e loro combinazioni.

Il liquido acquoso contiene preferibilmente lo 0,5-40% in peso, più preferibilmente l'1-25% in peso e in modo massimamente preferito il 2-20%



in peso, di legante come qui sopra definito.

Le particelle umide vengono prodotte preferibilmente mescolando le particelle carrier con il liquido acquoso in un granulatore ad alto taglio, un granulatore a basso taglio o un granulatore a letto fluido. In modo massimamente preferito, le particelle umide vengono preparate in un granulatore a basso taglio.

Nel presente procedimento, le particelle umide vengono preparate preferibilmente mescolando il liquido acquoso con le particelle carrier in un rapporto in peso che è nell'intervallo da 1:0,8 a 1:12. Ancor più preferibilmente, il liquido acquoso e le particelle carrier vengono mescolate in un rapporto in peso che è nell'intervallo da 1:1 a 1:10, in modo massimamente preferito nell'intervallo da 1:1,5 a 1:5. Il summenzionato rapporto in peso è calcolato in base alla quantità totale di particelle carrier e di liquido acquoso che viene usata nella preparazione delle particelle caricate.

Nel presente procedimento, l'acqua viene allontanata preferibilmente dalle particelle umide dopo che è stato completato il mescolamento delle particelle carrier con il liquido acquoso. In una forma di realizzazione preferita, viene applicata una pressione ridotta (ad esempio inferiore a 200 mbar) per facilitare l'allontanamento dell'acqua durante la produzione delle particelle caricate. Tipicamente, l'acqua viene allontanata a temperatura elevata (ad esempio  $>50^{\circ}\text{C}$ ).

Le particelle caricate prodotte nel presente procedimento hanno tipicamente un diametro mediano in volume nell'intervallo di 100-4.000  $\mu\text{m}$ . Più preferibilmente, il diametro mediano in volume di queste particelle caricate è nell'intervallo di 200-1.000  $\mu\text{m}$ , in modo massimamente preferito



nell'intervallo di 200-600  $\mu\text{m}$ .

Esempi di eccipienti di riduzione in pastiglie che possono essere opportunamente impiegati nel presente procedimento includono cariche, agenti disintegranti, agenti mucoadesivi, aromatizzanti, coloranti, scivolanti, lubrificanti e loro combinazioni.

Gli eccipienti di riduzione in pastiglie impiegati nel presente procedimento contengono preferibilmente, calcolato in peso di detti eccipienti di riduzione in pastiglie, almeno il 30% in peso, più preferibilmente almeno il 50% in peso, in modo massimamente preferito almeno il 70% in peso, di uno o più eccipienti scelti tra lattosio, mannitolo, xilitolo, cellulosa microcristallina, amido, croscarmellosio sodico, polivinilpirrolidone e loro combinazione. Secondo una forma di realizzazione particolarmente preferita, gli eccipienti di riduzione in pastiglie contengono almeno il 40% in peso di mannitolo. Secondo un'altra forma di realizzazione preferita, gli eccipienti di riduzione in pastiglie contengono almeno il 30% in peso di lattosio.

Secondo un'altra forma di realizzazione preferita, gli eccipienti di riduzione in pastiglie contengono lo 0,1-15% in peso della unità posologica di un agente disintegrante scelto tra amidi modificati, polivinilpirrolidone reticolato, carmellosio reticolato e loro combinazioni. Più preferibilmente, l'agente disintegrante viene applicato in una concentrazione dello 0,2-10%, in modo massimamente preferito l'1-5% in peso della unità posologica.

Preferibilmente, nel presente procedimento, le particelle caricate vengono mescolate con l'uno o più eccipienti di riduzione in pastiglie in un rapporto in peso che è nell'intervallo da 1:4 a 9:1, più preferibilmente nell'intervallo da



1:2,5 a 3:1 e in modo massimamente preferito da 1:1,5 a 1,5:1.

Nel presente procedimento, l'unità posologica solida può essere opportunamente formata mediante compressione diretta o stampaggio per compressione. In modo massimamente preferito, l'unità posologica solida viene formata mediante compressione diretta.

Le unità posologiche solide ottenute con il presente metodo possono essere confezionate in modi diversi. Preferibilmente, le unità posologiche vengono confezionate in un blister contenente almeno 14 unità posologiche.

L'invenzione viene ulteriormente illustrata per mezzo degli esempi non limitativi che seguono.

### Esempi

#### Test di discioglimento

Il test di discioglimento descritto qui di seguito può essere usato per studiare il comportamento di discioglimento di unità posologiche orodispersibili.

#### *Apparecchiatura di discioglimento*

- Tester di discioglimento a pale e cestello VanKel VK 7010 o VK 7025, autocampionatore VK 8000, recipienti di discioglimento da 1.000 ml e microfiltri porosi (35 pin).

#### *Mezzo di discioglimento*

- Trasferire 9.000 ml di acqua demineralizzata in un matraccio tarato da 10.000 ml.
- Aggiungere 68,05 g di  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  e 8,96 g di NaOH ed agitare la soluzione fino a che tutto non sia disciolto.
- Mescolare la soluzione e regolare il pH a 6,8 con NaOH o acido

fosforico, se necessario, e portare a volume con acqua demineralizzata.

*Procedura di discioglimento*

- Trasferire 900 ml di Mezzo di Discioglimento in ogni recipiente dell'apparecchiatura a pale.
- Assemblare l'apparecchiatura, scaldare il mezzo fino a  $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , e rimuovere il termometro.
- Mettere in ognuno dei sei recipienti una pastiglia sul fondo prima di dare inizio alla rotazione delle pale.
- Dare subito inizio alla rotazione delle pale.
- Usare una velocità di agitazione di 50 rpm.
- Prelevare campioni di 5 ml dai recipienti di discioglimento dopo 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75 e 90 minuti per un profilo di discioglimento completo. Prelevare il campione da una posizione a metà strada tra la superficie del mezzo di discioglimento e la sommità della lama della pala e a non meno di 10 mm dalla parete del recipiente. Il volume di discioglimento allontanato non viene sostituito con mezzo di discioglimento fresco.

Le concentrazioni di estetrolo nei campioni sono state determinate per mezzo di una HPLC utilizzando soluzioni stock di estetrolo come riferimento.

*Preparazione del tampone fosfato della 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, discioglierli e regolare a pH 3,0 con acido fosforico.

*Apparecchiatura HPLC*

- Alliance 2695 Separations Module costituito da un sistema di erogazione di solvente quaternario, un iniettore a volume variabile, un



autocampionatore a temperatura controllata, un termostato per colonna e rivelatore a serie di diodi 2996 (tutti della Waters).

- Colonna analitica: Symmetry C18, 3,9 × 150 mm, dp = 5 µm (della Waters).
- Colonna di guardia: Security Guard Column C18, 4 × 3 mm (Phenomenex).
- Flusso: 1,0 ml/min.
- Rivelazione: UV a 280 nm.
- Temperatura della colonna: 30°C.
- Temperatura dell'autocampionatore: 10°C.
- Volume di iniezione: 100 µl.
- Tempo di esecuzione: 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 discioglimento sono condotti in triplo.

#### Misurazioni della grandezza delle particelle

La distribuzione della grandezza delle particelle di estetrolo monoidrato viene eseguita utilizzando un analizzatore laser della grandezza delle particelle MALVERN MASTERSIZER MICRO-PLUS.

#### *Preparazione del mezzo di dispersione*

- Dosare 1 g di estetrolo monoidrato ed 1 g di trioleato di sorbitano in un

pallone.

- Aggiungere 1 litro di nesano 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 beaker da 25 ml.

- Aggiungere alcune gocce di mezzo di dispersione.

- Mescolare con cura con una bacchetta di vetro per sospendere bene la polvere.

- Aggiungere 10 ml di mezzo di dispersione.

- Eseguire l'analisi ad una velocità della unità di dispersione del campione di 3.000-3.500 rpm.



*Analisi*

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

Esempio 1

Viene preparata una pastiglia sublinguale per mezzo della procedura qui di seguito descritta.

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

Tabella 1

Ingredienti	% in peso
Mannitolo	50

Lattosio	36
Amido glicolato	4
Amido di mais	10

Viene preparato un liquido acquoso di granulazione contenente estetrolo disperso ed avente la composizione mostrata nella Tabella 2 disperdendo l'estetrolo e PVP in acqua purificata sotto agitazione.

Tabella 2

Ingredienti	% in peso
Estetrolo macinato <sup>1</sup>	25,2
PVP	8,0
Acqua purificata	66,8

<sup>1</sup>  $D_{(v;0,5)}$ : 15  $\mu$ m

La miscela di granulazione viene granulata in un granulatore a basso taglio aggiungendo gradualmente il liquido acquoso di granulazione. La quantità totale di liquido di granulazione aggiunto ammonta al 60% in peso della miscela di granulazione.

Il granulato così ottenuto viene essiccato in un essiccatore a letto fluido.

Viene preparata una miscela di riduzione in pastiglie avente la composizione mostrata nella Tabella 3 mescolando il granulato secco con gli eccipienti.

Tabella 3

Ingredienti	% in peso
Granulato contenente estetrolo	99
Aromatizzante	0,5
Stearato di magnesio	0,5

La miscela di riduzione in pastiglie viene compressa in pastiglie rotonde da 80 mg con un diametro di 6,5 mm. Il contenuto di estetrolo di queste pastiglie è

di all'incirca 10 mg.

### Esempio 2

Viene preparata una pastiglia sublinguale per mezzo della procedura qui di seguito descritta ed illustrata nella Figura 1.

La quantità obiettivo di estetrolo per pastiglia era di 100 µg ed il peso obiettivo per le pastiglie era di 100 mg.

L'estetrolo venne disciolto in acqua demineralizzata, e venne aggiunto polivinilpirrolidone (PVP) fino a che non si ottenne una soluzione di legante di PVP al 15% in acqua demineralizzata. Tutti gli altri eccipienti vennero setacciati su un setaccio da 800 µm.

La granulazione venne iniziata aggiungendo la soluzione di legante alla miscela secca costituita dai restanti eccipienti intragranulari (grandezza del lotto ±100 grammi). Dopo 30 secondi di mescolamento si formò un granulato, ed in seguito venne aggiunta acqua demineralizzata fino a che non si formò un granulato idoneo (come rivelato visivamente, 5 minuti di granulazione in tutto).

Il granulato venne essiccato per una notte in una stufa a vuoto a 40°C ed in seguito macinato su un setaccio da 800 µm. La miscela così ottenuta venne mescolata per 15 minuti con gli eccipienti extragranulari (tranne lo stearato di magnesio). Infine, lo stearato di magnesio venne aggiunto e mescolato per 3 minuti.

Venne eseguita una compressione utilizzando un macchinario a punzone unico munito di punzoni da 6 mm allo scopo di ottenere pastiglie da 100 mg.

Durante gli esperimenti non vennero rivelati problemi, la scorrevolezza della



miscela fu buona e non vennero osservate adesioni.

Il tempo di disintegrazione venne quantificato secondo il noto protocollo descritto in Ph. Eur. 2.9.1 ("Disintegrazione di pastiglie e capsule") e USP <701> ("Disintegration") utilizzando acqua come liquido specifico.

La durezza venne misurata utilizzando il noto protocollo descritto in Ph. Eur. 2.9.8 ("Resistenza alla frantumazione delle pastiglie").

La formulazione finale ed i corrispondenti risultati delle pastiglie si possono trovare nelle Tabelle 4 e 5 che seguono.

Tabella 4

Dettagli della formulazione in % in peso

Formulazione	% in peso
<u>Intragranulare</u>	
Estetrolo macinato <sup>1</sup>	0,10
Mannitolo	91,64
PVP (polivinilpirrolidone)	2,00
Sodio amido glicolato	4,02
Acqua demineralizzata (per 100 grammi di miscela di granulazione)	8,00
<u>Extragranulare</u>	
Sodio amido glicolato	1,00
Stearato di magnesio	1,24

<sup>1</sup> D<sub>(v;0,5)</sub>: 15 µm

Tabella 5

Caratteristiche determinate sperimentalmente delle pastiglie

Test (risultato medio di 6 campioni)	Tempo di disintegrazione (min:sec)	Durezza (N)	Peso (mg)
	1:25	43,92	99,71

Si può osservare che le pastiglie sono state ottenute con un peso finale prossimo al loro peso obiettivo e che il tempo di disintegrazione è stato molto breve, in accordo con la via di somministrazione sublinguale, buccale o sublabiale per queste pastiglie.

Infine, la durezza era entro un intervallo molto accettabile.

### Esempio 3

Viene condotto uno studio farmacocinetico in aperto, in due periodi, incrociato, randomizzato per confrontare la biodisponibilità sublinguale di 10 mg di estetrolo somministrati in una pastiglia di 80 mg con la disponibilità orale di estetrolo contenuto in una pastiglia di 83 mg contenente 10 mg di estetrolo. Queste pastiglie vengono somministrate per via sublinguale ed orale a volontari donne sane in condizioni di digiuno.

Dieci soggetti femminili sani sono scelti in base ai seguenti criteri: età di 45-65 anni (inclusi), non fumatori o ex fumatori (almeno 6 mesi prima del dosaggio), indice di massa corporea (BMI) = da 18,5 a 30 kg/m<sup>2</sup> (incluso il momento dello screening).

All'inizio del primo e del secondo periodo dello studio, tra le 07:00 e le 07:28 am, 5 soggetti ricevono una singola dose della formulazione sublinguale di estetrolo mediante somministrazione di 1 pastiglia di estetrolo (peso della pastiglia 80 mg; 10 mg di estetrolo) e 5 soggetti ricevono una singola dose orale della formulazione di estetrolo mediante somministrazione di 1 pastiglia di estetrolo (peso della pastiglia 83 mg; 10 mg di estetrolo) ingerita con 200 ml di acqua.

Ai soggetti viene richiesto di rimanere a digiuno per almeno 10 ore prima della



somministrazione delle pastiglie e per almeno 4 ore dopo la somministrazione.

Non è consentito bere acqua o bevande 1 ora prima della somministrazione del farmaco. I soggetti ricevono 200 ml di acqua 1 ora prima e 2 ore dopo la somministrazione delle pastiglie. I soggetti sono liberi di bere acqua e tè alla frutta a partire da 4 ore dopo la somministrazione delle pastiglie. Pasti standardizzati vengono forniti 10,5 ore prima e 4, 6, 9 e 13 ore dopo la somministrazione delle pastiglie.

La sequenza degli eventi che si svolge durante il primo e il secondo periodo è mostrata nella Tabella 6.

Tabella 6

Evento

Primo periodo

- Giorno 1 Confinamento a partire dalle 19:00
- Giorno 2 Dosaggio, prelievo di campioni di sangue e di urina, confinamento
- Giorno 3 Procedura di uscita, confinamento fino alle 8:00 am
- Giorni 4-8 Visita di ritorno
- Giorni 9-13 Lavaggio

Secondo periodo

- Giorno 14 Confinamento a partire dalle 19:00
- Giorno 15 Dosaggio, prelievo di campioni di sangue e di urina, confinamento
- Giorno 16 Procedura di uscita, confinamento fino alle 8:00 am
- Giorni 17-21 Visita di ritorno
- Giorni 22-26 Lavaggio
- Giorno 27 Somministrazione di un progestinico
- Giorno 28 Telefonata, controllo con test di astinenza dal progestinico

Lo schema dei prelievi di campioni di sangue e di urina usato in questo studio



è mostrato nella Tabella 7.

Tabella 7

**Prelievo di campioni di sangue** La raccolta di sangue (4 ml) viene eseguita prima della somministrazione della pastiglia (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 ore dopo la somministrazione.

Il numero totale delle raccolte di sangue in ciascun periodo è di 27.

**Prelievo di campioni di urina** La raccolta di urina viene eseguita prima della somministrazione della pastiglia e 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 e 144 ore dopo la somministrazione.

Il numero totale delle raccolte di urina in ciascun periodo è di 11.

La concentrazione di estetrolo nei campioni di sangue raccolti viene determinata per mezzo di HPLC/MS/MS. La concentrazione di estetrolo glucuronidato (anello D) nei campioni di urina viene altresì determinata con l'ausilio di HPLC/MS/MS.

I risultati di queste analisi mostrano che la biodisponibilità dell'estetrolo somministrato per via sublinguale è paragonabile o addirittura superiore all'estetrolo somministrato per via orale. Inoltre, i dati suggeriscono che l'estetrolo somministrato per via sublinguale ha una disponibilità più rapida in confronto all'estetrolo somministrato per via orale. L'estetrolo sublinguale ha un minore impatto su un parametro di funzionalità epatica.



## RIVENDICAZIONI

1. Unità posologica farmaceutica solida orodispersibile avente un peso tra 30 e 1.000 mg, detta unità posologica contenendo almeno 100  $\mu$ g di un componente di estetrolo scelto tra estetrolo, esteri dell'estetrolo e loro combinazioni, in cui l'unità posologica solida può essere ottenuta mediante un procedimento che comprende:

- fornire particelle carrier aventi un diametro mediano in volume da 10  $\mu$ m a 400  $\mu$ m;
- fornire un liquido acquoso che comprende almeno il 60% in peso di acqua, l'1-40% in peso di componente di estetrolo e facoltativamente lo 0-40% in peso di uno o più altri ingredienti farmaceuticamente accettabili;
- mescolare 1 parte in peso del liquido acquoso con 0,5 20 parti in peso delle particelle carrier, producendo particelle umide;
- allontanare l'acqua dalle particelle umide, producendo particelle caricate;
- mescolare facoltativamente le particelle caricate con uno o più eccipienti di riduzione in pastiglie; e
- formare le particelle caricate o la miscela di particelle caricate e l'uno o più eccipienti di riduzione in pastiglie in una unità posologica solida.



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

3. Unità posologica secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui l'unità posologica contiene 0,3-100 mg del componente di estetrolo.

4. Unità posologica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni

precedenti, in cui il componente di estetrolo è l'estetrolo.

**5.** Unità posologica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui l'unità posologica contiene almeno il 20% in peso di mannitolo.

**6.** Unità posologica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui l'unità posologica contiene lo 0,1-20% in peso di un agente disintegrante scelto tra amidi modificati, polivinilpirrolidone reticolato, carmellosio reticolato e loro combinazioni.

**7.** Unità posologica solida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti per l'uso nel trattamento medico, detto uso comprendendo la somministrazione sublinguale, buccale o sublabiale della unità posologica.



**8.** Unità posologica solida secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6 per l'uso nella terapia di sostituzione ormonale femminile, detto uso comprendendo la somministrazione sublinguale, buccale o sublabiale della unità posologica.

**9.** Unità posologica solida per l'uso secondo la rivendicazione 7 o 8, detto uso comprendendo la somministrazione una volta al giorno per un periodo di tempo di almeno 1 settimana.

**10.** Metodo di contraccezione femminile, detto metodo comprendendo la somministrazione sublinguale, buccale o sublabiale di una unità posologica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6.

**11.** Metodo secondo la rivendicazione 10, detto metodo comprendendo una somministrazione una volta al giorno per un periodo di tempo di almeno 1 settimana.

**12.** Procedimento di preparazione di una unità posologica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, detto procedimento comprendendo le fasi di:

- fornire particelle carrier aventi un diametro mediano in volume da 10  $\mu$ m a 400  $\mu$ m;
- fornire un liquido acquoso che comprende almeno il 60% in peso di acqua, l'1-40% in peso di componente di estetrolo e facoltativamente lo 0-40% in peso di uno o più altri ingredienti farmaceuticamente accettabili;
- mescolare 1 parte in peso del liquido acquoso con 0,5 20 parti in peso delle particelle carrier, producendo particelle umide;
- allontanare l'acqua dalle particelle umide, producendo particelle caricate;
- mescolare facoltativamente le particelle caricate con uno o più eccipienti di riduzione in pastiglie; e
- formare le particelle caricate o la miscela di particelle caricate e l'uno o più eccipienti di riduzione in pastiglie in una unità posologica solida.



**13.** Procedimento secondo la rivendicazione 12, in cui le particelle carrier contengono almeno il 30% in peso di carboidrato idrosolubile scelto tra monosaccaridi, disaccaridi, trisaccaridi, alcoli di zucchero C4-C12 e loro combinazioni.

**14.** Procedimento secondo la rivendicazione 13, in cui le particelle carrier contengono almeno il 50% in peso del carboidrato idrosolubile.

**15.** Procedimento secondo la rivendicazione 13 o 14, in cui il carboidrato idrosolubile è scelto tra maltosio, fruttosio, saccarosio, lattosio, glucosio,

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

**16.** Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 13 15, in cui le particelle carrier contengono almeno il 20% in peso di mannitolo.

**17.** Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 13 16, in cui le particelle carrier contengono almeno il 10% in peso di lattosio.

**18.** Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 13 17, in cui il liquido acquoso contiene estetrolo disperso avente un diametro mediano in volume inferiore a 50  $\mu$ m.

**19.** Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 13 18, in cui il liquido acquoso comprende l'1,5-30% in peso del componente di estetrolo.

**20.** Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 13 19, in cui il liquido acquoso contiene lo 0,5-40% in peso di un legante scelto tra derivati della cellulosa, amido pregelatinizzato, alcool polivinilico, polivinilpirrolidone, agar, gelatina, gomma guar, gomma arabica, alginato, glicole polietilenico, glucosio, saccarosio, sorbitolo e loro combinazioni.

**21.** Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 13 20, in cui le particelle umide vengono prodotte combinando il liquido acquoso e le particelle carrier in un granulatore ad alto taglio, un granulatore a basso taglio o un granulatore a letto fluido.

**22.** Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 13 21, in cui le particelle umide vengono preparate mescolando il liquido acquoso con le particelle carrier in un rapporto in peso che è nell'intervallo da 1:0,8 a 1:12.

**23.** Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 13 22, in cui



le particelle caricate hanno un diametro mediano in volume nell'intervallo di 100-4.000  $\mu$ m.

24. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 13 23, in cui gli eccipienti di riduzione in pastiglie contengono lo 0 15% in peso della unità posologica di un agente disintegrante scelto tra amidi modificati, polivinilpirrolidone reticolato, carmellosio reticolato e loro combinazioni.

25. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 13 24, in cui l'uno o più eccipienti di riduzione in pastiglie contengono almeno il 30% in peso degli eccipienti di riduzione in pastiglie di eccipiente scelto tra lattosio, mannitolo, xilitolo, cellulosa microcristallina, amido, croscarmellosio sodico, polivinilpirrolidone e loro combinazioni.

26. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 13 25, in cui l'unità posologica solida viene formata mediante compressione diretta o stampaggio per compressione.

**ESTETRA SPRL  
PER INCARICO**



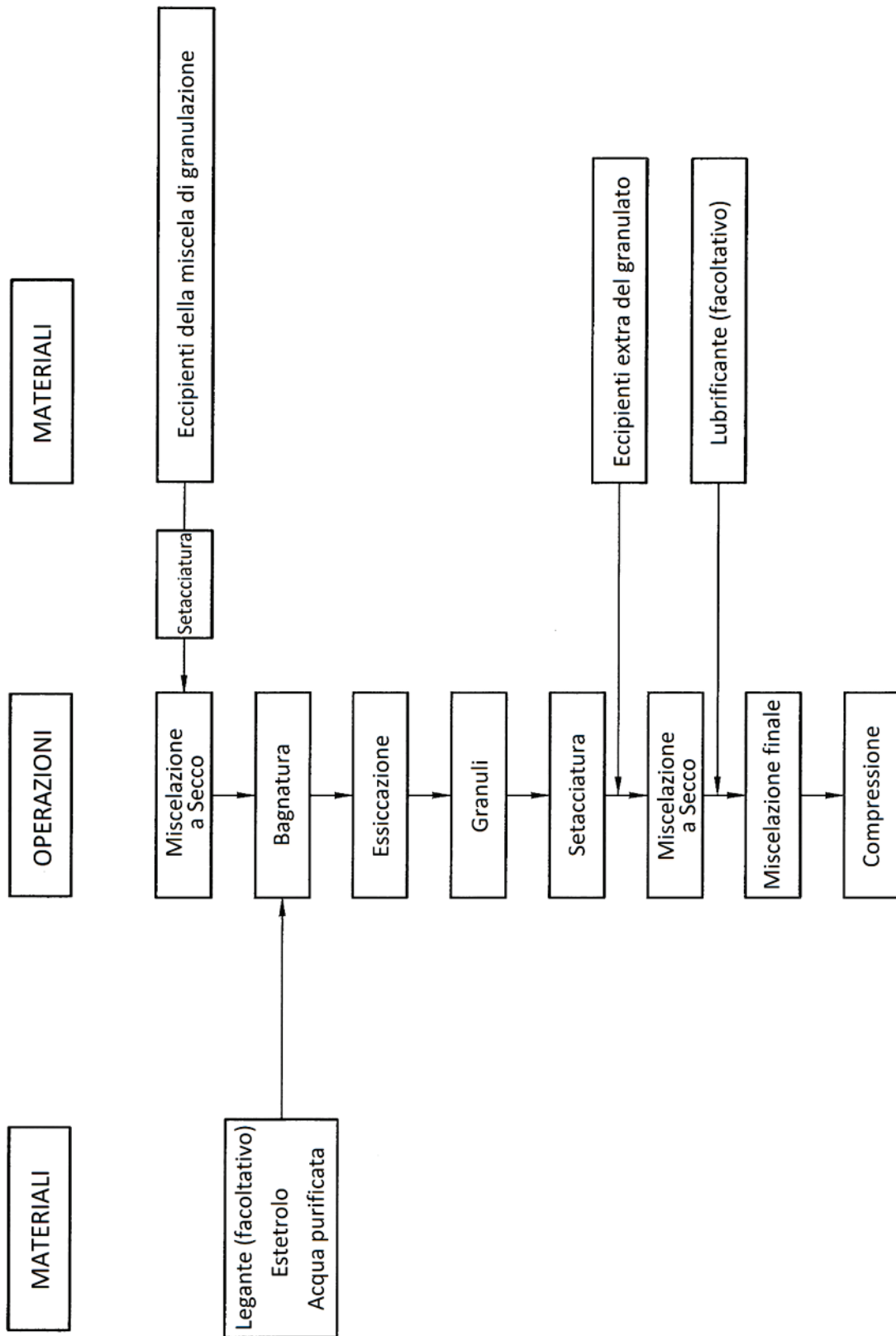
**Dott.ssa Margherita Raimondi**  
**USBM-065R**

*Si dichiara che quanto precede è traduzione conforme all'originale.*

**ESTETRA SPRL  
PER INCARICO**



**Dott.ssa Margherita Raimondi**  
**USBM-065R**



PER INCARICO

  
Dott.ssa Margherita Raimondi  
USBM-065R