



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

03059767

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No.

03059764

54

TÍTULO *Composiciones de complejos de Estrogeno cicloestuna*

51

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL *AG1K 47/48 AG1K 31/56*

71

SOLICITANTE *Schering Aktiengesellschaft*

DOMICILIO

Berlin - Alemania

74

APODERADO *Gustavo Holmann Restrepo*

22

BOGOTÁ, D. C., *15 de julio 2003.*

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 069764 00

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación 03059764 00000000 Folios: 150
Fecha (AMB) 2003-07-15 15:53:05
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

①

SOLICITUD DE



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

②

SOLICITANTE
(71)Nombre **SCHERING AKTIENGESellschaft**Dirección **Müllerstrasse 178,
13342 Berlin, Alemania**Nacionalidad o Domicilio **Berlin, Alemania**Lugar de Constitución **Alemania**

Teléfono

Fax

E-mail

IDENTIFICACION

CC



NIT



CE



Otro



Cual

Numero

③

REPRESENTANTE
O APODERADONombre **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**Dirección **Cra. 11A - 94-76 - Of. 308**Telefono **6161948** Fax **6163976**

E mail

IDENTIFICACIÓN

CC



NIT



CE



Otro



Cual

Numero **2.878.023 TP 5903**

④

INVENTOR (ES)
(72)Nombre **BACKENSFELD, Thomas**Dirección **Eddastrasse 39A,**Nacionalidad o Domicilio **13127 Berlin, Alemania**

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No **PCT/IB01/02605**Fecha **Diciembre 20 de 2001**Publicación Internacional No **WO 02/49675 A1**Fecha **Junio 27 de 2002**

⑥ Título (54)

"COMPOSICIONES DE COMPLEJOS DE ESTROGENO-CICLODEXTRINA".

⑦

Clasificación Internacional (51) **A61K 47/48 A61K 31/56**

⑧ Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

EuropaEstados Unidos

(32) Fecha

Diciembre 20, 2000Diciembre 20, 2000

(31) Numero de Solicitud

00610135.660/256.484

⑨

Comprobante de pago No **47.434**Fecha **Julio 8, 2003**

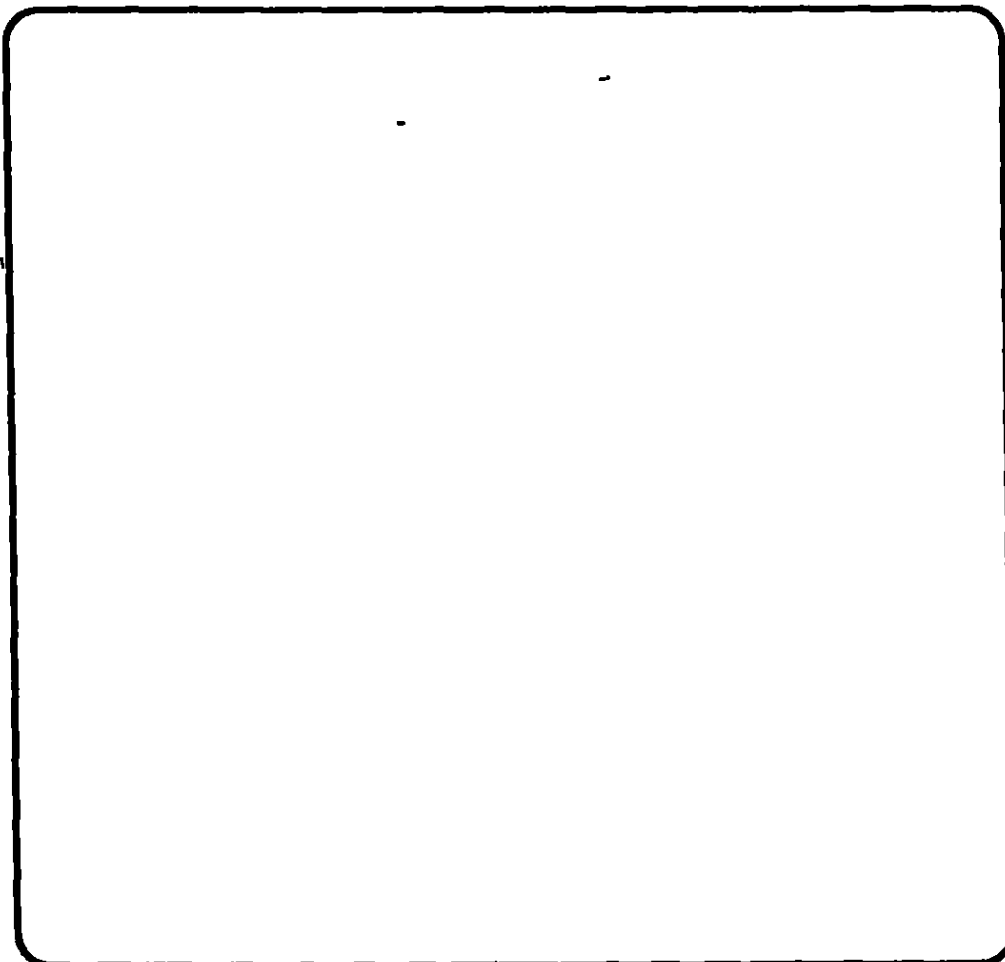
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta pagina

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso **Protocolizado bajo el No. 605.**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción, reivindicaciones dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros **Reporte de Búsqueda Internacional.**

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA

[Handwritten signature]

CC 2.878.023 B/15.TP 9903

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

**Continuación enumeración del nombre de los Inventores, con
Su correspondiente dirección, código postal y domicilio**

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
HEIL, Wolfgang	Am Wasserturm 24,	D-21435 Stelle, Alemania
LIPP, Ralph	Holzungsweg 63,	D-14169 Berlin, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Pliego de las Reivindicaciones que fueron modificadas

**Copia notificación del registro de un cambio, que se refiere a la inclusión del inventor
LIPP, Ralph (Forma PCT/IB/306)**

Radicación 03059764 00000000
Fecha (AMD): 2003-07-15 15 53:05
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 03 - 47,434
FECHA : JULIO 8 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PBO	Vr PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9703736	08/07/2003	2 358 000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE BOL DE PATENTE DE IN TOTAL	400 000 00 400,000 00

SOM: CUATROCIENTOS MIL PESOS

Ref: 54829

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 June 2002 (27.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/49675 A1

- (51) International Patent Classification⁷ A61K 47/48, 31/565
- (21) International Application Number PC1/AB01/02605 ✓
- (22) International Filing Date 20 December 2000 (20.12.2001) ✓
- (25) Filing Language English ✓
- (26) Publication Language English ✓
- (30) Priority Data
00610135.6 20 December 2000 (20.12.2000) ✓ JP
60/256,484 20 December 2000 (20.12.2000) ✓ US
- (71) Applicant (for all designated States except US) SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE] Müllerstrasse 178 13342 Berlin (DE) ✓
- (81) Designated States (national) AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE (utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EC, EE, EE (utility model), ES, FI, FI (utility model), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (utility model), SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- (84) Designated States (regional) ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) Inventors, and
(75) Inventors/Applicants (for US only) BACKENSFELD, Thomas [DE/DE] Eddastrasse 39A 13127 Berlin (DE).
HEIL, Wolfgang [DE/DE] Am Wasserturm 24 D-21435 Stelle (DE).
- Published with International search report
- For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

20.12.2000
20.12.2000 - 20.07.03

(54) Title COMPOSITIONS OF ESTROGEN-CYCLODEXTRIN COMPLEXES

(57) Abstract Pharmaceutical compositions comprising low doses of sensitive complexes between an estrogen and a cyclodextrin are provided with improved stability. In specific embodiments the composition comprises a complex between ethinyl estradiol and 7-cyclodextrin in a granulate preparation and in yet another embodiment the composition comprises a limited amount of polyvinylpyrrolidone since this excipient was found to degrade ethinyl estradiol. Furthermore, a method for improving the stability of an estrogen in a composition and for manufacturing such a stable composition is provided. Essentially the granulate preparation are manufactured under careful control of the relative humidity.

WO 02/49675 A1

COMPOSITIONS OF ESTROGEN-CYCLODEXTRIN COMPLEXES

FIELD OF INVENTION

The present invention relates to pharmaceutical compositions and formulations comprising
5 a cyclodextrin-estrogen complex that confers very high chemical stability to the estrogen
The invention allows for an improved physical stability of cyclodextrin-estrogen complexes
and of the chemical stability of estrogens such ethinyl estradiol upon storage

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Degradation of estrogens, such as ethinyl estradiol, in conventional pharmaceutical
products is one of the most critical issues with regard to product shelf life. Stabilisation of
the estrogen may be achieved by either product packaging in hermetic containers or, more
effectively, as in the present invention, by actual stabilisation of the pharmaceutical
product

15

Pharmaceutical products comprising naturally or synthetically derived sex hormones often
consist of low dosages of these active ingredients. Given the small amounts of active
ingredient required per single dosage, often ranging between 0.1 µg and 500 µg, it is
problematic to manufacture unit dosage formulations with reliably consistent amounts of
20 active agent which do not fluctuate within one batch or between batches. Thus, the
requirements of content uniformity as set forth by health authorities may not be met

Moreover, degradation of these small amounts of active ingredient is a further contributor
to the fluctuations of the active ingredient in low dosage formulations

25

In general, these low dose formulations comprising unstable active agents are problematic
in terms of their preparation, storage and use, and there is a need for providing means for
stabilisation of such formulations

30 Complexation of estrogens with cyclodextrins is widely used for improving stability,
solubility or bioavailability. For example, EP 0 349 091 discloses compositions containing
complexes between 17-β-estradiol and dimethyl-β-cyclodextrin for improving nasal
administration, Fridriksdottir et al (*Die Pharmazie*, vol. 51, 1996, pages 39-42) describes
complexes between cyclodextrin and 17-β-estradiol for improving the solubility in aqueous
35 solution so as to improve sublingual application. Improved solubility is also the focus of
US 4,596,795, which relates to a complex between α-, β- and γ-cyclodextrins and
derivatives thereof with testosterone, progesterone, and estradiol. US 4,383,992 discloses

CONFIRMATION COPY

a water soluble inclusion compound formed by complexing a steroid compound, such as an estrogen with beta-cyclodextrin

Moreover, US 5,798, 338 discloses that the oxidative degradation of 17- α -ethinyl estradiol is reduced upon forming clathrates (complexes) between β -cyclodextrin and 17- α -ethinyl estradiol

However, although complexation of estrogens with cyclodextrins may solve critical issues with regards to solubility, bioavailability and stability, there are still further problems to solve before complexes between active agents, such as estrogens, and cyclodextrins are suitable for use in pharmaceutical products. Namely, the complexes are prone to dissociation into the free estrogen and the cyclodextrin, particularly upon contact with water. The lack of physical stability of cyclodextrin-estrogen complexes results in significant amounts of free estrogen present in compositions due to, for instance, exposure to aqueous media during the manufacturing process, particularly during granulation. As a consequence, the lifetime of the composition may be decreased due to degradation of free estrogen

Moreover, the intended improved bioavailability sought by complexing estrogen with cyclodextrin is not achieved due to the lack of physical stability of the cyclodextrin-estrogen complex and the chemical instability of the free estrogen

Various attempts have been made in order to stabilise compositions comprising complexes between a cyclodextrin and an estrogen. For example, the composition may be stabilised by stabilising the complex itself. Thus, US 4, 727,064 attempts the stabilisation of complexes upon using amorphous forms of the complex. Alternatively, complexes may be stabilised and their solubility increased upon adding polymers to the reaction medium upon complexation, as disclosed by Loftsson et al (*Int J Pharmaceutics*, Vol 110, 1994, pp169-177). EP 0579435 also discloses complexes between estradiol and cyclodextrins wherein the addition of polymers to the reaction medium increases the stability constant of the complex

The compositions may also be stabilised upon avoiding a granulation step in the manufacturing process of the composition, as disclosed in WO 00/21570

There is a need in the art for processes for preparing physically stable complexes of cyclodextrin and estrogen and for compositions, which improve the stability of both the complex and the free estrogen. There is furthermore a need in the art for granulate formulations which allow for physically stable cyclodextrin-estrogen complexes

SUMMARY OF THE INVENTION

An object of the present invention is to provide a stable and homogenous pharmaceutical
5 product comprising an estrogen, wherein the stability of the estrogen is significantly
improved over that of conventional products, which have complexed estrogens or sensitive
complexes between a cyclodextrin and an estrogen. Degradation of estrogens, such as
ethinyl estradiol, in conventional products, is one of the most critical issues with regard to
product shelf life.

10

It has surprisingly been found that products with improved stability of the estrogen are
achieved by means of complexing estrogen with cyclodextrins, the judicious selection of
excipients and/or proper adaptation of the manufacturing process. Consequently, the
shelf-life of an estrogen-containing product is improved.

15

Thus, an important aspect of the invention relates to formulations and compositions
comprising complexes between an estrogen and a cyclodextrin that are stable in spite of
being manufactured by granulation. That is to say that the invention relates in a first
aspect to a formulation comprising a complex between an estrogen and a cyclodextrin,
20 wherein the formulation is a granulate preparation, said granulation preparation having a
relative humidity of at most 60%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C.

In a further aspect, the invention relates to compositions comprising i) a complex between
an estrogen and a cyclodextrin, and ii) one or more excipient(s), the composition having a
25 stability such that said estrogen is in amount of at least 85% w/w in relation to the initial
content of the estrogen after storage for 12 months at 40°C and 75% relative humidity
(RH). In a suitable embodiment thereof, the composition comprises a granulate
preparation comprising said complex. In a further suitable embodiment, the composition is
compressed directly into a tablet or equivalent unit dosage forms.

30

Thus, contrarily to previous findings, it is possible to obtain stable compositions comprising
an estrogen-cyclodextrin-complex in a granulate preparation.

Compositions of the present invention may be used as medicaments. Accordingly, the use
35 of a composition described *infra* for the preparation of a medicament for female
contraception, for hormone replacement therapy, or for treating acne or PMDD (pre-
menstrual dysfunction disorders), is a further aspect of the present invention.

In a broad sense, the present invention relates to a method of improving the stability of an estrogen in a pharmaceutical composition that comprises an estrogen-cyclodextrin complex and one or more excipients. In a granulate preparation, the method comprises the

5 steps of

- I) forming a complex between said estrogen and a cyclodextrin, and
- II) mixing under granulation conditions the said complex with the one or more excipients such that the relative humidity of the final granulate does not exceed 60%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C

10

Finally, the invention relates to a process for manufacturing a composition comprising a granulate preparation of a complex between an estrogen and a cyclodextrin, wherein the processing of the granulate preparation comprises the steps of

- I) loading the complex, one or more excipients and optionally one or more therapeutically active agent(s) into a granulator,
- 15 II) applying a liquid onto the loaded complex and the one or more excipients under granulation conditions so as to obtain granules having a relative humidity not exceeding 60%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C

20

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The term "complex" is intended to mean a complex between an estrogen and a cyclodextrin, wherein a molecule of said estrogen is at least partially inserted into the cavity of one cyclodextrin molecule. Furthermore, the molecule of an estrogen may at least partially be inserted into the cavity of more cyclodextrin molecules, and two moieties of a single estrogen molecule may each be inserted into one cyclodextrin molecule to give a 2:1 ratio between cyclodextrin and estrogen. Thus, the complex may be termed as an inclusion complex (clathrate) between an estrogen and a cyclodextrin. Similarly, the complex may comprise of more than one molecule of estrogen at least partially inserted into one or more cyclodextrin molecules, wherein for example 2 estrogen molecules are at least partially inserted into a single cyclodextrin molecule, to give a 1:2 ratio between cyclodextrin and estrogen. Complexes wherein one estrogen molecule is complexed with one or more cyclodextrin molecules are certainly anticipated such as 1 estrogen molecule complexed with 2 cyclodextrin molecules or 3 cyclodextrin molecules. Typically, the ethinyl estradiol- β -cyclodextrin complex as prepared by the present invention is preferably a complex between one molecule of ethinyl estradiol and two molecules of β -Cyclodextrin

The term "ethinyl estradiol- β -Cyclodextrin complex" or "EE- β -CD" is intended to mean a complex, of any ratio, between ethinyl estradiol and β -cyclodextrin

The term "granulate preparation" relates to a preparation of a powder, wherein the particle
5 size of the powder is either increased upon processing with a liquid or by compression. The liquid may be of any kind of aqueous or organic solvents, or mixtures thereof, optionally further comprising a binder such as a starch. Thus, a "granulate preparation" relates in a broad sense to granules, pellets and compressed powder or any particle formed by granulation, pelletation or compression of powder such that a mean particle size of at least
10 about 100 μ m are formed.

The term "cyclodextrin" is intended to mean a cyclodextrin or a derivative thereof as well as mixtures of various cyclodextrins, mixtures of various derivatives of cyclodextrins and mixtures of various cyclodextrins and their derivatives. The cyclodextrin is further defined
15 according to the invention.

The present inventors have developed products, wherein a remarkable improvement of the stability of an estrogen has been achieved by combined means. One such means is by the protection of the estrogen by forming a cyclodextrin complex. Another such means is by
20 the judicious adaptation of the granulation process such that e.g. the dissociation of the complex into free estrogen and cyclodextrin is restricted during the manufacturing of the granulate preparation. The present inventors have provided data indicating that a complex between ethinyl estradiol and β -cyclodextrin is poorly stable when exposed to water. Actually, in the event where the complex is dissolved in water, about 50% of the complex
25 are dissociated into free ethinyl estradiol and cyclodextrin within 3 minutes (see Example 6 herein). Thus, without being limited to a particular theory, the stability of the products is, at least in part, improved by limiting the dissociation of the complex into free estrogen during the manufacturing process, thereby limiting the content of free estrogen in the final product.

30

Therefore, in a first aspect the invention relates to a formulation comprising a complex between an estrogen and a cyclodextrin, wherein the formulation is a granulate preparation, said granulation preparation having a relative humidity of at most 60%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C. Preferably, the relative humidity is
35 at most 55%, preferably of at most 45%, most preferably of at most 40%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C.

As stated, the present invention has lead to stable products comprising sensitive complexes between an estrogen and a cyclodextrin. Thus, in a second aspect, the invention relates to a composition comprising

- i) a complex between an estrogen and a cyclodextrin, and
- 5 ii) one or more excipient(s), the composition having a stability such that said estrogen is in an amount of at least 85% w/w in relation to the initial content of the estrogen after storage for 12 months at 40°C and 75% relative humidity (RH). The initial content of estrogen should be understood as the weighed quantity of estrogen included in the composition upon manufacturing the final formulation

10

In one embodiment hereof, the composition is in a form of a tablet manufactured by direct compression of the composition. Preferably the composition comprises a restricted amount of polyvinylpyrrolidone as disclosed further herein

- 15 In yet another embodiment, the complex between an estrogen and a cyclodextrin is formulated into the granulate preparation as defined herein

In preferred embodiments, the composition has a stability such that said estrogen is in an amount of at least 90 % w/w, more preferably of at least 95% w/w, most preferably of at least 97% w/w such as of at least 98% in relation to the initial content of the estrogen after storage for 12 months at 40°C and 75% relative humidity (RH)

20

One further means for improving the stability of an estrogen in such formulations and compositions comprises the judicious selection of excipients such that the content of

- 25 excipients capable of inducing degradation of ethinyl estradiol are minimised or excluded from the formulations. One such critical excipient is polyvinylpyrrolidone, which is typically used as a binding agent for fluid bed granulation. As disclosed herein, the ethinyl estradiol is sensitive to polyvinylpyrrolidone and significant quantities of ethinyl estradiol is degraded in formulations and compositions, nonetheless the ethinyl estradiol is protected
- 30 in the form of a clathrate. For example, compositions comprising polyvinylpyrrolidone and prepared as disclosed in Example 3 of US 5,798,338, by fluid bed granulation have a poor stability with respect to ethinyl estradiol. The present inventors has found that in such a composition the content of ethinyl estradiol is decreased by 25% in relation to the initial content of the ethinyl estradiol after storage for 12 months at 40°C and 75 % relative
- 35 humidity (See table 1 4, Example 1, Table A). Therefore, one aspect of the invention relates to compositions/ formulations low in the content of compounds with relatively high oxidising potential such as an oxidising potential greater than or similar to polyvinylpyrrolidone. For example, the compositions/formulations of the present invention preferably have less polyvinylpyrrolidone than the compositions of Example 3 of US

5,798,338 More preferably, suitable embodiments of the invention relate to compositions/ formulations comprising at most 2% w/w of polyvinylpyrrolidone, preferably at most 1% w/w, more preferably at most 0.5% w/w, most preferably at most 0.2% w/w of polyvinylpyrrolidone. Moreover, particular interesting embodiments relate to compositions/ 5 formulations essentially free of polyvinylpyrrolidone

Individually, or acting in concert, the above mentioned means have resulted in compositions, wherein the estrogen is more stable than in conventional compositions comprising polyvinylpyrrolidone that are manufactured by direct compression or by an 10 improper fluid bed granulation process. The thus provided stable compositions is characterised by having a content of said estrogen of at least 90% w/w in relation to the initial content of said estrogen after storage for 3 months at 40°C and 75% relative humidity (RH). Preferably, the content of said estrogen is least 92% w/w, more preferably at least 94 % w/w, even more preferably at least 96% w/w and most preferably at least 15 98% w/w in relation to the initial content of estrogen after storage for 3 months at 40°C and 75% relative humidity (RH)

Likewise, the compositions are also stable at higher temperatures, e.g. at 60°C and 75% relative humidity, wherein the stability is such that a content of estrogen, as determined 20 after 3 months storage at 60°C and 75% relative humidity (RH), is 85% w/w in relation to the initial content of said estrogen, preferably at least 90% w/w, more preferably at least 92% w/w, even more preferably at least 94% w/w, most preferably at least 96% w/w in relation to the initial content of said estrogen

25 Importantly, the compositions according to the invention are more stable at ambient conditions in comparison to conventional compositions. Thus, the compositions as disclosed herein have improved stability upon storage for 12 months at 25°C and 60% relative humidity (RH), such that said estrogen is in an amount of at least 95% w/w in relation to the initial content of said estrogen. Preferably, the content of estrogen is at 30 least 96% w/w, more preferably at least 97% w/w, most preferably at least 98% w/w in relation to the initial content of estrogen after storage for 12 months at 25°C and 60% relative humidity (RH)

As the person skilled in the art will appreciate, the estrogen may be selected from the 35 group consisting of ethinyl estradiol (EE), estradiol, estradiol sulfamates, estradiol valerate, estradiol benzoate, estrone, estriol, estriol succinate and conjugated estrogens, including conjugated equine estrogens such as estrone sulfate, 17β-estradiol sulfate, 17α-estradiol sulfate, equilin sulfate, 17β-dihydroequilin sulfate, 17α-dihydroequilin sulfate, equilenin sulfate, 17β-dihydroequilenin sulfate and 17α-dihydroequilenin sulfate or mixtures

thereof Particular interesting estrogens are selected from the group consisting of ethinyl estradiol (EE), estradiol sulfamates, estradiol valerate, estradiol benzoate, estrone, and estrone sulfate or mixtures thereof, notably ethinyl estradiol (EE), estradiol valerate, estradiol benzoate and estradiol sulfamates Most preferred is ethinyl estradiol (EE)

5

In the preferred embodiment wherein the estrogen is ethinyl estradiol (EE), some of the degradation products are well known Thus, unstable compositions, e.g. those comprising a sensitive complex between an ethinyl estradiol and a cyclodextrin that are manufactured by said conventional granulation methods, comprises degradation products of ethinyl

10 estradiol, in particular following storage for a period of time Moreover, since more ethinyl estradiol is degraded in said conventional compositions than in those developed by the present inventors (see Example 2, table 1.3), the conventional compositions may comprise higher quantities of these degradation products

15 Accordingly, the stability according to one embodiment of the present invention is such that a molar sum product of known degradation products of ethinyl estradiol is at most 0.8% in relation to the initial content of ethinyl estradiol Thus, wherein the estrogen is ethinyl estradiol, the molar sum product of 6- α -hydroxy-ethinyl estradiol, 6- β -hydroxy-ethinyl estradiol, 6-keto-ethinyl estradiol, Δ 6,7-ethinyl estradiol and Δ -9,11-ethinyl

20 estradiol totals at the most 0.8% in relation to the initial molar content of ethinyl estradiol as determined after storage for 12 months at 25°C and 60% relative humidity (RH)

Preferably, the molar sum product totals at the most 0.7% and more preferably at the most 0.6% at these storage conditions

25 Furthermore, the stability is such that a molar sum product 6- α -hydroxy-ethinyl estradiol, 6- β -hydroxy-ethinyl estradiol, 6-keto-ethinyl estradiol, Δ 6,7-ethinyl estradiol and Δ -9,11-ethinyl estradiol, totals at the most 3% in relation to the initial molar content of ethinyl estradiol as determined after storage for 12 months at 40°C and 75% relative humidity (RH) Preferably, the molar sum product totals at most 2% and more preferably at the

30 most 0.6% at those storage conditions

As stated, an object of the present invention is to provide a pharmaceutical composition/ pharmaceutical formulation comprising a complex between an estrogen and cyclodextrin, wherein the stability of said estrogen is significantly improved over that of conventional

35 compositions/ formulations Thus, for further improving the stability or ensuring the stability of embodiments according to the invention, the composition/ formulations further comprises an antioxidant The antioxidant may either be included in the granulate preparation or added to the composition as a further excipient

The cyclodextrin may be selected from α - cyclodextrin, β - cyclodextrin, γ - cyclodextrin and derivatives thereof. The cyclodextrin may be modified such that some or all of the primary or secondary hydroxyls of the macrocycle, or both, may be alkylated or acylated. Methods of modifying these alcohols are well known to the person skilled in the art and many are commercially available. Thus, some or all of the hydroxyls of cyclodextrin may be modified. Cyclodextrins have been substituted with an O-R group or an O-C(O)-R, wherein R is an optionally substituted C₁₋₆ alkyl, an optionally substituted C₂₋₆ alkenyl, an optionally substituted C₂₋₆ alkynyl, an optionally substituted aryl or heteroaryl group. Thus, R may be methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, or hexyl group. Consequently, O-C(O)-R may be an acetate. Furthermore, with the commonly employed 2-hydroxyethyl group, or 2-hydroxypropyl group R may be used to derivatize cyclodextrin. Moreover, the cyclodextrin alcohols may be per-benzylated, per-benzoylated, or benzylated or benzoylated on just one face of the macrocycle, or wherein only 1, 2, 3, 4, 5, or 6 hydroxyls are benzylated or benzoylated. Naturally, the cyclodextrin alcohols may be per-alkylated or per-acylated such as per-methylated or per-acetylated, or alkylated or acylated, such as methylated or acetylated, on just one face of the macrocycle, or wherein only 1, 2, 3, 4, 5, or 6 hydroxyls are alkylated or acylated, such as methylated or acetylated. The estrogen-cyclodextrin complex may be obtained by methods known to the person skilled in the art (e.g. US 5,798,338).

20

The ethinyl estradiol- β -cyclodextrin complex may also be obtained by co-precipitation as follows. Ethinyl estradiol is dissolved in ethanol, β -cyclodextrin is dissolved at 45°C in water, the ethinyl estradiol solution is added to the β -cyclodextrin solution, the obtained suspension is stirred for some hours at 20 to 25°C and afterwards at 2°C, the crystallisation product is isolated and dried.

Alternatively, the ethinyl estradiol- β -cyclodextrin complex may be obtained as follows. Ethinyl estradiol is dissolved in acetone, β -cyclodextrin is dissolved at 45°C in water, the ethinyl estradiol solution is added to the β -cyclodextrin solution, the obtained suspension is stirred for some hours at temperatures below 25°C, afterwards, the crystallisation product is isolated and dried.

Preferably, the complex between a cyclodextrin and an estrogen may have a given lipophilicity (hydrophobicity). Thus, suitable embodiments according to the invention relate to those, wherein the complex has a n-octanol/water partition coefficient of the complex at pH 7 ranging from about 2 to 5, preferably from about 3 to 4. Further interesting embodiments comprise the complex in crystalline form. Thus, in a limited aspect, the invention relates to crystalline complexes between an estrogen and a cyclodextrin. The term "crystalline" relates to various modifications of the physical

35

structure of a compound, wherein a part of the compound can be in amorphous form
Crystalline compounds may be characterised by being hydrated and containment of crystal
water. Finally, the complexes may be defined by the examples provided herein such as
those hydrated complexes disclosed in Example 12. Moreover, the crystalline complex may
5 contain parts of free ethinyl estradiol and free cyclodextrin.

Preferably, the complex comprises of β -cyclodextrin or a derivative thereof, most
preferably β -cyclodextrin. Thus, in a particularly preferred embodiment of the invention,
which is a combination of preferred embodiments, the estrogen is ethinyl estradiol and the
10 cyclodextrin is β -cyclodextrin.

In an alternative embodiment of the invention, the composition further comprises one or
more therapeutically active agent. Thus, in this embodiment, the composition further
comprises a progestogen. The progestogen may be selected from the group consisting of
15 drospirenone, levonorgestrel, norgestrel, gestodene, dienogest, cyproterone acetate,
norethisterone, norethisterone acetate, desogestrel, 3-keto-desogestrel. However, the
preferred progestogen is drospirenone.

In the preferred embodiment wherein the therapeutically active substance is drospirenone,
20 said drospirenone may optionally be micronised. In the preferred embodiment where the
therapeutically active substance is drospirenone, all or substantially all of said
drospirenone may be present as a complex with cyclodextrin. As the person skilled in the
art will appreciate, the dissociation of the drospirenone cyclodextrin complex may result in
a mixture of cyclodextrin-complexed drospirenone and uncomplexed (free) drospirenone.
25 As was the case for uncomplexed drospirenone, the complexed drospirenone may also be
micronized.

Thus, a preferred embodiment of the invention relates to a composition/ formulation
wherein the estrogen is ethinyl estradiol and the one or more therapeutically active
30 agent(s) is drospirenone. A further interesting embodiment in connection hereto is where
both the estrogen-cyclodextrin complex and the drospirenone are micronised.

As stated, the compositions and formulations comprises low doses of active agent, such
that typical embodiments according to the invention comprises estrogen in an amount
35 corresponding to a therapeutically equivalent amount of ethinyl estradiol of from about
0.002 % w/w to 2 % w/w.

In yet other typical embodiments, the composition/formulations comprises the estrogen,
ethinyl estradiol, in an amount from about 0.002 % w/w to 2% w/w. Preferably, the

amount is from about 0.004% w/w to 0.2% w/w, more preferably from about 0.008 % w/w to 0.1% w/w, most preferably from about 0.02% w/w to 0.05% w/w

When taken the amount of the cyclodextrin into account such as in preferred embodiments
5 wherein the estrogen is ethinyl estradiol and the cyclodextrin is β -cyclodextrin, the ethinyl estradiol is in an amount relative to the ethinyl-estradiol- β -cyclodextrin complex of from about 5 % w/w to 20 % w/w, preferably from about 8% w/w to 15% w/w, most preferably from about 9 % w/w to 13% w/w

10 Furthermore, according to the invention, the ratio between the estrogen and the cyclodextrin may be adjusted. Therefore, in suitable embodiments, the estrogen is in an amount relative to the cyclodextrin such that a molar ratio between the estrogen and the cyclodextrin is from about 2:1 to 1:10, preferably from about 1:1 to 1:5, most preferably from about 1:1 to 1:3, such as 1:1 and 1:2

15

In embodiments wherein the composition further comprises a therapeutically active compound and that said compound is drospirenone, the drospirenone is in an amount from about 0.4 % to 20% w/w, preferably from about 0.8% w/w to 10% w/w, more preferably from about 1.5 % w/w to 5% w/w

20

A further object of the invention is to provide a composition or a formulation as described herein further formulated as a unit dosage form, preferably such as a tablet, capsule or sachets

25 A typical embodiment of the invention relates to a composition or a formulation in form of granules, pellets or dry compressed blends that may be filled into hard gelatine capsules or sachets, or compressed into tablet cores. In that event, the composition or formulation comprises (% wt/wt)

- I) Active agent complex between ethinyl estradiol and β -cyclodextrins,
- 30 II) 0-95% w/w of filling agents such as lactose, starch, cellulose and/or others,
- III) 0-15% w/w of binding agents such as starch, cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, maltodextrine and/or others,
- IV) 0-5% w/w of glidants such as colloidal silicon dioxide and/or others,
- V) 0-15% w/w of disintegrating agents such as starch, carmellose-calcium,
- 35 crosscarmellose-sodium, carboxymethylstarch sodium and/or others,
- VI) 0-5% w/w of stabilisers/antioxidants such as tocopherole acetate, propyl gallate, ascorbic acid, ascorbic palmitate and/or others, and
- VII) 0-5 % w/w of lubricants such as magnesium stearate and/or others

In the embodiment wherein the composition/formulation further comprises a therapeutically active compound, such as a progestogen, preferably drospirenone, a typical formulation may further comprise 0.1-15% w/w of drospirenone

5 A particular interesting embodiment relates to a unit dosage form comprising

Drospirenone (micronised)	3.00 mg
Ethinyl estradiol as β -cyclodextrin clathrate (micronised)	0.02 mg*
Lactose	48.18 mg**
Corn starch	28.00 mg
10 Magnesium stearate	0.8 mg
Water	(processing aid)

* 0.02 is the concentration of ethinyl estradiol (not taken β -cyclodextrin into consideration) The amount of ethinyl estradiol in the β -cyclodextrin clathrate is 9.5 to 12.5%

15 ** the amount of lactose is to be adjusted to the amount of β -cyclodextrin

A further aspect of the invention relates to a method for improving the stability of an estrogen in a pharmaceutical composition that comprises an estrogen and one or more excipients. In a granulate preparation, the method comprises the steps of

20 i) forming an complex between said estrogen and a cyclodextrin, and
ii) mixing under granulation conditions the said complex with the one or more excipients such that the relative humidity of the final granulate does not exceed 60%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C.

25 As described herein, this method of stabilising results in compositions that are more stable than reported for conventional compositions. The important features leading to the improved stability relates, at least in part, to the granulation process and to the proper choice of excipients. Thus, the method of improving the stability relates to the proper adjusting of the relative humidity of the granulate preparation. Most importantly, the
30 relative humidity may not exceed 60% relative humidity, as determined at a temperature between 20°C and 40°C. Preferably, the relative humidity does not exceed 55%, more preferably does not exceed 45%, most preferably does not exceed 40%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C.

35 In a further related aspect hereof, the invention relates to a method for improving the stability of an estrogen in a pharmaceutical composition that comprises an estrogen and one or more excipients, the method comprises the steps of
i) forming an complex between said estrogen and a cyclodextrin, and

ii) adding excipients in an amount so as to minimise the overall amount of excipients which have an oxidising potential greater than or similar to polyvinylpyrrolidone

The aim is to restrict or minimise the amount of excipients, which have oxidising potentials greater than or similar to polyvinylpyrrolidone

5 Thus, the method of stabilising also relates to limiting the content of excipients with an oxidising potential greater than or similar to polyvinylpyrrolidone, including limiting the content of polyvinylpyrrolidone in the compositions/formulations. Thus, interesting embodiments of the invention relate to those wherein the one or more excipient(s) comprises polyvinylpyrrolidone in an amount of at most 2% w/w. Preferably, the amount is
10 at most 1% w/w, more preferably at most 0.5% w/w, most preferably at most 0.2% w/w. In a very preferred embodiment, the method of improving stability relates to excluding polyvinylpyrrolidone from the pharmaceutical composition. Thus, a method of stabilising an estrogen in a pharmaceutical composition relates to a composition/formulation essentially free of polyvinylpyrrolidone

15

A still further object of the invention is to provide a process for preparing compositions and formulations that are stable and homogenous and as described *supra*. Suitable process conditions comprise the steps of preparing a granulation liquid, individually loading the active agents and the one or more excipient(s) into equipment suitable for granulation,
20 granulating and drying. In a preferred embodiment hereof, the thus obtained granules have a relative humidity of at most 60%.

Thus, the invention relates to a process for manufacturing a granulate preparation comprising a complex between an estrogen and a cyclodextrin, wherein the processing of
25 the granulate preparation comprises the steps of

- i) loading the complex and one or more excipients into a granulator,
- ii) applying a liquid onto the loaded complex and the one or more excipients under granulation conditions so as to obtain granules having a relative humidity not exceeding 60 %, as determined at a temperature between 20°C and 40°C

30

The process has led to novel compositions comprising less degraded estrogen and less degradation products in comparison to those compositions manufactured by conventional processes such as those granulation techniques using polyvinylpyrrolidone and/or techniques wherein the relative humidity are not properly adjusted

35

Thus, in preferred embodiments according to the invention, the granulation conditions are even more restricted such as the relative humidity of the granulate preparation does not exceed 55%, preferably does not exceed 45%, most preferably does not exceed 40%, as

determined at a temperature between 20°C and 40°C. Furthermore, the amount of polyvinylpyrrolidone is restricted.

As stated, the formulation comprises low doses of the active agents, in particular of the ethinyl-estradiol-cyclodextrin complex. Consequently, it is critical to achieve homogenous formulations and to meet the requirements of content uniformity. Thus, an important issue to consider, when manufacturing compositions/ formulations containing low doses of the active ingredient, is the homogeneity of the granulate preparation. Common practice applies to the use of pre-mixes of the active ingredient with an excipient, e.g. lactose when manufacturing low-dosage formulations. The pre-mix is normally made in a separate blending step. However, the present inventors have developed a process for manufacturing low-dosage formulations without using a step of pre-mixing the active agent with a suitable excipient.

Thus, an interesting embodiment of the invention relates to a method as described supra wherein the complex and the optionally further one or more therapeutically active agent(s) are provided as individual agent(s) without being pre-mixed with excipients. In a further embodiment related hereto, one or more therapeutically active agent(s), such as drospirenone, is further added to the granulator.

20

As stated, the properly adapted process of the invention has led to the manufacturing of homogenous batches of the granulate preparation. In the event where the process further leads to unit dosage forms, such as a tablet, content uniformity is achieved. Thus, in very suitable embodiments of the invention, batches of final granulate and/or final unit dosage forms comply with the content uniformity so as to be within the range of 85% and 115%, preferably within the range of 90% and 110%, more preferably within 95% and 105%. The content uniformity is determined by taking 10 random samples of the granulate preparation or by randomly taken 10 tablets from a batch of tablets, determining the quantitative content of estrogen in each sample or tablet, and finally calculating the coefficient of variation based on the individual quantities of estrogen.

The low doses referred to in this context relate to compositions/ formulations comprising the complex in an amount of from about 0.005 % w/w to 20% w/w, preferably from about 0.01 % w/w to 2% w/w, more preferably from about 0.05% w/w to 1% w/w, even more preferably from about 0.1% w/w to 0.7% w/w, most preferably from about 0.15% w/w to 0.5% w/w.

The granulation may be provided by any equipment that will provide a stable and homogenous granulate according to the invention. That is to say any equipment suitable

for obtaining granules having a relative humidity of at most 60% at temperatures from 20°C to 40°C. However, in a preferred embodiment, the granulation conditions are provided by fluidised bed granulation

- 5 A further object of the invention is related to the use of compositions described herein and in the Examples in the preparation of a medicament for female contraception, for hormone replacement therapy, or for treating acne or PMDD (pre-menstrual dysfunction disorder)

- The use of a compound of the present invention for hormone replacement therapy relates
10 to treating menopausal, pre-menopausal, and/or post-menopausal symptoms in a female. The medicament is suitably formulated according to general knowledge for a person skilled in the pharmaceutical art typically for oral administration

- In a preferred embodiment, the medicament is suitable for inhibiting ovulation in a female
15 Apart from its ability to inhibit ovulation, the composition of the invention has been found to possess pronounced anti-androgenic properties and may therefore be used in the prevention or treatment of androgen-induced disorders, in particular acne. Such use may be independent from or concomitant with the use as a contraceptive disclosed above. Furthermore, since drospirenone is an aldosterone antagonist, it has diuretic properties
20 and is therefore suitable for counteracting the water-retentive properties of ethinyl estradiol

- As stated, the use of compositions for the preparation of a medicament for oral administration, preferably comprises the use of compositions comprising a complex
25 between ethinyl estradiol and β -cyclodextrin and further comprising a therapeutically active agent. Most preferably, the agent is drospirenone. In a combination of preferred embodiments, the dose of ethinyl estradiol is from 0.015 mg to 0.04 mg, in particular from about 0.015 mg to 0.03 mg, and the dose of drospirenone is from about 2.5 mg to 3.5 mg, in particular about 3 mg for a daily dosage unit. More particularly, the compositions of the
30 invention comprise an amount of drospirenone corresponding to a daily dosage of from about 3.0 to 3.5 mg and ethinyl estradiol in an amount corresponding to from about 0.015 to 0.03 mg

- The medicament for use in inhibiting ovulation may be an one-phase composition, i.e. a
35 preparation wherein the amounts of either active agent remains constant for the entire at least 21-day period, or the amounts of either or both active agents may be varied over the at least 21-day period to generate a multiple-phase preparation, e.g. a two- or three-phase preparation, substantially as disclosed in, e.g., EP 148 724

In an interesting embodiment of the present invention relating to the use of a medicament for inhibiting ovulation, the medicament is administered on each day of at least 21 consecutive days, a daily dosage unit comprising a combination of drospirenone in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and ethinyl estradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg, followed by administering, on each day of 7 or less consecutive days, a daily dosage unit containing no active agent, or alternatively, administering no dosage units for 7 days or less

In a further suitable embodiment, each of the daily dosage units comprising a combination of drospirenone and ethinyl estradiol are to be administered for 21, 22, 23 or 24 consecutive days, and each of the daily dosage units containing no active agent may be administered for 7, 6, 5 or 4 consecutive days, as appropriate. Furthermore, the daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinyl estradiol may be administered for 28 consecutive days or 30 or 31 consecutive days. Suitably, the use of said medicament comprises administering, on each day of at least 21 consecutive days, a daily dosage unit comprising a combination of drospirenone in an amount of from about 2 mg to about 4 mg and ethinyl estradiol in an amount from about 0.01 to about 0.05 mg, followed by administering, on each day of 7 or less consecutive days, a daily dosage unit containing ethinyl estradiol alone in an amount of from about 0.01 mg to about 0.05 mg

In this alternative method, the daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinyl estradiol may suitably be administered for 21, 22, 23 or 24 consecutive days, and wherein the daily dosage units comprising ethinyl estradiol alone may then be administered for 7, 6, 5 or 4 consecutive days, as appropriate. In a further embodiment of the method, the daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinyl estradiol are administered for 2-4, preferably 2 or 3, times 28 consecutive days, followed by administration of the daily dosage units comprising the combination of drospirenone and ethinyl estradiol for 21 consecutive days and subsequently administration of the daily dosage units comprising ethinyl estradiol alone for 7 consecutive days

The present invention is further defined by the Examples

35 BRIEF DESCRIPTION OF THE EXAMPLES

Example 1 discloses a pharmaceutical product according to some embodiments of the present invention along with pharmaceutical products known to the person skilled in the art. Table 1.3 illustrates the performance in terms of stability in comparison to known

formulations after a fixed period of time under controlled environmental conditions. The data shows that direct compression of the powder blend results in good stability of ethinyl estradiol when provided in the form of a cyclodextrin complex (Product D). The product E was prepared to be polyvinylpyrrolidone-free according to the present invention. This product also shows good stability of the ethinyl estradiol in spite of being manufactured by granulation. However, in the case where the product includes polyvinylpyrrolidone and is manufactured according to Example 3 in US 5,798,338 (Tablet A), the product is poorly stable.

Example 2 illustrates the stability of EE in Formulations D and E in comparison to other formulations in terms of the breakdown products isolated from samples upon storage after a fixed period of time under controlled environmental conditions.

Example 3 discloses the contents of one embodiment of the present invention, wherein the composition further comprises drospirenone.

Example 4 describes the morphology or some physical characteristics of a typical dosage form of a formulation according to the present invention.

Example 5 discloses a typical process for the preparation of a tablet.

Example 6 describes the method in which certain physical properties, namely the rate constant of the dissociation constant of the complex between EE and CD, was studied. The half-life of the 1:1 complex was determined to be 155.8 s and the dissociation constant was determined to be $4.45 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$.

Example 7 describes the method in which the equilibrium stability constant (formation constant) of the complex between EE and CD was studied. The stability constant of the 1:1 complex was found to be $9.5 \times 10^{-4} \text{ M}^{-1}$. The solubility of complexed ethinyl estradiol was found to improve in comparison to the free steroid.

Example 8 describes the method in which the equilibrium stability constant (formation constant) of the complex between EE and CD in acidic medium was studied. The stability constant of the 1:1 and 1:2 complex in acidic medium is disclosed. The solubility of complexed ethinyl estradiol was found to improve in comparison to the free steroid in acidic medium.

Example 9 discloses the method in which the acid dissociation constant (pK_a) of the EE-CD complex in aqueous media was determined to be approx 10.51 in comparison to the pK_a of approx 10.25 of the free steroid

- 5 Example 10 describes the method in which the n-octanol/water partition coefficient of the EE-CD complex was determined and its dependence on pH. Its log P value ranges from 3.20 to 3.53

- 10 Example 11 discussed whether the ethinyl estradiol- β -cyclodextrin complex can exist in multiple solid state forms and to provide test methods, which can detect and distinguish between such forms

Example 12 describes typical preparations of an EE-CD complex

EXAMPLES**Example 1****5 Degradation of ethinyl estradiol in various formulations.**

Comparative stability data of five tablet formulations comprising ethinyl estradiol has been investigated. The various formulations differ from each other with respect to the manufacturing process, use of ethinyl estradiol in the form of a cyclodextrin complex and
 10 use of polyvinylpyrrolidone 25 000 (PVP). Tablet A was prepared as disclosed in US 5,798, 338, Example 3, such as by fluid bed granulation based on pre-mixing of active ingredient with lactose and no adjusting of the relative humidity of the granules. Tablets, B, C and E were prepared according to the manufacturing process disclosed herein.

15 Table 1 1

Summary of Parameters of Film-Coated Tablets			
Tablet	Manufacturing Process	Active agent	Excipient
A	fluid bed granulation*	EE- β -CD complex	+ PVP
B	fluid bed granulation**	EE	+ PVP
C	fluid bed granulation**	EE	
D	Direct compression	EE- β -CD complex	
E	fluid bed granulation**	EE- β -CD complex	

* Fluid bed granulation as disclosed in Example 3 of US 5,798, 338, ** fluid bed granulation as disclosed in example 5 herein, PVP = polyvinylpyrrolidone

Table 1 2

Composition of Test Formulations					
Composition	Tablets				
	A	B	C	D	E
EE	-	✓	✓	-	-
EE- β -CD	✓	-	-	✓	✓
DRSP	-	✓	✓	✓	✓
lactose	✓	✓	✓	✓	✓
maize starch	✓	✓	✓	✓	✓
micro cellulose	-	-	-	✓	-
starch 1500	✓	✓	-	-	-
PVP 25 000	✓	✓	-	-	-
Mg Stearate	✓	✓	✓	✓	✓

Results

The content of ethinyl estradiol was determined by HPLC just after manufacturing (start) and following storage at various conditions for 3 and 12 months. The content of ethinyl estradiol is expressed relatively to the initial content of ethinyl estradiol that was added to each formulation

Table 1 3

Content of ethinyl estradiol (% recovered)					
Formulation	start	3 months		12 months	
		40°C, 75% RH	60°C, 75% RH	25°C, 60% RH	40°C, 75% RH
A	93 1	86 3	77 8	93 8	75 9
B	98 9	94 9	70 7	95 6	85 7
C	100 1	95 8	86 1	100 1	92 1
	99 1	96 2	86 1	99 1	92 1
D	101 5	98 8	96 4	101 4	99 9
	102 7	100 7	98 6	101 8	100 0
E	103 2	101 3	96 4	100 5	98 9
	103 3	102 0	96 6	101 8	99 3

10

Example 2

Formation of oxidative degradation products of ethinyl estradiol

15 The content of known oxidative degradation products of ethinyl estradiol was determined by HPLC following storage for 12 months at 25°C and 60 % relative humidity (RH) for 12 months. The molar content of each degradation products is expressed relatively to the initial molar content of ethinyl estradiol that was added to each formulation. Four formulations as well as the pure ethinyl estradiol and the ethinyl estradiol β -cyclodextrin complex were investigated

20

Table 2 1 Stability results after 12 months, 25°C, 60% RH

Formation of degradation products (% of initial content of EE)					
Formulations	6- α -OH-EE	6- β -OH-EE	6-Keto-EE	Δ 9,11-EE	total known
EE	0 004	0 005	n d	0 38	0 389
EE- β -CD	0 002	0 003	n d	0 38	0 385
B	0 04	0 07	0 32	0 74	1 20
C	0 05	0 09	0 11	0 73	1 00
	0 04	0 07	0 08	0 70	0 91
D	0 01	0 02	n d	0 49	0 52
	0 01	0 01	n d	0 45	0 47
E	0 03	0 01	n d	0 46	0 50
	0 02	0 01	n d	0 40	0 43

n d = not detectable, 6- α -OH-EE = 6- α -hydroxy-ethinyl estradiol, 6- β -OH-EE = 6- β -hydroxy-ethinyl estradiol, 6-Keto-EE = 6-keto- ethinyl estradiol, Δ 9,11-EE = Δ 9,11-ethinyl

5 estradiol

Table 2 2 Stability results after 12 months, 40°C, 75% RH

Formation of degradation products (% of initial content of EE)					
Formulations	6- α -OH-EE	6- β -OH-EE	6-Keto-EE	Δ 9,11-EE	total known
EE	0 004	0 005	n d	0 38	0 389
EE- β -CD	0 002	0 003	n d	0 38	0 385
B	0 16	0 25	1 92	3 14	5 47
C	0 33	0 61	1 03	1 86	3 83
	0 28	0 54	0 87	1 59	3 28
D	0 03	0 09	0 10	0 79	1 01
	0 03	0 10	0 09	0 79	0 98
E	0 08	0 19	0 30	0 93	1 50
	0 08	0 19	0.41	0 89	1 58

n d = not detectable, 6- α -OH-EE = 6- α -hydroxy-ethinyl estradiol, 6- β -OH-EE = 6- β -hydroxy-ethinyl estradiol, 6-Keto-EE = 6-keto- ethinyl estradiol, Δ 9,11-EE = Δ 9,11-ethinyl

10 estradiol

Example 3

Typical compositions consisting of a tablet core is described. The tablet core may optionally be film-coated or sugar coated using the described ingredients. The specific ingredients are 5 typical suitable ingredients according to the invention, but are not limited to those

Table 3

Ingredient	Specific Ingredients	Amount % w/w
Tablet core:		
Active agent I	estrogens in the form of an complex with a cyclodextrin	
Active agent II	a progestogen	
Filler	lactose, starch, cellulose	0-95%
Binder	starch, cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, maltodextrine	0-15%
Glidant	colloidal silicon dioxide	0-5%
Disintegrant	starch, carmellose-calcium, crosscarmellose-sodium, carboxymethylstarch sodium	0-15%
Stabiliser/antioxidant	tocopherole acetate, Propyl gallate, ascorbic acid, ascorbic palmitate	0-5%
Lubricant	magnesium stearate	0-5%
Film coating:		
Film-binding agent	hydroxypropylmethylcellulose, polyacrylic acid derivatives, Eudragit	20-100%
Plasticizer	polyethylene glycole	0-20%
Filler	talc, titanium dioxide, calcium carbonate	0-20%
Pigment	titanium dioxide, calcium carbonate	0-20%
Colorant	ferric oxide pigments	0-10%
Sugar coating		
Coating agent	sucrose	30-90%
Plasticizer	povidone 700000, polyethyleneglycol 6000	0-10%
Filler/coating agent	talc, titanium dioxide, calcium carbonate	10-50%
Humidifier	glycerol	0-5%
Pigment	titanium dioxide, calcium carbonate	0-10%
Colorant	ferric oxide pigments	0-10%
Polishing agent	wax	0-0.5%

Example 4*Preferred compositions*

A preferred composition consists of the components listed below. The batch size is 200,000 5 - 550,000 tablets (development site) and 2.5 Mio tablets up to 5 Mio tablets (production site), respectively. Water is used as a processing aid for the manufacture of the tablet mass (fluid bed granulation) and the film-coating.

Ingredient	One tablet (mg)	Development (kg)	Production (kg)
Drospirenone, micro 15	3.0	1.650	7.500
Ethinyl estradiol- β -cyclodextrine complex, micro	0.020 *	0.011 *	0.050 *
Lactose monohydrate	48.18	26.499	120.450
Corn starch	28.0	15.400	70.000
Magnesium stearate	0.8 **	0.440 **	2.000 **
tablet mass weight	80.0 mg	44.000 kg	200.000 kg
hydroxypropylmethyl cellulose	1.5168	0.83424	3.792
talc	0.3036	0.16698	0.759
titanium dioxide	1.1748	0.64614	2.937
ferric oxide pigment, red	0.0048	0.00264	0.012
weight of film-coat	3.0 mg	1.650 kg	7.500 kg
total weight	83.0 mg	45.650 kg	207.500 kg

* quantities given state the amount of ethinyl estradiol

10

Example 5*Manufacturing Process*

15 The manufacturing process comprises the following steps:

- Prepare the granulation liquid: Suspend maize starch in purified water and add this suspension to purified water while stirring.
- Prepare the granules: Introduce lactose, drospirenone micro 15, ethinyl estradiol- β -cyclodextrine complex micro and maize starch (portion) into the fluid bed granulator. Activate a continuous fluid bed and

apply granulation liquid Dry Check relative humidity of the granulate mass Dry the granulate mass If necessary until the desired range of relative humidity is reached (30%-45%)

- Prepare the tablet mass Introduce maize starch (portion) and magnesium stearate into the fluid bed granulator Mix
- Compress the tablet mass Perform on a rotary tableting machine to tablet cores
- Prepare the film-coating suspension Suspend talc, ferric oxide pigment red and titanium dioxide in purified water and homogenise the suspension Dissolve hydroxypropylmethyl cellulose in purified water while stirring Combine and homogenise the mixture and check yield
- Film-coating Introduce the tablet cores into a suitable coater and warm them up
Spray the appropriate amount of film-coating suspension continuously on the rotating cores while drying with warm air Polish and check weight uniformity, disintegration time and yield

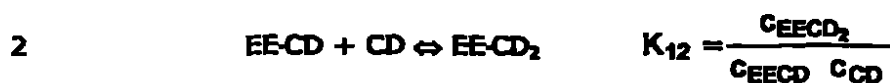
Example 6

5 Dissociation of the EE- β -CD complex

The rate constant of the dissociation constant of EE- β -CD complex in aqueous solution has been determined

Test method

- 10 When dissolved in water, the ethinyl estradiol- β -Cyclodextrin complex dissociates into its components, ethinyl estradiol (EE) and the ligand β -Cyclodextrin (CD), following law of mass action equilibria



- 15 In this study, the dissociation rate of the 1:1 complex was determined using a stopped flow relaxation method with conductometric detection An indirect method was applied

based on a competition reaction using sodium-dodecylsulfate (SDS) which forms a complex as well. SDS as a salt is dissociated in aqueous solution and contributes sufficiently to conductivity. When the SDS anion binds to β -Cyclodextrin, the complex formed will be less mobile as the free SDS ion in water and the electrical conductivity of the solution will decrease. The difference in conductivity of the free SDS anion and the complexed anion was used to detect the release kinetic of ethinyl estradiol from the clathrate complex with a stopped flow kinetic apparatus with conductivity detector.

Summary of Results

The dissociation rate constant of the Ethinyl estradiol- β -Cyclodextrin 1:1 complex was determined to be $K_d = 4.45 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$.

Under first order conditions the half life of dissociation of the Ethinyl estradiol- β -Cyclodextrin 1:1 complex was calculated to be $t_{1/2} = 155.8 \text{ s}$ (2.6 min).

Example 7.

Stability constant of the EE- β -CD complex in aqueous solution

The Equilibrium Stability Constant (Formation Constant) of the EE- β -CD complex in aqueous solution was determined.

20

Background

The drug substance ethinyl estradiol- β -cyclodextrin complex is a clathrate complex containing one molecule Ethinyl estradiol and two molecules of β -cyclodextrin.

The formation of the ethinyl estradiol- β -cyclodextrin clathrate in aqueous solution from its components ethinyl estradiol (S) and the ligand β -cyclodextrin (L) are defined by the following equations according to the law of mass action.



The equilibrium stability constant (formation constants) K_{11} was determined with a phase solubility technique. For K_{12} only a rough estimation was obtained.

30

Summary of Results

The following data were obtained with the phase solubility diagram technique (PSD) in aqueous solutions at 20 °C.

Stability constant of the 1 1 complex	$K_{11} = 9.5 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$
Solubility of Ethinyl estradiol	$S_{EE} = 2.17 \cdot 10^{-5} \text{ mol/l}$ (6.43 $\cdot 10^{-3}$ g/l)
Solubility of the 1 1 complex	$S_{11} = 1.92 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$ (2.75 g/l)
Solubility of the 1 2 complex	$S_{12} = 1.44 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$ (3.7 g/l)

Example 8

Stability constant of the EE-β-CD complex in 0.1 M HCl

5 The Equilibrium Stability Constant (Formation Constant) of the EE-β-CD complex in 0.1 M HCl was determined as described in example 7

Summary of Results

The following data were obtained with the phase solubility diagram technique (PSD) in

10 0.1 M HCl at 20 °C

Stability constant of the 1 1 complex	$K_{11} = 1.56 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$
Overall stability constant of the 1 2 complex (= $K_{11} + K_{12}$)	$K'_{12} = \text{approx } 1.6 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$
Solubility of ethinyl estradiol	$S_{EE} = 1.68 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$ (0.05 g/l)
Solubility of the 1 1 complex	$S_{11} = 2 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$ (2.9 g/l)
Solubility of the 1 2 complex	$S_{12} = 5 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$ (1.3 g/l)

Example 9

15 *Dissociation constant of the EE-β-CD complex in aqueous solution*

The Acid Dissociation Constant of the EE-β-CD complex in aqueous media was determined

Background

The drug substance ethinyl estradiol-β-cyclodextrin complex is a clathrate complex

20 containing one molecule of ethinyl estradiol and two molecules of β-cyclodextrin

In aqueous solution, the ethinyl estradiol-β-cyclodextrin complex dissociates into its components according to the law of mass action. To restrain the dissociation of the ethinyl estradiol-β-cyclodextrin complex an aqueous solution containing an approx. 300 fold (0.0114 molar) excess of β-cyclodextrin over ethinyl estradiol was used in the

25 measurements. The pKa was measured by a photometric titration method following the guidance given in the Environmental Assessment Technical Handbook

Summary of Results

The acid dissociation constant of the ethinyl estradiol-β-cyclodextrin complex was determined at 20°C to be $pK_a = 10.51 \pm 0.03$

For comparison the pKa of ethinyl estradiol in the absence of β-cyclodextrin is

5 $pK_a = 10.25 \pm 0.04$

Example 10

10 Log P value of the EE-β-CD complex

Background

The drug substance, ethinyl estradiol-β-cyclodextrin complex, is a complex containing one molecule of ethinyl estradiol and two of molecules β-cyclodextrin

- 15 The partition of the ethinyl estradiol-β-cyclodextrin complex is determined upon equilibration in a two-phase system, n-octanol/water. Only the total amount of ethinyl estradiol in the aqueous and the octanolic phase can be determined. The result is the apparent n-octanol/water partition coefficient of ethinyl estradiol. For determination of the pH dependence of the apparent n-octanol/water partition coefficient of ethinyl estradiol
- 20 measurements were performed at pH 5, 7 and 9 with the flask-shaking method according to OECD guideline 107¹). Measurements were performed with aqueous solutions buffered to pH 5, 7 and 9. The ethinyl estradiol concentration in each phase after equilibration at 25 °C was determined by HPLC.

25

Summary of Results

The pH dependence of the apparent partition coefficient of ethinyl estradiol			
pH	mean app P_{ow} with standard deviations	app $\log P_{ow}$	95 % confidence intervals for app $\log P_{ow}$
5	2395 ± 623	3.38	3.28 - 3.46
7	3424 ± 1298	3.53	3.35 - 3.67
9	1579 ± 505	3.20	3.08 - 3.29

Example 11.***Solid state forms of the ethinyl estradiol- β -cyclodextrin complex***

5

Multiple solid state forms of the ethinyl estradiol- β -cyclodextrin were determined, and test methods that can detect and distinguish between such forms were provided

Background

- 10 A variety of crystallisation products obtained under different crystallisation, drying and storage conditions are investigated with respect to their solid state form. A selection of the following analytical methods is applied in order to identify and characterise solid state forms as deemed appropriate and possible

X-ray powder diffraction (XRPD)

- 15 differential thermal analysis (DTA) in combination with thermogravimetry (TG)
differential scanning calorimetry (DSC) in combination with thermogravimetry (TG)

Summary of Results

- Evidences of complex formation is obtained by investigation of pure ethinyl estradiol and
- 20 beta-cyclodextrin, mechanical mixtures of both substances as well as samples of the ethinyl estradiol-beta-cyclodextrin complex with X-ray powder diffraction and thermal analysis. According to these investigations at least about 90 % of the ethinyl estradiol should be bonded in the complex
- 25 The prevalent form of the ethinyl estradiol-beta-cyclodextrin complex is that of a hydrate containing varying amounts of water. The variability of the water content is a consequence of an inherent property of free cyclodextrin as well as of its inclusion compounds (complexes or clathrates), the equilibration of at least part of the hydrate water with the ambient atmosphere. On storage, an equilibrium water content is established which
- 30 depends on temperature, pressure and relative humidity. The hydrate water can be readily lost from the crystal lattice. Under more severe drying conditions all crystal water can be removed, however the resulting material is extremely hygroscopic and therefore not of relevance for the drug substance. The same applies to fully water-saturated hydrates, which is stable only in the presence of mother liquid or under relative humidity of more
- 35 than 97 %. Thus, any discussion on the solid state forms of the ethinyl estradiol- β -cyclodextrin complex has to concentrate on the characterisation of a range of hydrates having intermediate water contents with an upper limit at water saturation

The hydrate water is a part of the crystal lattice and therefore alterations of the water content are connected with changes in the crystal lattice. This is manifested by differences in the X-ray powder pattern of batches of clathrate with varying water content. According to these patterns four different types can be distinguished. Batches of type I contain less than 1 % water. In batches of types II and III between 4 % and 10 % water, and 8 % and 15 % water, respectively, are found. Type IV is characterised by a water content of more than 15 %. However, there's no clear dividing line between two neighbouring types. The position of the diffraction peaks is changed gradual due to swelling and shrinking of the crystal lattice during water sorption or desorption. Investigations of the four types by differential thermal analysis in combination with thermogravimetry have shown that the dehydration takes place between 25°C and 170°C.

The different forms are readily and reversibly interchanged by adjustment of the ambient humidity conditions. This behaviour indicates considerable rigidity of the structural framework which does not allow profound alteration of the basic arrangement of the beta-cyclodextrin/ethinyl estradiol building blocks of the solid during hydration and dehydration.

Example 12

Preparation of the ethinyl estradiol-beta-cyclodextrin complex

20

The ethinyl estradiol-beta-cyclodextrin complex is obtained by co-precipitation as follows:

Process 1 (P1) Ethinyl estradiol is dissolved in ethanol. β -cyclodextrin is dissolved at 45 °C in water. The ethinyl estradiol solution is added to the β -cyclodextrin solution. The obtained suspension is stirred for some hours at 20 to 25°C and afterwards at 2 °C. The crystallization product is isolated and dried by methods described *infra*.

25

Process 2 (P2) Ethinyl estradiol is dissolved in acetone. β -cyclodextrin is dissolved at 45 °C in water. The ethinyl estradiol solution is added to the beta-cyclodextrin solution. The obtained suspension is stirred for some hours at temperatures below 25 °C.

Afterwards, the crystallization product is isolated and dried by methods described *infra*.

30

The mechanical mixtures of β -cyclodextrin and ethinyl estradiol are prepared by weighing and afterwards homogenization by grinding in an agate mortar.

Table 12 1a Crystallization products of the complex

batch	solvent / treatment conditions	content of EE [%]	water content [%]
Im2180	P 1, dried in a vacuum drying cabinet	10.9	5.57
Im2181	P 1, dried in a vacuum drying cabinet	11.2	5.26
Im2182/1	P 1, dried 1 h at r.t. over P_2O_5 in a vacuum desiccator	n.d.	6.5
Im2182/2	P 1, dried 2 h at r.t. over P_2O_5 in a vacuum desiccator	n.d.	6.5
Im2182/3	P 1, dried 4 h at r.t. over P_2O_5 in a vacuum desiccator	n.d.	6.4
Im2182/4	P 1, dried 4 h at r.t. over P_2O_5 in a vacuum desiccator	n.d.	7.7
Im2182/5	P 1, dried 43.5 h at r.t. over P_2O_5 in a vacuum desiccator	10.8	4.47
Im2182/6 Act.	P 1, washed with acetone, dried 3 h at 2°C over P_2O_5 in a vacuum desiccator	10.9	4.65
Im2182/7	P 1, washed with acetone, and water, dried 3 h at 2°C over P_2O_5 in a vacuum desiccator	10.6	4.47
Im2183/V	P 1, dried some hours at r.t. over P_2O_5 in a vacuum desiccator	11.4	4.21
Im2183/VT	P 1, dried in a vacuum drying cabinet	10.7	5.59
Im2183/L	P 1, stored at air	11.4	10.2
Im2183/VT+L	P 1, dried in a vacuum drying cabinet and then storage at air	10.6	8.75
Im2184	P 1, dried in a vacuum drying cabinet	10.9	5.60
Im2188	P 1, 20 h at r.t.	10.8	11.85
Im2190f	P 1, dried in a vacuum drying cabinet - 1d	n.d.	-
Im2191f	P 1, dried in a vacuum drying cabinet - 1d	n.d.	-
Im2190	P 1, dried in a vacuum drying cabinet - 5d	10.6	7.5
Im2191	P 1, dried in a vacuum drying cabinet - 5d	10.6	7.7
28052591	batch Im2190 micronized	10.7	8.23
Im2220	P 2, dried in a vacuum drying cabinet	10.7	5.61
Im2221	P 1, dried in a vacuum drying cabinet	10.2	5.78
Im2222	P 1, dried in a vacuum drying cabinet	10.4	5.57
Im2223	P 1, dried in a vacuum drying cabinet	10.1	5.64
Im2224	P 2, dried in a vacuum drying cabinet	10.4	5.75

Table 12 1b- Crystallization products of the complex

Batch	solvent / treatment conditions	content of EE [%]	water content [%]
Im2225/1	P 1, washed 2 x water, dried in a vacuum drying cabinet	11 2	3 34
Im2225/2	P 1, washed 2 x water, 1 x acetone, dried in a vacuum drying cabinet	10 5	3 31
Im2225/3	P 1, washed 2 x water, 1 x acetone, 1 x water, dried in a vacuum drying cabinet	10 9	3 8
Im2230	P 1, washed 1 x water, 1 x acetone, 1 x water, dried in a vacuum drying cabinet	10 8	4 35
Im2231	P 1, washed 1 x water, 1 x acetone, 1 x water, dried in a vacuum drying cabinet	11	2 63
Im2240	P 1, washed 1 x water, 1 x acetone, 1 x water, dried in a vacuum drying cabinet	10 5	6 71
28052591, DVS1 0% RH	batch 28052591 after one sorption/desorption cycle, stored at 0 % RH	n d	< 1% ⁵
Im2180, DVS1 0% RH	batch Im2180 after sorption/desorption cycle, stored at 0 % RH	n d	< 1% ⁵
Im2180, DVS1 45% RH	batch Im2180 stored at 45 % RH	n d	6 5 ⁵
Im2180, DVS1 70% RH	batch Im2180 stored at 70 % RH	n d	9 5 ⁵
Im2180, DVS1 75% RH	batch Im2180 stored at 75 % RH	n d	9 5 ⁵
Im2180, DVS1 93% RH	batch Im2180 stored at 93 % RH	n d	~15 ⁵
Im2180, 3d Mg(ClO ₄) ₂	batch Im2180 stored 3 d over Mg(ClO ₄) ₂	n d	n d
Im2190, 5d 97% RH	batch Im2190 stored 5 d at 97 % RH	n d	~16 7 ⁵
Im2190, 7d 97% RH	batch Im2190 stored 7 d at 97 % RH	n d	~16 5 ⁵
28052591, 7d Mg(ClO ₄) ₂	batch 28052591 stored 7 d over Mg(ClO ₄) ₂	n d	< 0 1 ⁵
28052591, 7d 97% RH	batch 28052591 stored 7 d at 97 % RH	n d	16 9 ⁵
28052591, wet	batch 28052591 suspended in water, no drying	-	-
28052591, 7d 75% RH	batch 28052591 stored 7 d at 75 % RH	n d	10 5 ⁵

⁵ calculated from the water content of the starting material and the observed mass change

CLAIMS

- 1 A formulation comprising a complex between an estrogen and a cyclodextrin, wherein the formulation is a granulate preparation, said granulation preparation having a relative humidity of at most 60%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C
- 5
- 2 The formulation according to claim 1, wherein the granulate preparation has a relative humidity of at most 55%, preferably of at most 45%, most preferably of at most 40%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C
- 10 3 The formulation according to any one of preceding claims, wherein the estrogen is selected from the group consisting of ethinyl estradiol (EE), estradiol, estradiol sulfamates, estradiol valerate, estradiol benzoate, estrone, and estrone sulfate or mixtures thereof
- 4 The formulation according to any one of preceding claims, wherein the estrogen is
- 15 selected from the group consisting of ethinyl estradiol (EE), estradiol sulfamates, estradiol valerate, estradiol benzoate, estrone, and estrone sulfate or mixtures thereof
- 5 The formulation according to any one of preceding claims, wherein the estrogen is ethinyl estradiol
- 20
- 6 The formulation according to any of preceding claims, wherein the cyclodextrin is selected from the group consisting of α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin and derivatives thereof
- 25 7 The formulation according to claim 6, wherein the cyclodextrin is β -cyclodextrin or derivatives thereof
- 8 The formulation according to any one of preceding claims comprising at most 2% w/w of polyvinylpyrrolidone, preferably at most 1% w/w, more preferably at most 0.5% w/w,
- 30 most preferably at most 0.2% w/w of polyvinylpyrrolidone
- 9 The formulation according to any one of preceding claims further comprising one or more therapeutically active agent(s)
- 35 10 The formulation according to claim 9, wherein the one or more therapeutically active agent(s) is a progestogen

- 11 The formulation according to claim 10, wherein the progestogen is selected from the group consisting of drospirenone, levonorgestrel, norgestrel, gestodene, dienogest, cyproterone acetate, norethisterone, norethisterone acetate, desorgestrel, 3-keto-desorgestrel, preferably drospirenone
- 5
- 12 The formulation according to claim 11, wherein the progestogen is drospirenone
- 13 The formulation according to claim 12, wherein the drospirenone is micronised
- 10 14 The formulation according to any one of claims 11 to 13, wherein the estrogen is ethinyl estradiol and the one or more therapeutically active compound is drospirenone
- 15 The formulation according to any one of preceding claims, wherein the complex is micronised
- 15
- 16 The formulation according to any one of preceding claims further comprising an antioxidant
- 17 The formulation according to any one of preceding claims, wherein the estrogen is in
- 20 an amount relative to the cyclodextrin such that a molar ratio between the estrogen and the cyclodextrin is from about 2:1 to 1:10, preferably from about 1:1 to 1:5, most preferably from about 1:1 to 1:3, such as 1:1 and 1:2
- 18 A composition comprising
- 25 i) a complex between an estrogen and a cyclodextrin, and
ii) one or more excipient(s),
- the composition having a stability such that said estrogen is in amount of at least 85% w/w in relation to the initial content of said estrogen after storage for 12 months at 40°C
- 30 and 75% relative humidity (RH)
- 19 The composition according to claim 18, wherein the said complex between an estrogen and a cyclodextrin is formulated into a formulation as defined in any one of claims 1 to 17
- 35 20 The composition according to any one of claims 18 and 19, wherein the estrogen is in an amount correspondent to a therapeutically equivalent amount of ethinyl estradiol of from about 0.002 % w/w to 2 % w/w

- 21 The composition according to any one of claims 18 to 20, wherein the estrogen is in an amount from about 0.002 % w/w to 2% w/w, preferably from about 0.004% w/w to 0.2% w/w, more preferably from about 0.008 % w/w to 0.1% w/w, most preferably from about 0.02% w/w to 0.05% w/w
- 5
- 22 The composition according to any one of claims 18 to 21, wherein the estrogen is ethinyl estradiol and the cyclodextrin is β -cyclodextrin, the ethinyl estradiol is in an amount relative to the ethinyl-estradiol- β -cyclodextrin complex of from about 5 % w/w to 20 % w/w, preferably from about 8% w/w to 15% w/w, most preferably from about 9 % w/w to 10 13% w/w
- 23 The composition according to any one of claims 18 to 22, wherein the further therapeutically agent is drospirenone in an amount from about 0.4 % to 20% w/w, preferably from about 0.8% w/w to 10% w/w, more preferably from about 1.5 % w/w to 15 5% w/w
- 24 Use of a composition as defined in any one of claims 18 to 23 for the preparation of a medicament for female contraception
- 20 25 Use of a composition as defined in any one of claims 18 to 23 for the preparation of a medicament for female hormone replacement therapy
- 26 A method for improving the stability of an estrogen in a pharmaceutical composition that comprises an estrogen and one or more excipients in a granulate preparation, the 25 method comprises the steps of
- i) forming an complex between said estrogen and a cyclodextrin, and
- ii) mixing under granulation conditions the said complex with the one or more excipients such that the relative humidity of the final granulate does not exceed 60%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C
- 30
- 27 The method according to claim 26, wherein the one or more excipients comprises polyvinylpyrrolidone in an amount of at most 2% w/w, preferably at most 1% w/w, more preferably at most 0.5% w/w, most preferably at most 0.2% w/w
- 35 28 A process for manufacturing a granulate preparation comprising a complex between an estrogen and a cyclodextrin, wherein the processing of the granulate preparation comprises the steps of
- i) loading the complex, optionally further one or more therapeutically active agent(s) and one or more excipients into a granulator,

ii) applying a liquid onto the loaded complex and the one or more excipients under granulation conditions so as to obtain granules having a relative humidity not exceeding 60%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C

5 29 The process according to claim 28, wherein the complex and the optionally further one or more therapeutically active agent(s) are provided as individual agent(s) without being pre-mixed with excipients

30 The process according to any one of claims 28 to 29, wherein the relative humidity of
10 the granulate preparation does not exceed 55%, preferably does not exceed 45%, most preferably does not exceed 40%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

Int: I Application No
PCT/IB 01/02605

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FRIDRIKSDOTTIR, HAFRUN ET AL "Design and in vivo testing of 17 beta - estradiol -HP beta CD sublingual tablets" PHARMAZIE (1996), 51(1), 39-42, XP000545921 abstract, tables 2,3	1-7, 15-22, 24-30
X	DATABASE EMBASE 'Online' ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, LOFTSSON T ET AL "The effect of water-soluble polymers on drug-cyclodextrin complexation " retrieved from STN Database accession no 94252849 XP001002856 abstract & INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, (1994) 110/2 (169-177) ,	1-30
X	US 5 798 338 A (TACK JOHANNES ET AL) 25 August 1998 (1998-08-25) cited in the application column 2, line 48, claims column 1, line 34 - line 39 column 1, line 47 - line 49	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

relation on patent family members

Intern

Application No

PCT/TB 01/02605

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0349091	A	03-01-1990	NL 8801670 A 01-02-1990
			DE 68901417 D1 11-06-1992
			EP 0349091 A1 03-01-1990
			US 5089482 A 18-02-1992
US 4727064	A	23-02-1988	US 4596795 A 24-06-1986
EP 0579435	A	19-01-1994	US 5324718 A 28-06-1994
			AT 177647 T 15-04-1999
			DE 69323937 D1 22-04-1999
			DE 69323937 T2 23-09-1999
			DK 579435 T3 11-10-1999
			EP 0579435 A1 19-01-1994
			ES 2132190 T3 16-08-1999
			GR 3030345 T3 30-09-1999
			SG 49182 A1 18-05-1998
			US 5472954 A 05-12-1995
WO 0021570	A	20-04-2000	DE 19848303 A1 20-04-2000
			AU 6338999 A 01-05-2000
			WO 0021570 A1 20-04-2000
			EP 1121152 A1 08-08-2001
US 5798338	A	25-08-1998	DE 4426709 A1 25-01-1996
			CA 2194979 A1 01-02-1996
			WO 9602277 A1 01-02-1996
			EP 0771217 A1 07-05-1997
			JP 10502912 T 17-03-1998

COMPOSICIONES DE COMPLEJOS DE ESTRÓGENO-CICLODEXTRINA**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se relaciona con composiciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden un complejo de ciclodextrina-estrógeno que confiere una estabilidad química muy elevada al estrógeno. La presente invención da lugar a una estabilidad física mejorada de los complejos de ciclodextrina-estrógeno y a la estabilidad química de estrógenos tales como etinil estradiol al almacenarse.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La degradación de los estrógenos, tales como el etinil estradiol, en productos farmacéuticos convencionales es uno de los asuntos más críticos respecto de la vida de almacenamiento del producto. La estabilización del estrógeno puede lograrse empaquetando el producto en contenedores herméticos o, más efectivamente, como en la presente invención, mediante la estabilización de hecho del producto farmacéutico.

Los productos farmacéuticos que comprenden hormonas sexuales naturales o derivadas por vía sintética consisten comúnmente en dosificaciones bajas de estos ingredientes activos. Dadas las pequeñas cantidades de ingrediente activo requeridas por dosificación única, comúnmente variando entre 0,1 µg y 500µg, es problemático fabricar formulaciones de unidades de dosificación con cantidades confiablemente consistentes de agente activo que no fluctúen dentro de un lote.

o entre lotes Así, pueden no satisfacerse los requerimientos de uniformidad de contenido indicados por las autoridades de salud

Más aún, la degradación de estas pequeñas cantidades de ingredientes activos es otro factor contribuyente para las fuertes fluctuaciones de ingredientes activos en las formulaciones con bajas dosificaciones

En general, estas formulaciones con baja dosis que comprenden agentes activos inestables son problemáticas en términos de su preparación, almacenamiento y uso, y existe la necesidad de proveer medios de estabilización de tales formulaciones

La formación de complejos de estrógenos con ciclodextrinas se usa ampliamente para mejorar la estabilidad, la solubilidad o la biodisponibilidad Por ej , EP 0 349 091 describe composiciones que contienen complejos entre 17- β -estradiol y dimetil- β -ciclodextrina para mejorar la administración nasal, y Fridriksdottir et al (*Die Pharmazie*, vol 51, 1996, pág 39-42) describen complejos entre ciclodextrina y 17- β -estradiol para mejorar la solubilidad en solución acuosa, de modo de mejorar la aplicación sublingual La solubilidad mejorada es también el objeto de las descripciones en la Patente de los EEUU N° 4596795 que se relaciona con un complejo entre α -, β - y γ -ciclodextrinas y derivados de las mismas con testosterona, progesterona y estradiol La Patente

de los EEUU N° 4383992 describe un compuesto de inclusión soluble en agua formado mediante la preparación de un complejo entre un compuesto esteroide, tal como un estrógeno, con una beta-ciclodextrina

Más aún, la degradación oxidativa del 17- α -etinil estradiol se reduce al formar clatratos (complejos) entre β -ciclodextrina y 17- α -etinil estradiol, tal como se describe en la Patente de los EEUU N° 5798338

Sin embargo, aunque la formación de complejos entre estrógenos y ciclodextrinas puede resolver asuntos críticos relacionados con la solubilidad, la biodisponibilidad y la estabilidad, existen aún problemas adicionales a resolver antes de que los complejos entre agentes activos, tales como los estrógenos, y ciclodextrinas sean adecuados para usar en productos farmacéuticos. Los complejos son nominalmente susceptibles de disociarse en el estrógeno libre y la ciclodextrina, particularmente al entrar en contacto con el agua. La carencia de estabilidad física de los complejos de ciclodextrina-estrógeno resulta en cantidades significativas de estrógeno libre presentes en las composiciones, p ej, al exponerse a una solución acuosa, lo que puede ocurrir durante el proceso de fabricación de composiciones, particularmente la técnica de granulación. Como consecuencia, la vida de la composición puede disminuir debido a la degradación del estrógeno libre

Más aún, la biodisponibilidad mejorada pretendida buscada mediante la formación de complejos de estrógeno con ciclodextrina no se logra debido a la carencia de estabilidad física del complejo ciclodextrina-estrógeno y la estabilidad química del estrógeno libre

Se han realizado varios intentos con el fin de estabilizar tales composiciones que comprenden complejos entre una ciclodextrina y un estrógeno. Por ejemplo, la composición puede estabilizarse al estabilizar el complejo en sí. Así, la Patente de los EEUU N° 4727064 intenta la estabilización de complejos usando formas amorfas del complejo. Como alternativa, los complejos pueden estabilizarse y aumentarse su solubilidad al agregar polímeros al medio de reacción donde se da la formación de los complejos, tal como lo describen Loftsson et al (*Int J Pharmaceutics*, Vol 110, 1994, pp 169-177). EP 0579435 describe también complejos entre estradiol y ciclodextrinas donde el agregado de polímeros al medio de reacción aumenta la constante de estabilidad del complejo.

Las composiciones pueden estabilizarse también evitando un paso de granulación en el proceso de fabricación de la composición, como se describe en WO 00/21570.

Existe una necesidad en la técnica de procesos de preparar complejos físicamente estables de ciclodextrina y estrógeno, y de composiciones que mejoren la estabilidad del

complejo y el estrógeno libre. Además, existe una necesidad en la técnica de formulaciones granuladas que permitan complejos de ciclodextrina-estrógeno físicamente estables.

RESUMEN DE LA INVENCION

Es un objeto de la presente invención proveer un producto farmacéutico estable y homogéneo que comprende un estrógeno, donde la estabilidad de dicho estrógeno está significativamente mejorada frente a la de los productos convencionales que comprenden complejos con estrógenos o complejos sensibles entre una ciclodextrina y un estrógeno. La degradación de estrógenos, tales como el etinilestradiol, en productos convencionales es uno de los problemas más críticos respecto de la vida de almacenamiento del producto.

Se ha hallado sorprendentemente que se logran productos con estabilidad mejorada del estrógeno mediante la formación de un complejo de estrógeno con ciclodextrinas, la selección juiciosa de excipientes y/o la adaptación apropiada del proceso de fabricación. Consecuentemente, se mejora la vida de almacenamiento de un producto que contiene estrógeno.

Así, un aspecto importante de la invención se relaciona con formulaciones y composiciones que comprenden complejos entre un estrógeno y una ciclodextrina que son estables a pesar de ser fabricados por granulación. Es decir, la invención se relaciona en un primer aspecto con una formulación que comprende un complejo entre un estrógeno y una ciclodex-

trina, donde la formulación es una preparación granulada que tiene una humedad relativa de a lo sumo 60%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C

En otro aspecto, la invención se relaciona con composiciones que comprenden i) un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina, y ii) uno o más excipientes, teniendo la composición una estabilidad tal que dicho estrógeno está en una cantidad de al menos 85% p/p con relación al contenido inicial de estrógeno después de un almacenamiento por 12 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (RH) En una realización adecuada de la misma, la composición comprende una preparación granulada que contiene dicho complejo En otra realización adecuada de la misma, la composición se comprime directamente en una tableta o en formas de dosificación equivalentes

Así, contrariamente a los hallazgos previos, es posible obtener composiciones estables que comprenden un complejo de estrógeno-ciclodextrina en una preparación granulada

Las composiciones de la presente invención pueden usarse como medicamentos Por consiguiente, el uso de una composición descrita a continuación para la preparación de un anticonceptivo femenino, para terapia de reemplazo de hormonas, para el tratamiento del acné o para el tratamiento de las PMDD (afecciones de disfunción premenstrual) es otro aspecto de la presente invención

✓

En un sentido amplio la presente invención se relaciona con un método para mejorar la estabilidad de un estrógeno en una composición farmacéutica que comprende un complejo de estrógeno-ciclodextrina y uno o más excipientes en una preparación granulada, método que comprende los pasos de

- 1) formar un complejo entre dicho estrógeno y una ciclodextrina, y
- 11) mezclar bajo condiciones de granulación dicho complejo con uno o más excipientes, de modo tal que la humedad relativa del granulado final no exceda el 60%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C

Finalmente, la invención se relaciona con un proceso para la fabricación de una composición que comprende una preparación granulada de un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina, donde el procesamiento de la preparación granulada comprende los pasos de

- 1) cargar el complejo, uno o más excipientes y opcionalmente uno o más agentes terapéuticamente activos en un granulador,
- 11) aplicar un líquido en el complejo cargado y uno o más excipientes bajo condiciones de granulación de modo de obtener gránulos que tengan una humedad relativa que no exceda el 60%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El término "complejo" pretende significar un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina, donde una molécula de dicho estrógeno se inserta al menos parcialmente en la cavidad de una molécula de ciclodextrina. Además, la molécula de estrógeno puede al menos estar parcialmente insertada en la cavidad de más moléculas de ciclodextrina, y las dos porciones de una única molécula de estrógeno pueden estar insertadas cada una en una molécula de ciclodextrina para obtener una relación de 2:1 entre ciclodextrina y estrógeno. Así, el complejo puede denominarse complejo de inclusión (clatrato) entre un estrógeno y una ciclodextrina. De forma similar, el complejo puede comprender más de una molécula de estrógeno insertada al menos parcialmente en una o más moléculas de ciclodextrina, donde, por ejemplo, 2 moléculas de estrógeno están insertadas al menos parcialmente en una única molécula de ciclodextrina para obtener una relación de 1:2 entre ciclodextrina y estrógeno. Con seguridad se pueden anticipar los complejos donde una molécula de estrógeno se agrupa con una o más moléculas de ciclodextrina, tal como 1 molécula de estrógeno agrupada con 2 moléculas de ciclodextrina o 3 moléculas de ciclodextrina. Típicamente, el complejo de etinilestradiol- β -ciclodextrina preparado por medio de la presente invención es preferiblemente un complejo entre una molécula de etinilestradiol y dos moléculas de β -ciclodextrina.

El término "complejo de etinilestradiol- β -ciclodextrina" o "EE- β -CD" significa un complejo con cualquier relación entre etinilestradiol y β -ciclodextrina

El término "preparación granulada" se relaciona con una preparación de un polvo, donde el tamaño de partícula del polvo aumenta al procesarlo con un líquido o por compresión. El líquido puede ser cualquier clase de solvente acuoso u orgánico, o mezclas de ellos, que comprende además opcionalmente un aglutinante tal como el almidón. Así, una "preparación granulada" se relaciona en sentido amplio con gránulos, pellets y polvo comprimido, o con cualquier partícula formada por granulación, formación de pellets o compresión de polvo de modo tal de obtener un tamaño medio de partícula de al menos aproximadamente 100 μ m.

El término "ciclodextrina" significa una ciclodextrina o un derivado de la misma, así como las mezclas de varias ciclodextrinas, las mezclas de varios derivados de ciclodextrinas y sus derivados. La ciclodextrina se define adicionalmente de acuerdo con la invención.

Los presentes inventores han desarrollado productos en los que se ha logrado un mejoramiento sustancial de la estabilidad del estrógeno por medios combinados. Uno de tales medios es la protección del estrógeno a través de la formación de un complejo con ciclodextrina. Otro de tales medios es mediante la adaptación juiciosa del proceso de granula-

ción de modo tal de limitar la disociación del complejo en estrógeno libre y ciclodextrina durante la elaboración de la preparación granulada. Los presentes inventores han provisto datos que indican que un complejo entre etinilestradiol y β -ciclodextrina es pobremente estable cuando se expone al agua. Actualmente, en caso de que el complejo se disuelva en agua, aproximadamente 50% del complejo se disocia en etinil estradiol libre y ciclodextrina en 3 minutos (véase el Ejemplo 6 en la presente documentación). Así, sin limitarse a una teoría particular, la estabilidad de los productos es, al menos en parte, mejorada limitando la disociación del complejo en estrógeno libre durante el proceso de fabricación, limitando así el contenido de estrógeno libre en el producto final.

Entonces, en un primer aspecto la invención se relaciona con una formulación que comprende un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina, donde la formulación es una preparación granulada que tiene una humedad relativa de un máximo de 60%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C. Preferiblemente, la humedad relativa es de a lo sumo un 55%, preferiblemente, de a lo sumo un 45%, más preferiblemente, de a lo sumo un 40%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C.

Tal como se estableció más arriba, la presente invención ha conducido a productos estables que comprenden com-

plejos sensibles entre un estrógeno y una ciclodextrina. Así, en un segundo aspecto, la invención se relaciona con una composición que comprende

- i) un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina, y
- ii) uno o más excipientes, teniendo la composición una estabilidad tal que dicho estrógeno está en una cantidad de al menos 85% p/p con relación al contenido inicial de estrógeno después de un almacenamiento por 12 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (RH). El contenido inicial de estrógeno debería interpretarse como la cantidad de estrógeno incluido en la composición al fabricar la formulación final.

En una realización de la misma, la composición toma la forma de una tableta fabricada por compresión directa de la composición. La composición comprende preferentemente una cantidad restringida de polivinilpirrolidona, tal como se describe más adelante en la presente documentación.

En otra realización, el complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina se formula en la preparación granulada tal como se define en la presente documentación.

En realizaciones preferidas, la composición tiene una estabilidad tal que el contenido de estrógeno es de al menos 90% p/p, más preferiblemente de al menos 95% p/p, más preferiblemente de al menos 97% p/p, o de al menos 98% con relación al contenido inicial de estrógeno después de un almace-

namiento por 12 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (RH)

Otro medio para mejorar la estabilidad de un estrógeno en tales formulaciones y composiciones comprende la selección juiciosa de los excipientes, de modo tal que el contenido de excipientes capaces de inducir la degradación del etinilestradiol se minimice o excluya de las formulaciones. Uno de tales excipientes críticos es la polivinilpirrolidona, que se usa típicamente como aglutinante para granulaciones en lecho fluido. Como se describe en la presente documentación, el etinilestradiol es sensible a la polivinilpirrolidona y se degradan cantidades significativas de etinilestradiol en las formulaciones y composiciones, aún cuando el etinilestradiol esté protegido bajo la forma de un clatrato. Por ej., las composiciones que comprenden polivinilpirrolidona y que se preparan como se describe en el Ej 3 de la Patente de los EEUU N° 5798338, mediante granulación en lecho fluido, tienen una estabilidad pobre respecto del etinilestradiol. Los presentes inventores han hallado que el contenido de etinilestradiol disminuye en un 25% con relación al contenido inicial de etinilestradiol después de un almacenamiento por 12 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (véase la tabla 14, Ejemplo 1, Tabla A). Entonces, un aspecto de la invención se relaciona con composiciones/formulaciones con un bajo contenido de compuestos con potencial oxidativo relativamente alto, tal como con un potencial oxidativo mayor o similar que el de la poli-

vinilpirrolidona Por ej ,las composiciones/formulaciones de la presente invención preferiblemente tienen menos polivinilpirrolidona que las composiciones del Ej 3 de la Patente de los EEUU N° 5798338 Más preferiblemente, las realizaciones adecuadas de la invención se relacionan con composiciones/formulaciones que comprenden un máximo de 2% p/p de polivinilpirrolidona, preferiblemente un máximo de 1% p/p, más preferiblemente un máximo de 0,5% p/p, más preferiblemente un máximo de 0,2% p/p de polivinilpirrolidona Más aún, las realizaciones particularmente interesantes se relacionan con composiciones/formulaciones esencialmente libres de polivinilpirrolidona

Individualmente, o actuando en conjunto, los medios antes mencionados han conducido a composiciones donde el estrógeno es más estable que en las composiciones convencionales que comprenden polivinilpirrolidona, fabricadas por compresión directa o por un proceso inapropiado de granulación en lecho fluido Las composiciones estables así provistas se caracterizan porque tienen un contenido de dicho estrógeno de al menos 90% p/p con relación al contenido inicial de dicho estrógeno después de un almacenamiento por 3 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (RH) Preferiblemente, su contenido de estrógeno es de al menos 92% p/p, más preferiblemente de al menos 94% p/p, aún más preferiblemente de al menos 96% p/p y más preferiblemente de al menos 98%

p/p con relación al contenido inicial de estrógeno después de un almacenamiento por 3 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (RH)

Del mismo modo, las composiciones son también estables a mayores temperaturas, p ej , a 60°C y 75% de humedad relativa, donde la estabilidad es tal que el contenido de estrógeno, determinado después de un almacenamiento de 3 a 60°C y 75% de humedad relativa (RH), es de 85% p/p con relación al contenido inicial de dicho estrógeno, preferiblemente de al menos 90% p/p, más preferiblemente de al menos 92% p/p, aún más preferiblemente de al menos 94% p/p, más preferiblemente de al menos 96% p/p con relación al contenido inicial de dicho estrógeno

Destacablemente, las composiciones de acuerdo con la invención son más estables en condiciones ambientales que las composiciones convencionales. Así, las composiciones que se describen en la presente documentación tienen una estabilidad mejorada por 12 meses a 25°C y 60% de humedad relativa (RH), de modo tal que dicho estrógeno se encuentra en una cantidad de al menos 95% p/p con relación al contenido inicial de dicho estrógeno. Preferiblemente, la composición tiene una estabilidad tal que el contenido de estrógeno es de al menos 96% p/p, más preferiblemente de al menos 97% p/p, más preferiblemente de al menos 98% p/p con relación al contenido inicial de estrógeno después de un almacenamiento por 12

meses a 25°C y 60% de humedad relativa (RH)

Como podrá apreciar el técnico en la materia, el estrógeno puede seleccionarse del grupo formado por etinilestradiol (EE), estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona, estriol, succinato de estriol y estrógenos conjugados, incluyendo estrógenos equinos conjugados tales como el sulfato de estrona, sulfato de 17 β -estradiol, sulfato de 17 α -estradiol, sulfato de equilina, sulfato de 17 β -dihidroequilina, sulfato de 17 α -dihidroequilina, sulfato de equilenina, sulfato de 17 β -dihidroequilenina y sulfato de 17 α -dihidroequilenina, o mezclas de los mismos. Los estrógenos particularmente interesantes se seleccionan del grupo formado por etinilestradiol (EE), sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona y sulfato de estrona, o mezclas de los mismos, destacándose el etinilestradiol (EE), valerato de estradiol, benzoato de estradiol y los sulfamatos de estradiol. El más preferido es el etinilestradiol (EE).

En la realización preferida donde el estrógeno es etinilestradiol (EE), algunos de los productos de degradación son bien conocidos. Así, las composiciones estables, por ejemplo, aquellas que comprenden un complejo sensible entre un etinilestradiol y una ciclodextrina, que se fabrican por dichos métodos convencionales de granulación, comprenden productos de degradación de etinilestradiol, en particular

después del almacenamiento por un período de tiempo. Más aún, como se degrada más etinilestradiol en dichas composiciones convencionales que en aquellas desarrolladas por los presentes inventores (véase el Ejemplo 2, tabla 1 3), las composiciones convencionales pueden comprender cantidades mayores de estos productos de degradación.

Por consiguiente, la estabilidad de acuerdo con una realización de la presente invención es tal que el producto de la suma molar de los productos conocidos de degradación de etinilestradiol es de lo sumo 0,8% con relación al contenido inicial de etinilestradiol. Así, cuando el estrógeno es etinilestradiol, el producto de la suma molar de 6- α -hidroxí-etinilestradiol, 6- β -hidroxí-etinilestradiol, 6-ceto-etinilestradiol, Δ 6,7-etinilestradiol y Δ -9,11-etinilestradiol totaliza un máximo de 0,8% con relación al contenido molar inicial de etinilestradiol, determinado después de un almacenamiento por 12 meses a 25°C y 60% de humedad relativa (RH). Preferiblemente, el producto de la suma molar totaliza un máximo de 0,7% y más preferiblemente un máximo de 0,6% en estas condiciones de almacenamiento.

Además, la estabilidad es tal que el producto de la suma molar de 6- α -hidroxí-etinilestradiol, 6- β -hidroxí-etinilestradiol, 6-ceto-etinilestradiol, Δ 6,7-etinilestradiol y Δ -9,11-etinilestradiol, totaliza un máximo de 3% con relación al contenido molar inicial de etinilestradiol, determinado

después de un almacenamiento por 12 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (RH) Preferiblemente, el producto de la suma molar totaliza un máximo de 2% y más, preferiblemente un máximo de 0,6% en estas condiciones de almacenamiento

Tal como se estableció anteriormente, un objeto de la presente invención es proveer una composición farmacéutica/formulación farmacéutica que comprende un complejo entre un estrógeno y ciclodextrina, donde la estabilidad de dicho estrógeno es significativamente mejorada sobre aquella de composiciones/formulaciones convencionales Así, para mejorar aún más o asegurar la estabilidad de las realizaciones de acuerdo con la invención, las composiciones/formulaciones comprenden además un antioxidante El antioxidante puede incluirse en la preparación granulada o agregarse a la composición como excipiente adicional

La ciclodextrina puede ser seleccionada entre α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina y derivados de las mismas La ciclodextrina puede ser modificada de modo tal que algunos o todos los hidroxilos primarios o secundarios del macrociclo, o ambos, estén alquilados o acilados Los métodos para modificar estos alcoholes son bien conocidos por aquellos entrenados en la técnica y muchos están disponibles comercialmente Así, algunos o todos los hidroxilos de la ciclodextrina pueden estar sustituidos con un grupo O-R o un grupo O-C(O)-R, donde R es un C₁ , alquilo op-

cionalmente sustituido, un C_{1-6} alquienilo opcionalmente sustituido, un C_{2-6} alquinilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. Así, R puede ser un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. Consecuentemente, $O-C(O)-R$ puede ser un acetato. Además, con el grupo 2-hidroxietilo o 2-hidroxipropilo comúnmente empleado, se puede R para derivatizar la ciclodextrina. Más aún, los alcoholes de la ciclodextrina pueden ser per-bencilados, per-benzoilados o bencilados o benzoilados en solamente una cara del macrociclo, o en donde solamente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 hidroxilos están bencilados o benzoilados. Naturalmente, los alcoholes de la ciclodextrina pueden estar per-alquilados o per-acilados, por ejemplo per-metilados o per-acetilados, o alquilados o acilados, por ejemplo metilados o acetilados, solamente en una cara del macrociclo, o donde solamente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 hidroxilos estén alquilados o acilados, por ejemplo metilados o acetilados.

El complejo de estrógeno-ciclodextrina puede obtenerse por métodos conocidos para el técnico en la materia (por ejemplo, Patente de los EEUU N° 5798338).

El complejo de etinilestradiol- β -ciclodextrina puede obtenerse también mediante una co-precipitación como sigue: se disuelve etinilestradiol en etanol, se disuelve β -ciclodextrina a 45°C en agua, se agrega la solución de etinilestradiol a la solución de beta-ciclodextrina, la suspensión

obtenida se agita por algunas horas entre 20 y 25°C, y después a 2°C, se aísla y seca el producto de cristalización

Como alternativa, el complejo de estradiol- β -ciclodextrina puede ser obtenido como sigue se disuelve etinilestradiol en acetona, se disuelve β -ciclodextrina a 45°C en agua, la solución de etinilestradiol se agrega a la solución de β -ciclodextrina, la suspensión obtenida se agita por algunas horas a temperaturas debajo de 25°C, después, se aísla y seca el producto de cristalización

Preferiblemente, el complejo entre una ciclodextrina y un estrógeno puede tener una lipofilicidad (hidrofobicidad) dada Así, las realizaciones adecuadas de acuerdo con la invención se relacionan con aquellas donde el complejo tiene un coeficiente de partición de n-octanol/agua a pH 7 que va desde aproximadamente 2 hasta 5, preferiblemente de aproximadamente 3 a 4 Otras realizaciones interesantes comprenden, además, el complejo en forma cristalina Así, en un aspecto limitado, la invención se relaciona con complejos cristalinos entre un estrógeno y una ciclodextrina El término "cristalino" se relaciona con varias modificaciones en la estructura física de un compuesto, donde una parte del compuesto puede estar en forma amorfa Los compuestos cristalinos pueden caracterizarse porque están hidratados y contienen agua de cristalización Finalmente, los complejos pueden definirse en los ejemplos que se brindan en la pre-

sente documentación, tal como aquellos complejos hidratados que se describen en el Ejemplo 12. Más aún, el complejo cristalino puede contener partes de etinilestradiol libre y ciclodextrina libre.

Preferiblemente, el complejo comprende β -ciclodextrina o un derivado de la misma, más preferiblemente β -ciclodextrina. Así, en una realización particularmente preferida de la invención, que es una combinación de realizaciones preferidas, el estrógeno es etinilestradiol y la ciclodextrina es β -ciclodextrina.

En una realización alternativa de la invención, la composición comprende, además, uno o más agentes activos desde el punto de vista terapéutico. Así, en esta realización, la composición comprende además un progestágeno. El progestágeno puede seleccionarse del grupo que consiste en drospirenona, levonorgestrel, norgestrel, gestadeno, dienogest, acetato de ciproterona, noretisterona, acetato de norethisterona, desorgestrel, 3-ceto-desorgestrel. Sin embargo, el progestágeno preferido es la drospirenona.

En la realización preferida donde la sustancia activa desde el punto de vista terapéutico es la drospirenona, dicha drospirenona puede estar opcionalmente micronizada. En la realización preferida donde la sustancia activa desde el punto de vista terapéutico es la drospirenona, toda o sustancialmente toda dicha drospirenona puede estar presente.

como un complejo con ciclodextrina. Como podrá apreciar el técnico en la materia, la disociación del complejo de drospirenona y ciclodextrina puede resultar en una mezcla de ciclodextrina complejada con drospirenona y drospirenona sin complejar (libre). Tal como era el caso para la drospirenona libre, la drospirenona complejada también puede estar micronizada.

Así, una realización preferida de la invención se relaciona con una composición/formulación donde el estrógeno es etinilestradiol y el o los agentes activos desde el punto de vista terapéutico es la drospirenona. Otra realización interesante relacionada con el caso en cuestión es aquella en la que el complejo de estrógeno-ciclodextrina y la drospirenona están micronizados.

Como se estableció anteriormente, las composiciones y formulaciones comprenden dosis bajas de agente activo, de modo tal que las realizaciones típicas de acuerdo con la invención comprenden estrógeno en una cantidad que corresponde a una cantidad terapéuticamente equivalente de etinilestradiol de entre aproximadamente 0,002% p/p y 2% p/p.

En aún otras realizaciones típicas, las composiciones/formulaciones comprenden el estrógeno, etinilestradiol, en una cantidad de entre aproximadamente 0,002% p/p y 2% p/p. Preferiblemente, la cantidad se encuentra aproximadamente entre 0,004% p/p y 0,2% p/p, más preferiblemente entre

aproximadamente 0,008% p/p y 0,1% p/p, más preferiblemente entre aproximadamente 0,02% p/p y 0,05% p/p

Cuando se toma en cuenta la cantidad de ciclodextrina, tal como en las realizaciones preferidas en las que el estrógeno es etinilestradiol y la ciclodextrina es β -ciclodextrina, el etinilestradiol se encuentra en una cantidad respecto del complejo de etinil-estradiol- β -ciclodextrina de entre aproximadamente 5% p/p y 20% p/p, preferiblemente entre aproximadamente 8% p/p y 15% p/p, más preferiblemente entre aproximadamente 9% p/p y 13% p/p

Además, de acuerdo con la invención, la relación entre el estrógeno y la ciclodextrina puede ajustarse. Entonces, en realizaciones adecuadas, el estrógeno está en una cantidad respecto de la ciclodextrina tal que la relación molar entre el estrógeno y la ciclodextrina es de entre aproximadamente 2:1 y 1:10, preferiblemente entre aproximadamente 1:1 y 1:5, más preferiblemente entre aproximadamente 1:1 y 1:3, tal como 1:1 y 1:2

En las realizaciones en las que la composición también comprende un compuesto activo desde el punto de vista terapéutico y dicho compuesto es la drospirenona, la drospirenona se encuentra en una cantidad de entre aproximadamente 0,4% y 20% p/p, preferiblemente entre aproximadamente 0,8% p/p y 10% p/p, más preferiblemente entre aproximadamente 1,5% p/p y 5% p/p

Otro objeto de la invención es proveer una composición o una formulación como se describe a continuación, formulada adicionalmente como una forma de unidad de dosificación, preferiblemente tal como una tableta, una cápsula o un saché

Una realización típica de la invención se relaciona con una composición o una formulación bajo la forma de gránulos, pellets o mezclas secas comprimidas que pueden ser introducidas dentro de cápsulas de gelatina dura o sachés, o bien pueden ser comprimidas en forma de núcleos de tabletas. En este caso, la composición o formulación comprende (% p/p)

- i) Agente activo complejo entre etinilestradiol y β -ciclodextrinas,
- ii) 0-95% p/p de agentes de relleno tales como lactosa, almidón, celulosa y/u otros,
- iii) 0-15% p/p de agentes de unión tales como almidón, celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, maltodextrina y/u otros,
- iv) 0-5% p/p de deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal y/u otros,
- v) 0-15% p/p de agentes desintegradores tales como almidón, carmellose-calcio, croscarmellose-sodio, carboximetilalmidón-sodio y/u otros,
- vi) 0-5% p/p de estabilizadores/antioxidantes tales como acetato de tocoferol, galato de propilo, ácido ascórbico, palmitato ascórbico y/u otros, y

vii) 0-5% p/p de lubricantes tales como estearato de magnesio y/u otros

En la realización donde la composición/formulación comprende además un compuesto activo desde el punto de vista terapéutico, tal como un progestágeno, preferiblemente drospirenona, una formulación típica puede comprender además 0,1-15% p/p de drospirenona

Una realización particularmente interesante se relaciona con una forma de unidad de dosificación que comprende

Drospirenona (micronizada)	3,00 mg
Etinilestradiol como clatrato de	
β -ciclodextrina (micronizada)	0,02 mg*
Lactosa	48,18 mg**
Almidón de maíz	28,00 mg
Estearato de magnesio	0,8 mg
Agua	(coadyuvante de procesamiento)

* 0,02 es la concentración de etinilestradiol (sin considerar la β -ciclodextrina) La cantidad de etinilestradiol en el clatrato de β -ciclodextrina es de entre 9,5 y 12,5%

** la cantidad de lactosa debe ajustarse respecto de la cantidad de β -ciclodextrina

Otro aspecto, la invención se relaciona con un método para mejorar la estabilidad de un estrógeno en una composición farmacéutica que comprende un estrógeno y uno o más exci-

pientes en una preparación granulada, método que comprende los pasos de

- i) formar un complejo entre dicho estrógeno y una ciclodextrina, y
- ii) mezclar bajo condiciones de granulación dicho complejo con uno o más excipientes, de modo tal que la humedad relativa del granulado final no exceda el 60%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C

Como se describe en la presente documentación, este método de estabilización permite obtener composiciones que son más estables que lo que se informa para composiciones convencionales. Las características importantes que conducen a la estabilidad mejorada se relacionan, al menos en parte, con el proceso de granulación y con la elección apropiada de excipientes. Así, el método para mejorar la estabilidad se relaciona con el ajuste apropiado de la humedad relativa de la preparación granulada. Más importante, la humedad relativa no debe exceder el 60% de humedad relativa, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C. Preferiblemente, la humedad relativa no excede el 55%, más preferiblemente no excede el 45%, más preferiblemente no excede el 40%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C.

En otro aspecto relacionado, la invención se refiere a un método para mejorar la estabilidad de un estrógeno en una composición farmacéutica que comprende un estrógeno y uno o

más excipientes, método que comprende los pasos de

- 1) formar un complejo entre dicho estrógeno y una ciclodextrina, y
- ii) agregar excipientes en una cantidad que minimice la cantidad total de excipientes que tienen un potencial oxidativo mayor o similar que la polivinilpirrolidona

El objetivo es restringir o minimizar la cantidad de excipientes que tienen un potencial oxidativo mayor o similar que la polivinilpirrolidona

Así, el método de estabilización se relaciona con limitar el contenido de excipientes que tienen un potencial oxidativo mayor o similar que la polivinilpirrolidona, incluyendo limitar el contenido de polivinilpirrolidona en las composiciones/formulaciones. Así, las realizaciones interesantes de la invención se relacionan con aquellas donde el o los excipientes comprenden polivinilpirrolidona en una cantidad de a lo sumo 2% p/p. Preferiblemente, la cantidad es de un máximo de 1% p/p, más preferiblemente un máximo de 0,5% p/p, más preferiblemente un máximo de 0,2% p/p. En una realización muy preferida, el método para mejorar la estabilidad se relaciona con excluir la polivinilpirrolidona de la composición farmacéutica. Así, un método para estabilizar un estrógeno en una composición farmacéutica se relaciona con una composición/formulación esencialmente libre de polivinilpirrolidona.

Aún otro objeto de la invención es proveer un proceso para preparar composiciones y formulaciones que son estables y homogéneas, tal como se describió previamente. Las condiciones apropiadas de procesamiento comprenden los pasos de preparar un líquido de granulación, cargar individualmente los agentes activos y el o los excipientes en el equipo adecuado para la granulación, granular y secar. En una realización preferida de la misma, los gránulos así obtenidos tienen una humedad relativa de a lo sumo 60%.

Así, la invención se relaciona con un proceso para fabricar una preparación granulada que comprende un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina, donde el procesamiento de la preparación granulada comprende los pasos de

- 1) cargar el complejo y uno o más excipientes en un granulador,
- ii) aplicar un líquido en el complejo cargado y uno o más excipientes bajo condiciones de granulación, de modo de obtener gránulos que tengan una humedad relativa que no exceda el 60%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C.

Este proceso ha conducido a nuevas composiciones que comprenden estrógeno menos degradado y menos productos de degradación que aquellas composiciones fabricadas por procesos convencionales, tales como las técnicas de granulación que usan polivinilpirrolidona y/o las técnicas donde la hu-

medad relativa no se ajusta apropiadamente

Así, en realizaciones preferidas de acuerdo con la invención, las condiciones de granulación se restringen aún más, de modo que la humedad relativa de la preparación no exceda el 55%, preferiblemente no exceda el 45%, más preferiblemente no exceda el 40%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C. Además, se restringe la cantidad de polivinilpirrolidona

Tal como se estableció anteriormente, la formulación comprende bajas dosis de los agentes activos, en particular del complejo de etinilestradiol-ciclodextrina. Consecuentemente, es crítico lograr formulaciones homogéneas y cumplir con los requerimientos de uniformidad de contenido. Así, un asunto importante a considerar cuando se fabrican composiciones/formulaciones que contienen dosis bajas de ingrediente activo es la homogeneidad de la preparación granulada. La práctica común se aplica al uso de mezclas previas del ingrediente activo con un excipiente, por ejemplo, lactosa, cuando se fabrican formulaciones de baja dosificación. La mezcla previa normalmente se hace en un paso separado de mezcla. Sin embargo, los presentes inventores han desarrollado un proceso para fabricar formulaciones de baja dosis sin usar un paso de mezcla previa del agente activo con un excipiente adecuado.

Así, una realización interesante de la invención se re-

J-4
28

laciona con un método como se describió anteriormente, donde el complejo y el o los agentes activos desde el punto de vista terapéutico opcionales se suministran como agentes individuales sin ser mezclados previamente con los excipientes. En otra realización relacionada con la misma, se agregan adicionalmente uno o más agentes activos desde el punto de vista terapéutico, tales como la drospirenona, en el granulador.

Tal como se estableció anteriormente, el proceso de la invención adaptado apropiadamente ha conducido a la fabricación de lotes homogéneos de preparación granulada. En el caso en que el proceso conduce, además, a formas de unidades de dosificación, tales como una tableta, se logra la uniformidad del contenido. Así, en realizaciones muy adecuadas de la invención, los lotes del granulado final y/o de la unidad final de dosificación satisfacen la uniformidad de contenido, de modo que ésta se encuentre dentro del rango comprendido entre 85% y el 115%, preferiblemente dentro del rango comprendido entre 90% y 110%, más preferiblemente entre 95% y 105%. La uniformidad de contenido se determina tomando 10 muestras al azar de la preparación granulada o tomando al azar 10 tabletas de un lote de tabletas, determinando el contenido cuantitativo de estrógeno en cada muestra o tableta, y calculando finalmente el coeficiente de variación sobre la base de las cantidades individuales de estrógeno.

Las dosis bajas a las que se hace referencia en este contexto se relacionan con composiciones/formulaciones que comprenden el complejo en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,005% p/p y 20% p/p, preferiblemente entre aproximadamente 0,01% p/p y 2% p/p, más preferiblemente entre aproximadamente 0,05% p/p y 1% p/p, aún más preferiblemente entre aproximadamente 0,1% p/p y 0,7% p/p, más preferiblemente entre aproximadamente 0,15% p/p y 0,5% p/p

La granulación puede ser provista por cualquier equipo que brinde un granulado estable y homogéneo de acuerdo con la invención. Es decir, cualquier equipo adecuado para obtener gránulos que tengan una humedad relativa de un máximo de 60% a temperaturas de entre 20°C y 40°C. Sin embargo, en una realización preferida, las condiciones de granulación son provistas por la granulación en lecho fluido.

Otro objeto de la invención se relaciona con el uso de las composiciones que se describen en la presente documentación y en los Ejemplos de preparación de un medicamento para la anticoncepción femenina, para la terapia de reemplazo de hormonas, para el tratamiento del acné o para el tratamiento de las PMDD (afecciones de disfunción premenstrual).

El uso de un compuesto de la presente invención para la terapia de reemplazo de hormonas se relaciona con tratar los síntomas menopáusicos, premenopáusicos y/o postmenopáusicos en una mujer. El medicamento se formula adecuadamente de

acuerdo con el conocimiento general del experto en la técnica farmacéutica y es típicamente para administración oral

En una realización preferida, el medicamento es adecuado para inhibir la ovulación en una mujer. Aparte de su capacidad de inhibir la ovulación, se ha hallado que la composición de la invención posee pronunciadas propiedades antiandrogénicas y puede entonces usarse en la prevención o el tratamiento de afecciones inducidas por andrógenos, en particular el acné. Tal uso puede ser independiente o concomitante con el uso como anticonceptivo descrito previamente. Además, como la drospirenona es un antagonista de la aldosterona, sus propiedades diuréticas son entonces adecuadas para contrarrestar las propiedades de retención de agua del etinilestradiol.

Tal como se estableció anteriormente, el uso de composiciones para la preparación de un medicamento para administración oral comprende preferiblemente el uso de composiciones que comprenden un complejo entre etinilestradiol y β -ciclodextrina, y que comprenden, además, un agente activo desde el punto de vista terapéutico. Más preferiblemente, el agente es drospirenona. En una combinación de realizaciones preferidas, la dosis de etinilestradiol es de entre 0,015 mg y 0,04 mg, en particular de entre aproximadamente 0,015 mg y 0,03 mg, y la dosis de drospirenona es de entre aproximadamente 2,5 mg y 3,5 mg, en particular de aproximadamente 3 mg.

para una unidad de dosificación diaria. Más particularmente, las composiciones de la invención comprenden una cantidad de drospirenona que corresponde a una dosis diaria de entre aproximadamente 3,0 y 3,5 mg, y etinilestradiol en una cantidad que corresponde a entre aproximadamente 0,015 y 0,03 mg.

El medicamento para usar en la inhibición de la ovulación puede ser una composición de una fase, es decir, una preparación donde las cantidades de cualquier agente activo permanecen constantes por el período completo de al menos 21 días, o las cantidades de cualquiera o de ambos agentes activos pueden variar durante el período de al menos 21 días para generar una preparación de múltiples fases, por ejemplo, una preparación de dos o tres fases, sustancialmente como se describe, por ejemplo, en EP 148 724.

En una realización interesante de la presente invención que se relaciona con el uso de un medicamento para inhibir la ovulación, el medicamento se administra cada día de al menos 21 días consecutivos, una unidad de dosis diaria que comprende una combinación de drospirenona en una cantidad de entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 4 mg, y etinilestradiol en una cantidad de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,05 mg, seguida por la administración, cada día de 7 o menos días consecutivos, de una unidad de dosificación diaria que no contiene agente activo, o como alterna-

tiva, por la no administración de unidades de dosificación durante 7 días o menos

En otra realización adecuada, cada una de las unidades diarias de dosificación que comprenden una combinación de drospirenona y etinilestradiol se administran por 21, 22, 23 ó 24 días consecutivos, y cada una de las unidades diarias de dosificación que no comprenden agente activo pueden administrarse por 7, 6, 5 ó 4 días consecutivos, según sea apropiado. Además, las unidades diarias de dosificación que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol pueden administrarse por 28 días consecutivos o 30 ó 31 días consecutivos. Adecuadamente, el uso de dicho medicamento comprende administrar, cada día de al menos 21 días consecutivos, una unidad de dosificación diaria que comprende una combinación de drospirenona en una cantidad de entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 4 mg, y etinilestradiol en una cantidad de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,05 mg, seguida por la administración, cada día de 7 o menos días consecutivos, de una unidad de dosificación diaria que contiene etinilestradiol solo en una cantidad de entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 0,05 mg.

En este método alternativo, las unidades de dosificación diarias que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol pueden administrarse adecuadamente por 21, 22, 23 ó 24 días consecutivos, y donde las unidades de dosi-

ficación diarias que comprenden etinilestradiol solo pueden administrarse luego por 7, 6, 5 ó 4 días consecutivos, según sea apropiado. En otra realización del método, las unidades de dosificación diarias que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol se administran por 2-4, preferiblemente 2 ó 3, veces por 28 días consecutivos, seguidas por una administración de las unidades de dosificación diarias que comprenden la combinación de drospirenona y etinilestradiol por 21 días consecutivos, y subsiguientemente la administración de las unidades de dosificación diarias que comprenden etinilestradiol solo por 7 días consecutivos.

La presente invención se define adicionalmente en los ejemplos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS EJEMPLOS

El Ejemplo 1 describe una composición y una formulación de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, junto con productos farmacéuticos conocidos por técnico en la materia. La Tabla 1.3 ilustra el desempeño en términos de estabilidad en comparación con formulaciones conocidas después de un período de tiempo bajo condiciones ambientales controladas. Los datos muestran que la compresión directa de la mezcla del polvo resulta en una buena estabilidad del etinilestradiol cuando se lo provee en la forma de un complejo con ciclodextrina (Producto D). El producto E se preparó de modo que estuviera libre de polivinilpirrolidona.

de acuerdo con la presente invención Este producto mostró también una buena estabilidad del etinilestradiol a pesar de estar fabricado por granulación Sin embargo, cuando el producto incluye polivinilpirrolidona y está fabricado de acuerdo con el Ejemplo 3 en la Patente de los EEUU N° 5798338 (Tableta A), el producto es pobremente estable

El Ejemplo 2 ilustra la estabilidad del EE en las Formulaciones D y E, en comparación con otras formulaciones, en términos de productos de degradación aislados de muestras luego de almacenarlas por un período fijo de tiempo bajo condiciones ambientales controladas

El Ejemplo 3 describe los contenidos de una realización de la presente invención, donde la composición comprende además drospirenona

El Ejemplo 4 describe la morfología o algunas características físicas de una forma de dosificación típica de una formulación de acuerdo con la presente invención

El Ejemplo 5 describe un proceso típico para la preparación de una tableta

El Ejemplo 6 describe el método en el cual se estudiaron algunas propiedades físicas, particularmente la constante de velocidad de disociación del complejo entre EE y CD Se determinó la vida media del complejo 1:1 como 155,8 s y se determinó la constante de disociación como $4,45 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$

El Ejemplo 7 describe el método en el cual se estudió

la constante de estabilidad en equilibrio (constante de formación) del complejo entre EE y CD. Se halló que la constante de estabilidad del complejo 1:1 era $9,5 \times 10^{-4} \text{ M}^{-1}$. Se halló que la solubilidad del etinilestradiol complejoado mejoraba en comparación con el esteroide libre.

El Ejemplo 8 describe el método en el cual se estudió la constante de estabilidad en equilibrio (constante de formación) del complejo entre EE y CD en medio ácido. Se describe la constante de estabilidad del complejo 1:1 y 1:2 en medio ácido. Se halló que la solubilidad del etinilestradiol complejoado mejora en comparación con el esteroide libre en medio ácido.

El Ejemplo 9 describe el método en el cual se determinó que la constante de disociación ácida (pK_a) del complejo EE-CD en medio acuoso era de aproximadamente 10,51, en comparación con la pK_a de aproximadamente 10,35 para el esteroide libre.

El Ejemplo 10 describe el método en el cual se determinó el coeficiente de partición en n-octanol/agua del complejo EE-CD y se estudió su dependencia del pH. Su valor de $\log P$ varía entre 3,20 y 3,53.

En el Ejemplo 11 se discute si el complejo de etinil estradiol- β -ciclodextrina puede existir en múltiples formas sólidas y se proveen métodos de prueba que pueden detectar y distinguir entre tales formas.

El Ejemplo 12 describe preparaciones típicas de un complejo de EE-CD

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Degradación de etinilestradiol en varias formulaciones

Se investigó la estabilidad comparativa de cinco formulaciones de tabletas que comprendían etinilestradiol. Las distintas formulaciones diferían entre sí respecto del proceso de fabricación, el uso de etinilestradiol en la forma del complejo de ciclodextrina y el uso de polivinilpirrolidona 25000 (PVP). La Tableta A se preparó como se describe en la Patente de los EEUU N° 5798338, Ejemplo 3, tal como por granulación en lecho fluido, sobre la base de la mezcla previa del ingrediente activo con lactosa y sin ajustar la humedad relativa de los gránulos. Las Tabletass, B, C y E se prepararon de acuerdo con el proceso de fabricación que se describe en la presente documentación.

Tabla 1 1

Resumen de los parámetros de las tabletas recubiertas con película			
Tableta	Proceso de fabricación	Agente activo	Excipiente
A	granulación en lecho fluido*	Complejo EE-β-CD	+ PVP
B	granulación en lecho fluido**	EE	+ PVP
C	granulación en lecho	EE	

	fluido**		
D	Compresión directa	Complejo EE- β -CD	
E	granulación en lecho fluido**	Complejo EE- β -CD	

* Granulación en lecho fluido como se describe en el Ejemplo 3 de la Patente de los EEUU N° 5798338, ** granulación en lecho fluido como se describe en el ejemplo 5 en la presente documentación, PVP = polivinilpirrolidona

Tabla 1 2

Composición de las formulaciones de prueba					
Composición	Tabletas				
	A	B	C	D	E
EE	-	✓	✓	-	-
EE- β -CD	✓	-	-	✓	✓
DRSP	-	✓	✓	✓	✓
Lactosa	✓	✓	✓	✓	✓
almidón de maíz	✓	✓	✓	✓	✓
Microcelulosa	-	-	-	✓	-
almidón 1500	✓	✓	-	-	-
PVP 25000	✓	✓	-	-	-
Estearato de magnesio	✓	✓	✓	✓	✓

Resultados

Se determinó el contenido de etinilestradiol por HPLC justo antes (del inicio) de la fabricación y después del almacenamiento bajo varias condiciones por 3 y 12 meses El contenido de etinilestradiol se expresa respecto del contenido inicial de etinil estradiol que se agregó a cada formu-

lación

Tabla 1 3

Contenido de etinilestradiol (% recuperado)					
Formula- ción	inicio	3 meses		12 meses	
		40°C, 75% de RH	60°C, 75% de RH	25°C, 60% de RH	40°C, 75% de RH
A	93,1	86,3	77,8	93,8	75,9
B	98,9	94,9	70,7	95,6	85,7
C	100,1	95,8	86,1	100,1	92,1
	99,1	96,2	86,1	99,1	92,1
D	101,5	98,8	96,4	101,4	99,9
	102,7	100,7	98,6	101,8	100,0
E	103,2	101,3	96,4	100,5	98,9
	103,3	102,0	96,6	101,8	99,3

Ejemplo 2

Formación de productos de degradación oxidativa de etinil estradiol

Se determinó el contenido de los productos conocidos de degradación oxidativa del etinilestradiol por HPLC después de un almacenamiento por 12 meses a 25°C y 60% de humedad relativa (RH) El contenido molar de cada producto de degradación se expresa respecto del contenido molar inicial de etinilestradiol que se agregó a cada formulación Se investigaron cuatro formulaciones, así como el etinilestradiol puro y el complejo de etinilestradiol β-ciclodextrina

Tabla 2 1 Resultados de estabilidad después de 12 meses,

25°C, 60% de RH

Formación de productos de degradación (% del contenido inicial de EE)					
Formula- ciones	6- α -OH- EE	6- β -OH- EE	6-Ceto- EE	Δ 9,11-EE	Total conocido
EE	0,004	0,005	n d	0,38	0,389
EE- β -CD	0,002	0,003	n d	0,38	0,385
B	0,04	0,07	0,32	0,74	1,20
C	0,05	0,09	0,11	0,73	1,00
	0,04	0,07	0,08	0,70	0,91
D	0,01	0,02	n d	0,49	0,52
	0,01	0,01	n d	0,45	0,47
E	0,03	0,01	n d	0,46	0,50
	0,02	0,01	n d	0,40	0,43

n d = no detectable, 6- α -OH-EE = 6- α -hidroxí-etinilestradiol, 6- β -OH-EE = 6- β -hidroxí-etinilestradiol, 6-ceto-EE = 6-ceto-etinilestradiol, Δ 9,11-EE = Δ 9,11-etinilestradiol

Tabla 2 2 Resultados de estabilidad después de 12 meses,
40°C, 75% de RH

Formación de productos de degradación (% del contenido inicial de EE)					
Formula- ciones	6- α -OH- EE	6- β -OH- EE	6-Ceto- EE	Δ 9,11-EE	Total conocido
EE	0,004	0,005	n d	0,38	0,389
EE- β -CD	0,002	0,003	n d	0,38	0,385
B	0,16	0,25	1,92	3,14	5,47
C	0,33	0,61	1,03	1,86	3,83

	0,28	0,54	0,87	1,59	3,28
D	0,03	0,09	0,10	0,79	1,01
	0,03	0,10	0,09	0,79	0,98
E	0,08	0,19	0,30	0,93	1,50
	0,08	0,19	0,41	0,89	1,58

n d = no detectable, 6- α -OH-EE = 6- α -hidroxi-etinilestradiol, 6- β -OH-EE = 6- β -hidroxi-etinilestradiol, 6-ceto-EE = 6-ceto-etinilestradiol, Δ 9,11-EE = Δ 9,11-etinil estradiol

Ejemplo 3.

Se describen composiciones que consisten en un núcleo de tableta. El núcleo de tableta puede estar opcionalmente recubierto con película o azúcar usando los ingredientes descritos. Los ingredientes específicos son ingredientes adecuados típicos de acuerdo con la invención, pero no se limitan a éstos.

Tabla 3

Ingrediente	Ingredientes específicos	Cantidad % p/p
Núcleo de tableta		
Agente activo I	Estrógenos bajo la forma de un complejo con ciclodextrina	
Agente activo II	Un progestágeno	
Relleno	Lactosa, almidón, celulosa	0-95%
Aglutinante	Almidón, celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelu-	0-15%

	losa, maltodextrina	
Deslizante	Dióxido de silicio coloidal	0-5%
Disintegrador	Almidón, carmellose-calcio, cros-carmellose-sodio, carboximetilal-midón sodio	0-15%
Estabiliza-dor/antioxidante	Acetato de tocoferol, galato de propilo, ácido ascórbico, palmita-to ascórbico	0-5%
Lubricante	Estearato de magnesio	0-5%
Relleno de pelí-cula		
Agente de unión a película	Hidroxipropilmetilcelulosa, deri-vados de ácido poliacrílico, Eu-dragit	20-100%
Plastificante	Polietilenglicol	0-20%
Relleno	talco, dióxido de titanio, carbo-nato de calcio	0-20%
Pigmento	Dióxido de titanio, carbonato de calcio	0-20%
Colorante	Pigmentos de óxido férrico	0-10%
Recubrimiento de azúcar		
Agente de recu-brimiento	Sacarosa	30-90%
Plastificante	povidona 700000, polietileneglicol 6000	0-10%
Relleno/agente de cobertura	talco, dióxido de titanio, carbo-nato de calcio	10-50%
Humectante	glicerol	0-5%
Pigmento	Dióxido de titanio, carbonato de	0-10%

	calcio	
Colorante	Pigmentos de óxido férrico	0-10%
Agente de pulido	cera	0-0,5%

Ejemplo 4

Composiciones preferidas

Una composición preferida consiste en los componentes que se indican a continuación El tamaño de lote es de 200000-550000 tabletas (sitio de desarrollo) y entre 2,5 Mio tabletas y 5 Mio tabletas (sitio de producción), respectivamente Se usa agua como coadyuvante de procesamiento para la fabricación de la masa de la tableta (granulación en lecho fluido) y el recubrimiento con película

Ingrediente	Una ta- bleta (mg)	Desarro- llo (kg)	Producción (kg)
Drospirenona, micro 15	3,0	1,650	7,500
Complejo de etinilestra- diol-β-ciclodextrina, micro	0,020 *	0,011 *	0,050 *
monohidrato de lactosa	48,18	26,499	120,450
almidón de maíz	28,0	15,400	70,000
Estearato de magnesio	0,8 **	0,440 **	2,000 **
Peso de la masa de tableta	80,0 mg	44,000 kg	200,000 kg
Hidroxipropilmetil celulosa	1,5168	0,83424	3,792
Talco	0,3036	0,16698	0,759
Dióxido de titanio	1,1748	0,64614	2,937
Pigmento de óxido férrico,	0,0048	0,00264	0,012

rojo			
Peso del recubrimiento con película	3,0 mg	1,650 kg	7,500 kg
Peso total	83,0 mg	45,650 kg	207,500 kg

* las cantidades indicadas indican la cantidad de etinil estradiol

Ejemplo 5

Proceso de fabricación

El proceso de fabricación comprende los siguientes pasos

Se prepara el líquido de granulación	Se suspende almidón de maíz en agua purificada y se agrega esta suspensión en agua purificada con agitación
Preparan los Gránulos	Se introduce lactosa, drospirenona micro 15, complejo de etinilestradiol-β-ciclodextrina micro y almidón de maíz (porción) en el granulador de lecho fluido
	Se activa un lecho fluido continuo y se aplica el líquido de granulación
	Se seca la masa granulada
	Se verifica la humedad relativa de la masa granulada
	Se seca la masa granulada, si es necesario, hasta que se alcanza el rango deseado de humedad relativa (30%-45%)

Se prepara la Se introduce almidón de maíz (porción) y

masa de tableta estearato de magnesio en el granulador de
lecho fluido Se mezcla

Se comprime la Se realiza en una máquina de tableteado
masa de tableta rotatorio con núcleos de tabletas

Se prepara la Se suspende talco, pigmento de óxido fé-
suspensión de rico rojo y dióxido de titanio en agua
recubrimiento de purificada y se homogeiniza la suspen-
película sión Se disuelve hidroxipropilmetil ce-
lulosa en agua purificada con agitación
Se combina y se homogeiniza la mezcla, y
se verifica el rendimiento

Recubrimiento Se introducen los núcleos de tabletas en
con película un recubridor adecuado y se los entibia

Se rocía con la cantidad apropiada de
suspensión de recubrimiento con película
continuamente en los núcleos en rotación,
mientras se seca con aire tibio Se pule y
se verifica la uniformidad de peso, el
tiempo de desintegración y el rendimien-
to

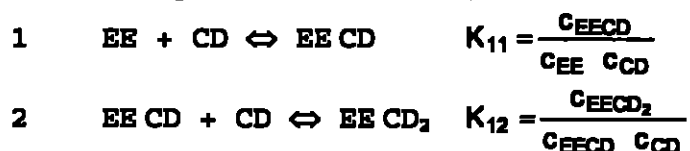
Ejemplo 6

Disociación del complejo EE- β -CD

Se ha determinado la constante de la velocidad de diso-
ciación del complejo EE- β -CD en solución acuosa

Método de prueba

Cuando se disuelve en agua, el complejo de etinilestradiol- β -ciclodextrina se disocia en sus componentes etinilestradiol (EE) y el ligando β -ciclodextrina (CD), de acuerdo con la ley de acción de equilibrio de masas



En este estudio, se determinó la velocidad de disociación del complejo 1:1 usando un método de relajación de flujo detenido con detección conductométrica. Se aplicó un método indirecto sobre la base de una reacción de competición usando dodecilsulfato de sodio (SDS), que forma también un complejo. El SDS como sal está disociado en solución acuosa y contribuye suficientemente a la conductividad. Cuando el anión SD^- se une a la β -ciclodextrina, el complejo formado será menos móvil que el ion libre SD^- en agua y disminuirá la conductividad eléctrica de la solución. Se usó la diferencia en conductividad del anión libre SD^- y el anión en complejos para detectar la liberación cinética de etinilestradiol del complejo de clatrato con un aparato de flujo cinético detenido con detector de conductividad.

Resumen de los resultados

La constante de velocidad de disociación del complejo de etinilestradiol- β -ciclodextrina 1:1 se determinó como $K_d = 4,45 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$

Bajo condiciones de primer orden, la vida media de disociación del complejo de etinilestradiol- β -ciclodextrina 1 1 se calculó como $t_{1/2} = 155,8 \text{ s}$ (2,6 minutos)

Ejemplo 7

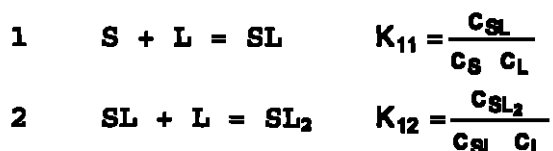
Constante de estabilidad del complejo EE- β -CD en solución acuosa

Se determinó la constante de estabilidad de equilibrio (constante de formación) del complejo EE- β -CD en solución acuosa

Antecedentes

La droga del complejo de etinilestradiol- β -ciclodextrina es un complejo de clatrato que contiene una molécula de etinilestradiol y dos moléculas de β -ciclodextrina

La formación del clatrato de etinilestradiol- β -ciclodextrina en solución acuosa a partir de sus componentes etinilestradiol (S) y el ligando β -ciclodextrina (L) está definida por las siguientes ecuaciones de acuerdo con la ley de acción de masas



Se determinó la constante de estabilidad de equilibrio (constante de formación) K_{11} con una técnica de solubilidad de fase Para K_{12} , se obtuvo solamente una estimación vaga

Resumen de los resultados

Se obtuvieron los siguientes datos con la técnica de diagrama de solubilidad de fase (PSD) en soluciones acuosas a 20°C

Constante de estabilidad $K_{11} = 9,5 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$

del complejo 1 1

Solubilidad del Etiniles- $S_{EE} = 2,17 \cdot 10^{-5} \text{ mol/l}$

tradiol $(6,43 \cdot 10^{-3} \text{ g/l})$

Solubilidad del complejo $S_{11} = 1,92 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$

1 1 $(2,75 \text{ g/l})$

Solubilidad del complejo $S_{12} = 1,44 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$ (3,7

1 2 $\text{g/l})$

Ejemplo 8

Constante de estabilidad del complejo EE- β -CD en HCl 0,1 M

Se determinó la constante de estabilidad de equilibrio (constante de formación) del complejo EE- β -CD en HCl 0,1 M como se describió en el ejemplo 7

Resumen de los resultados

Se obtuvieron los siguientes datos con la técnica de diagrama de estabilidad de fase (PSD) en HCl 0,1 M a 20°C

Constante de estabilidad del complejo $K_{11} = 1,56 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$

1 1

Constante total de estabilidad del com- $K'_{12} =$ aproximada-
plejo 1 2 ($= K_{11} \cdot K_{12}$) $\text{mente } 1,6 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$

Solubilidad del etinilestradiol $S_{EE} = 1,68 \cdot 10^{-4}$

	mol/l (0,05 g/l)
Solubilidad del complejo 1 1	$S_{11} = 2 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$ (2,9 g/l)
Solubilidad del complejo 1 2	$S_{12} = 5 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$ (1,3 g/l)

Ejemplo 9

Constante de disociación del complejo EE-β-CD en solución acuosa

Se determinó la constante de disociación ácida del complejo EE-β-CD en un medio acuoso

Antecedentes

La droga del complejo de etinilestradiol-β-ciclodextrina es un complejo de clatrato que contiene una molécula de etinilestradiol y dos moléculas de β-ciclodextrina

En solución acuosa, el complejo de etinilestradiol-β-ciclodextrina se disocia en sus componentes de acuerdo con la ley de acción de masas. Para restringir la disociación del complejo de etinilestradiol-β-ciclodextrina, se usó una solución acuosa que contenía aproximadamente un exceso de 300 veces (0,0114 molar) de β-ciclodextrina sobre etinilestradiol en las mediciones. Se midió el pKa a través de un método de titulación fotométrica siguiendo la guía brindada en el Manual de Evaluación Ambiental.

Resumen de los resultados

Se determinó la constante de disociación ácida del complejo etinilestradiol- β -ciclodextrina a 20°C como $pK_a=10,51 \pm 0,03$

En comparación, el pK_a del etinilestradiol en ausencia de β -ciclodextrina es $pK_a = 10,25 \pm 0,04$

Ejemplo 10

Valor de Log P del complejo EE- β -CD

Antecedentes

La droga del complejo de etinilestradiol- β -ciclodextrina es un complejo que contiene una molécula de etinilestradiol y dos moléculas de β -ciclodextrina

La partición del complejo de etinilestradiol- β -ciclodextrina se determina al equilibrar un sistema de dos fases, n-octanol/agua. Solamente puede determinarse la cantidad total de etinilestradiol en la fase acuosa y la fase octanólica. El resultado es el coeficiente de partición aparente en n-octanol/agua para el etinilestradiol. Para la determinación de la dependencia del pH del coeficiente de partición aparente en n-octanol/agua del etinilestradiol, las mediciones se realizaron a pH 5, 7 y 9 con el método de agitación de frasco de acuerdo con el lineamiento OECD 107¹⁾. Las mediciones se realizaron con soluciones acuosas tamponadas a pH 5, 7 y 9. La concentración de etinilestradiol en cada fase después del equilibrio a 25°C se determinó por HPLC.

Resumen de los resultados

Dependencia del pH del coeficiente de partición aparente del etinilestradiol			
pH	Pow medio aparente con desviaciones estándar	log Pow aparente	95% Intervalos de confianza para el log Pow aparente
5	2395 ± 623	3,38	3,28 - 3,46
7	3424 ± 1298	3,53	3,35 - 3,67
9	1579 ± 505	3,20	3,08 - 3,29

Ejemplo 11

Formas sólidas del complejo de etinilestradiol-β-ciclodextrina

Se determinaron las múltiples formas sólidas del complejo de etinilestradiol-β-ciclodextrina y se brindaron métodos de prueba que pudieran detectar y distinguir entre tales formas

Antecedentes

Se investiga una variedad de productos de cristalización obtenidos bajo distintas condiciones de cristalización, secado y almacenamiento, respecto de su forma en estado sólido. Se aplica una selección de los siguientes métodos analíticos para identificar y caracterizar formas de estado sólido, según se determine como apropiado y posible

Difracción de polvo de rayos X (XRPD)

Análisis térmico diferencial (DTA) en combinación con termogravimetría (TG)

Calorimetría de análisis diferencial (DSC) en combinación con termogravimetría (TG)

Resumen de los resultados

Se obtienen evidencias de la formación de complejos mediante la investigación de etinilestradiol y beta-ciclodextrina puros, mezclas mecánicas de ambas sustancias, así como muestras de complejos de etinilestradiol-beta-ciclodextrina con difracción de polvo de rayos X y análisis térmico. De acuerdo con estas investigaciones, al menos aproximadamente 90% del etinilestradiol debería estar unido en el complejo.

La forma prevalente del complejo de etinilestradiol-beta-ciclodextrina es la de un hidrato que contiene cantidades variables de agua. La variabilidad del contenido de agua es una consecuencia de una propiedad inherente de la ciclodextrina libre, así como de sus compuestos de inclusión (complejos o clatratos), el equilibrio de al menos parte del agua del hidrato con la atmósfera ambiente. Al almacenarse, se establece un contenido de agua de equilibrio que depende de la temperatura, la presión y la humedad relativa. El agua del hidrato puede escaparse fácilmente de la red cristalina. Bajo condiciones de secado más severas, puede eliminarse toda el agua de los cristales. Sin embargo, el material resultante es extremadamente higroscópico y, así, no es de relevancia para la sustancia de la droga. Lo mismo se aplica al

hidrato completamente saturado de agua, que es estable solamente en presencia de las aguas madres o bajo una humedad relativa de más de 97%. Así, cualquier descripción de formas sólidas del complejo de etinilestradiol- β -ciclodextrina tiene que concentrarse en la caracterización de un rango de hidratos que tienen contenidos intermedios de agua con un límite superior de saturación de agua.

El agua de hidratación es una parte de la red cristalina y, entonces, las alteraciones en el contenido de agua están conectadas con cambios en la red cristalina. Esto se manifiesta en diferencias en el patrón de polvo de rayos X de lotes de clatrato con contenidos variables de agua. De acuerdo con estos patrones, pueden distinguirse cuatro tipos diferentes. Los lotes de tipo I contienen menos de 1% de agua. En los lotes de los tipos II y III, se halla entre 4% y 10% agua, y entre 8% y 15% agua, respectivamente. El tipo IV se caracteriza por un contenido de agua de más de 15%. Sin embargo, no existe una línea divisoria clara entre dos tipos vecinos. La posición de los picos de difracción cambia gradualmente debido a la hinchazón y el encogimiento de la red cristalina durante la absorción o liberación de agua. Las investigaciones de los cuatro tipos por análisis térmico diferencial en combinación con termogravimetría han mostrado que la deshidratación tiene lugar entre 25°C y 170°C.

Las formas diferentes se intercambian fácil y reversi-

blemente mediante el ajuste de las condiciones de humedad ambiental. Este comportamiento indica una rigidez considerable de la red estructural, que no permite una alteración profunda de la disposición básica de los bloques de construcción de beta-ciclodextrina/etinilestradiol del sólido durante la hidratación y la deshidratación.

Ejemplo 12

Preparación del complejo de etinilestradiol-beta-ciclodextrina

Se obtiene el complejo de etinilestradiol-beta-ciclodextrina por co-precipitación como sigue:

Proceso 1 (P1) Se disuelve etinilestradiol en etanol. Se disuelve β -ciclodextrina a 45°C en agua. Se agrega la solución de etinilestradiol a la solución de β -ciclodextrina. La suspensión obtenida se agita por algunas horas entre 20 y 25°C, y después a 2°C. Se aísla y seca el producto de cristalización mediante los métodos que se describen a continuación.

Proceso 2 (P2) Se disuelve etinilestradiol en acetona. Se disuelve β -ciclodextrina a 45°C en agua. Se agrega la solución de etinilestradiol a la solución de beta-ciclodextrina. La suspensión obtenida se agita por algunas horas a temperaturas menores de 25°C. Después, se aísla y seca el producto de cristalización mediante los métodos que se describen a continuación.

Se preparan las mezclas mecánicas de β -ciclodextrina y etinilestradiol pesando y luego homogeneizando por molienda, como en un mortero con martillo

Tabla 12 la productos de la cristalización del complejo

Lote	solvente/condiciones de tratamiento	Contenido de EE [%]	Contenido de agua [%]
80	P 1, secado en una cabina de secado al vacío	10,9	5,57
81	P 1, secado en una cabina de secado al vacío	11,2	5,26
82/1	P 1, secado 1 h a temperatura ambiente sobre P_2O_5 en un desecador al vacío	n d	6,5
82/2	P 1, secado 2 h a temperatura ambiente sobre P_2O_5 en un desecador al vacío	n d	6,5
82/3	P 1, secado 4 h a temperatura ambiente sobre P_2O_5 en un desecador al vacío	n d	6,4
82/4	P 1, secado 4 h a temperatura ambiente sobre P_2O_5 en un desecador al vacío	n d	7,7
82/5	P 1, secado 43,5 h a temperatura ambiente sobre P_2O_5 en un desecador al vacío	10,8	4,47
82/6 Act	P 1, lavado con acetona, secado 3 h a 2°C sobre P_2O_5 en un desecador al vacío	10,9	4,65

82/7	P 1, lavado con acetona, y agua, secado 3 h a 2°C sobre P_2O_5 en un desecador al vacío	10,6	4,47
83/V	P 1, secado algunas horas a temperatura ambiente sobre P_2O_5 en un desecador al vacío	11,4	4,21
83/VT	P 1, secado en una cabina de secado al vacío	10,7	5,59
83/L	P 1, almacenado al aire	11,4	10,2
83/VT+L	P 1, secado en una cabina de secado al vacío y luego almacenado al aire	10,6	8,75
84	P 1, secado en una cabina de secado al vacío	10,9	5,60
88	P 1, 20 h a temperatura ambiente,	10,8	11,85
90f	P 1, secado en una cabina de secado al vacío - 1d	n d	-
91f	P 1, secado en una cabina de secado al vacío - 1d	n d	-
90	P 1, secado en una cabina de secado al vacío - 5d	10,6	7,5
91	P 1, secado en una cabina de secado al vacío - 5d	10,6	7,7
28052591	Lote Im2190 micronizado	10,7	8,23
Im2220	P 2, secado en una cabina de secado al vacío	10,7	5,61
Im2221	P 1, secado en una cabina de secado al vacío	10,2	5,78
Im2222	P 1, secado en una cabina de	10,4	5,57

	secado al vacío		
Im2223	P 1, secado en una cabina de secado al vacío	10,1	5,64
Im2224	P 2, secado en una cabina de secado al vacío	10,4	5,75

Tabla 12 1b productos de la cristalización del complejo

lote	solvente/condiciones de tratamiento	Contenido de EE[%]	Contenido de agua [%]
Im2225/1	P 1, lavado 2 x agua, secado en una cabina de secado al vacío	11,2	3,34
Im2225/2	P 1, lavado 2 x agua, 1 x acetona, secado en una cabina de secado al vacío	10,5	3,31
Im2225/3	P 1, lavado 2 x agua, 1 x acetona, 1 x agua, secado en una cabina de secado al vacío	10,9	3,8
Im2230	P 1, lavado 1 x agua, 1 x acetona, 1 x agua, secado en una cabina de secado al vacío	10,8	4,35
Im2231	P 1, lavado 1xagua, 1x acetona, 1xagua, secado en una cabina de secado al vacío	11	2,63
Im2240	P 1, lavado 1xagua, 1x acetona, 1xagua, secado en una cabina de secado al vacío	10,5	6,71

28052591,DVS1 0% RH	lote 28052591 después de un ciclo de absorción/liberación, almacenado a 0% RH	n d	< 1 ⁵
Im2180,DVS1 0% RH	lote Im2180 después de un ciclo de absorción/liberación, almacenado a 0% RH	n d	< 1 ⁵
Im2180,DVS1 45% RH	lote Im2180 almacenado a 45% RH	n d	6,5 ⁵
Im2180,DVS1 70% RH	lote Im2180 almacenado a 70% RH	n d	9,5 ⁵
Im2180,DVS1 75% RH	lote Im2180 almacenado a 75% RH	n d	9,5 ⁵
Im2180,DVS1 93% RH	lote Im2180 almacenado a 93% RH	n d	-15 ⁵
Im2180,3d Mg(ClO ₄) ₂	lote Im2180 almacenado 3 d sobre Mg(ClO ₄) ₂	n d	n d
Im2190,5d 97% RH	lote Im2190 almacenado 5 d a 97% RH	n d	-16,7 ⁵
Im2190,7d 97% RH	lote Im2190 almacenado 7 d a 97% RH	n d	-16,5 ⁵
28052591,7d Mg(ClO ₄) ₂	lote 28052591 almacenado 7 d sobre Mg(ClO ₄) ₂	n d	< 0,1 ⁵
28052591,7d 97% RH	lote 28052591 almacenado 7 d a 97% RH	n d	16,9 ⁵
28052591, hú- medo	lote 28052591 suspendido en agua, sin secar	-	-
28052591,7d 75% RH	lote 28052591 almacenado 7 d a 75% RH	n d	10,5 ⁵

⁵ calculado a partir del contenido de agua del material ini-

cial y el cambio de masa observado

85
88

REIVINDICACIONES

1 Una formulación que comprende un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina, donde la formulación es una preparación granulada que tiene una humedad relativa de un máximo de 60%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C

2 La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, donde la preparación granulada tiene una humedad relativa de un máximo de 55%, preferiblemente, de un máximo de 45%, más preferiblemente, de un máximo de 40%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C

3 La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el estrógeno se selecciona del grupo que consiste en etinilestradiol (EE), estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona y sulfato de estrona, o mezcla de los mismos

4 La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el estrógeno se selecciona del grupo que consiste en etinilestradiol (EE), sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona y sulfato de estrona, o mezcla de los mismos

5 La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el estrógeno es etinil

estradiol

6 La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la ciclodextrina se selecciona del grupo que consiste en α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina y derivados de las mismas

7 La formulación de acuerdo con la reivindicación 6, donde la ciclodextrina es β -ciclodextrina o derivados de la misma

8 La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un máximo de 2% p/p de polivinilpirrolidona, preferiblemente un máximo de 1% p/p, más preferiblemente un máximo de 0.5% p/p, más preferiblemente un máximo de 0.2% p/p de polivinilpirrolidona

9 La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que, además, comprende uno o más agentes activos desde el punto de vista terapéutico

10 La formulación de acuerdo con la reivindicación 9, donde el o los agentes activos desde el punto de vista terapéutico son progestágenos

11 La formulación de acuerdo con la reivindicación 10, donde el progestágeno se selecciona del grupo que consiste en drospirenona, levonorgestrel, norgestrel, gestodene, dienogest, acetato de ciproterona, noretisterona, acetato de noretisterona, desorgestrel, 3-ceto-desorgestrel, preferiblemente drospirenona

12 La formulación de acuerdo con la reivindicación 11, donde el progestágeno es la drospirenona

13 La formulación de acuerdo con la reivindicación 12, donde la drospirenona está micronizada

14 La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, donde el estrógeno es etinilestradiol y el o los compuestos activos desde el punto de vista terapéutico es la drospirenona

15 La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el complejo está micronizado

16 La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende, además, un antioxidante

17 La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el estrógeno se encuentra en una cantidad respecto de la ciclodextrina tal que la relación molar entre el estrógeno y la ciclodextrina es de entre aproximadamente 2:1 y 1:10, preferiblemente entre aproximadamente 1:1 y 1:5, más preferiblemente entre aproximadamente 1:1 y 1:3, tal como 1:1 y 1:2

18 Una composición que comprende

- 1) un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina, y
- 11) uno o más excipientes,

composición que tiene una estabilidad tal que dicho estrógeno

no está en una cantidad de al menos 85% p/p con relación al contenido inicial de dicho estrógeno después de un almacenamiento por 12 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (RH)

19 La composición de acuerdo con la reivindicación 18, donde dicho complejo entre estrógeno y ciclodextrina se formula en una formulación como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17

20 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 y 19, donde el estrógeno se encuentra en una cantidad que corresponde a una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico de etinilestradiol de entre aproximadamente 0,002% p/p y 2% p/p

21 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, donde el estrógeno está en una cantidad de entre aproximadamente 0,002% p/p y 2% p/p, preferiblemente entre aproximadamente 0,004% p/p y 0 2% p/p, más preferiblemente entre aproximadamente 0,008% p/p y 0 1% p/p, más preferiblemente entre aproximadamente 0,02% p/p y 0,05% p/p

22 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, donde el estrógeno es etinilestradiol y la ciclodextrina es β -ciclodextrina, el etinilestradiol está en una cantidad respecto del complejo de etinilestradiol- β -ciclodextrina de entre aproximadamente 5% p/p y 20% p/p, preferiblemente entre aproximadamente 8% p/p y 15%

p/p, más preferiblemente entre aproximadamente 9% p/p y 13% p/p

23 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 22, donde el agente adicional activo desde el punto de vista terapéutico es la drospirenona y se encuentra en una cantidad de entre aproximadamente 0,4% y 20% p/p, preferiblemente entre aproximadamente 0,8% p/p y 10% p/p, más preferiblemente entre aproximadamente 1,5% p/p y 5% p/p

24 El uso de una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 18 a 23 para la preparación de un medicamento anticonceptivo femenino

25 El uso de una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 18 a 23 para la preparación de un medicamento para la terapia de reemplazo de hormonas en mujeres

26 Un método para mejorar la estabilidad de un estrógeno en una composición farmacéutica que comprende un estrógeno y uno o más excipientes en una preparación granulada, método que comprende los pasos de

- i) formar un complejo entre dicho estrógeno y una ciclodextrina, y
- ii) mezclar bajo condiciones de granulación dicho complejo con uno o más excipientes, de modo tal que la humedad relativa del granulado final no exceda el 60%, deter-

minada a una temperatura de entre 20°C y 40°C

27 El método de acuerdo con la reivindicación 26, donde el o los excipientes comprenden polivinilpirrolidona en una cantidad de un máximo de 2% p/p, preferiblemente un máximo de 1% p/p, más preferiblemente un máximo de 0,5% p/p, más preferiblemente un máximo de 0 2% p/p

28 Un proceso para fabricar una preparación granulada que comprende un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina, donde el procesamiento de la preparación granulada comprende los pasos de

- 1) cargar el complejo, opcionalmente uno o más agentes activos desde el punto de vista terapéutico, y uno o más excipientes en un granulador,
- 11) aplicar un líquido en el complejo cargado y uno o más excipientes bajo condiciones de granulación, de modo de obtener gránulos que tienen una humedad relativa que no exceda el 60%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C

29 El proceso de acuerdo con la reivindicación 28, donde el complejo y el o los agentes opcionales activos desde el punto de vista terapéutico se proveen como agentes individuales, sin mezclarse previamente con los excipientes

30 El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 y 29, donde la humedad relativa de la preparación granulada no excede el 55%, preferiblemente no ex-

cede el 45%, más preferiblemente no excede el 40%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C

RESUMEN

Se proveen composiciones farmacéuticas con estabilidad mejorada que comprenden dosis reducidas de complejos sensibles entre un estrógeno y una ciclodextrina. En realizaciones específicas, la composición comprende un complejo entre etinilestradiol y β -ciclodextrina en una preparación granulada y, en aún otra realización, la composición comprende una cantidad limitada de polivinilpirrolidona, ya que se descubrió que este excipiente degrada el etinilestradiol. Además, se provee un método para mejorar la estabilidad de un estrógeno en una composición y para fabricar tal composición estable. Esencialmente, las preparaciones granuladas se fabrican bajo el control cuidadoso de la humedad relativa.

International Patent Application No PCT/IB01/02605

Schering AG

- 1 A composition comprising
- 5 i) a complex between an estrogen and a cyclodextrin in a granulate preparation, wherein when said granulate preparation comprises polyvinylpyrrolidone it is present in a concentration of at most 2% w/w, and optionally
- ii) one or more excipient(s),
- 10 the composition has a stability such that said estrogen is in amount of at least 85% w/w in relation to the initial content of said estrogen after storage for 12 months at 40°C and 75% relative humidity (RH)
- 2 The composition according to claim 1, wherein the estrogen is selected from the group
- 15 consisting of ethinyl estradiol (EE), estradiol, estradiol sulfamates, estradiol valerate, estradiol benzoate, estrone, and estrone sulfate or mixtures thereof
- 3 The composition according to claim 1 or 2, wherein the estrogen is selected from the group consisting of ethinyl estradiol (EE), estradiol sulfamates, estradiol valerate, estradiol
- 20 benzoate, estrone, and estrone sulfate or mixtures thereof
- 4 The composition according to any one of the preceding claims, wherein the estrogen is ethinyl estradiol
- 25 5 The composition according to any one of the preceding claims, wherein the cyclodextrin is selected from the group consisting of α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin and derivatives thereof
- 6 The composition according to any one of the preceding claims, wherein the cyclodextrin
- 30 is β -cyclodextrin or derivatives thereof
- 7 The composition according to any one of the preceding claims, wherein the estrogen is in an amount correspondent to a therapeutically equivalent amount of ethinyl estradiol of from about 0.002 % w/w to 2 % w/w
- 35 8 The composition according to claim 1 or 2, wherein the estrogen is in an amount from about 0.002 % w/w to 2% w/w, preferably from about 0.004% w/w to 0.2% w/w, more preferably from about 0.008 % w/w to 0.1% w/w, most preferably from about 0.02% w/w to 0.05% w/w

- 9 The composition according to any one of the preceding claims, wherein the estrogen is ethinyl estradiol and the cyclodextrin is β -cyclodextrin, the ethinyl estradiol is in an amount relative to the ethinyl-estradiol- β -cyclodextrin complex of from about 5 % w/w to 20 % w/w, preferably from about 8% w/w to 15% w/w, most preferably from about 9 % w/w to 13% w/w
- 10 The composition according to any one of the preceding claims, wherein the estrogen is in an amount relative to the cyclodextrin such that a molar ratio between the estrogen and the cyclodextrin is from about 2 : 1 to 1 : 10, preferably from about 1 : 1 to 1 : 5, most preferably from about 1 : 1 to 1 : 3, such as 1 : 1 and 1 : 2
- 11 The composition according to any one of the preceding claims further comprising one or more therapeutically active agent(s)
- 12 The composition according to claim 11, wherein the one or more therapeutically active agent(s) is a progestogen
- 13 The composition according to claim 12, wherein the progestogen is selected from the group consisting of drospirenone, levonorgestrel, norgestrel, gestodene, dienogest, cyproterone acetate, norethisterone, norethisterone acetate, desogestrel, 3-keto-desogestrel, preferably drospirenone
- 14 The composition according to claim 13, wherein the progestogen is drospirenone
- 15 The composition according to claim 14, wherein the drospirenone is micronised
- 16 The composition according to claim 14 or 15, wherein drospirenone is in an amount from about 0.4 % to 20% w/w, preferably from about 0.8% w/w to 10% w/w, more preferably from about 1.5 % w/w to 5% w/w
- 17 The composition according to any one of the preceding claims, wherein the granulate preparation has a relative humidity of at most 55%, preferably of at most 45%, most preferably of at most 40%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C
- 18 The composition according to any one of the preceding claims comprising at most 1% w/w, preferably at most 0.5% w/w, more preferably at most 0.2% w/w of polyvinylpyrrolidone

- 19 The composition according to any one of the preceding claims, wherein the one or more excipient(s) is selected from the group consisting of starch, cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and maltodextrin,
- 5 20 The composition according to any one of the preceding claims, wherein the complex is micronised
- 21 The composition according to any one of the preceding claims further comprising an antioxidant
- 10 22 A process for manufacturing of a composition comprising a complex between an estrogen and a cyclodextrin comprising the steps of
- i) obtaining a complex between an estrogen and a cyclodextrin,
- ii) loading the complex and one or more excipients into a granulator,
- 15 ii) applying a liquid onto the loaded complex and the one or more excipients under granulation conditions so as to obtain granules having a relative humidity not exceeding 60%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C,
- wherein when the one or more excipients is polyvinylpyrrolidone it is present in the composition in a concentration of at most 2% w/w
- 20 23 The process according to claim 22, wherein the relative humidity of the granulate preparation does not exceed 55%, preferably does not exceed 45%, most preferably does not exceed 40%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C
- 25 24 The process according to claim 22 or 23, wherein the estrogen is selected from the group consisting of ethinyl estradiol (EE), estradiol, estradiol sulfamates, estradiol valerate, estradiol benzoate, estrone, and estrone sulfate or mixtures thereof
- 25 The process according to any one of claims 22 to 24, wherein the estrogen is ethinyl estradiol
- 30 26 The process according to any one of the claims 22 to 25 comprising at most 1% w/w, preferably at most 0.5% w/w, more preferably at most 0.2% w/w of polyvinylpyrrolidone
- 35 27 The process according to any one of claims 22 to 26, wherein the one or more excipients is selected from the group consisting of starch, cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and maltodextrin
- 28 A composition obtainable from the process as defined in any one of claims 22 to 27

29 A method for Improving the stability of an estrogen in a composition comprising the steps of

i) forming a complex between said estrogen and a cyclodextrin, and

- 5 ii) mixing under granulation conditions said complex with one or more excipients such that the relative humidity of the final granulate does not exceed 60%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C,
wherein when the one or more excipients is polyvinylpyrrolidone it is present in the composition in a concentration of at most 2% w/w

10

30 The method according to any one of claims 28 to 32, wherein the one or more excipients is polyvinylpyrrolidone in an amount of at most 1% w/w, preferably of at most 0.5% w/w, more preferably of at most 0.2% w/w

- 15 31 The method according to any one of claims 28 to 33, wherein one excipient is selected from the group consisting of starch, cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and maltodextrin

- 32 Use of a complex between an estrogen and a cyclodextrin for female contraception,
20 said complex is in the form of a composition comprising a granulated preparation of said complex, wherein when said composition comprises polyvinylpyrrolidone it is present in a concentration of at most 2% w/w,
the composition has a stability such that said estrogen is in amount of at least 85% w/w in relation to the initial content of said estrogen after storage for 12 months at 40°C and 75%
25 relative humidity (RH)

33 The use according to claim 32, wherein said composition is further defined as in any one of claims 2 to 21 or as defined as in claim 28

- 30 34 Use of a complex between an estrogen and a cyclodextrin for the preparation of a medicament for female hormone replacement therapy,
said medicament comprises a composition comprising said complex in a granulate preparation, wherein when said granulate preparation comprises polyvinylpyrrolidone it is present in a concentration of at most 2% w/w,
35 the medicament has a stability such that said estrogen is in amount of at least 85% w/w in relation to the initial content of said estrogen after storage for 12 months at 40°C and 75% relative humidity (RH)

35 The use according to claim 34, wherein said composition is further defined as in any one of claims 2 to 21 or as defined as in claim 28

36 A method for inhibiting ovulation in a female comprising administering a combination
5 of I) a complex between an estrogen and a cyclodextrin and II) drospirenone, said complex is in the form of a composition comprising a granulated preparation of said complex, wherein when said composition comprises polyvinylpyrrolidone it is present in a concentration of at most 2% w/w,
the composition has a stability such that said estrogen is in amount of at least 85% w/w in
10 relation to the initial content of said estrogen after storage for 12 months at 40°C and 75% relative humidity (RH)

37 The method according to claim 36, wherein said composition is further defined as in any one of claims 2 to 21 or as defined as in claim 28

15

38 A method for hormone replacement therapy in a female comprising administering a combination of I) a complex between an estrogen and a cyclodextrin and II) drospirenone to a female, said complex is in the form of a composition comprising a granulated preparation of said complex, wherein when said composition comprises
20 polyvinylpyrrolidone it is present in a concentration of at most 2% w/w, the composition has a stability such that said estrogen is in amount of at least 85% w/w in relation to the initial content of said estrogen after storage for 12 months at 40°C and 75% relative humidity (RH)

25 39 The method according to claim 38, wherein said composition is further defined as in any one of claims 2 to 21 or as defined as in claim 28

International Patent Application No PCT/IB01/02605
Schering AG

- 1 A composition comprising
- 5 I) a complex between an estrogen and a cyclodextrin in a granulate preparation, wherein when said granulate preparation comprises polyvinylpyrrolidone it is present in a concentration of at most 2% w/w, and optionally
- 10 II) one or more excipient(s),
- 10 the composition has a stability such that said estrogen is in amount of at least 85% w/w in relation to the initial content of said estrogen after storage for 12 months at 40°C and 75% relative humidity (RH)
- 2 The composition according to claim 1, wherein the estrogen is selected from the group
- 15 consisting of ethinyl estradiol (EE), estradiol, estradiol sulfamates, estradiol valerate, estradiol benzoate, estrone, and estrone sulfate or mixtures thereof
- 3 The composition according to claim 1 or 2, wherein the estrogen is selected from the group consisting of ethinyl estradiol (EE), estradiol sulfamates, estradiol valerate, estradiol
- 20 benzoate, estrone, and estrone sulfate or mixtures thereof
- 4 The composition according to any one of the preceding claims, wherein the estrogen is ethinyl estradiol
- 25 5 The composition according to any one of the preceding claims, wherein the cyclodextrin is selected from the group consisting of α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin and derivatives thereof
- 6 The composition according to any one of the preceding claims, wherein the cyclodextrin
- 30 is β -cyclodextrin or derivatives thereof
- 7 The composition according to any one of the preceding claims, wherein the estrogen is in an amount correspondent to a therapeutically equivalent amount of ethinyl estradiol of from about 0.002 % w/w to 2 % w/w
- 35 8 The composition according to claim 1 or 2, wherein the estrogen is in an amount from about 0.002 % w/w to 2% w/w, preferably from about 0.004% w/w to 0.2% w/w, more preferably from about 0.008 % w/w to 0.1% w/w, most preferably from about 0.02% w/w to 0.05% w/w

AMENDED SHEET

- 9 The composition according to any one of the preceding claims, wherein the estrogen is ethinyl estradiol and the cyclodextrin is β -cyclodextrin, the ethinyl estradiol is in an amount relative to the ethinyl-estradiol- β -cyclodextrin complex of from about 5 % w/w to 20 %
- 5 w/w, preferably from about 8% w/w to 15% w/w, most preferably from about 9 % w/w to 13% w/w
- 10 The composition according to any one of the preceding claims, wherein the estrogen is in an amount relative to the cyclodextrin such that a molar ratio between the estrogen and
- 10 the cyclodextrin is from about 2 : 1 to 1 : 10, preferably from about 1 : 1 to 1 : 5, most preferably from about 1 : 1 to 1 : 3, such as 1 : 1 and 1 : 2
- 11 The composition according to any one of the preceding claims further comprising one or more therapeutically active agent(s)
- 15
- 12 The composition according to claim 11, wherein the one or more therapeutically active agent(s) is a progestogen
- 13 The composition according to claim 12, wherein the progestogen is selected from the
- 20 group consisting of drospirenone, levonorgestrel, norgestrel, gestodene, dienogest, cyproterone acetate, norethisterone, norethisterone acetate, desogestrel, 3-keto-desogestrel, preferably drospirenone
- 14 The composition according to claim 13, wherein the progestogen is drospirenone
- 25
- 15 The composition according to claim 14, wherein the drospirenone is micronised
- 16 The composition according to claim 14 or 15, wherein drospirenone is in an amount from about 0.4 % to 20% w/w, preferably from about 0.8% w/w to 10% w/w, more
- 30 preferably from about 1.5 % w/w to 5% w/w
- 17 The composition according to any one of the preceding claims, wherein the granulate preparation has a relative humidity of at most 55%, preferably of at most 45%, most preferably of at most 40%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C
- 35
- 18 The composition according to any one of the preceding claims comprising at most 1% w/w, preferably at most 0.5% w/w, more preferably at most 0.2% w/w of polyvinylpyrrolidone

AMENDED SHEET

- 19 The composition according to any one of the preceding claims, wherein the one or more excipient(s) is selected from the group consisting of starch, cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and maltodextrin,
- 5 20 The composition according to any one of the preceding claims, wherein the complex is micronised
- 21 The composition according to any one of the preceding claims further comprising an antioxidant
- 10 22 A process for manufacturing of a composition comprising a complex between an estrogen and a cyclodextrin comprising the steps of
- i) obtaining a complex between an estrogen and a cyclodextrin,
- ii) loading the complex and one or more excipients into a granulator,
- 15 ii) applying a liquid onto the loaded complex and the one or more excipients under granulation conditions so as to obtain granules having a relative humidity not exceeding 60%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C,
- wherein when the one or more excipients is polyvinylpyrrolidone it is present in the composition in a concentration of at most 2% w/w
- 20 23 The process according to claim 22, wherein the relative humidity of the granulate preparation does not exceed 55%, preferably does not exceed 45%, most preferably does not exceed 40%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C
- 25 24 The process according to claim 22 or 23, wherein the estrogen is selected from the group consisting of ethinyl estradiol (EE), estradiol, estradiol sulfamates, estradiol valerate, estradiol benzoate, estrone, and estrone sulfate or mixtures thereof
- 25 The process according to any one of claims 22 to 24, wherein the estrogen is ethinyl
- 30 estradiol
- 26 The process according to any one of the claims 22 to 25 comprising at most 1% w/w, preferably at most 0.5% w/w, more preferably at most 0.2% w/w of polyvinylpyrrolidone
- 35 27 The process according to any one of claims 22 to 26, wherein the one or more excipients is selected from the group consisting of starch, cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and maltodextrin
- 28 A composition obtainable from the process as defined in any one of claims 22 to 27

AMENDED SHEET

- 29 A method for improving the stability of an estrogen in a composition comprising the steps of
- 1) forming a complex between said estrogen and a cyclodextrin, and
- 5 ii) mixing under granulation conditions said complex with one or more excipients such that the relative humidity of the final granulate does not exceed 60%, as determined at a temperature between 20°C and 40°C,
- wherein when the one or more excipients is polyvinylpyrrolidone it is present in the composition in a concentration of at most 2% w/w
- 10
- 30 The method according to any one of claims 28 to 32, wherein the one or more excipients is polyvinylpyrrolidone in an amount of at most 1% w/w, preferably of at most 0.5% w/w, more preferably of at most 0.2% w/w
- 15
- 31 The method according to any one of claims 28 to 33, wherein one excipient is selected from the group consisting of starch, cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and maltodextrin
- 32 Use of a complex between an estrogen and a cyclodextrin for female contraception,
- 20 said complex is in the form of a composition comprising a granulated preparation of said complex, wherein when said composition comprises polyvinylpyrrolidone it is present in a concentration of at most 2% w/w,
- the composition has a stability such that said estrogen is in amount of at least 85% w/w in relation to the initial content of said estrogen after storage for 12 months at 40°C and 75%
- 25 relative humidity (RH)
- 33 The use according to claim 32, wherein said composition is further defined as in any one of claims 2 to 21 or as defined as in claim 28
- 30
- 34 Use of a complex between an estrogen and a cyclodextrin for the preparation of a medicament for female hormone replacement therapy,
- said medicament comprises a composition comprising said complex in a granulate preparation, wherein when said granulate preparation comprises polyvinylpyrrolidone it is present in a concentration of at most 2% w/w,
- 35 the medicament has a stability such that said estrogen is in amount of at least 85% w/w in relation to the initial content of said estrogen after storage for 12 months at 40°C and 75% relative humidity (RH)

AMENDED SHEET

35 The use according to claim 34, wherein said composition is further defined as in any one of claims 2 to 21 or as defined as in claim 28

36 A method for inhibiting ovulation in a female comprising administering a combination
5 of i) a complex between an estrogen and a cyclodextrin and ii) drospirenone, said complex is in the form of a composition comprising a granulated preparation of said complex, wherein when said composition comprises polyvinylpyrrolidone it is present in a concentration of at most 2% w/w,
the composition has a stability such that said estrogen is in amount of at least 85% w/w in
10 relation to the initial content of said estrogen after storage for 12 months at 40°C and 75% relative humidity (RH)

37 The method according to claim 36, wherein said composition is further defined as in any one of claims 2 to 21 or as defined as in claim 28
15

38 A method for hormone replacement therapy in a female comprising administering a combination of i) a complex between an estrogen and a cyclodextrin and ii) drospirenone to a female, said complex is in the form of a composition comprising a granulated preparation of said complex, wherein when said composition comprises
20 polyvinylpyrrolidone it is present in a concentration of at most 2% w/w, the composition has a stability such that said estrogen is in amount of at least 85% w/w in relation to the initial content of said estrogen after storage for 12 months at 40°C and 75% relative humidity (RH)

25 39 The method according to claim 38, wherein said composition is further defined as in any one of claims 2 to 21 or as defined as in claim 28

Nuevas reivindicaciones de la patente internacional WO 02/49675 presentadas el 27 03 2003, antes de la emisión del informe relativo al Examen Preliminar Internacional:

1 Una composición que comprende

i) un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina en una preparación granulada, en donde si dicha preparación granulada contiene polivinilpirrolidona, ésta se encuentra en una concentración de a lo sumo 2% p/p, y opcionalmente

ii) uno o más excipientes,

composición que tiene una estabilidad tal que dicho estrógeno se encuentra en una cantidad de al menos 85% p/p con relación al contenido inicial de dicho estrógeno después de un almacenamiento por 12 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (RH)

2 La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde el estrógeno se selecciona del grupo que consiste en etinilestradiol (EE), estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona y sulfato de estrona, o mezcla de los mismos

3 La composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde el estrógeno se selecciona del grupo que consiste en etinilestradiol (EE), sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona y sulfato de estrona, o mezcla de los mismos



4 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el estrógeno es etinil estradiol

5 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la ciclodextrina se selecciona del grupo que consiste en α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina y derivados de las mismas

6 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la ciclodextrina es β -ciclodextrina o derivados de la misma

7 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el estrógeno se encuentra en una cantidad que corresponde a una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico de etinilestradiol de entre aproximadamente 0,002% p/p y 2% p/p

8 La composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde el estrógeno está en una cantidad de entre aproximadamente 0,002% p/p y 2% p/p, preferiblemente entre aproximadamente 0,004% p/p y 0,2% p/p, más preferiblemente entre aproximadamente 0,008% p/p y 0,1% p/p, más preferiblemente entre aproximadamente 0,02% p/p y 0,05% p/p

9 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el estrógeno es etinilestradiol y la ciclodextrina es β -ciclodextrina, el

etinilestradiol está en una cantidad respecto del complejo de etinil-estradiol- β -ciclodextrina de entre aproximadamente 5% p/p y 20% p/p, preferiblemente entre aproximadamente 8% p/p y 15% p/p, más preferiblemente entre aproximadamente 9% p/p y 13% p/p

10 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el estrógeno se encuentra en una cantidad respecto de la ciclodextrina tal que la relación molar entre el estrógeno y la ciclodextrina es de entre aproximadamente 2:1 y 1:10, preferiblemente entre aproximadamente 1:1 y 1:5, más preferiblemente entre aproximadamente 1:1 y 1:3, tal como 1:1 y 1:2

11 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que, además, comprende uno o más agentes activos desde el punto de vista terapéutico

12 La composición de acuerdo con la reivindicación 11, donde el o los agentes activos desde el punto de vista terapéutico son progestágenos

13 La composición de acuerdo con la reivindicación 12, donde el progestágeno se selecciona del grupo que consiste en drospirenona, levonorgestrel, norgestrel, gestodene, dienogest, acetato de ciproterona, noretisterona, acetato de noretisterona, desorgestrel, 3-ceto-desorgestrel, preferiblemente drospirenona

14 La composición de acuerdo con la reivindicación

A

13, donde el progestágeno es la drospirenona

15 La composición de acuerdo con la reivindicación 14, donde la drospirenona está micronizada

16 La composición de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15, donde la drospirenona se encuentra en una cantidad de entre aproximadamente 0,4% y 20% p/p, preferiblemente entre aproximadamente 0,8% p/p y 10% p/p, más preferiblemente entre aproximadamente 1,5% p/p y 5% p/p

17 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la preparación granulada tiene una humedad relativa de a lo sumo 55%, preferiblemente, de a lo sumo 45%, más preferiblemente, de a lo sumo 40%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C

18 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un máximo de 1% p/p, preferiblemente un máximo de 0,5% p/p, más preferiblemente un máximo de 0,2% p/p de polivinilpirrolidona

19 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el o los excipientes se eligen del grupo formado por el almidón, la celulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa y la maltodextrina

20 La composición de acuerdo con cualquiera de las



reivindicaciones precedentes, donde el complejo está micronizado

21 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende, además, un antioxidante

22 Un proceso para fabricar una composición que contiene un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina, que comprende los pasos de

i) obtener un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina,

ii) cargar el complejo y uno o más excipientes en un granulador,

iii) aplicar un líquido en el complejo cargado y uno o más excipientes bajo condiciones de granulación, de modo de obtener gránulos que tienen una humedad relativa que no excede el 60%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C,

y si el o los excipientes son la polivinilpirrolidona, ésta se encuentra presente en la composición en una concentración de a lo sumo 2% p/p

23 El proceso de acuerdo con la reivindicación 22, donde la humedad relativa de la preparación granulada no excede el 55%, preferiblemente no excede el 45%, más preferiblemente no excede el 40%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C

24 El proceso de acuerdo con la reivindicación 22 ó 23, donde el estrógeno se selecciona del grupo que consiste en etinilestradiol (EE), estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona y sulfato de estrona, o mezcla de los mismos

25 El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, donde el estrógeno es etinil estradiol

26 El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, que comprende un máximo de 1% p/p, preferiblemente un máximo de 0.5% p/p, más preferiblemente un máximo de 0.2% p/p de polivinilpirrolidona

27 El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 26, donde el o los excipientes se eligen del grupo formado por el almidón, la celulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa y la maltodextrina

28 - Una composición obtenible a partir del proceso definido en cualquiera de las reivindicaciones 22 a 27

29 Un método para mejorar la estabilidad de un estrógeno en una composición, método que comprende los pasos de

i) formar un complejo entre dicho estrógeno y una ciclodextrina, y

ii) mezclar bajo condiciones de granulación dicho complejo

con uno o más excipientes, de modo tal que la humedad relativa del granulado final no exceda el 60%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C y si el o los excipientes son la polivinilpirrolidona, ésta se encuentra presente en la composición en una concentración de a lo sumo 2% p/p

30 El método de acuerdo con la reivindicación 28 a 32, donde el o los excipientes son la polivinilpirrolidona en una cantidad de a lo sumo 1% p/p, preferiblemente de a lo sumo 0,5% p/p, más preferiblemente de a lo sumo 0,2% p/p

31 El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 33, donde el o los excipientes se eligen del grupo formado por el almidón, la celulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa y la maltodextrina

32 El uso de un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina para la anticoncepción femenina, encontrándose dicho complejo en la forma de una composición que comprende una preparación granulada de dicho complejo, en donde si dicha composición contiene polivinilpirrolidona, ésta se encuentra en una concentración de a lo sumo 2% p/p, composición que tiene una estabilidad tal que dicho estrógeno se encuentra en una cantidad de al menos 85% p/p con relación al contenido inicial de dicho estrógeno después de un almacenamiento por 12 meses a 40°C y 75% de humedad

relativa (RH)

33 - El uso de acuerdo con la reivindicación 32, donde dicha composición también se define como en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 21 o como en la reivindicación 28

34 El uso de un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina para la preparación de un medicamento para la terapia de reemplazo de hormonas en mujeres, comprendiendo dicho medicamento una composición que contiene dicho complejo en una preparación granulada, en donde si dicha preparación granulada contiene polivinilpirrolidona, ésta se encuentra en una concentración de a lo sumo 2% p/p, medicamento que tiene una estabilidad tal que dicho estrógeno se encuentra en una cantidad de al menos 85% p/p con relación al contenido inicial de dicho estrógeno después de un almacenamiento por 12 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (RH)

35 - El uso de acuerdo con la reivindicación 34, donde dicha composición también se define como en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 21 o como en la reivindicación 28

36 - Un método para inhibir la ovulación en una mujer, método que comprende la administración de una combinación de i) un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina y ii) drospirenona, encontrándose dicho

complejo en la forma de una composición que comprende una preparación granulada de dicho complejo, en donde si dicha composición contiene polivinilpirrolidona, ésta se encuentra en una concentración de a lo sumo 2% p/p, composición que tiene una estabilidad tal que dicho estrógeno se encuentra en una cantidad de al menos 85% p/p con relación al contenido inicial de dicho estrógeno después de un almacenamiento por 12 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (RH)

37 - El método de acuerdo con la reivindicación 36, donde dicha composición también se define como en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 21 o como en la reivindicación 28

38 - Un método para la terapia de reemplazo de hormonas en una mujer, método que comprende administrar a una mujer una combinación de i) un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina y ii) drospirenona, encontrándose dicho complejo en la forma de una composición que comprende una preparación granulada de dicho complejo, en donde si dicha composición contiene polivinilpirrolidona, ésta se encuentra en una concentración de a lo sumo 2% p/p, composición que tiene una estabilidad tal que dicho estrógeno se encuentra en una cantidad de al menos 85% p/p con relación al contenido inicial de dicho estrógeno después de un almacenamiento por 12 meses a 40°C y 75% de humedad

relativa (RH)

39 - El método de acuerdo con la reivindicación 38, donde dicha composición también se define como en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 21 o como en la reivindicación 28

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

Plougmann & Vingtoft

25 APR. 2003

PCT

JJB/LSH

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

To

PLOUGMANN & VINGTOFT A/S
Sundkrogsgade 9
P O Box 831
DK-2100 Copenhagen O
DANEMARK

Date of mailing
(day/month/year)

23 04 2003

Applicant's or agent's file reference
24429 PC 01

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB01/02605

International filing date (day/month/year)
20/12/2001

Priority date (day/month/year)
20/12/2000

Applicant

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, et al

- 1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application
- 2 A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices

4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301)

Where a translation of the International application must be furnished to an elected Office that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)) Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel +49 89 2369 0 Tx 523656 epmu d
Fax +49 89 2369 4485

Authorized officer

Danti B

Tel.+49 89 2369-8161



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

114

Krugmann & Vingst

25 APR. 2003

Applicant's or agent's file reference 24429 PC 01		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No PCT/IB01/02605	International filing date (day/month/year) 20/12/2001	Priority date (day/month/year) 20/12/2000	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K47/48			
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al			
1 This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2 The REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT) These annexes consist of a total of 5 sheets 3. This report contains indications relating to the following items. - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 31/05/2002		Date of completion of this report 23.04.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80286 Munich Tel. +49 89 2399 0 Tx. 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 4465		Authorized officer Vogl, T Telephone No. +49 89 2399 8477 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No PCT/IB01/02605

I. Basis of the report

- 1 With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, pages

1-31 as originally filed

Claims, No

1-39 as received on 29/03/2003 with letter of 27/03/2003

- 2 With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed unless otherwise indicated under this item

These elements were available or furnished to this Authority in the following language , which is

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b))
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b))
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3)

- 3 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing

- ☐ contained in the international application in written form
- ☐ filed together with the international application in computer readable form
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

- 4 The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description pages
- ☐ the claims, Nos
- ☐ the drawings sheets

- 5 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c))

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report)

6 Additional observations, if necessary

III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

- 1 The questions whether the claimed invention appears to be novel to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of
- ☐ the entire international application
 - ☒ claims Nos 36-39 (IA)

because

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 36-39 (IA) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*)
see separate sheet
 - ☐ the description claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)
 - ☐ the claims, or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- 2 A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard

V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes.	Claims	1-39
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-39
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-35

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REP RT**

International application No PCT/IB01/02605

No Claims 36-39

2 Citations and explanations
see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No PCT/IB01/02605

I Amendments

The amendments submitted with the letter of 27 03 2003 do not appear to add subject matter that extend beyond the application as originally filed

III No opinion

Claims 36-39 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67 1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT)

V Reasoned Statement.

Subject matter of the present application

The provision of a method to improve the stability of estrogens comprising forming a complex between an estrogen and a cyclodextrin. The application further claims a complex comprising an estrogen and a cyclodextrin, a formulation comprising said complex, a method to produce said formulation and the use of the composition to prepare medicaments.

Cited prior art documents (Rule 64(1) PCT)

- D1 EP-A-0 349 091
- D2 US-A-4 727 064
- D3 EP-A-0 579 435
- D4 WO 00 21570 A
- D5 FRIDRIKSDOTTIR ET AL (1996) PHARMAZIE 51, 39-42
- D6 LOFTSSON ET AL (1994) INT J PHARM 110, 169-177
- D7 US-A-5 798 338

Novelty (Art. 33(2) PCT)

D1 discloses a pharmaceutical composition for nasal administration comprising estradiol and/or progesterone and dimethyl- β -cyclodextrin (cf. claims). Preservatives may also be added to the composition (p. 4, I. 31).

D2 improved the solubility of drugs by mixing them with cyclodextrins (cf. claims). D2

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No PCT/IB01/02605

focuses on modifying cyclodextrins to improve the pharmaceutical properties thereof (cf col 1, l 26-36) Drugs for use in the invention of D2 are for instance sex-hormones, such as estradiol, progesterone and testosterone (cf example 4, tables 2 and 3) The compositions were prepared by dissolving said drugs in a 50% (w/w) solution of cyclodextrin Tablets were pressed directly from the lyophilisate of said solutions (cf examples 5 and 6)

In the letter of reply the applicant asserts that the novelty of present claim 1 should be acknowledged on the basis of the feature "*in a granular preparation*" and refers to the description of said feature in the description (p 5, l 4-10)

According to this definition a granular preparation is any powder preparation wherein the particle size of said powder is increased upon processing

The tablets described in example 5 and 6 are not considered to be a powder

The novelty of the subject matter is acknowledged

D3 relates to the a method for the enhancement of the complexation of a drug with a cyclodextrin, comprising the further addition of a polymer (cf claims) The polymers, cyclodextrins and drugs for use in the invention of D3 are listed on p 5 and 6 of the description

D3 exemplifies its invention with compositions comprising various drugs, hydroxypropyl- β -cyclodextrin and the polymers CMC and PVP (cf Tables and examples) Solid formulations comprising estrogens do not appear to be disclosed by D3

D4 relates to compositions comprising at least one gestage, such as ethinylestradiol (p 8, l 22-27), and a cyclodextrin, such as β -cyclodextrin (cf claims) The applicants attention is directed towards p 10 of the description of D4 (cf Vorteile) It is stated in this section that certain supplements, normally present in pharmaceutical preparations, reduce the stability of the gestage To solve the problem of instability the inventors of D4 decided to mix the gestage with a cyclodextrin The method to produce the formulation comprises granulation and subsequently tabletation, more preferably the granulation step is omitted and the tablets are directly pressed

The composition exemplified in D4 does not contain any PVP, the stability of the gestage (21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dione was tested in the stability Complexation of said gestage with β -cyclodextrin markedly increased the stability of said gestage (cf example)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB01/02605

D5 discloses complexes comprising estradiol, a cyclodextrin and either PVP or CMC having an improved dissolution rate (cf abstract) Compositions were prepared by dissolving estradiol in a 50% aqueous solution of HP β CD containing 0,25% CMC The composition was lyophilized and pressed into tablets (cf 3.3 and 3.4) The optimal concentrations of PVP was 0.05% and of CMC 0.1% (w/v ~ 0.1% and 0.2% w/w in dry form, respectively) The concentration of estradiol was 100 μ g/86 mg (~ 0.12% w/w) Complexes 1 and 2 are not available as granulates

D6 relates to improving the solubility of drugs in complex with cyclodextrins by adding a polymer such as PVP

D6 does not appear to contain any information relevant to the presently claimed subject matter

The present application is seen as a further development of D7 (cf whole application) The applicants appear to have discovered that the stability of the estrogen in a complex with cyclodextrin decreases with increasing amounts of PVP

The present claimed subject matter contains features which alone or in combination with the claims to which they refer do not appear to have been disclosed in the cited prior art The subject matter of said claims therefore appears to be novel (Art. 33(2) PCT)

Inventive step (Art. 33(3) PCT).

D7 is considered to be the closest prior art

The problem to be solved with the present application can be seen as further improving the stability of the estrogen in estrogen/cyclodextrin complexes

The solution of the applicant "to restrict or minimise the amount of excipients, which have oxidising potentials greater than or similar to PVP" (cf p. 13, l. 3-15) does not appear to have been suggested by the cited prior art

To summarize the inventive step of the subject matter of the present application is acknowledged

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No PCT/IB01/02605

Industrial applicability (Art. 33(4) PCT).

The subject matter of claims 1-35 meets the requirement of industrial applicability

For the assessment of the present claims 36-39 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Traducción del Examen Preliminar Internacional
Tratado de Cooperación en Materia de Patentes

Remitente Autoridad de Examen Preliminar Internacional

Comunicación sobre envío del informe de examen preliminar internacional

Fecha de envío (día/mes/año) 23 04 2003

Referencia del solicitante o agente 24429 PC 01

Comunicación importante

Número de acta internacional PCT/IB01/02605

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 20/12/2001

Fecha de prioridad (día/mes/año) 20/12/2000

Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Y OTROS

- 1 Se comunica al solicitante que la repartición a quien fue encomendado el examen preliminar internacional le hace llegar con la presente el informe de examen preliminar internacional realizado para la solicitud internacional, junto con, dado el caso, los adjuntos correspondientes
- 2 Se envía una copia del informe, dado el caso con sus correspondientes adjuntos, a la oficina internacional para su derivación a todas las oficinales designadas
- 3 A pedido de una oficina designada, la oficina internacional preparará y enviará una traducción al inglés del informe (no de los adjuntos)

4 Recordatorio

Para entrar en la fase nacional el solicitante debe llevar a cabo ciertas actuaciones (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) (Art 39 (1)) (Véase también la información transmitida por la oficina internacional con el formulario PCT/IB/301) ante cada oficina designada dentro de 30 meses contados desde la fecha de prioridad (o en algunas oficinas, más tarde)

En caso de que a una oficina designada deba entregársele una traducción de la solicitud internacional, esta traducción debe contener también las traducciones de todos los adjuntos al informe de examen preliminar internacional. Es tarea del solicitante preparar tales traducciones y derivarlas directamente a las oficinas designadas que corresponda. Otros detalles con respecto a los plazos y requisitos de las oficinas designadas pueden ser encontradas en el Tomo II de la Guía PCT para solicitantes.

Cada oficina designada puede establecer criterios con respecto a la decisión de si la invención reivindicada es patentable o no, que pueden ser complementarios o divergentes de aquellos en los que está basado el informe de examen preliminar internacional (véase Art 27 (5), 33 (5)). Los criterios adicionales pueden comprender p ej ,



excenciones de la patentabilidad, requisitos para la
divulgación de la invención así como claridad y soporte de
las reivindicaciones

Nombre y dirección postal de la repartición a la que fue
encomendado el examen internacional

Oficina Europea de Patentes - Munich - Alemania

Tratado de Cooperación en Materia de Patentes

Informe de Examen Preliminar Internacional

(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

Referencia del solicitante o agente 24429 PC 01

Actuación subsiguiente véase la Comunicación con respecto
al envío del informe de examen preliminar internacional
(formulario PCT/IPEA/416)

Número de acta internacional PCT/IB01/2605

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 20/12/2001

Fecha de Prioridd (día/mes/año) 20/12/2000

Clasificación internacional de Patentes (IPK) o
clasificación nacional e IPC A61K47/48

Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

- 1 El informe de examen preliminar internacional fue
preparado por la repartición a quien fue encomendado el
examen preliminar internacional y le es enviada al
solicitante de acuerdo con el artículo 36
- 2 Este informe comprende en total 8 hojas incluida ésta
(x) Además se agregan adjuntos al informe, se trata de hojas
con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos que fueron
modificados y sirven como base a este informe, y/u hojas con
rectificaciones llevadas a cabo ante esta repartición

(véase Regla 70 16 y Párrafo 607 de las Disposiciones
Administrativas del PCT)

Estos adjuntos comprenden en total 5 hojas

3 Este informe contiene datos y las correspondientes hojas
con respecto a los siguientes puntos

- | | | |
|------|---|--|
| I | X | Base del informe |
| II | | Prioridad |
| III | X | No preparación de una evaluación con respecto a
novedad, altura inventiva y aplicación industrial |
| IV | | escasa unidad inventiva |
| V | X | Determinación fundada de acuerdo con el artículo
35(2)

con respecto a la novedad, altura inventiva y
aplicación industrial, documentación y
aclaraciones para respaldar esta determinación |
| VI | | Determinados antecedentes mencionados |
| VII | | Determinadas carencias de la solicitud
internacional |
| VIII | | Determinadas observaciones con respecto a la
solicitud internacional |

Fecha de presentación de la petición 31/05/2002

Fecha de terminación de este informe 23 04 2003

Nombre y dirección postal de la repartición a quien fue
encomendado el examen preliminar internacional
Oficina Europea de Patentes - Munich - Alemania

Informe de Examen Preliminar Internacional

Número de Acta internacional PCT/IB01/02605

I Base del informe

- 1 Con respecto a las partes componentes de la solicitud internacional (hojas de reemplazo, que fueron presentadas ante la oficina de presentación debido a una petición de acuerdo con el artículo 14, valen en el marco de este informe como "presentadas originalmente" y no están adjuntas debido a que no contienen modificaciones (Reglas 70 16 y 70 17))

Descripción, hojas

1-31 versión original

Reivindicaciones, No

1-39 tal como fueron recibidas el 29/03/2003 con carta del 27/03/2003

- 2 Con respecto al idioma, todos los elementos indicados más arriba estaban disponibles o fueron provistos a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional, a menos que esté indicado bajo este ítem

Estos elementos estaban disponibles o fueron provistos a esta Autoridad en el siguiente idioma , se trata de

El idioma de la traducción provista a los fines de la búsqueda internacional (bajo Regla 23 1(b))

El idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48 3(b))

El idioma de la traducción provista a los fines del examen preliminar internacional (bajo Regla 55 2 y/o 55 3)

3 Con respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia de aminoácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue llevado a cabo sobre la base de los listados de secuencias

Contenido en forma escrita en la solicitud internacional

Presentado junto con la solicitud internacional en una forma descifable por computadora

Provista subsecuentemente a esta Autoridad en forma escrita

Provista subsecuentemente a esta Autoridad en una forma descifable por computadora

La declaración de que el listado de secuencias provisto subsecuentemente no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional tal como fuera presentada

La declaración de que ha sido provista la información grabada en forma descifrable por computadora es idéntica al listado de secuencias escrito

4 Las correcciones han dado como resultado la cancelación de

la descripción, páginas

las reivindicación, Nrs

los dibujos, hoja

5 Este informe fue emitido sin tomar en cuenta (algunas) modificaciones, porque han sido consideradas como que van más allá de la divulgación tal cual fue presentada (Regla 70 2(c)

(Sobre hojas de reemplazo que contenga este tipo de modificaciones debe hacerse referencia al Punto 1, deben ser adjuntadas a este informe)

ver hoja separada

6 Eventuales observaciones adicionales

III No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, la altura inventiva y la aplicabilidad industrial

1 Las preguntas con respecto a si la invención reivindicada aparenta ser nueva, tener altura

inventiva (ser no-obvia) o de ser aplicable
industrialmente no han sido examinadas en relación con
la solicitud internacional en su totalidad

X las reivindicaciones No 36-39 (IA)

porque

X la mencionada solicitud internacional o las
mencionadas reivindicaciones No 36-39 (IA) se relacionan
con el siguiente objeto que no requiere un examen
preliminar internacional (especificar) ver hoja separada

la descripción, reivindicaciones o dibujos
(indicar elementos particulares abajo) o dichos
reivindicaciones No son tan poco claras que no se pudo
formar una opinión que tuviera sentido (especificar)

las reivindicaciones o dichas reivindicaciones No
están tan inadecuadamente avaladas por la descripción que
no se pudo formar una opinión que tuviera sentido

no se ha realizado la búsqueda internacional para
dichas reivindicaciones No

2 No se puede realizar un examen preliminar

internacional que tenga sentido debido a que la lista
de secuencias de nucleótidos o amino ácidos no está de
acuerdo con el standart previsto en el Anexo C de las
Instrucciones Administrativas

el formulario escrito no ha sido presentado no no está
de acuerdo con el estándar

el formulario leíble por computadora no ha sido
presentado o no está de acuerdo con el estándar

V Declaración razonada bajo Artículo 35(2) con respecto
a novedad, altura inventiva y aplicación industrial,
citas y explicaciones que avalen dicha declaración

1 Declaración

Novedad (N)	Sí	Reivindicaciones 1-39
	No	Reivindicaciones
Altura inventiva (IS)	Sí	Reivindicaciones 1-39
	No	Reivindicaciones
Aplicación Industrial (IA)	Sí	Reivindicaciones 1-35
	No	Reivindicaciones 36-39

1 Citas y aclaraciones

ver hoja separada

Informe relativo al Examen Preliminar Internacional (hoja adjunta)

Solicitud internacional PCT/EI01/02605

I Modificaciones

Las modificaciones presentadas junto con el escrito del 27 03 2003 no aportan elementos u objetos que impliquen una extensión de la solicitud original

III Sin opinión formada respecto de la novedad, actividad inventiva y aplicación industrial

Esta autoridad considera que el objeto de las reivindicaciones 36 a 39 está amparado por las disposiciones de la norma 67 1 (iv) PCT. Por consiguiente, no emitirá opinión alguna respecto de la aplicación industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4) (a) (1) PCT)

V Manifestación de argumentos conforme al Artículo 35(2) respecto de la novedad, actividad inventiva y aplicación industrial

Objeto de la presente solicitud

Proveer un método para mejorar la estabilidad de estrógenos que comprende formar un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina. La solicitud también reivindica un complejo

que comprende un estrógeno y una ciclodextrina, una formulación que comprende dicho complejo, un método para producir dicha formulación y el uso de la composición para preparar medicamentos

Documentos citados del estado de la técnica (Norma 64(1) PCT)

- D1 EP-A-0 349 091
- D2 US-A-4 727 064
- D3 EP-A-0 579 435
- D4 WO 00 21570 A
- D5 FRIDRIKSDOTTIR ET AL (1996) PHARMAZIE 51, 39-42
- D6 LOFTSSON ET AL (1994) INT J PHARM 110, 169-177
- D7 US-A-5 798 338

Novedad (Art 33(2)PCT)

D1 divulga una composición farmacéutica para administración nasal que comprende estradiol y/o progesterona y dimetil- β -ciclodextrina (ver reivindicaciones) También se pueden agregar conservantes a la composición (pág 4, l 31)

D2 mejora la solubilidad de las drogas al mezclarlas con ciclodextrinas (ver reivindicaciones) D2 apunta a modificar ciclodextrinas a fin de mejorar sus propiedades farmacéuticas (véase col 1, l 26-36) Las drogas a ser

7

usadas en el invento de D2 son, por ejemplo, las hormonas sexuales tales como el estradiol, la progesterona y la testosterona (véase ejemplo 4, tablas 2 y 3) Las composiciones se preparan disolviendo dichas drogas en una solución 50%(p/p) de ciclodextrina Las tabletas se comprimen directamente a partir del producto liofilizado de dichas soluciones (ver ejemplos 5 y 6)

En su escrito de evacuación el solicitante sostiene que la novedad de la presente reivindicación 1 debe ser reconocida en base a la característica de "en una preparación granulada", y se refiere a la descripción de dicha característica en la memoria descriptiva (p 5, l 4-10)

Según esta definición, una preparación granular es cualquier preparación en polvo, en donde el tamaño de partícula de dicho polvo se incrementa con el procesamiento

Se considera que las tabletas descritas en los ejemplos 5 y 6 no constituyen un polvo

Se acepta la novedad del objeto del invento

D3 se refiere a un método para aumentar la formación de complejo entre una droga y una ciclodextrina, método que comprende el agregado adicional de un polímero (ver reivindicaciones) Los polímeros, las ciclodextrinas y las drogas a ser usados/das en el invento de D3 se indican en las páginas 5 y 6 de la memoria descriptiva

D3 ilustra su invento con composiciones que comprenden diversas drogas, hidroxipropil- β -ciclodextrina y los polímeros CMC y PVP (véase tablas y ejemplos) D3 no divulga formulaciones sólidas que contienen estrógenos

D4 se refiere a composiciones que contienen al menos un gestágeno tal como el etinilestradiol (pág 8, l 22-27), y una ciclodextrina tal como la β -ciclodextrina (véase las reivindicaciones) La atención del solicitante está dirigida a la página 10 de la memoria descriptiva de D4 (véase Vorteile (ventajas)) En esta sección se afirma que ciertas sustancias suplementarias usualmente presentes en las preparaciones farmacéuticas reducen la estabilidad de los gestágenos Para resolver el problema de inestabilidad, los inventores de D4 decidieron mezclar el gestágeno con una ciclodextrina El método para producir la formulación comprende la granulación y formación subsiguiente de tabletas, prefiriéndose omitir el paso de granulación y comprimir directamente en forma de tabletas

La composición ejemplificada en D4 no contiene PVP, y se ensayó la estabilidad del gestágeno (21S)-21-hidroxi-21-metil-14,17-etano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-diona La formación del complejo entre dicho gestágeno y la β -ciclodextrina incrementó notablemente la estabilidad de dicho gestágeno (véase el ejemplo)

D5 divulga complejos que comprenden estradiol, una ciclodextrina y PVP o CMC, y tienen una velocidad de disolución mejorada (véase el resumen) Las composiciones se preparan disolviendo estradiol en una solución acuosa al 50% de HPβCD que contiene 0,25% de CMC Luego se liofiliza la composición y se comprime en forma de tabletas (véase 3 3 y 3 4) La concentración óptima de PVP es 0,05% y de CMC 0,1% (p/v ~ 0,1% y 0,2% p/p en seco, respectivamente) La concentración de estradiol es de 100 µg/86 mg (~ 0,12% p/p) Los complejos 1 y 2 no están disponibles como granulados

D6 apunta a mejorar la solubilidad de las drogas complejadas con ciclodextrinas mediante el agregado de un polímero tal como la PVP

D6 no contiene información relevante alguna respecto del objeto reivindicado en los presentes actuados

La presente solicitud es considerada un desarrollo posterior de D7 (véase toda la solicitud) Los solicitantes manifiestan haber descubierto que la estabilidad del estrógeno en un complejo con ciclodextrina decrece al incrementar las cantidades de PVP

El objeto reivindicado en el presente invento exhibe propiedades que, solas o en combinación con las reivindicaciones a las que se refieren, no parecen haber sido descritas en el arte previo. Por consiguiente, se considera que el objeto de dichas reivindicaciones es novedoso (Art 33(2) PCT)

Actividad inventiva (Art 33(3) PCT)

D7 es considerado el arte previo más cercano

El problema que pretende resolver la presente solicitud puede ser descrito como la necesidad de mejorar aún más la estabilidad del estrógeno en complejos de estrógeno/ciclodextrina

La solución que brinda el solicitante de "restringir o minimizar la cantidad de excipientes que tienen potenciales de oxidación superiores o similares al de la PVP" (véase pág 13, l 3-15) no parece haber sido sugerida en el arte previo

En resumen se reconoce la actividad inventiva del objeto de la presente solicitud de patente

Aplicación industrial (Art 33(4) PCT)

El objeto de las reivindicaciones 1-35 cumple con el requisito de aplicación industrial

Para la evaluación de la aplicación industrial en las reivindicaciones 36 a 39 no existe un criterio único entre los estados contratantes PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. Por ejemplo, la Oficina Europea de Patentes no reconoce aplicación industrial para el objeto de reivindicaciones dirigidas al uso de un compuesto en tratamientos médicos, pero permite, sin embargo, la concesión de reivindicaciones dirigidas al primer uso de un compuesto conocido en un tratamiento médico, y de reivindicaciones dirigidas al uso de tal compuesto para la elaboración de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Solicitud de patente internacional No PCT/IB01/02605

Schering AG

1 Una composición que comprende

i) un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina en una preparación granulada, en donde si dicha preparación granulada contiene polivinilpirrolidona, ésta se encuentra en una concentración de a lo sumo 2% p/p, y opcionalmente

ii) uno o más excipientes,

composición que tiene una estabilidad tal que dicho estrógeno se encuentra en una cantidad de al menos 85% p/p con relación al contenido inicial de dicho estrógeno después de un almacenamiento por 12 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (RH)

2 La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde el estrógeno se selecciona del grupo que consiste en etinilestradiol (EE), estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona y sulfato de estrona, o mezcla de los mismos

3 La composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde el estrógeno se selecciona del grupo que consiste en etinilestradiol (EE), sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona y sulfato de estrona, o mezcla de los mismos

4 La composición de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones precedentes, donde el estrógeno es etinil estradiol

5 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la ciclodextrina se selecciona del grupo que consiste en α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina y derivados de las mismas

6 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la ciclodextrina es β -ciclodextrina o derivados de la misma

7 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el estrógeno se encuentra en una cantidad que corresponde a una cantidad equivalente desde el punto de vista terapéutico de etinilestradiol de entre aproximadamente 0,002% p/p y 2% p/p

8 La composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde el estrógeno está en una cantidad de entre aproximadamente 0,002% p/p y 2% p/p, preferiblemente entre aproximadamente 0,004% p/p y 0,2% p/p, más preferiblemente entre aproximadamente 0,008% p/p y 0,1% p/p, más preferiblemente entre aproximadamente 0,02% p/p y 0,05% p/p

9 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el estrógeno es etinilestradiol y la ciclodextrina es β -ciclodextrina, el etinilestradiol está en una cantidad respecto del complejo

de etinil-estradiol- β -ciclodextrina de entre aproximadamente 5% p/p y 20% p/p, preferiblemente entre aproximadamente 8% p/p y 15% p/p, más preferiblemente entre aproximadamente 9% p/p y 13% p/p

10 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el estrógeno se encuentra en una cantidad respecto de la ciclodextrina tal que la relación molar entre el estrógeno y la ciclodextrina es de entre aproximadamente 2:1 y 1:10, preferiblemente entre aproximadamente 1:1 y 1:5, más preferiblemente entre aproximadamente 1:1 y 1:3, tal como 1:1 y 1:2

11 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que, además, comprende uno o más agentes activos desde el punto de vista terapéutico

12 La composición de acuerdo con la reivindicación 11, donde el o los agentes activos desde el punto de vista terapéutico son progestágenos

13 La composición de acuerdo con la reivindicación 12, donde el progestágeno se selecciona del grupo que consiste en drospirenona, levonorgestrel, norgestrel, gestodene, dienogest, acetato de ciproterona, noretisterona, acetato de noretisterona, desorgestrel, 3-ceto-desorgestrel, preferiblemente drospirenona

14 La composición de acuerdo con la reivindicación 13, donde el progestágeno es la drospirenona

15 La composición de acuerdo con la reivindicación 14, donde la drospirenona está micronizada

16 La composición de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15, donde la drospirenona se encuentra en una cantidad de entre aproximadamente 0,4% y 20% p/p, preferiblemente entre aproximadamente 0,8% p/p y 10% p/p, más preferiblemente entre aproximadamente 1,5% p/p y 5% p/p

17 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la preparación granulada tiene una humedad relativa de a lo sumo 55%, preferiblemente, de a lo sumo 45%, más preferiblemente, de a lo sumo 40%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C

18 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un máximo de 1% p/p, preferiblemente un máximo de 0,5% p/p, más preferiblemente un máximo de 0,2% p/p de polivinilpirrolidona

19 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el o los excipientes se eligen del grupo formado por el almidón, la celulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa y la maltodextrina

20 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el complejo está

micronizado

21 La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende, además, un antioxidante

22 Un proceso para fabricar una composición que contiene un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina, que comprende los pasos de

i) obtener un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina,

ii) cargar el complejo y uno o más excipientes en un granulador,

iii) aplicar un líquido en el complejo cargado y uno o más excipientes bajo condiciones de granulación, de modo de obtener gránulos que tienen una humedad relativa que no excede el 60%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C,

y si el o los excipientes son la polivinilpirrolidona, ésta se encuentra presente en la composición en una concentración de a lo sumo 2% p/p

23 El proceso de acuerdo con la reivindicación 22, donde la humedad relativa de la preparación granulada no excede el 55%, preferiblemente no excede el 45%, más preferiblemente no excede el 40%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C

24 El proceso de acuerdo con la reivindicación 22 ó

23, donde el estrógeno se selecciona del grupo que consiste en etinilestradiol (EE), estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona y sulfato de estrona, o mezcla de los mismos

25 El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, donde el estrógeno es etinil estradiol

26 El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, que comprende un máximo de 1% p/p, preferiblemente un máximo de 0.5% p/p, más preferiblemente un máximo de 0.2% p/p de polivinilpirrolidona

27 El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 26, donde el o los excipientes se eligen del grupo formado por el almidón, la celulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa y la maltodextrina

28 - Una composición obtenible a partir del proceso definido en cualquiera de las reivindicaciones 22 a 27

29 Un método para mejorar la estabilidad de un estrógeno en una composición, método que comprende los pasos de

- i) formar un complejo entre dicho estrógeno y una ciclodextrina, y
- ii) mezclar bajo condiciones de granulación dicho complejo con uno o más excipientes, de modo tal que la humedad

relativa del granulado final no exceda el 60%, determinada a una temperatura de entre 20°C y 40°C y si el o los excipientes son la polivinilpirrolidona, ésta se encuentra presente en la composición en una concentración de a lo sumo 2% p/p

30 El método de acuerdo con la reivindicación 28 a 32, donde el o los excipientes son la polivinilpirrolidona en una cantidad de a lo sumo 1% p/p, preferiblemente de a lo sumo 0,5% p/p, más preferiblemente de a lo sumo 0 2% p/p

31 El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 33, donde el o los excipientes se eligen del grupo formado por el almidón, la celulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa y la maltodextrina

32 El uso de un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina para la anticoncepción femenina, encontrándose dicho complejo en la forma de una composición que comprende una preparación granulada de dicho complejo, en donde si dicha composición contiene polivinilpirrolidona, ésta se encuentra en una concentración de a lo sumo 2% p/p, composición que tiene una estabilidad tal que dicho estrógeno se encuentra en una cantidad de al menos 85% p/p con relación al contenido inicial de dicho estrógeno después de un almacenamiento por 12 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (RH)

33 - El uso de acuerdo con la reivindicación 32, donde dicha composición también se define como en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 21 o como en la reivindicación 28

34 El uso de un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina para la preparación de un medicamento para la terapia de reemplazo de hormonas en mujeres, comprendiendo dicho medicamento una composición que contiene dicho complejo en una preparación granulada, en donde si dicha preparación granulada contiene polivinilpirrolidona, ésta se encuentra en una concentración de a lo sumo 2% p/p,

medicamento que tiene una estabilidad tal que dicho estrógeno se encuentra en una cantidad de al menos 85% p/p con relación al contenido inicial de dicho estrógeno después de un almacenamiento por 12 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (RH)

35 - El uso de acuerdo con la reivindicación 34, donde dicha composición también se define como en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 21 o como en la reivindicación 28

36 - Un método para inhibir la ovulación en una mujer, método que comprende la administración de una combinación de i) un complejo entre un estrógeno y una

ciclodextrina y ii) drospirenona, encontrándose dicho complejo en la forma de una composición que comprende una preparación granulada de dicho complejo, en donde si dicha composición contiene polivinilpirrolidona, ésta se encuentra en una concentración de a lo sumo 2% p/p, composición que tiene una estabilidad tal que dicho estrógeno se encuentra en una cantidad de al menos 85% p/p con relación al contenido inicial de dicho estrógeno después de un almacenamiento por 12 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (RH)

37 - El método de acuerdo con la reivindicación 36, donde dicha composición también se define como en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 21 o como en la reivindicación 28

38 - Un método para la terapia de reemplazo de hormonas en una mujer, método que comprende administrar a una mujer una combinación de i) un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina y ii) drospirenona, encontrándose dicho complejo en la forma de una composición que comprende una preparación granulada de dicho complejo, en donde si dicha composición contiene polivinilpirrolidona, ésta se encuentra en una concentración de a lo sumo 2% p/p, composición que tiene una estabilidad tal que dicho estrógeno se encuentra en una cantidad de al menos 85% p/p con relación al contenido inicial de dicho estrógeno después

de un almacenamiento por 12 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (RH)

39 - El método de acuerdo con la reivindicación 38, donde dicha composición también se define como en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 21 o como en la reivindicación 28

PATENT COOPERATION TREATY

Plougmann & Vingtoft

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis 1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To

22 MAJ 2003

778/LSH

PLOUGMANN & VINGTOFT A/S
Sundkrogsgade 9
P O Box 831
DK-2100 Copenhagen O
Denmark

Date of mailing (day/month/year)
12 May 2003 (12 05 03)

Applicant's or agent's file reference
24429 PC 01

International application No.
PCT/IB01/02605

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
20 December 2001 (20 12 01)

1 The following indications appeared on record concerning

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The international Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning

☒ the person ☒ the name ☒ the address ☒ the nationality ☒ the residence

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

LIPP, Ralph
Holzungsweg 63
D-14169 Berlin
Germany

DE

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary

The above person has been added to the records as applicant/inventor for the US only

4. A copy of this notification has been sent to

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41 22) 740 14.35

Authorized officer

Gabriele BAEHR

Telephone No. (41 22) 338 9829

Superindustria y Comercio
Radicacion : 0.3039764 00000000
Fecha (AMB): 2003-07-15 15:53:05
Tramite : 411 PCT-POTENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 150

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTAR
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
- Descripción de la invención	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable

Fecha

ACCION

Consultar

Siguiente

Anterior

Ir al detalle

Primero

Ver los registros del detalle

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

SISTEMA DE REGISTRO

Fecha 05/11/2003

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Numero 605

Fecha 15/01/1974

Conferido SCHERINGAKTIENGESELLSCHAFT

Pais DE ALEMANIA

Ciudad 355 BERGKAMEN

Represent: S Sustituir S Desistir S

No Radicacion Clase Seev Seac

Isencia Codigo Ctr Nombre

8 231 A LLÓREDA CAMACHO JOSE

9 267 B HOLLMANN RESTREPO GUSTAVO

10 2006 ESGUERRA CAMARGO LUIS

Encontrados (1/1) registro(s)

No Expediente 03-059764