

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO

No. 3 632 448

a nome: Laboratorios Leon Farma SA

a: 24008 Leon - SPAGNA

dal titolo: Composizione farmaceutica comprendente
drospirenone per uso come contraccettivo.

DESCRIZIONE

CAMPO DELL' INVENZIONE

[0001] La presente invenzione si riferisce al campo di kit, composizioni e metodi contraccettivi.

DESCRIZIONE DELLO STATO DELL'ARTE CORRELATO

[0002] Sono disponibili in commercio diversi contraccettivi che comprendono progestinici sintetici e nessun estrogeno. Questi contraccettivi denominati "contraccettivi solo progestinici" racchiudono impianti, sistemi di somministrazione uterina e pillole.

[0003] Le pillole solo progestiniche (POP, Progestogen-Only Pills) hanno il vantaggio di evitare la somministrazione combinata di estrogeni rispetto a tradizionali pillole contraccettive combinate.

[0004] Tuttavia, i POP presentano diversi svantaggi

importanti. A causa della loro bassa affidabilità contraccettiva, i POP devono essere assunti ogni giorno alla stessa ora senza intervalli privi di pillole o placebo.

[0005] I modelli di sanguinamento per donne che assumono POP possono inoltre essere profondamente alterati rispetto al ciclo mestruale naturale, poiché possono verificarsi amenorrea o sanguinamento non programmato o spotting (sanguinamento intermestruale).

[0006] Ne consegue che, nonostante i loro potenziali benefici, i POP sono scarsamente usati e di solito sono indicati per donne che non tollerano estrogeni, per donne nel periodo post parto e per donne che allattano al seno (Amy, Tripathi, 2009, BMJ, 339, 563-568 ; Mandisk, 2008, Obstetric Medicine, 1,78-87).

[0007] Drospirenone (CAS: 67392-87-4; 6β , 7β , 15β , 16β -dimetilen-3-osso-17a-pregn4-ene-21,17-carbo-lattone) è un progestinico sintetico con un profilo farmacologico molto strettamente correlato a quello del progesterone naturale.

[0008] Il drospirenone (o DRSP) è privo di attività androgenica, glucocorticoide e antiglicocorticoide, ma possiede potenti proprietà antimineralocorticoidi e antiandrogeniche. È stato mostrato che dosi giornaliere

orali di almeno 3 mg di drospirenone sono in grado di inibire l'ovulazione in un singolo ciclo di trattamento di 21 giorni. La combinazione di 3 mg di drospirenone/30 µg di etinilestradiolo fornisce un ragionevole margine di sicurezza contraccettiva inibendo l'ovulazione con una bassa frequenza di maturazione follicolare (Rosenbaum et al., 2000, *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, 5,16-24).

[0009] Il drospirenone (DRSP) è quindi un ingrediente progestinico appropriato che può evitare gli effetti collaterali che si verificano con progestinici sintetici convenzionali come aumento di peso e tensione mammaria quando combinato con un estrogeno per uso come un contraccettivo. Il DRSP è inoltre in grado di ridurre al minimo la ritenzione di liquidi e avere effetti neutri su rischi metabolici e vascolari (Blode et al., 2000, *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, 5, 256-264; Sitruk-Ware, 2006, *Human Reproduction Update*, 12, 169-178). È stato anche riferito che il drospirenone può trattare l'acne moderata a causa delle sue ben consolidate proprietà antiandrogeniche.

[0010] Il drospirenone come ingrediente contraccettivo

è disponibile solo in pillole combinate orali come quelle commercializzate con il nome di Yasmin® (3 mg di DRSP/30 µg di etinilestradiolo), Yaz® (3 mg di DRSP/ 20 µg di etinilestradiolo) e Yasminelle® (3 mg di DRSP/ 20 µg di etinilestradiolo). Queste pillole comprendono etinilestradiolo che agisce per aumentare l'effetto inibitorio di ovulazione di drospirenone e per garantire la contraccezione e la stabilità di ciclo.

[0011] La domanda di brevetto WO2008031631 descrive contraccettivi orali combinati in cui il drospirenone è usato come agente progestativo e l'etinilestradiolo è sostituito dal fitoestrogeno 8-prenilnaringenina. Questi contraccettivi possono consistere di formulazioni a rilascio modificato di 8-prenilnaringenina e drospirenone che possono distribuire continuamente i principi attivi per il tempo di transito gastro-intestinale di generalmente 12h-16h.

[0012] I contraccettivi disponibili in commercio Yasmin®, Yaz® e Yasminelle® comprendono drospirenone in forma micronizzata che ne favorisce la rapida dissoluzione *in vitro* e ne garantisce una buona biodisponibilità orale. È anche il caso di Angeliq® che è un farmaco ormonale sostitutivo che combina

drospirenone ed estradiolo.

[0013] Tuttavia, tali formulazioni sono caratterizzate da un picco di concentrazione plasmatica elevato per il drospirenone dopo l'assunzione orale.

[0014] Alte concentrazioni plasmatiche non sono preferibili in pazienti trattate con drospirenone a causa di una correlazione tra un'elevata C_{max} e alcuni effetti collaterali indesiderati, nonché una scarsa tolleranza generale quando i livelli ormonali fluttuano troppo ogni giorno.

[0015] Nella tecnica c'è ancora bisogno di nuovi kit contraccettivi e di nuove composizioni farmaceutiche comprendenti drospirenone.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

[0016] L'invenzione è definita dall'unita serie di rivendicazioni.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

Figura 1: Distribuzione di dimensione particellare

[0017] Figura 1 mostra la curva di distribuzione cumulativa (cdf, rombi pieni) e la curva di funzione di densità di probabilità (pdf, quadrati pieni) per un lotto di drospirenone (DRSP) 080053. I dati sperimentali di distribuzione sono stati ottenuti mediante metodo a diffrazione laser. Coordinata X:

dimensione particellare (μm) in scala log. Coordinata Y sinistra: distribuzione cumulativa in percentuale. Coordinata Y destra: funzione di densità di probabilità.

Figura 2: Profili di dissoluzione in vitro

[0018] Figura 2 mostra i profili di dissoluzione *in vitro* per una compressa (A-3mg) ottenuta da un lotto di DRSP 080053 come descritto in Esempio 1 (relativo all'invenzione, curva n°2) e compresse comparative, ovvero Yasminelle® (curva n°4), compresse CO1-3mg (curva n°3) e compresse CO2-3mg (curva n°1). Ciascuna compressa comprende 3 mg di DRSP. I profili di dissoluzione *in vitro* sono stati determinati mediante il metodo USP XXIII Paddle come descritto in Esempio 2.

[0019] Coordinata X: tempo in ore, coordinata Y: percentuale di dissoluzione media del DRSP rispetto alla quantità iniziale di DRSP contenuto nella compressa sottoposta a prova,

Figura 3a e Figura 3b: Concentrazione di siero di drospirenone media rispetto a curve temporali

[0020] Figura 3a mostra la concentrazione plasmatica di DRSP media rispetto a curve temporali ottenute dopo la somministrazione orale di una singola compressa di prodotto di riferimento, ad esempio Yasminelle®

(quadrati vuoti) o dopo la somministrazione orale di una singola compressa ottenuta da un lotto di DRSP 080053 come descritto in Esempio 1 (prodotto di prova, quadrati pieni). In entrambi i casi, il dosaggio di DRSP era 3 mg. Questi dati clinici sono stati ottenuti durante uno studio clinico monocentrico, in aperto, randomizzato, a dose singola, a due periodi cross-over, condotto su 14 volontarie sane come descritto in Esempio 3 parte 1. Ciascuna volontaria ha ricevuto in modo casuale una singola dose orale di 1 compressa del prodotto di prova o una compressa di Yasminelle® in due singole occasioni, sempre in condizioni di digiuno. I periodi di studio sono stati separati da una fase di washout reale di 7 giorni. In ciascuno studio, campioni di sangue sono stati raccolti prima della somministrazione della compressa (pre-dose, tempo 0) e a 0:30, 1:00, 1:30, 2:00, 3:00, 4:00, 5:00, 6:00, 8:00, 12:00, 24:00, 48:00 e 72:00 ore dopo il dosaggio per analizzare la concentrazione plasmatica di DRSP.

[0021] Coordinata X: tempo dopo la somministrazione orale della compressa (in ore). Coordinata Y: concentrazione plasmatica di DRSP media in ng/ml (media aritmetica).

[0022] Figura 3b mostra la concentrazione plasmatica di

DRSP media rispetto a curve temporali ottenute dopo la somministrazione orale di una singola compressa di prodotto di riferimento, ovvero Yasminelle® (quadrati vuoti) o dopo la somministrazione orale di una singola compressa C01-3mg (rombi pieni) o dopo la somministrazione orale di una singola compressa C02-3mg (quadrati pieni) in condizioni di digiuno (si veda Esempio 3, parte 2)

[0023] Coordinata X: tempo dopo la somministrazione orale della compressa (in ore). Coordinata Y: concentrazione plasmatica di DRSP media in ng/ml (media aritmetica).

Figura 4a, 4b e 4c: Simulazione basata su risultati farmacocinetici dallo studio clinico descritto in Esempio 3

[0024] Figura 4a e Figura 4b mostrano la concentrazione plasmatica di DRSP media sperimentale rispetto a curve temporali ottenute (i) per la somministrazione orale di una singola compressa di Yasminelle® (comparativa, quadrati pieni) e (ii) per la somministrazione orale di una singola compressa come descritto in Esempio 1 (A-3mg, invenzione, triangoli vuoti). Sia la compressa Yasminelle® che la compressa A-3mg contengono 3 mg di DRSP. Figura 4a e 4b mostra inoltre la concentrazione

plasmatica di DRSP media prevista rispetto a una curva temporale (invenzione, diamanti vuoti) ottenuta per la somministrazione orale di una compressa simile a quella descritta in Esempio 1 ma contenente 4 mg di DRSP (compressa A-4mg). Tale curva è stata estrapolata dai dati farmacocinetici sperimentali ottenuti nello studio clinico descritto in Esempio 3, parte 1.

[0025] Coordinata X: tempo dopo la somministrazione orale della compressa (in ore). Coordinata Y: concentrazione plasmatica di DRSP media in ng/ml.

[0026] Figura 4c mostra la concentrazione plasmatica di DRSP media rispetto a curve temporali risultanti dalla somministrazione ripetuta di una compressa di Yasminelle® (curva n°1), quella di una compressa A-3mg (curva n°3) e quella di una compressa A-4mg (curva n°2), ogni 24 ore. Queste curve sono state ottenute mediante estrapolazione di dati farmacocinetici sperimentali ottenuti nello studio clinico descritto in Esempio 3.

[0027] Coordinata X: tempo dopo la somministrazione orale della prima compressa (in ore). Coordinata Y: concentrazione plasmatica di DRSP media in ng/ml.

[0028] **Figura 5a e Figura 5b**: Profilo di dissoluzione in vitro e concentrazione sierica di drospirenone media

rispetto a una curva temporale per compressa comprendente 4 mg di DRSP (B-4mg).

[0029] Figura 5a mostra il profilo di dissoluzione *in vitro* medio per compresse ottenute da un lotto di DRSP N° PR100003 come descritto in Esempio 5 (si veda parte 1). La compressa comprende 4mg di DRSP.

[0030] Coordinata X: tempo in ore, coordinata Y: percentuale di dissoluzione media del DRSP rispetto alla quantità iniziale di DRSP contenuto nella compressa sottoposta a prova.

[0031] Figura 5b mostra la concentrazione plasmatica di DRSP media rispetto a curve temporali ottenute dopo la somministrazione orale di una singola compressa di prodotto di riferimento, ovvero Yasminelle® (quadrati vuoti) o dopo la somministrazione orale di una singola compressa B-4mg (quadrati pieni) in condizioni di digiuno (si veda Esempio 5, parte 2)

[0032] Coordinata X: tempo dopo la somministrazione orale della compressa (in ore). Coordinata Y: concentrazione plasmatica di DRSP media in ng/ml.

[0033] **Figure 6a et 6b:** livelli plasmatici individuali di progesterone ed estradiolo in pazienti durante un periodo di trattamento e un periodo di follow-up.

[0034] Figure 6a e 6b mostrano i risultati di uno

studio clinico volto a illustrare l'efficienza contraccettiva delle composizioni contraccettive secondo l'invenzione. La metodologia dello studio clinico è descritta in Esempio 4. In breve, il periodo di trattamento comprende due cicli di trattamento in cui i soggetti hanno preso una pillola di 4 mg di DRSP (compressa B-4mg) dal giorno 1 al giorno 24 e una compressa di placebo dal giorno 25 al giorno 28 di ciascun ciclo di trattamento a un'ora fissata. Il giorno 5 e il giorno 13 del secondo ciclo, l'assunzione di pillola è stata ritardata di 24 ore (ovvero che non è stata assunta nessuna pillola il giorno 5 e il giorno 13 e che 2 pillole sono state assunte rispettivamente il giorno 6 e il giorno 14). Lo studio completo consisteva di un periodo di trattamento di 56 giorni e di un periodo di follow-up post-trattamento di 28 giorni. La pillola corrisponde alla compressa B-4mg.

[0035] Figura 6a mostra la variazione dei livelli plasmatici individuali di progesterone durante il periodo di trattamento e il periodo di follow-up. Coordinata X: tempo in giorni dopo la prima assunzione di pillola. Coordinata Y: livello di progesterone in ng/ml.

[0036] Figura 6b mostra la variazione dei livelli

plasmatici individuali di estradiolo durante il periodo di trattamento e il periodo di follow-up. Coordinata X: tempo in giorni dopo la prima assunzione di pillola. Coordinata Y: livello di estradiolo in pg/ml.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

1. Composizione farmaceutica

[0037] Le pillole contraccettive contenenti drospirenone disponibili in commercio comprendono sia etinilestradiolo che drospirenone micronizzato. Secondo EP1214076, la forma micronizzata di drospirenone favorisce la sua rapida dissoluzione *in vitro*. Si afferma che questa rapida dissoluzione *in vitro* è una condizione necessaria per ottenere una buona biodisponibilità tramite la via orale. Il tasso di dissoluzione rapida di drospirenone *in vitro* è valutato essere correlato a un rapido assorbimento *in vivo* di DRSP che evita la sua degradazione da parte di ambienti gastrici o intestinali.

[0038] Diversi altri brevetti e domande di brevetto, come WO2006128907, o WO2009138224, descrivono composizioni di drospirenone che mostrano una rapida dissoluzione di drospirenone *in vitro*.

[0039] Di conseguenza, la domanda internazionale WO2006128907 insegna che i tensioattivi possono

migliorare il tasso di dissoluzione di drospirenone non micronizzato avente un'area superficiale specifica inferiore a 10.000 cm²/g. La domanda internazionale WO2009138224 descrive che il tasso di dissoluzione di drospirenone può essere significativamente migliorato co-fresando il drospirenone con un veicolante appropriato in modo da ottenere drospirenone allo stato amorfo.

[0040] Come menzionato in EP1214076, una rapida dissoluzione di drospirenone *in vitro* significa generalmente che almeno il 70% del drospirenone è disciolto entro 30 minuti quando la composizione è sottoposta a un saggio di dissoluzione *in vitro* come il metodo USP XXIII Paddle II.

[0041] Sorprendentemente, il Richiedente si è opposto a questo pregiudizio e ha mostrato, attraverso saggi farmacocinetici *in vivo*, che non è necessaria una rapida dissoluzione di drospirenone *in vitro* per ottenere una buona biodisponibilità orale. A questo proposito, il Richiedente ha concepito composizioni contenenti drospirenone con un lento tasso di dissoluzione di drospirenone *in vitro* e che presentano un valore AUC (Area Under the Curve, area sotto la curva) medio simile a quello di Yasminelle® se

somministrato per via orale a pazienti di sesso femminile.

[0042] Inoltre, il Richiedente è riuscito a concepire composizioni contenenti DRSP che mostrano altresì un valore C_{max} (concentrazione plasmatica massima) significativamente ridotto, associato a un valore t_{max} medio ritardato per il drospirenone rispetto a Yasminelle®.

[0043] La diminuzione di C_{max} di DRSP migliora probabilmente la tolleranza della composizione contenente DRSP riducendo o evitando effetti collaterali, in particolare quelli relativi al livello plasmatico di potassio.

[0044] Il drospirenone ha proprietà anti-mineralocorticoide che porta a un aumento di escrezione di potassio e anche a un aumento di livello plasmatico di potassio. È stato suggerito che la C_{max} di drospirenone sia correlata alla C_{max} di potassio rilasciato dopo la somministrazione di drospirenone. Un tale aumento della concentrazione plasmatica di potassio dopo la somministrazione di drospirenone può portare a iperkaliemia che è nota per indurre vari disturbi come vertigini, palpitazioni, debolezza muscolare e persino aritmia cardiaca.

[0045] Solo per riferimento, se somministrata per via orale, la composizione contenente DRSP descritta nella presente induce una C_{max} plasmatica ridotta per il drospirenone. Una C_{max} ridotta per DRSP dovrebbe ridurre il rilascio di potassio nel plasma. Di conseguenza, nel caso della composizione descritta nella presente, la tolleranza per il drospirenone può essere migliorata soprattutto per donne che sono predisposte a iperkaliemia, per donne che soffrono di malattie renali, epatiche o surrenali e per donne che sono in trattamento giornaliero, a lungo termine per una condizione cronica con farmaci predisponenti a iperkaliemia. Farmaci che predispongono all'iperkaliemia includono, senza essere limitati a, farmaci antinfiammatori non steroidei, diuretici risparmiatori di potassio, integrazione di potassio, inibitori di enzima di conversione dell'angiotensina (ACE, Angiotensin-Converting Enzyme), antagonisti del recettore dell'angiotensina-II ed eparina.

[0046] Di conseguenza, la composizione contenente DRSP descritta nella presente può essere particolarmente appropriata per preparare qualsiasi farmaco per via orale in cui il valore C_{max} medio per DRSP deve essere controllato al fine di migliorare la tolleranza a

drospirenone. Poiché la composizione contenente DRSP descritta nella presente combinava una C_{max} ridotta con una t_{max} ritardata e un $AUC_{0h-tultimo}$ sufficiente a fornire un effetto contraccettivo, la detta composizione può essere appropriata per uso in pillole solo progestiniche.

[0047] La presente invenzione si riferisce a una composizione farmaceutica comprendente drospirenone per uso come contraccettivo per una paziente che ne ha bisogno, in cui:

(a) un'unità di dosaggio attivo giornaliero di detta composizione comprende una quantità di drospirenone da circa 2 mg a circa 6 mg di drospirenone, uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili, e non contiene alcun estrogeno, e in cui detta unità di dosaggio attivo giornaliero deve essere somministrata secondo un regime di dosaggio che comprende somministrare detta unità di dosaggio attivo giornaliero per 24 giorni consecutivi seguito da 4 giorni consecutivi in cui nessuna unità di dosaggio attivo è somministrata a detta paziente; e in cui

(b) il tasso di dissoluzione di detta unità di dosaggio attivo giornaliero è tale che quando sottoposto a una prova di dissoluzione *in vitro* secondo il Metodo USP

XXIII Paddle,

(i) non più del 50% del drospirenone inizialmente presente in detta unità di dosaggio attivo giornaliero sia disciolto entro 30 minuti, e

(ii) almeno il 50% del drospirenone inizialmente presente in detta unità di dosaggio attivo giornaliero sia disciolto in un intervallo di tempo da 3 ore a 4 ore.

[0048] Altresì indicate nella presente come composizione contraccettiva dell'invenzione.

[0049] Come illustrato in Esempio 5, parte 3, il Richiedente ha mostrato che le composizioni per uso come contraccettivo secondo l'invenzione forniscono un efficace e stabile livello ematico di drospirenone contraccettivo quando somministrato giornalmente a una paziente. Pertanto, non è necessaria la co-somministrazione di un estrogeno per garantire contraccezione e stabilità di ciclo.

[0050] Solo per riferimento, poiché il valore C_{max} medio è significativamente ridotto, la composizione contraccettiva descritta nella presente fornisce una concentrazione plasmatica più stabile di drospirenone, ovvero una concentrazione plasmatica di DRSP con basse fluttuazioni tra due somministrazioni consecutive. Tale

caratteristica può ridurre ulteriormente l'incidenza di spotting e sanguinamento non programmati e, quindi, può migliorare significativamente il profilo di sanguinamento rispetto a POP convenzionali.

[0051] Come descritto in Esempio 5, il richiedente ha anche mostrato che la detta composizione rimane contraccettiva anche quando viene introdotto un periodo di placebo nel regime contraccettivo e alcune pillole giornaliere vengono saltate. Viene quindi descritto che la composizione contraccettiva dell'invenzione presenterà una maggiore affidabilità contraccettiva rispetto ad altre pillole solo progestiniche, il che permetterà alle pazienti di avere meno compliance (rispettare la terapia) nel trattamento senza rischiare una gravidanza indesiderata.

[0052] Viene altresì descritto che la composizione contraccettiva dell'invenzione - che non contiene estrogeno - sarà efficiente come pillola orale combinata senza indurre gli effetti collaterali legati all'estrogeno, in particolare, senza aumentare il rischio di eventi cardiovascolari.

[0053] Così, in alcune forme di realizzazione dell'invenzione, la detta composizione farmaceutica è appropriata per essere usata come contraccettivo orale.

In alcune altre forme di realizzazione specifiche, la composizione farmaceutica è usata come pillola solo progestinica.

[0054] Come usato nella presente, per "contraccettivo solo progestinico" o "pillola solo progestinica" significa una pillola o un contraccettivo che comprende progestinici come unici agenti contraccettivi e non contiene alcun estrogeno.

[0055] Solo a titolo illustrativo, con "composizione avente un profilo farmacocinetico migliorato per drospirenone", come usato nella presente, quindi, si intende che la somministrazione orale di una singola unità di dosaggio giornaliero di detta composizione contenente drospirenone fornisce un profilo farmacocinetico per drospirenone caratterizzato da un t_{max} medio ritardato e una C_{max} media ridotta rispetto alla somministrazione di una singola unità di dosaggio giornaliero di Yasminelle®.

[0056] Il profilo farmacocinetico di Yasminelle® è descritto sopra in Esempio 3.

[0057] In alcune forme di realizzazione, è fornita una composizione farmaceutica contenente DRSP per uso come contraccettivo dell'invenzione caratterizzata inoltre dal fatto che, quando somministrata per via orale, una

singola unità di dosaggio giornaliero di detta composizione è atta a fornire un profilo farmacocinetico per DRSP avente una C_{max} media che è inferiore all'85% della C_{max} media ottenuta dopo la somministrazione orale di una singola unità di dosaggio di Yasminelle®.

[0058] La composizione farmaceutica contenente DSRP per uso come contraccettivo secondo la presente invenzione può essere ulteriormente caratterizzata dal fatto che, quando somministrata per via orale, una singola unità di dosaggio giornaliero di detta composizione è atta a fornire un profilo farmacocinetico per DRSP avente un t_{max} medio che è almeno il 150% del t_{max} medio ottenuto dopo la somministrazione orale di una singola unità di dosaggio di Yasminelle®

[0059] Va da sé che la somministrazione di una singola unità di dosaggio della detta composizione fornisce una $AUC_{0h-tultimo}$ media che è sufficiente a produrre l'effetto farmaceutico o biologico che si cerca di ottenere mediante la somministrazione di drospirenone. Detto effetto farmaceutico o biologico si riferisce generalmente a un effetto contraccettivo.

[0060] Quando la composizione dell'invenzione è usata come contraccettivo, può essere inoltre richiesto che

l' $AUC_{0h-tultimo}$ media ottenuta alla somministrazione di una singola unità di dosaggio giornaliero di detta composizione sia almeno il 70% dell' $AUC_{0h-tultimo}$ media ottenuta nel caso di Yasminelle®

[0061] L'unità di dosaggio giornaliero della composizione farmaceutica per uso come contraccettivo secondo l'invenzione può inoltre possedere una combinazione di caratteristiche fisiche e/o chimiche tali che, quando somministrata per via orale, la detta unità di dosaggio giornaliero è atta a fornire un profilo farmacocinetico avente le seguenti caratteristiche:

- (i) una C_{max} media che non sia superiore all'85% della C_{max} media ottenuta dopo la somministrazione orale di una singola unità di dosaggio di Yasminelle® e
- (ii) un t_{max} medio che è almeno il 150% del t_{max} medio ottenuto dopo la somministrazione orale di una singola unità di dosaggio di Yasminelle®

e, facoltativamente, un' $AUC_{0h-tultimo}$ media che è almeno il 70% dell' $AUC_{0h-tultimo}$ media ottenuta dopo la somministrazione orale di una singola unità di dosaggio di Yasminelle®.

[0062] In alcune forme di realizzazione, l' $AUC_{0h-tultimo}$ media può inoltre essere almeno l'85% dell' $AUC_{0h-tultimo}$

media ottenuta dopo la somministrazione orale di una singola unità di dosaggio di Yasminelle®

[0063] In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica per uso come contraccettivo dell'invenzione può inoltre mostrare tutte le caratteristiche farmacocinetiche precedenti menzionate.

[0064] L' $AUC_{0h-tultimo}$, la C_{max} e il t_{max} sono determinati in base alla concentrazione plasmatica di drospirenone rispetto alla curva temporale.

[0065] Per una data composizione contenente drospirenone, la concentrazione plasmatica di drospirenone rispetto alla curva temporale può essere determinata seguendo la concentrazione plasmatica di drospirenone per un periodo di circa 72 h dopo una singola assunzione orale di un'unità di dosaggio giornaliero della detta composizione contenente drospirenone.

[0066] La singola somministrazione orale della detta composizione contenente drospirenone è preferibilmente eseguita in condizioni di digiuno, ovvero senza cibo e non in prossimità dell'ora dei pasti (ovvero, in generale, circa 6 h-10 h dopo il pasto), poiché l'ingestione di cibo può modificare il tasso di assorbimento di drospirenone nel tratto

gastrointestinale.

[0067] I valori t_{max} e C_{max} si riferiscono rispettivamente alla concentrazione massima plasmatica di DRSP e al tempo per raggiungerla dopo la somministrazione orale di una singola unità di dosaggio giornaliero della composizione contenente DRSP di interesse.

[0068] In altre parole, t_{max} e C_{max} si riferiscono alle caratteristiche di picco di concentrazione plasmatica di drospirenone osservate dopo l'assunzione orale di una singola unità di dosaggio giornaliero della composizione di interesse.

[0069] L' $AUC_{0h-tultimo}$ corrisponde all'area ottenuta mediante integrazione della concentrazione plasmatica di drospirenone rispetto al tempo nell'intervallo [0h-tultimo], il punto "0h" facendo riferimento all'assunzione orale di una singola unità di dosaggio giornaliero della composizione di interesse e il punto " t_{ultimo} " si riferisce al tempo ultimo per cui la concentrazione plasmatica di DRSP può essere quantificabile.

[0070] La concentrazione plasmatica di DRSP può essere determinata mediante metodi ben noti nello stato dell'arte. Ad esempio, un metodo di quantificazione

appropriato comprende l'estrazione di DRSP da plasma umano e quindi la sua quantificazione mediante cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa tandem. L'esperto del ramo può adattare il metodo analitico descritto da Kirk et al (Rapid Communication in Mass Spectrometry, 2006;20:1247-1252). Tale metodo comprende una fase di derivatizzazione di drospirenone con soluzione di idrazina Girard P per aumentare la risposta di DRSP durante la successiva analisi SM. Questo metodo è generalmente appropriato per quantificare il DRSP in plasma EDTA umano in un intervallo di concentrazione da circa 0,25 a circa 100 ng/ml.

[0071] Come usati nella presente, l' $AUC_{0h-tultimo}$ media, la C_{max} media e il t_{max} medio si riferiscono a valori medi aritmetici determinati da dati farmacocinetici individuali ottenuti per un gruppo di volontarie sane in età fertile sottoposte a una singola somministrazione orale di un'unità di dosaggio giornaliero di una composizione contenente drospirenone.

[0072] Il gruppo di volontarie sane può comprendere abbastanza donne per fornire risultati farmacocinetici statisticamente sicuri. Preferibilmente, il detto

gruppo comprende almeno dieci donne sane in età fertile.

[0073] Come usato nella presente, una donna sana in età fertile si riferisce a un soggetto di sesso femminile caucasico in periodo precedente alla menopausa tra 18 e 40 anni, con peso corporeo normale e senza problemi di salute, in particolare, senza disturbi di metabolismo, renali, epatici o ginecologici. Un "peso corporeo normale" si riferisce a un indice di massa corporea (BMI, Body Mass Index) che è compreso nell'intervallo da 18 a 29 kg/m².

[0074] Preferibilmente, tali volontarie non hanno assunto nessuna composizione contenente ormoni entro i 3 mesi precedenti lo studio per determinare i parametri farmacocinetici di interesse.

[0075] La C_{max} , il t_{max} e l' $AUC_{0h-tultimo}$ medi per Yasminelle® e per la composizione contenente drospirenone sono determinati per lo stesso gruppo di pazienti di sesso femminile. Tra la somministrazione della singola unità di dosaggio giornaliero di Yasminelle® e quella della composizione contenente DRSP, le volontarie possono essere sottoposte a un periodo di washout (dilavamento) di almeno 7 giorni.

[0076] La C_{max} , il t_{max} e l' $AUC_{0h-tultimo}$ medi per DRSP

possono essere determinati da dati farmacocinetici individuali grezzi mediante metodi statistici ben noti dello stato dell'arte.

[0077] Ad esempio, tutti i punti finali elencati sopra possono essere determinati in modo indipendente dal modello. La concentrazione più alta realmente misurata e il momento in cui è stata registrata dopo ciascuna dose in una data volontaria possono essere considerati come C_{max} e t_{max} rispettivamente secondo l'algoritmo del programma NC_PKP.sas.

[0078] L'unità di dosaggio giornaliero della composizione contenente DRSP per uso come contraccettivo dell'invenzione comprende preferibilmente una quantità giornaliera di DRSP da 3 mg a 4,5 mg.

[0079] Come usata nella presente per riferimento, Yasminelle® è una pillola orale combinata commercializzata da Bayer/Schering. L'unità di dosaggio giornaliero di Yasminelle® è una compressa rivestita che comprende 3 mg di drospirenone micronizzato e di etinilestradiolo betadex clatrato in una quantità corrispondente a 20 µg di etinilestradiolo. La compressa comprende inoltre lattosio monoidrato, amido di mais e magnesio stearato come eccipienti principali.

Il rivestimento della compressa è composto da ipromellosa, talco, ossido di titanio e ossido di ferro rosso.

[0080] Come usata nella presente, Yasminelle® (commercializzata con il nome di Jasminelle® in Francia) si riferisce al prodotto farmaceutico coperto dall'autorizzazione all'immissione in commercio francese relativa al numero CIS (Code d'Identification de Spécialité, codice di identificazione di specialità) 65052799 e revisionata in data 17 settembre 2009.

[0081] In una forma di realizzazione preferita, i parametri farmacocinetici (ovvero C_{max} , t_{max} e $AUC_{0h-tultimo}$) sono determinati dopo la prima somministrazione orale di una singola unità di dosaggio della composizione di interesse contenente DRSP, detta prima somministrazione orale avvenendo in condizioni di digiuno.

[0082] In un aspetto più generale, la composizione farmaceutica contenente DRSP per uso come contraccettivo dell'invenzione è inoltre caratterizzata dal fatto che, quando somministrata per via orale, una singola unità di dosaggio giornaliero di detta composizione è atta a fornire un profilo farmacocinetico per DRSP avente una C_{max} media che è

inferiore a circa 30 ng/ml. La detta composizione contraccettiva farmaceutica contenente DRSP dell'invenzione può essere ulteriormente caratterizzata dal fatto che, quando somministrata per via orale, una singola unità di dosaggio giornaliero di detta composizione è atta a fornire un profilo farmacocinetico per DRSP avente un t_{max} medio che è almeno circa 2,2 h.

[0083] Va da sé che la somministrazione di una singola unità di dosaggio della detta composizione fornisce una $AUC_{0h-tultimo}$ media che è sufficiente a produrre l'effetto farmaceutico o biologico che si cerca di ottenere mediante la somministrazione di drospirenone.

[0084] Può inoltre richiedere che l' $AUC_{0h-tultimo}$ media ottenuta alla somministrazione di una singola unità di dosaggio giornaliero di detta composizione sia almeno 300 ng*ml/h

[0085] In altre parole, in alcune forme di realizzazione, l'unità di dosaggio giornaliero della composizione farmaceutica per uso come contraccettivo secondo l'invenzione può inoltre possedere una combinazione di caratteristiche fisiche e/o chimiche tali che, quando somministrata per via orale, la detta unità di dosaggio giornaliero è atta a fornire un

profilo farmacocinetico avente le seguenti caratteristiche:

(i) una C_{max} media che è inferiore a circa 30 ng/ml

(ii) un t_{max} medio di almeno circa 2,2 h

e, facoltativamente, un' $AUC_{0h-tultimo}$ media di almeno circa 300 ng*h/ml

[0086] In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica per uso come contraccettivo dell'invenzione mostra inoltre tutte le caratteristiche farmacocinetiche precedenti menzionate.

[0087] Come usato nella presente, il termine "circa" prima di "valore specifico" definisce un intervallo da "il valore specifico meno il 10% del valore specifico" a "il valore specifico più il 10% del valore specifico". Ad esempio, "circa 50" definisce un intervallo da 45 a 55.

[0088] Un' $AUC_{0h-tultimo}$ media di almeno circa 300 ng*h/mL comprende un' $AUC_{0h-tultimo}$ media di almeno circa 310 ng*h/mL, almeno circa 320 ng*h/mL, almeno circa 330 ng*h/mL, almeno circa 340 ng*h/mL, almeno circa 350 ng*h/mL, almeno circa 360 ng*h/mL, almeno circa 370 ng*h/mL, almeno circa 380 ng*h/mL, almeno circa 390 ng*h/mL, almeno circa 400 ng*h/mL, almeno circa 410 ng*h/mL, almeno circa 420 ng*h/mL, almeno circa 430

ng*h/mL.

[0089] In alcune forme di realizzazione, l' $AUC_{0h-tultimo}$ media è almeno 350 ng*h/ml.

[0090] Un t_{max} medio di almeno 2,2 h circa include un t_{max} medio di almeno circa 2,5 h, di almeno circa 3,0 h, di almeno circa 3,5 h, almeno circa 4 h.

[0091] In una forma di realizzazione preferita il t_{max} medio non supera le 6 ore al fine di non compromettere in modo significativo la biodisponibilità di DRSP. Quindi, il t_{max} medio è preferibilmente compreso nell'intervallo da 2,2 h a 6 h.

[0092] In alcune forme di realizzazione, un t_{max} che è compreso nell'intervallo da 3,0 h a 4,0 h è preferito.

[0093] Una C_{max} media che è inferiore a circa 30 ng/ml include una C_{max} inferiore a circa 28 ng/ml, inferiore a circa 26 ng/ml, inferiore a circa 24 ng/ml, inferiore a circa 22 ng/ml, inferiore a circa 20 ng/ml, inferiore a circa 19 ng/ml, inferiore a circa 18 ng/ml, inferiore a circa 17 ng/ml, inferiore a circa 16 ng/ml, inferiore a circa 15 ng/ml, inferiore a circa 14 ng/ml.

[0094] In alcune forme di realizzazione, la C_{max} media è compresa nell'intervallo da 15 ng/ml a 30 ng/ml.

[0095] In altre forme di realizzazione, la C_{max} media è compresa nell'intervallo da 15 ng/ml a 26 ng/ml.

[0096] In alcune forme di realizzazione, l'unità di dosaggio giornaliero della composizione farmaceutica secondo l'invenzione è atta a fornire un profilo farmacocinetico avente le seguenti caratteristiche:

(i) una C_{max} media è compresa nell'intervallo da 15 ng/ml a 30 ng/ml,

(ii) un t_{max} medio è compreso nell'intervallo da 2,2 h a 6 h, e

(iii) facoltativamente, un' $AUC_{0h-tultimo}$ media di almeno circa 300 ng*h/ml,

quando la detta unità di dosaggio giornaliero è somministrata in condizione di digiuno.

[0097] In una forma di realizzazione preferita, i parametri farmacocinetici (ovvero C_{max} , t_{max} e $AUC_{0h-tultimo}$) sono determinati dopo la prima somministrazione orale di una singola unità di dosaggio della composizione di interesse contenente DRSP, detta prima somministrazione orale avvenendo in condizioni di digiuno.

[0098] La composizione farmaceutica comprendente drospirenone per uso come contraccettivo dell'invenzione è particolarmente appropriata per essere usata come contraccettivo solo progestinico.

[0099] Senza voler essere vincolati da alcuna teoria,

il Richiedente ritiene che il tasso di dissoluzione *in vitro* di drospirenone sia correlato al suo profilo farmacocinetico *in vivo*.

[0100] Una composizione che presenta un profilo farmacocinetico per drospirenone come interamente descritto sopra può presentare un lento tasso di dissoluzione *in vitro* di drospirenone in modo tale che non più del 50% di drospirenone inizialmente presente nella detta composizione sia disciolto entro 30 minuti.

[0101] Come inteso nella presente, non più del 50% di drospirenone racchiude non più del 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% del drospirenone inizialmente presente nella composizione contraccettiva.

[0102] In alcune forme di realizzazione, non più del 40% del drospirenone inizialmente presente nella composizione è disciolto entro 30 min.

[0103] Come usata nella presente, la percentuale di drospirenone è correlata alla quantità di drospirenone inizialmente presente nella detta composizione contraccettiva.

[0104] Il tasso di dissoluzione *in vitro* di drospirenone può essere valutato mediante uno qualsiasi dei metodi ben noti descritti nello stato dell'arte.

[0105] Il tasso di dissoluzione *in vitro* di

drospirenone è valutato preferibilmente mediante il metodo USP XXIII Paddle. In breve, una compressa consistente della composizione contraccettiva comprendente drospirenone da sottoporre a prova è posta in 900 mL di acqua a 37 °C (\pm 0,5 °C). La prova di dissoluzione è eseguita usando un apparecchio per prova di dissoluzione USP 2 a un tasso di agitazione di 50 giri/min.

[0106] Come descritto sopra nella presente, la composizione farmaceutica è una composizione contraccettiva. Come usato nella presente, per "composizione contraccettiva" si intende una composizione che può prevenire la gravidanza se somministrata giornalmente in quantità efficace a una paziente per un periodo da 21 a 28 giorni consecutivi. La composizione contraccettiva può impedire che la gravidanza avvenga mediante vari effetti biologici. Ad esempio, la gravidanza può essere impedita mediante l'inibizione di ovulazione, mediante l'ispessimento di muco cervicale (che riduce la vitalità e la penetrazione di sperma) e/o impedendo l'impianto di embrione.

[0107] Il termine "drospirenone" si riferisce a drospirenone stesso, ovvero all'entità chimica

identificata dal numero di registro CAS 67392-87-4, a solvati di drospirenone, e a derivati o a profarmaci di drospirenone

[0108] Il drospirenone può essere preparato mediante metodi ben noti descritti nello stato dell'arte, ad esempio, descritti in US 4129564, WO9806738, EP11746101 o WO2006061309. Il metodo descritto in WO2006061309 può essere particolarmente adatto per preparare drospirenone.

[0109] Va da sé che il metodo per preparare drospirenone può essere eseguito in modo da soddisfare i requisiti di buone pratiche di produzione (GMP, Good Manufacturing Practice).

[0110] Per garantire una buona biodisponibilità di drospirenone, una quantità significativa del drospirenone inizialmente contenuto nella composizione contraccettiva deve essere rilasciata in un intervallo di tempo ragionevole.

[0111] Il Richiedente ha dimostrato che una buona biodisponibilità di drospirenone è stata raggiunta nel caso di composizioni comprendenti drospirenone che avevano un tasso di dissoluzione *in vitro* di drospirenone tale che almeno il 50% del drospirenone inizialmente presente nelle dette composizioni fosse

disciolto in un intervallo di tempo da 3 ore a 4 ore.

[0112] Un intervallo di tempo da 3 ore a 4 ore racchiude un intervallo di tempo da 3,25 ore, a 3,5 ore, a 3,75 ore, a 4 ore.

[0113] Almeno il 50% del drospirenone racchiude almeno il 50%, il 55%, il 60%, il 65%, il 70%, il 75%, l'80%, l'85%, almeno l'88%, almeno il 90%, almeno il 91%, almeno il 92%, almeno il 93%, almeno il 94%, almeno il 95%, almeno il 96%, almeno il 97%, almeno il 98%, almeno il 99%, almeno il 99,5%.

[0114] In alcune forme di realizzazione, almeno il 60% di DRSP inizialmente presente è disciolto in un intervallo di tempo da 3 ore a 4 ore.

[0115] In alcune altre forme di realizzazione, la detta composizione contraccettiva è ulteriormente caratterizzata dal fatto che almeno il 70% del drospirenone è disciolto entro 6 ore.

[0116] Il richiedente ha mostrato che l'area superficiale specifica di DRSP ha un impatto diretto sul tasso di dissoluzione *in vitro* di drospirenone e sul suo profilo farmacocinetico in vivo.

[0117] Un modo per ottenere la composizione contenente DRSP per uso come contraccettivo dell'invenzione è usare drospirenone in una forma particellare avente

un'area superficiale specifica appropriata.

[0118] Il drospirenone può essere presente nelle composizioni farmaceutiche per uso come contraccettivo dell'invenzione in una forma particellare non micronizzata.

[0119] È stato inoltre mostrato che il drospirenone in una forma particellare avente un'area superficiale specifica da circa 2000 cm²/g a circa 8500 cm²/g può essere adatto per ottenere le composizioni contraccettive dell'invenzione. L'area superficiale specifica può essere determinata sperimentalmente usando il metodo BET (metodo di adsorbimento di gas).

[0120] In alcune forme di realizzazione, la composizione contraccettiva dell'invenzione comprende drospirenone in una forma particellare avente un'area specifica da circa 2000 cm²/g a circa 8500 cm²/g.

[0121] Tale intervallo di area specifica che include valori di circa 2000 cm²/g, 2500 cm²/g, 3000 cm²/g, 3500 cm²/g, 4000 cm²/g, 4500 cm²/g, 5000 cm²/g, 5500 cm²/g, 6000 cm²/g, 6100 cm²/g, 6200 cm²/g, 6300 cm²/g, 6400 cm²/g, 6500 cm²/g, 6600 cm²/g, 6700 cm²/g, 6800 cm²/g, 6900 cm²/g, 7000 cm²/g, 7500 cm²/g, 8000 cm²/g e 8500 cm²/g.

[0122] Per quanto riguarda la distribuzione di

dimensione particellare, devono essere evitate particelle di drospirenone aventi un diametro superiore a 200 μm al fine di non compromettere drasticamente il tasso di dissoluzione *in vitro* e, quindi, la biodisponibilità *in vivo*, poiché tali particelle sono scarsamente solubili.

[0123] Il drospirenone può avere preferibilmente un d50 inferiore a 70 μm . In una forma di realizzazione preferita, il d50 delle particelle di drospirenone è compreso nell'intervallo da 10 μm a 60 μm .

[0124] Un d50 è compreso nell'intervallo da circa 10 μm a circa 60 μm , racchiude un d50 di 10 μm , di 15 μm , di 20 μm , di 25 μm , di 30 μm , di 35 μm , di 40 μm , di 45 μm , di 50 μm , di 55 μm e di 60 μm .

[0125] In alcune forme di realizzazione, la distribuzione di dimensione particellare del drospirenone presente nella composizione per uso come contraccettivo secondo l'invenzione è caratterizzata da:

(i) una dimensione particellare d90 inferiore a circa 100 μm , e/o

(ii) una dimensione particellare d50 che è compresa nell'intervallo da circa 10 μm a circa 60 μm e/o

(iii) una dimensione particellare d10 superiore a circa

3 μm .

[0126] In alcune altre forme di realizzazione, il d50 di particelle di drospirenone è compreso nell'intervallo da circa 10 μm a circa 30 μm . In tali forme di realizzazione, la distribuzione di dimensione particellare del drospirenone presente nella composizione per uso come contraccettivo secondo l'invenzione è caratterizzata da almeno una delle seguenti caratteristiche:

(i) una dimensione particellare d90 inferiore a circa 100 μm ,

(ii) una dimensione particellare d50 che è compresa nell'intervallo da circa 10 μm a circa 30 μm e

(iii) una dimensione particellare d10 superiore a circa 3 μm .

[0127] Come usato nella presente, il termine "circa" prima di "valore specifico" definisce un intervallo da "il valore specifico meno il 10% del valore specifico" a "il valore specifico più il 10% del valore specifico". Ad esempio, "circa 50" definisce un intervallo da 45 a 55.

[0128] Come usato nella presente, per "dimensione particellare d90" si intende che la distribuzione di dimensione particellare è tale che almeno il 90% delle

particelle ha un diametro di dimensione particellare inferiore al valore specificato.

[0129] Come usato nella presente, per "dimensione particellare d50" si intende che la distribuzione di dimensione particellare è tale che almeno il 50% delle particelle ha un diametro di dimensione particellare inferiore al valore specificato.

[0130] Come usato nella presente, per "dimensione particellare d10" si intende che la distribuzione di dimensione particellare è tale che almeno il 10% delle particelle ha un diametro di dimensione particellare inferiore al valore specificato

[0131] Dimensione particellare d90 inferiore a circa 100 μm include dimensioni particellari d90 inferiori a circa 90 μm , 80 μm , 70 μm , 60 μm , 55 μm , 50 μm , 45 μm , 40 μm , 38 μm , 36 μm , 34 μm , 32 μm , 30 μm , 28 μm , 26 μm , 24 μm , 22 μm , 20 μm .

[0132] Valori di dimensione particellare d50 che sono compresi nell'intervallo da circa 10 μm a circa 30 μm includono valori di circa 10 μm , 11 μm , 12 μm , 13 μm , 14 μm , 15 μm , 16 μm , 18 μm , 19 μm , 20 μm , 21 μm , 22 μm , 23 μm , 24 μm , 25 μm , 26 μm , 27 μm , 28 μm , 29 μm , 30 μm .

[0133] Valori di dimensione particellare d10 superiori a circa 3 μm includono valori di dimensione

particellare d10 superiori a circa 3 μm , 3,5 μm , 4,5 μm , 5 μm , 6 μm , 7 μm , 8 μm , 9 μm , 10 μm , 11 μm , 12 μm .

[0134] Va da sé che il valore di dimensione particellare d10 è inferiore al valore di dimensione particellare d50, che è inferiore al valore particellare d90.

[0135] La distribuzione di dimensione particellare di drospirenone, in particolare valori d90, d10 e d50, può essere determinata mediante metodi ben noti dello stato dell'arte come analisi con setaccio, metodi di diffrazione laser, fotoanalisi o metodi di conteggio ottico. I metodi di diffrazione laser sono particolarmente preferiti. Come illustrato in Esempio 1, la distribuzione di dimensione particellare può essere determinata mediante diffrazione laser in dispersione a umido. Il disperdente è preferibilmente acqua.

[0136] In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica per uso come contraccettivo dell'invenzione comprende drospirenone in una forma particellare avente una distribuzione di dimensione particellare avente una combinazione di due caratteristiche selezionate tra:

(i) una dimensione particellare d90 inferiore a circa

100 μm ,

(ii) una dimensione particellare d50 che è compresa nell'intervallo da circa 10 μm a circa 30 μm e

(iii) una dimensione particellare d10 superiore a circa 3 μm .

[0137] In altre parole, la distribuzione di dimensione particellare di DRSP presenta una combinazione di caratteristiche selezionate tra caratteristica (i) e caratteristica (ii), caratteristica (i) e caratteristica (iii), e caratteristica (ii) e caratteristica (iii).

[0138] In alcune altre forme di realizzazione, la composizione farmaceutica per uso come contraccettivo dell'invenzione comprendente drospirenone in forma non micronizzata avente una distribuzione di dimensione particellare caratterizzata dal fatto che:

(i) una dimensione particellare d90 è inferiore a circa 100 μm ,

(ii) una dimensione particellare d50 che è compresa nell'intervallo da circa 10 μm a circa 30 μm e

(iii) una dimensione particellare d10 è superiore a circa 3 μm

[0139] In una forma di realizzazione preferita, la distribuzione particellare di DRSP è ulteriormente

caratterizzata dal fatto che il valore di dimensione particellare d_{90} è inferiore a $50 \mu\text{m}$ e dal fatto che nessuna particella ha una dimensione superiore a $80 \mu\text{m}$.

[0140] In alcune forme di realizzazione, la composizione contraccettiva dell'invenzione comprende drospirenone in una forma particellare avente una dimensione particellare d_{90} che è compresa nell'intervallo da circa $20 \mu\text{m}$ a circa $40 \mu\text{m}$, una dimensione particellare d_{50} che è compresa nell'intervallo da circa $10 \mu\text{m}$ a circa $30 \mu\text{m}$ e un d_{10} che è compreso nell'intervallo da circa $3 \mu\text{m}$ a circa $9 \mu\text{m}$ e in cui nessuna particella ha una dimensione superiore a $80 \mu\text{m}$, più preferibilmente nessuna particella ha una dimensione superiore a $60 \mu\text{m}$.

[0141] In alcune altre forme di realizzazione, la composizione contraccettiva dell'invenzione comprende drospirenone in una forma particellare avente

(i) una dimensione particellare d_{90} che è compresa nell'intervallo da circa $30 \mu\text{m}$ a circa $40 \mu\text{m}$;

(ii) una dimensione particellare d_{50} che è compresa nell'intervallo da circa $15 \mu\text{m}$ a circa $25 \mu\text{m}$ e

(iii) un d_{10} che è compreso nell'intervallo da circa $5 \mu\text{m}$ a circa $9 \mu\text{m}$ e in cui nessuna particella ha una dimensione superiore a $80 \mu\text{m}$, più preferibilmente

nessuna particella ha una dimensione superiore a 60 μm .

[0142] A scopo illustrativo, una distribuzione di dimensione particellare appropriata di drospirenone è mostrata in figura 1.

[0143] In alcune altre forme di realizzazione, la composizione contraccettiva dell'invenzione comprende drospirenone in una forma particellare avente un'area superficiale specifica da circa 2000 cm^2/g a circa 8000 cm^2/g e aventi una dimensione particellare d_{50} che è compresa nell'intervallo da 10 μm a 60 μm .

[0144] Per ottenere drospirenone in una forma particellare avente l'area superficiale specifica e/o la distribuzione di dimensione particellare come descritto sopra, l'esperto del ramo può usare metodi ben noti dello stato dell'arte come un processo di macinazione combinato facoltativamente con un processo con setaccio.

[0145] Ad esempio, il drospirenone, ottenuto mediante uno qualsiasi dei metodi di sintesi descritti nello stato dell'arte, può essere sottoposto a una fase di mulino a sfere o di mulino a martelli, seguita facoltativamente da una fase con setaccio vibrante. Le fasi con setaccio vibrante possono rimuovere particelle più fini e più grandi di drospirenone che

comprometterebbero il profilo farmacocinetico e il profilo di dissoluzione in vitro di drospirenone.

[0146] L'esperto del ramo può regolare i parametri delle fasi di macinazione e di setaccio mediante esperimenti di routine per ottenere la forma particellare appropriata di drospirenone. Mulini appropriati che possono essere usati includono il mulino a energia fluida, mulino a sfere o mulino a barre, mulino a martelli, mulino a taglio e granulatore oscillante.

[0147] Un'adeguata forma particellare di drospirenone può essere preparata anche mediante un processo di cristallizzazione o di precipitazione combinato facoltativamente con una fase con setaccio, al fine di controllare completamente la dimensione di particelle di drospirenone. Il processo di precipitazione può comprendere le fasi di (i) dissolvere il drospirenone in un solvente miscibile in acqua e quindi (ii) disperdere la soluzione risultante in acqua fredda sotto agitazione in modo da indurre la precipitazione di drospirenone. Le particelle di drospirenone possono quindi essere recuperate mediante un processo di filtrazione.

[0148] I solventi miscibili in acqua possono essere un

solvente comunemente usato in processi di cristallizzazione o di precipitazione come metanolo, etanolo, isopropanolo, dimetilformammide, tetraidrofurano, diossano o dimetilsolfossido, dimetilacetammide o acetone.

[0149] Tale processo permette di ottenere drospirenone essenzialmente in forma cristallizzata.

[0150] Mediante esperimenti di routine, l'esperto del ramo può determinare i parametri del processo di precipitazione da usare in modo da ottenere la forma appropriata di drospirenone.

[0151] L'esperto del ramo può regolare i parametri del detto processo di precipitazione (come le quantità di solvente, di acqua e, facoltativamente, quella di tensioattivo da usare) mediante esperimenti di routine.

[0152] Come descritto sopra, la composizione contraccettiva non comprende un estrogeno, che include fitoestrogeno. Come usato nella presente, il termine "estrogeno" si riferisce a composti, come etinilestradiolo, mestranolo o fitoestrogeno 8-prenilnaringenina, che sono in grado di legare e attivare recettori di estrogeno.

[0153] In altre parole, il DRSP è presente nella composizione contraccettiva senza estrogeno, il che

significa che il DRSP non è associato a o combinato con un estrogeno come nel caso di pillola orale combinata.

[0154] In alcune forme di realizzazione preferite, il drospirenone è l'unico ingrediente contraccettivo compreso nelle composizioni contraccettive, ovvero l'unico principio attivo in grado di prevenire la gravidanza se somministrato a una paziente in età fertile.

[0155] Tuttavia, in alcune forme di realizzazione specifiche il drospirenone può essere combinato con uno o più progestinici.

[0156] Il termine "progestinico", come usato nella presente, si riferisce a qualsiasi composto che lega e attiva il recettore di progesterone.

[0157] I progestinici includono, ma non sono limitati a, esteri di 17-idrossi progesterone, esteri di 19-nor-17-idrossi progesterone, 17 α -etinil-19-nor-testosterone e relativi derivati, 17 α -etinil-19-nor-testosterone e relativi derivati, noretindrone, acetato di noretindrone, diacetato di etinodiolo, didrogesterone, acetato di medrossi-progesterone, noretinodrel, allilestrenolo, linoestrenolo, acetato di fuingestanolo, medrogestone, norgestrienone, dimetiderome, etisterone, acetato di ciproterone,

levonorgestrel, norgestrel, d-17 α -acetossi-13 β -etil-17 α -a-etinil-gon-4-en-3-one ossima, acetato di ciproterone, gestodene, desogestrel, etonorgestrel, norgestimato, norelgestromina, clormadione e dienogest.

[0158] In alcune altre forme di realizzazione, il drospirenone può essere combinato con uno o più principi attivi che non hanno attività contraccettive. Tali principi attivi includono, senza essere limitati a, agenti antiemetici, vitamine come acido folico, vitamina B12, vitamina D, minerali e oligoelementi come ferro, iodio, selenio e altri.

[0159] Come descritto nell'Esempio 3 relativo a uno studio clinico, il Richiedente ha mostrato che la somministrazione orale di una singola unità di dosaggio giornaliero di una composizione descritta nella presente e comprendente 3 mg di DRSP permette di ottenere un valore di $AUC_{0h-tultimo}$ medio di 368 ng*h/ml, che corrisponde all'88% dell' $AUC_{0h-tultimo}$ media risultante dalla somministrazione orale di una singola dose di Yasminelle®.

[0160] In una forma di realizzazione preferita, la composizione contraccettiva dell'invenzione comprende drospirenone in una quantità corrispondente a una dose giornaliera di almeno 3 mg di drospirenone, almeno 3,5

mg di drospirenone, almeno 4 mg di drospirenone.

[0161] Una dose giornaliera che è compresa nell'intervallo da circa 2 mg a circa 6 mg racchiude dosi giornaliere di 2,0 mg, 2,5 mg, 3,0 mg, 3,5 mg, 4,0 mg, 4,5 mg, 5,0 mg, 5,5 mg, 6 mg.

[0162] Preferibilmente, la dose giornaliera di drospirenone è compresa nell'intervallo da circa 3 mg a circa 6 mg, più preferibilmente da 3 mg a 4,5 mg. In alcune forme di realizzazione, la quantità di drospirenone corrisponde a una dose giornaliera di circa 4,0 mg.

[0163] Tuttavia, la dose giornaliera di drospirenone da somministrare a una paziente che ne ha bisogno può inoltre essere regolata a seconda di fattori individuali come l'età, il peso corporeo, la salute generale e la dieta della paziente. La detta dose giornaliera può inoltre variare a seconda dell'interazione di farmaco che può verificarsi. La detta dose giornaliera può inoltre variare a seconda dell'effetto/i biologico/i aggiuntivo/i, oltre alla prevenzione di gravidanza, che può essere ricercato attraverso la somministrazione di DRSP.

[0164] La dose giornaliera di drospirenone da somministrare giornalmente a una paziente può essere

inferiore o superiore alle dosi precedentemente menzionate. Ad esempio, una paziente in perimenopausa può richiedere una dose giornaliera più alta o più bassa di drospirenone, per migliorare le sue condizioni generali e, ad esempio, per migliorare la regolarità dei suoi cicli mestruali.

[0165] La regolazione del dosaggio giornaliero può essere determinata di routine da medici.

[0166] In una forma di realizzazione preferita, la composizione farmaceutica per uso come contraccettivo dell'invenzione comprende inoltre uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili.

[0167] La composizione farmaceutica può essere formulata secondo metodi standard come quelli descritti in Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Lippincott Williams & Wilkins; Ventunesima edizione, 2005)

[0168] Gli eccipienti farmaceuticamente accettabili che possono essere usati per formulare la composizione contraccettiva sono, in particolare, descritti nell'Handbook of Pharmaceuticals Excipients, American Pharmaceutical Association (Pharmaceutical Press; 6a edizione rivista, 2009).

[0169] Esempi di eccipienti appropriati includono, ma

non sono limitati a, riempitivi, veicolanti, diluenti, leganti, antiagglomeranti, plastificanti, disgreganti, lubrificanti, aromi, agenti tamponanti, stabilizzanti, coloranti, tinte, antiossidanti, antiaderenti, ammorbidenti, conservanti e glidanti.

[0170] In alcune forme di realizzazione, la composizione contraccettiva comprende uno o più eccipienti selezionati dal gruppo di leganti, riempitivi, glidanti e lubrificanti.

[0171] Esempi di riempitivi includono, senza essere limitati a, lattosio anidro, cellulosa microcristallina, amido, amido pregelatinizzato, amido modificato, calcio fosfato diidrato dibasico, calcio solfato triidrato, calcio solfato diidrato, calcio carbonato, lattosio, destrosio, saccarosio, mannitolo e sorbitolo e relative combinazioni.

[0172] Esempi di lubrificanti includono, senza essere limitati a, magnesio stearato, calcio stearato, zinco stearato, talco, propilenglicole, PEG, acido stearico, olio vegetale, sodio benzoato, sodio laurilsolfato, magnesio laurilsolfato, olio minerale poliossietilene monostearato e relative combinazioni.

[0173] Esempi di leganti includono, senza essere limitati a, amidi, ad esempio, fecola di patate, amido

di frumento, amido di mais; gomme, come gomma adragante, gomma d'acacia e gelatina; cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, idrossietilcellulosa e idrossipropilmetilcellulosa; polivinilpirrolidone e relative combinazioni.

[0174] Esempi di glidanti includono silicio biossido, magnesio trisilicato, cellulosa in polvere, amido, talco e calcio fosfato tribasico.

[0175] In una forma di realizzazione preferita, la composizione farmaceutica per uso come contraccettivo secondo l'invenzione non comprende una quantità significativa di agente tensioattivo. Una quantità significativa di un agente tensioattivo può compromettere il profilo di dissoluzione *in vitro* di DRSP aumentando il suo tasso iniziale di dissoluzione. Agenti tensioattivi includono tensioattivi non ionici come esteri di acidi grassi di poliossietilen sorbitano e tensioattivi ionici come sodio laurilsolfato.

[0176] In alcune forme di realizzazione, la composizione contraccettiva comprende drospirenone, almeno un legante e almeno un riempitivo in cui:

(i) la quantità di drospirenone rappresenta dall'1% al 10% in peso

(ii) la quantità dell'almeno un legante rappresenta dal

50% al 65% in peso e

(iii) la quantità dell'almeno un riempitivo rappresenta dal 25% al 35% in peso,

le percentuali in peso essendo correlate al peso totale della detta composizione contraccettiva.

[0177] In alcune forme di realizzazione, la detta composizione contraccettiva comprende inoltre almeno un glidante e almeno un lubrificante, in cui:

(iv) la quantità dell'almeno un glidante rappresenta dallo 0,2% al 6% in peso e

(v) la quantità dell'almeno un lubrificante rappresenta dallo 0,2% allo 0,6% in peso, le percentuali in peso essendo correlate al peso totale della detta composizione contraccettiva.

[0178] Va da sé che il drospirenone da usare può essere in una forma particellare avente l'area superficiale specifica e/o le dimensioni particellari d90, d10 e d50 che sono interamente descritte nella presente descrizione.

[0179] La detta composizione contraccettiva può comprendere facoltativamente eccipienti aggiuntivi che possono rappresentare circa dallo 0,1% al 10% in peso.

[0180] In alcune altre forme di realizzazione, la composizione contraccettiva comprende drospirenone,

almeno un legante, almeno un riempitivo, almeno un glidante, e almeno un lubrificante in cui:

- (i) l'almeno un legante è cellulosa microcristallina
- (ii) l'almeno un riempitivo è lattosio anidro
- (iii) l'almeno un glidante è silicio biossido e
- (iv) l'almeno un lubrificante è magnesio stearato.

[0181] La composizione contraccettiva può essere formulata in forma galenica adatta per somministrazione orale. Tali forme includono, senza essere limitati a, compresse, compresse oblunghe, granuli, pillole, capsule, polveri e sospensioni.

[0182] In forme di realizzazione preferite, la composizione contraccettiva è formulata in forma solida per somministrazione orale, come compresse, capsule, granuli, compresse oblunghe e pillole.

[0183] Tali forme solide sono particolarmente adatte a essere usate come unità di dosaggio attivo giornaliero in un kit contraccettivo.

[0184] Quando la composizione farmaceutica per uso come contraccettivo è formulata in forme solide, come compresse o pillole, le dette forme solide possono essere convenientemente rivestite con un idoneo agente di formazione di pellicola come idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilcellulosa o

etilcellulosa, a cui può essere eventualmente addizionato un eccipiente idoneo, ad esempio un ammorbidente come glicerolo, propilenglicole, dietilftalato o glicerolo triacetato, un riempitivo come saccarosio, sorbitolo, xilitolo, glucosio o lattosio, o un colorante come titanio idrossido, ecc.

[0185] La composizione farmaceutica sotto forma di compresse, pillole o granuli può essere preparata mediante metodi convenzionali come compressione diretta, granulazione a secco e granulazione a umido.

[0186] In alcune forme di realizzazione, le forme solide sono ottenute mediante compressione diretta.

[0187] Per riferimento, viene inoltre descritto nella presente un metodo per preparare la composizione contraccettiva, come descritto nella presente, che comprende le fasi consistenti di:

(i) fornire drospirenone in una forma particellare come interamente descritto in precedenza nella presente descrizione

(ii) fornire uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili; e

(iii) miscelare il drospirenone fornito in fase (i) con l'uno o più eccipienti forniti in fase (ii).

[0188] Come interamente descritto sopra, il Richiedente

fornisce linee guida tecniche per ottenere una composizione comprendente DRSP in una forma tale che:

(i) non più del 50% del drospirenone inizialmente presente nella detta composizione sia disciolto entro 30 minuti e

(ii) almeno il 50% di detto drospirenone sia disciolto in un intervallo di tempo da 3 ore a 4 ore,

quando la composizione è sottoposta a una prova di dissoluzione *in vitro*, le percentuali di drospirenone essendo correlate alla quantità di drospirenone inizialmente presente nella detta composizione.

[0189] Una composizione contenente DRSP con tale profilo di dissoluzione *in vitro* o il profilo farmacocinetico in vivo interamente descritto sopra può essere ottenuto mediante vari altri modi.

[0190] Mediante esperimenti di routine e in considerazione delle sue conoscenze generali, l'esperto del ramo può modificare (i) la distribuzione di dimensione particellare di DRSP e (ii) le quantità e la natura degli eccipienti al fine di ottenere altre composizioni alternative che mostrino il profilo di dissoluzione *in vitro* e il profilo farmacocinetico *in vivo* descritto nella presente domanda.

[0191] Ad esempio, l'esperto del ramo può concepire una

composizione comprendente (i) DRSP micronizzato insieme a (ii) un agente a rilascio lento per diminuire il tasso di dissoluzione di detto DRSP.

[0192] L'esperto del ramo può inoltre prevedere di combinare (i) grandi particelle di DRSP insieme a (ii) un tensioattivo e/o un agente bagnante al fine di garantire la dissoluzione di detto DRSP.

[0193] In generale, il DRSP in forma non micronizzata ed essenzialmente cristallizzata è preferibilmente usato per preparare la composizione farmaceutica per uso come contraccettivo dell'invenzione.

[0194] Quando somministrata per via orale, la composizione farmaceutica per uso come contraccettivo dell'invenzione può inoltre fornire un profilo farmacocinetico significativamente migliorato per drospirenone caratterizzato da una simile $AUC_{[0h-tultimo]}$, un t_{max} ritardato e una C_{max} ridotta rispetto a quelli ottenuti con Yasminelle®.

[0195] La composizione farmaceutica per uso come contraccettivo dell'invenzione, non richiede la presenza di un estrogeno come etinilestradiolo o 8-prenilnaringenina per garantire l'inibizione di ovulazione e la stabilità di ciclo.

[0196] Inoltre è descritto che detta composizione

contraccettiva può essere più affidabile dei POP descritti nello stato dell'arte.

[0197] Le composizioni contraccettive dell'invenzione non comprendono un estrogeno e sono quindi particolarmente adatte a essere usate come contraccettivo solo progestinico.

[0198] La composizione contraccettiva dell'invenzione può fornire un'elevata efficienza contraccettiva senza gli svantaggi (ovvero spotting, sanguinamenti irregolari...) osservati per metodi contraccettivi solo progestinici commercializzati come cerazette®.

[0199] La detta composizione contraccettiva può mostrare un'affidabilità superiore rispetto ad altri metodi contraccettivi solo progestinici, consentendo alle pazienti di avere un po' meno compliance nel trattamento (ovvero consentendo episodiche pillole mancanti) senza rischiare una gravidanza indesiderata (si veda l'Esempio 4 di seguito).

[0200] La composizione contraccettiva dell'invenzione è adatta a donne in età fertile.

[0201] Va notato che la composizione contraccettiva dell'invenzione può essere adatta a donne le cui condizioni di salute non sono compatibili con un picco elevato di concentrazione plasmatica di drospirenone.

Tali donne includono, senza essere limitate a, soggetti con insufficienza renale, donne predisposte a iperkaliemia e soggetti che assumono contemporaneamente farmaci risparmiatori di potassio.

[0202] La composizione contraccettiva dell'invenzione è particolarmente adatta anche a donne per le quali la somministrazione di estrogeni è sconsigliata. Tali donne includono, senza essere limitate a, donne predisposte a disturbi cardiovascolari, donne che fumano e donne che allattano al seno.

[0203] La composizione contraccettiva della presente invenzione può essere parte di un kit contraccettivo.

[0204] Il detto kit contraccettivo comprende una o più unità di imballaggio.

[0205] Una o più unità di imballaggio include, senza essere limitata a, 1 unità di imballaggio, 2 unità di imballaggio, 3 unità di imballaggio, 4 unità di imballaggio, 5 unità di imballaggio e 6 unità di imballaggio.

[0206] In alcune altre forme di realizzazione, ciascuna unità di imballaggio del kit comprende 24 unità di dosaggio giornaliero comprendenti una quantità efficace di una composizione contraccettiva come descritto nella presente e, facoltativamente, 4 unità di dosaggio

giornaliero di un placebo farmaceuticamente accettabile.

[0207] L'unità di imballaggio come descritto sopra può avere una delle forme convenzionali solitamente usate per i contraccettivi orali.

[0208] Ad esempio, l'unità di imballaggio può essere una confezione blister convenzionale comprendente il numero adeguato di unità di dosaggio in una confezione blister sigillata con un supporto di cartone, cartoncino, foglio o plastica e racchiusa in una copertura idonea. Ciascun contenitore di blister può essere convenientemente numerato o contrassegnato per facilitarne la compliance.

[0209] L'unità di imballaggio può contenere unità di dosaggio giornaliere nell'ordine in cui devono essere prese, ovvero iniziando dalla prima delle 24 unità di dosaggio che contengono la combinazione di drospirenone, seguita facoltativamente da 4 blister vuoti o da 4 unità di dosaggio che comprendono un placebo farmaceuticamente accettabile.

[0210] Il kit descritto nella presente può comprendere altri componenti appropriati, come istruzioni per uso.

[0211] I seguenti esempi sono illustrativi e non sono destinati a limitare l'ambito dell'invenzione come

rivendicata.

ESEMPI

Esempio 1: Preparazione di compresse

a. Preparazione di drospirenone

[0212] Drospirenone è stato preparato secondo un processo simile a quello descritto in WO2006/061309. Per ottenere DRSP con un'adeguata distribuzione di dimensione particellare, il DRSP è stato sottoposto a un processo aggiuntivo di precipitazione come menzionato nella presente domanda.

[0213] Cinque lotti di DRSP sono stati preparati mediante varianti del processo di precipitazione menzionato sopra.

[0214] L'analisi della distribuzione di dimensione particellare di ciascun lotto è stata effettuata mediante un metodo di diffrazione laser in dispersione a umido (sensore Helos, Sympatec con il dispersore a umido Quixel). Il disperdente usato era acqua. La dispersione di particelle completa è stata garantita mediante ultrasonicazione.

[0215] L'area specifica è stata determinata mediante metodo BET. I risultati ottenuti sono mostrati in tabella 1.

Tabella 1: parametri di distribuzione di dimensione

particellare e area specifica di lotti DRSP

	Lotto di DRSP				
	PR100003	080169	080204	080257	080053
d50 (µm)	22.4	24.5	13.1	12.6	19.8
d90 (µm)	37.4	37.1	24.8	23.4	34.2
d10 (µm)	5.9	2.9	4.4	5.3	7.2
d99 (µm)	56.1	48.9	34.5	35.3	44.8
Area specifica (m ² /g)	0.26	0.45	0.83	0.77	0.63

[0216] La funzione di distribuzione cumulativa e la funzione di densità di probabilità per il lotto 080053 sono mostrate in figura 1.

b. Preparazione di compresse secondo la presente invenzione

[0217] Le compresse sono preparate mediante compressione diretta. La composizione di compresse è descritta di seguito.

Tabella 2: composizione di compresse (A-3mg, secondo l'invenzione)

Materiale	mg/ compressa	(%)
Drospirenone (Lotto 080053)	3.00	4.74
Cellulosa microcristallina 102	36.48	57.60
Lattosio anidro DCL21	20.16	31.83
Silicio biossido	3.36	5.31
Magnesio stearato	0.33	0.53
TOTALE	63.33	100.00

Esempio 2: Profili di dissoluzione in vitro

a. Confronto tra compresse A-3mg (secondo l'invenzione)

e Yasminelle® (comparativo)

[0218] Il tasso di dissoluzione di drospirenone dalle compresse preparate in Esempio 1 (A-3mg) è stato determinato mediante il metodo USP XXIII Paddle usando un apparecchio per prova di dissoluzione USP 2 che includeva 6 recipienti di vetro coperti e 6 pale.

[0219] Le compresse sono state poste in 900 ml di acqua a una temperatura di $37 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm (0,5 \text{ }^{\circ}\text{C})$ e agitate a 50 giri/min. La quantità di drospirenone rilasciata in acqua è stata misurata per diverse ore. Le percentuali medie di DRSP rilasciato (che erano correlate alla quantità di drospirenone inizialmente presente in ciascuna compressa) sono state calcolate e tracciate in grafico rispetto al tempo per fornire il profilo di dissoluzione *in vitro* di DRSP.

[0220] Il profilo di dissoluzione *in vitro* di compresse A-3mg (secondo l'invenzione) è mostrato in figura 2 (si veda curva n°2).

[0221] Figura 2 fornisce inoltre il profilo di dissoluzione ottenuto per compresse Yasminelle® che comprendeva DRSP micronizzato (comparativo) (si veda curva n°4).

[0222] Sembra che il tasso di dissoluzione iniziale per compresse ottenuto in Esempio 1 (A-3mg) sia stato

significativamente ridotto rispetto a quello di una compressa Yasminelle®, poiché solo circa il 22% di DRSP inizialmente presente nelle compresse è stato rilasciato entro 30 min (rispetto a quasi il 100% per Yasminelle® in 30 min). La percentuale di dissoluzione finale di DRSP da compresse ottenuta in Esempio 1 è stata superiore all'80%. Come descritto in Esempio 3, Parte 1, tale profilo di dissoluzione *in vitro* è correlato con un profilo farmacocinetico migliorato rispetto a Yasminelle®.

b. Esempi di altri profili di dissoluzione in vitro

[0223] Al fine di illustrare la correlazione tra il profilo di dissoluzione in vitro di drospirenone e il suo profilo farmacocinetico al momento della somministrazione orale, sono stati preparati altri due tipi di compresse contenenti DRSP (comparative). La composizione di queste compresse è diversa da quella della compressa A-3 mg. Ciascuna compressa contiene 3 mg di DRSP in forma non micronizzata.

[0224] Il primo tipo di compressa (CO1-3mg) fornisce una dissoluzione rapida in vitro poiché circa il 60% di DRSP inizialmente presente nelle compresse è stato rilasciato entro 30 min secondo il metodo USP XXIII Paddle (si veda curva n °3, figura 2).

[0225] Il secondo tipo di compressa (CO2-3mg) mostra un tasso di dissoluzione di DRSP in vitro molto basso. Non più del 5% di DRSP inizialmente presente nelle compresse è stato rilasciato entro 30 min e non più di circa il 40% del detto DRSP è stato disciolto entro 4 ore (si veda curva n °1, figura 2).

Esempio 3: Studi farmacocinetici

Parte 1: Valutazione dei parametri farmacocinetici per la composizione secondo l'invenzione (compressa A-3mg) rispetto a Yasminelle®

Obiettivi:

[0226] L'obiettivo principale del presente studio era valutare la biodisponibilità di una preparazione di prova orale contenente 3,0 mg di drospirenone (compresse descritte in Esempio 1 ottenute dal lotto 080053 (ovvero A-3mg), di seguito denominate "prodotto di prova") rispetto a uno standard di mercato (YASMINELLE®, Schering AG, di seguito denominato "prodotto di riferimento") dopo la somministrazione orale di una singola dose di drospirenone 3,0 mg in condizioni di digiuno in due periodi diversi, a distanza di 7 giorni. Yasminelle® comprende 3,0 mg di DRSP in forma micronizzata e 0,030 mg di etinilestradiolo.

[0227] Al fine di indagare la biodisponibilità relativa dei prodotti, sono stati determinati gli intervalli di confidenza del 90% per i rapporti intraindividuali (prova rispetto a riferimento) per il/i punto/i finale/i (AUC_{0-tultimo} e C_{max} di drospirenone).

[0228] L'obiettivo secondario del presente studio era indagare la sicurezza di entrambe le preparazioni sulla base di esami clinici e di laboratorio di sicurezza (all'inizio e alla fine dello studio) e della registrazione di eventi avversi e/o reazioni avverse ai farmaci.

Metodologia:

[0229] Lo studio è stato condotto come studio monocentrico, in aperto, randomizzato, a dose singola, a due periodi crossover in volontarie sane, con una durata di ricovero di circa 12 h - 13 h dopo la somministrazione al giorno 1 e con un periodo di washout reale di 7 giorni.

[0230] **Soggetti** - previsti per il completamento:
(previsti e 10
analizzati):

- arruolati: 19
- solo sottoposti a screening: 5
- randomizzati: 14
- abbandoni: 0
- completati come da protocollo:

14

- insieme di dati per analisi farmacocinetica: 14

- insieme di dati per analisi statistica: 14

- insieme di dati per analisi di sicurezza: 14

[0231] Diagnosi e criteri principali per inclusione:

[1] soggetto di sesso femminile caucasico

[2] età tra i 18 e i 40 anni

[3] fisicamente e mentalmente sana, come giudicato da un esame medico, di laboratorio standard e ginecologico

[4] non fumatrice da almeno 6 mesi (confermato mediante prova di cotinina nelle urine)

[5] uso di un efficace metodo di contraccezione non ormonale

[0232]

Elenco di metodi contraccettivi accettati

- combinazione di due metodi di barriera (preservativi femminili e maschili, diaframmi, spermicidi)

- dispositivo intrauterino (IUD inerte o a rilascio di rame)

- sterilizzazione esistente (occlusione tubarica femminile)

Durata di trattamento:

[0233] Ciascuna volontaria ha ricevuto in modo casuale una singola dose orale di 1 compressa del prodotto di prova o 1 del farmaco di riferimento in due singole

occasioni, sempre in condizioni di digiuno.

[0234] Entrambi i periodi di studio sono stati separati da una fase di washout reale di almeno 7 giorni.

Punti di campionamento di sangue in ciascun periodo di studio:

[0235] Pre-dose, e 0:30, 1:00, 1:30, 2:00, 3:00, 4:00, 5:00, 6:00, 8:00, 12:00, 24:00, 48:00 e 72:00 ore dopo il dosaggio con separazione di plasma.

[0236] Per ciascun punto finale, la quantificazione di DRSP nel plasma è stata effettuata secondo un metodo analitico adattato da Kirk et al., Rapid Communications in mass Spectrometry, 2006, 20:1247-1252.

[0237] In breve, il drospirenone è stato estratto da plasma EDTA umano usando una procedura di estrazione in fase solida con cartucce Oasis HLB 60 mg e successivamente derivatizzato con soluzione di Girard-P, quindi iniettato in un cromatografo liquido dotato di un rilevatore per spettrometria di massa tandem. Questo metodo consente la determinazione di drospirenone in plasma EDTA umano nell'intervallo da 0,25 a 100,40 ng/mL.

Criteri per valutazione:

[0238] Farmacocinetica:

Punti finali primari: AUC_{0-tultimo} e C_{max} di

drospirenone

Punto finale secondario: t_{\max} di drospirenone

Punti finali aggiuntivi: non previsti

Sicurezza

[0239] Eventi avversi, parametri di screening clinici e di laboratorio.

Metodi statistici:

[0240] Per i punti finali farmacocinetici:

- metodo parametrico (ANOVA-log) per AUC_{0-tultimo} e C_{max} di drospirenone
- covariate nel modello: sequenza, trattamento, periodo, volontaria all'interno di sequenza
- metodo non parametrico (Hauschke et al. 1990) t_{\max} di drospirenone
- intervallo di confidenza del 90% per i rapporti (prova rispetto a riferimento) per AUC_{0-tultimo} e C_{max} di drospirenone

[0241] Per valutazione di sicurezza:

- solo valutazione statistica descrittiva.

Biodisponibilità:

[0242] Gli intervalli di confidenza del 90% dei valori trasformati per log sono stati calcolati per la prova di rapporto intra-individuale rispetto al riferimento per AUC_{0-tultimo} e C_{max} di drospirenone e solo allora

interpretati solo in modo descrittivo e non confrontati con i consueti intervalli di accettazione per i rispettivi parametri (CPMP/EWP/QWP/1401/98, luglio 2001) in quanto l'attuale studio non aveva lo scopo di dimostrare bioequivalenza). L'intervallo di confidenza del 90% è stato calcolato per il rapporto intra-individuale per la differenza di t_{max} (prova-riferimento) e valutato in modo descrittivo.

RISULTATI

Farmacocinetica:

[0243] Un numero totale di 14 volontarie ha completato lo studio secondo il protocollo. I campioni di 14 volontarie sono stati analizzati e 14 volontarie sono state sottoposte a valutazione statistica. I punti finali dell'analisi di drospirenone dopo una singola dose orale di 1 compressa (=drospirenone 3,0 mg) della preparazione di prova o di 1 compressa rivestita con pellicola (=0,03 mg/3 mg di etinilestradiolo e drospirenone) del prodotto di riferimento delle 14 volontarie che sono state sottoposte a valutazione farmacocinetica e statistica sono riassunti in tabella 3 di seguito.

Tabella 3: Punti finali farmacocinetici (primario, secondario e aggiuntivo) di drospirenone per prodotto

di prova (PROVA) e prodotto di riferimento (RIFERIMENTO).

PROVA (N=14)						
Variabile	media geom.	media aritm.	SD	CV	intervallo	mediana
AUC _{0-tultimo} [ng*h/mL]	360.96	368.55	75.83	20.6	234.72 - 482.91	359.33
AUC _{0-inf} [ng*h/mL]	452.93	462.00	93.26	20.2	312.60 - 624.12	463.65
AUC _{res} [%]	19.12	20.04	6.62	33.0	12.13 - 33.70	17.70
C _{max} [ng/mL]	16.46	17.36	5.50	31.6	6.39 - 27.79	17.41
t _{max}	-	3.57	1.01	28.3	2.00 - 5.00	3.50
MRT [h]	-	44.08	9.69	22.0	33.64 - 64.18	40.89
t ^{1/2} [h]	-	31.87	6.29	19.7	24.59 - 44.43	29.42
RIFERIMENTO (N=14)						
Variabile	media geom.	media aritm.	SD	CV	intervallo	mediana
AUC _{0-tultimo} [ng*h/mL]	414.60	418.58	60.46	14.4	337.80 - 527.81	397.70
AUC _{0-inf} [ng*h/mL]	503.65	509.25	77.76	15.3	386.08 - 654.48	510.74
AUC _{res} [%]	17.12	17.58	4.18	23.8	11.19 - 27.61	18.47
C _{max} [ng/mL]	34.91	35.43	6.32	17.8	24.30 - 45.96	35.24
t _{max}	-	1.57	0.55	35.0	1.00 - 3.00	1.50
MRT [h]	-	38.81	6.45	16.6	29.68 - 56.00	39.39
t ^{1/2} [h]	-	29.78	4.41	14.8	25.21 - 43.30	28.47

[0244] Gli intervalli di confidenza del 90% per i rapporti intraindividuali (prova/riferimento) per AUC_{0-tultimo} e C_{max} di drospirenone, nonché le differenze (prova-riferimento) per t_{max} di drospirenone sono presentati in tabella 4 qui di seguito.

Tabella 4: Intervalli di confidenza del 90% di drospirenone

Variabile	Stima di punto	limiti di confidenza***	ANOVA-log (%)
AUC _{0-tultimo} (rapporto prova/riferimento)	0.8706*	0.8081 - 0.9380*	11.1%
C _{max} (rapporto prova/riferimento)	0.4715*	0.3930 - 0.5658*	27.6%
t _{max} [h] (differenza prova/riferimento)	1.7650**	1.5000 - 2.5000**	-
* : intervallo di confidenza parametrico			
** : intervallo di confidenza non parametrico			
*** : 14 volontarie sottoposte a valutazione statistica			

[0245] Le curve concentrazione-tempo di drospirenone dopo la somministrazione di una singola dose orale di 1 compressa della preparazione di prova e della compressa

del prodotto di riferimento sono reperibili in figura 3a per entrambe le preparazioni (medie aritmetiche).

[0246] La valutazione di biodisponibilità dei punti finali primari AUC_{0-tultimo} e C_{max} di drospirenone è stata basata su un metodo parametrico (ANOVA-log).

[0247] L'intervallo di confidenza del 90% calcolato per mezzo di ANOVA-log per il rapporto intraindividuale (P/R) di primo punto finale primario di AUC_{0-tultimo} di era tra 0,8081 e 0,9380. L'intervallo di confidenza del 90% calcolato per mezzo di ANOVAlog per il rapporto intra-individuale (P/R) di secondo punto finale primario di C_{max} di drospirenone era tra 0,3930 e 0,5658.

[0248] Per quanto riguarda il t_{max} di punto finale secondario l'intervallo di confidenza del 90% per le differenze intraindividuali era tra 1.5000 e 2.5000 ore. La stima di punto per la differenza di t_{max} di drospirenone era 106 minuti (i massimi di concentrazione dopo la somministrazione della preparazione di prova sono stati osservati in seguito).

[0249] È ben noto nella tecnica che il drospirenone isomerizza in un isomero biologicamente inattivo in condizioni acide, che include in condizioni acide che si incontrano nello stomaco umano.

[0250] Quando si conduceva il presente studio di farmacocinetica sono stati eseguiti saggi per rilevare l'eventuale presenza dell'isomero inattivo di drospirenone nel plasma delle donne trattate. I risultati hanno mostrato che la quantità dell'isomero inattivo di drospirenone nei campioni di plasma raccolti dai soggetti donne sottoposti clinicamente a prove era inferiore al livello rilevabile (< 1 ng/ml), il che significa che la composizione farmaceutica che è stata usata è atta a rilasciare l'intera quantità di drospirenone nella sua forma biologicamente attiva negli organi bersaglio.

Sicurezza:

[0251] La formulazione di prova e il farmaco di riferimento sono stati ben tollerati. Nel corso dello studio sono stati registrati diciassette eventi avversi (AE, Adverse Events) non gravi in 11 soggetti:

- nove AE sono stati osservati in 8 soggetti dopo la somministrazione del prodotto di prova
- Sono stati osservati otto AE in 7 soggetti dopo la somministrazione di farmaco di riferimento.

[0252] Tutti gli eventi avversi sono stati valutati come non gravi. Tutti gli eventi avversi sono stati valutati come possibili correlati dal ricercatore.

Tutti gli AE si sono risolti completamente in un arco di tempo relativamente breve. I risultati di screening di laboratorio non hanno dato indicazioni di eventi avversi o reazioni avverse ai farmaci.

CONCLUSIONI

[0253] Sulla base di $AUC_{0-t_{ultimo}}$ di drospirenone, il grado di assorbimento del prodotto di prova è simile a quello del prodotto di riferimento, ma il tasso di assorbimento è significativamente ritardato con conseguente t_{max} aumentato e C_{max} diminuita. La tollerabilità di prodotto di prova e del prodotto di riferimento era buona in modo simile.

Parte 2: Valutazione di altre compresse comparative CO1-3mg e CO2-3mg rispetto a Yasminelle®

[0254] L'obiettivo principale di questo secondo studio era illustrare ulteriormente la correlazione tra il profilo di dissoluzione in vitro e i parametri farmacocinetici per compresse orali comprendenti DRSP.

[0255] Le compresse di prova orali erano compressa CO1-3mg e compressa CO2-3mg che mostrano rispettivamente un tasso di dissoluzione in vitro rapido per DRSP e un tasso di dissoluzione molto lento per DRSP (si veda Esempio 2b).

[0256] Il prodotto di riferimento era Yasminelle®. La

metodologia per questo secondo studio era simile a quella dello studio descritto nella parte 1 sopra.

[0257] In breve, la biodisponibilità di due preparazioni di prova orali (ovvero CO1-3mg e CO2- 3mg) rispetto a quella dello standard di mercato (JASMINELLE, Schering AG) è stata valutata dopo la somministrazione orale di una singola compressa in ciascun caso (corrispondente a 3 mg di DRSP) in condizioni di digiuno in tre periodi diversi, a distanza di 7 giorni. Al fine di esaminare la biodisponibilità relativa dei prodotti, sono stati determinati gli intervalli di confidenza del 90% per i rapporti intraindividuali (CO1-3mg rispetto al prodotto di riferimento e CO2-3mg rispetto al prodotto di riferimento) per il/i punto/i finale/i ($AUC_{0-tultimo}$ e C_{max} di drospirenone).

[0258] Lo studio è stato condotto come uno studio monocentrico, in aperto, randomizzato, a dose singola, a tre periodi crossover in volontarie sane, con durata di ricovero di circa 12 h - 13 h dopo il dosaggio.

[0259] Ciascuna volontaria ha ricevuto in modo casuale una singola dose orale di drospirenone 3,0 mg (o 1 compressa di prova CO1-3mg o 1 compressa di prova CO2-3mg o 1 compressa rivestita con pellicola di

Yasminelle®) in tre singole occasioni in condizioni di digiuno.

[0260] I tre periodi di studio sono stati separati da una fase di washout reale di tra 7 giorni e 10 giorni.

[0261] **Soggetti** - previsti per il
(previsti e completamento: 10
analizzati):

- arruolati: 18
- solo sottoposti a screening:
4
- randomizzati: 14
- abbandoni: 0
- completati come da
protocollo: 14
- insieme di dati per analisi
farmacocinetica: 14
- insieme di dati per analisi
statistica: 14
- insieme di dati per analisi
di sicurezza: 14

RISULTATI

[0262] Le curve concentrazione-tempo di drospirenone dopo la somministrazione di una singola dose orale di 1 compressa di ciascun prodotto (ovvero, CO1-3mg, CO2-3mg e Yasminelle®) sono reperibili in figura 3b (medie aritmetiche).

[0263] Si ricorda che CO1-3mg ha mostrato un tasso di dissoluzione rapida per DRSP in vitro (circa il 60% entro 30 min). Come previsto, il profilo

farmacocinetico ottenuto per CO1-3mg è molto vicino a quello di Yasminelle® a eccezione di C_{max} . È interessante notare che la C_{max} media di CO1-3mg era 30 ng/ml rispetto a 36 ng/ml di Yasminelle®. L' $AUC_{0h-tultimo}$ per CO1-3mg era simile a quella di Yasminelle® (410,58 ng*h/ml rispetto a 440,14 ng*h/ml).

[0264] D'altra parte, CO2-3 mg mostra un tasso di dissoluzione di DRSP *in vitro* molto basso, poiché non più del 5% di DRSP inizialmente presente nelle compresse è stato rilasciato entro 30 min e non più del 40% circa del detto DRSP è stato disciolto entro 4 ore. Come previsto, detta composizione presenta una C_{max} ridotta e un t_{max} ritardato rispetto a Yasminelle®. Tuttavia, l' AUC media di detta composizione era bassa. Detta composizione può non essere appropriata per essere usata come pillola solo progestinica, poiché può fornire una bassa affidabilità contraccettiva.

[0265] Questi risultati farmacocinetici combinati con i risultati *in vitro* descritti in Esempio 2 illustrano la correlazione tra il tasso di dissoluzione *in vitro* di DRSP e il suo profilo farmacocinetico (in particolare per C_{max} e t_{max}), in seguito a somministrazione orale.

Esempio 4: Curve di simulazione basate su dati sperimentali ottenuti nello studio clinico descritto in

Esempio 3, Parte 1.

[0266] La concentrazione plasmatica media di DRSP rispetto a curve temporali, che ci si aspetta vengano ottenute dalla somministrazione orale di una compressa descritta in tabella 2 ma contenente 4 mg di DRSP dal lotto 80053 (ovvero A-4mg), è stata estrapolata da dati sperimentali ottenuti nello studio clinico descritto in Esempio 3 con l'ipotesi che la concentrazione plasmatica di DRSP sia proporzionale alla quantità orale di DRSP somministrata.

[0267] La curva risultante per la compressa A-4mg è mostrata in figura 3a e in figura 4a e confrontata con quella ottenuta con Yasminelle® e con la compressa A-3mg descritta in tabella 2.

[0268] Come illustrato in figura 4a e 4b, ci si aspetta che aumentare la quantità di DRSP da 3 mg a 4 mg nella compressa descritta in tabella 2 non modifichi il t_{max} , che potrebbe rimanere significativamente ritardato rispetto a quello di Yasminelle®. Ci si aspetta che la C_{max} sia aumentata, ma rimanga significativamente inferiore a quella di Yasminelle® (non più del 60% di quella di Yasminelle®). È interessante notare che ci si aspetta che la concentrazione plasmatica media sia superiore a quella di Yasminelle® dopo il picco di

concentrazione.

[0269] Figura 4c mostra la concentrazione plasmatica di DRSP media rispetto a curve temporali che ci si aspetta derivino dalla somministrazione ripetuta ogni 24 ore di una compressa di Yasminelle® (curva n°1), quella di una compressa A-3mg (curva n°3) e quella di una compressa A-4mg (curva n°2).

[0270] Le curve ottenute per le composizioni dell'invenzione (ovvero curve n°3 e n°2) mostrano una minore differenza tra C_{max} media e C_{min} media (concentrazione di DRSP minima) rispetto alla composizione di Yasminelle®. Ci si aspetta che quindi la somministrazione ripetuta delle composizioni dell'invenzione fornisca una concentrazione plasmatica di DRSP più stabile con una C_{max} inferiore rispetto a Yasminelle®. Ci si aspetta che tale fatto migliori il profilo di sanguinamento e riduca gli effetti collaterali di DRSP quando le composizioni dell'invenzione sono usate come contraccettivo.

[0271] Nel caso di compressa A-4mg, va sottolineato che ci si aspetta che la concentrazione plasmatica media sia superiore a quella ottenuta da Yasminelle® per il periodo di tempo tra t_{max} e il momento dell'assunzione di compressa successiva, il che fornisce una maggiore

affidabilità contraccettiva.

[0272] Pertanto, ci si aspetta che la Compresa A-4mg sia appropriata per essere usata come pillola solo progestinica.

Esempio 5: Un altro esempio di una composizione secondo l'invenzione

Parte 1: Profilo di dissoluzione in vitro

[0273] Compresse (B-4mg) sono state preparate come descritto in Esempio 1 dal lotto DRSP N° PR100003. Ciascuna compressa contiene 4,0 mg di DRSP ed eccipienti in quantità simile a quella descritta in Tabella 1. Le compresse (B-4mg) sono state ulteriormente rivestite con un agente di formazione di pellicola idoneo, come descritto nella descrizione.

[0274] Le compresse risultanti sono state sottoposte a una prova di dissoluzione in vitro come descritto in Esempio 2. Il profilo di dissoluzione *in vitro* medio di dette compresse è mostrato in figura 5a.

[0275] Il tasso di dissoluzione iniziale per DRSP è stato significativamente ridotto rispetto a Yasminelle®, poiché solo circa il 22% di DRSP inizialmente presente nelle compresse è stato rilasciato entro 30 min. Tuttavia, circa il 66% e circa il 77% di DRSP inizialmente presente nelle compresse è

stato rilasciato rispettivamente entro 4h e 6h.

[0276] Il profilo di dissoluzione in vitro per compresse B-4mg era simile a quello di compressa A-3mg (si veda Esempio 1). Tale fatto illustra che l'area specifica di DRSP non compromette in modo significativo la sua dissoluzione in vitro se il detto DRSP mostra i d50, d90 e d10 appropriati.

Parte 2: Valutazione dei parametri farmacocinetici per la composizione secondo l'invenzione (compressa B-4mg) rispetto a Yasminelle®

a. Metodologia

[0277] I parametri farmacocinetici per la compressa B-4mg sono stati determinati come descritto in Esempio 1, parte 1.

[0278] In breve, la biodisponibilità della preparazione di prova (ovvero B-4mg) rispetto a quella dello standard di mercato (JASMINELLE, Schering AG) è stata valutata dopo la somministrazione orale di una singola compressa in ciascun caso in condizioni di digiuno in tre periodi diversi, a distanza di 7 giorni.

[0279] La dose orale di DRSP era 3 mg per Yasminelle® rispetto a 4 mg per la compressa B-4mg (secondo l'invenzione).

[0280] Al fine di esaminare la biodisponibilità

relativa dei prodotti, sono stati determinati gli intervalli di confidenza del 90% per i rapporti intraindividuali (B-4mg rispetto a Yasminelle®) per il/i punto/i finale/i ($AUC_{0-tultimo}$ e C_{max} di drospirenone).

[0281] Lo studio è stato condotto come uno studio monocentrico, in aperto, randomizzato, a dose singola, a tre periodi crossover in volontarie sane, con durata di ricovero di circa 12 h - 13 h dopo il dosaggio.

[0282] Ciascuna volontaria ha ricevuto in modo casuale una singola dose orale di drospirenone (o una compressa di prova B-4mg o una compressa di Yasminelle®) in due singole occasioni in condizioni di digiuno.

[0283] Entrambi i periodi di studio sono stati separati da una fase di washout reale di tra 7 giorni e 10 giorni.

[0284] **Soggetti** - previsti per il
(previsti e completamento: 10
analizzati): - arruolati: 15
- solo sottoposti a screening:
5
- randomizzati: 10
- abbandoni: 0
- completati come da
protocollo: 10
- insieme di dati per analisi
farmacocinetica: 10
- insieme di dati per analisi

statistica: 10

- insieme di dati per analisi di sicurezza: 10

b. Risultati

[0285] Yasminelle® e il prodotto di prova sono stati ben tollerati da tutte le pazienti.

[0286] Le curve concentrazione-tempo di drospirenone dopo la somministrazione di una singola dose orale di 1 compressa di ciascun prodotto (ovvero, compressa B-4mg e Yasminelle®) sono reperibili in figura 5b (medie aritmetiche). I risultati di detto studio sono inoltre mostrati in tabella 5 di seguito.

Tabella 5: Punti finali farmacocinetici di drospirenone per compressa B-4mg (PROVA) e Yasminelle® (RIFERIMENTO)

PROVA (N=10)						
Variabile	media geom.	media aritm.	SD	CV	intervallo	mediana
AUC _{0-tultimo} [ng*h/mL]	428.07	438.85	104.53	23.8	320.74 – 634.58	419.05
C _{max} [ng/mL]	18.96	19.81	6.14	31.0	12.42 – 30.17	19.40
t _{max} [h]	-	3.900	0.876	22.5	3.000 – 5.000	4.000
RIFERIMENTO (N=10)						
Variabile	media geom.	media aritm.	SD	CV	intervallo	mediana
AUC _{0-tultimo} [ng*h/mL]	386.68	394.88	90.22	22.8	271.57 – 615.65	391.49
C _{max} [ng/mL]	32.52	32.85	4.85	14.8	23.97 – 42.80	33.39
t _{max} [h]	-	1.700	0.979	54.1	1.000 – 4.000	1.500

[0287] Il profilo farmacocinetico per DRSP ottenuto dopo la somministrazione orale di una compressa B-4mg correlato al profilo farmacocinetico di DRSP previsto sulla base di simulazioni (si veda Esempio 4).

[0288] Come previsto, il t_{max} medio per la compressa B-

4mg è stato significativamente ritardato rispetto a quello di Yasminelle® (3,9 h rispetto a 1,7 h). Inoltre, la C_{max} media ottenuta per la compressa B-4mg era significativamente inferiore a quella di Yasminelle® (19,8 rispetto a 32,9 ng*h/ml).

[0289] La C_{max} media per la compressa B-4mg corrispondeva a circa il 58% di C_{max} di Yasminelle® mentre, in Esempio 1, la C_{max} media per la compressa A-3mg corrispondeva al 49% di quella di Yasminelle®: l'aumento di dose di DRSP nelle compresse non ha indotto una variazione significativa in valori di C_{max} medi.

[0290] D'altra parte, l'aumento di dose di DRSP ha migliorato significativamente l' $AUC_{0h-tultimo}$ media, poiché l' $AUC_{0h-tultimo}$ media per la compressa B-4mg era il 111% di Yasminelle. In Esempio 1, l' $AUC_{0h-tultimo}$ media per la compressa A-3mg era solo l'86% di quella di Yasminelle®.

[0291] In altre parole, i presenti risultati mostrano chiaramente che le composizioni dell'invenzione permettono di ottenere un alto valore di $AUC_{0h-tultimo}$ media combinata con una C_{max} media bassa e un t_{max} medio ritardato per DRSP rispetto a Yasminelle®.

[0292] La somministrazione ripetuta di compresse B-4mg

ogni 24 ore fornirà certamente un profilo di concentrazione plasmatica di DRSP simile a quello previsto per la compressa A-4mg (si veda figura 4C, curva n°2).

[0293] Per concludere, le compresse farmaceutiche dell'invenzione, come compressa A-4mg e compressa B-4mg, sono probabilmente adatte a essere usate come pillole solo contraccettive. Ci si aspetta che tali contraccettivi abbiano una buona tolleranza e che prevengano il verificarsi di effetti collaterali legati ad alte e fluttuanti concentrazioni plasmatiche di DRSP

Parte 3: Valutazione dell'efficienza contraccettiva della composizione farmaceutica secondo l'invenzione

[0294] Lo scopo dello studio è illustrare che una pillola contraccettiva secondo l'invenzione che comprende DRSP come unico agente contraccettivo e che viene somministrata in un regime 24/4 permette di inibire l'ovulazione anche nel caso di ritardato episodico di pillola.

[0295] La pillola contraccettiva è composta da 24 compresse B-4mg come definito in Esempio 5, Parte 2 sopra e 4 compresse placebo.

a. Metodologia

[0296] Lo studio era uno studio monocentrico in aperto.

[0297] I soggetti ammissibili allo studio erano di età di 20-30 anni, avevano un indice di massa corporea < 30 kg/m², cicli mestruali regolari (almeno 4 cicli regolari negli ultimi 6 mesi) ed erano disposti a usare preservativi per tutta la durata dello studio. Sono stati esclusi soggetti con una (sospetta) gravidanza, un disturbo tromboembolico presente o passato, una malattia epatica grave presente o passata, un carcinoma dell'endometrio o altra neoplasia estrogeno-dipendente nota o sospetta, un sanguinamento vaginale non diagnosticato, uso di farmaci che inducono enzimi epatici e altri farmaci.

[0298] Un totale di 20 donne sono state arruolate in questo studio e hanno eseguito i due cicli di trattamento e il ciclo di follow-up.

Tabella 6: Parametri di pazienti arruolati

	Età	Peso (kg)	BMI (Kg/m ²)	Pressione sanguigna sistolica (mmHg)	Pressione sanguigna diastolica (mmHg)	Frequenza cardiaca (battiti/min)
Media ± Dev std	24.6 ± 2.4	60.28± 7.95	22.76 3.19	110.3 ± 10.3	64.1 ± 7.0	65.4 ± 5.7
Mediana	24.5	59.1	22.39	115.0	62.5	64.0
Min, Max	20 ; 29	50.0 ; 79.2	18.1 ; 30.0	90 ; 120	50 ; 80	58 ; 80

[0299] Il soggetto ha ricevuto un trattamento giornaliero con compresse contenenti 4 mg di DRSP con un regime 24/4 durante due cicli. I soggetti hanno iniziato il trattamento il 1° giorno del ciclo (ovvero il primo giorno di inizio di sanguinamento vaginale)

dopo la visita di screening. I soggetti hanno assunto una compressa di 4 mg DRSP dal giorno 1 al giorno 24 e una compressa placebo dal giorno 25 al giorno 28 di ciascun ciclo di trattamento a un'ora fissa, con l'eccezione di giorno 5 e giorno 13 del secondo ciclo. In questi due giorni, l'assunzione di compressa è stata ritardata di 24 ore (ovvero che non è stata assunta nessuna pillola il giorno 5 e il giorno 13 e che 2 compresse sono state assunte rispettivamente il giorno 6 e il giorno 14). Lo studio completo consisteva di un periodo di trattamento di 56 giorni e di un periodo di follow-up post-trattamento di 28 giorni. Dopo che è stato ottenuto il consenso informato, i soggetti sono stati sottoposti a un esame ginecologico e a una visita medica generale, ECG a 12 derivazioni, prove di ematologia, biochimica e analisi di laboratorio delle urine. Dopo che è stata confermata la conformità ai criteri di idoneità, e dopo aver eseguito un test di gravidanza tramite urine con risultato negativo al primo giorno di inizio di sanguinamento vaginale, il soggetto è stato incluso nello studio e ha iniziato ad assumere il farmaco di studio.

[0300] Il prelievo di sangue per determinazione ormonale (progesterone, 17-beta-estradiolo, FSH e LH) è

stato effettuato ogni 3 giorni dal giorno 1 al giorno 84 e sono state effettuate valutazioni di peso, pressione sanguigna e frequenza cardiaca a ciascuna visita. Concentrazioni di progesterone, 17-beta-estradiolo, FSH e LH sierici sono state misurate con kit diagnostici in vitro commerciali convalidati (VIDAS, ELFA Biomerieux). Controlli interni sono stati inclusi in ciascun insieme di campioni.

[0301] Durante lo studio sono stati eseguiti due test di gravidanza tramite urine:

- alla visita del giorno 1 del primo ciclo al fine di verificare il criterio di esclusione "donna incinta" appena prima di iniziare il trattamento di studio: il soggetto doveva essere escluso se il test era positivo.
- alla visita del giorno 7 del ciclo di follow-up.

[0302] Il verificarsi di ovulazione durante il trattamento è stato determinato sulla base di concentrazione di progesterone sierico, usando i criteri di Landgren et al. Così, un'ovulazione è stata giudicata avvenuta in caso di concentrazioni di progesterone > 5,04 ng/ml- prolungate per almeno 2 campioni di progesterone consecutivi.

b. Risultati

[0303] Figure 6a e 6b mostrano i valori individuali

tracciati in grafico rispettivamente per livelli di progesterone plasmatico e livelli di estradiolo plasmatico.

[0304] Per tutte le donne, valori di livello di progesterone sono stati sistematicamente inferiori a 5,04 ng/ml durante tutto il periodo di trattamento (che includeva il periodo con placebo). Il valore massimo di progesterone è stato osservato essere 3 ng/mL per una sola donna e per una sola volta durante i periodi di trattamento (che includevano il periodo con placebo).

[0305] Questi risultati mostrano che durante i 2 cicli non si è verificata alcuna ovulazione. Al contrario, alla cessazione di trattamento, durante il ciclo di follow-up di 28 giorni, i livelli di progesterone sono aumentati oltre 5,04 ng/mL in 17 donne su 20, mostrando un ritorno di ovulazione. Il tempo minimo per raggiungere il primo livello di progesterone superiore a 5,04 ng/mL è stato il giorno 15 dopo l'ultima compressa di placebo.

[0306] Durante i 2 cicli in trattamento, i livelli di estradiolo medi erano significativamente più bassi rispetto a quelli misurati durante il ciclo di follow-up.

[0307] Si noti che la secrezione di estradiolo non è

totalmente inibita durante il periodo di trattamento.

[0308] In conclusione, questi dati confermano che la composizione dell'invenzione, se usata come POP in regime 24/4, ha fornito un'inibizione affidabile di ovulazione anche in presenza di periodo con placebo. Questa inibizione di ovulazione è stata mantenuta anche se l'assunzione della compressa era ritardata per 24 ore in due momenti separati all'interno di un ciclo.

[0309] Alla luce di questi dati sperimentali, ci si aspetta che il contraccettivo solo progestinico dell'invenzione mostri un'affidabilità e un'efficienza simili a quelle di una tradizionale pillola combinata come Yasmine® con meno effetti collaterali sul sistema cardiovascolare.

Esempio 6: un'altra composizione di esempio secondo l'invenzione

[0310] Compresse contenenti 4 mg di drospirenone (C-4mg) sono preparate mediante compressione diretta. La composizione di compresse è descritta di seguito.

Tabella 7: Composizione di compresse (C-4mg, secondo l'invenzione)

Materiale	mg/ compressa
Drospirenone (PR100311)	4.00
Cellulosa microcristallina PH102	33.02
Lattosio anidro PS =20%, <45 µm	17.50
Silicio biossido	0.29
Magnesio stearato	0,33
Rivestimento(Opadry II 85F18422 bianco)	1.65
TOTALE	56.75

[0311] Il lotto DRSP PR100311 è caratterizzato da un'area specifica di 0,66 m²/g.

[0312] Il tasso di dissoluzione in vitro e i parametri farmacocinetici per queste compresse sono stati determinati come descritto in Esempio 2 e in Esempio 3, rispettivamente.

Tabella 8: Tasso di dissoluzione di DRSP in vitro e profilo farmacocinetico di DRSP per compresse C-4mg

Dissoluzione in vitro	% di DRSP disciolto entro 30 min	45.8
	% di DRSP disciolto entro 4h	88.3
Farmacocinetica	C _{max} media (ng/ml)	26
	t _{max} medio (h)	3.6
	AUC _{0-24h} media (ng*h/mL)	643

RIVENDICAZIONI

1. Una composizione farmaceutica comprendente drospirenone per uso come contraccettivo per una paziente che ne ha bisogno, in cui:

(a) un'unità di dosaggio attivo giornaliero di detta composizione comprende una quantità di drospirenone da circa 2 mg a circa 6 mg di drospirenone, uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili, e non contiene alcun estrogeno, e

in cui detta unità di dosaggio attivo giornaliero deve essere somministrata secondo un regime di dosaggio che comprende somministrare detta unità di dosaggio attivo giornaliero per 24 giorni consecutivi seguito da 4 giorni consecutivi in cui nessuna unità di dosaggio attivo è somministrata a detta paziente; e in cui

(b) il tasso di dissoluzione di detta unità di dosaggio attivo giornaliero è tale che quando sottoposto a una prova di dissoluzione *in vitro* secondo il Metodo USP XXIII Paddle,

(i) non più del 50% del drospirenone inizialmente presente in detta unità di dosaggio attivo giornaliero sia disciolto entro 30 minuti, e

(ii) almeno il 50% del drospirenone inizialmente presente in detta unità di dosaggio attivo giornaliero

sia disciolto in un intervallo di tempo da 3 ore a 4 ore.

2. La composizione farmaceutica per uso secondo la rivendicazione 1, in cui detta composizione è inoltre caratterizzata dal fatto che almeno il 70% del drospirenone è disciolto entro 6 ore.

3. La composizione farmaceutica per uso secondo la rivendicazione 1, in cui un'unità di dosaggio placebo deve essere somministrata durante detti 4 giorni consecutivi in cui nessuna unità di dosaggio attivo è somministrata a detta paziente.

4. La composizione farmaceutica per uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 o 3, in cui la composizione nell'unità di dosaggio attivo è formulata in forma solida per somministrazione orale selezionata dal gruppo consistente di compresse, compresse oblunghe, granuli, pillole, capsule e polveri.

5. La composizione farmaceutica per uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 o da 3 a 4, in cui la composizione nell'unità di dosaggio attivo è formulata

come compressa.

6. La composizione farmaceutica per uso secondo la rivendicazione 5, in cui le compresse comprendono inoltre un rivestimento comprendente un agente di formazione di pellicola e facoltativamente un eccipiente idoneo.

7. La composizione farmaceutica per uso secondo la rivendicazione 6, in cui detto agente di formazione di pellicola è selezionato dal gruppo consistente di idrossipropilmetil cellulosa, idrossipropil cellulosa, ed etil cellulosa.

8. La composizione farmaceutica per uso secondo la rivendicazione 6, in cui detto eccipiente idoneo è selezionato dal gruppo consistente di un ammorbidente, un riempitivo e un colorante.

9. La composizione farmaceutica per uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 o da 3 a 8, in cui detto drospirenone è fornito in forma particellare avente una distribuzione di dimensione caratterizzata da (ii) una dimensione particellare d_{50} nell'intervallo

da circa 10 μm a circa 60 μm .

10. La composizione farmaceutica per uso secondo la rivendicazione 9, in cui dette particelle di drospirenone sono ottenute da un processo consistente di macinazione facoltativamente combinata con setacciatura.

11. La composizione farmaceutica per uso secondo la rivendicazione 10, in cui detto processo di macinazione è condotto da un mulino selezionato dal gruppo consistente di: mulino a energia fluida, mulino a sfere, mulino a barre, mulino a martelli, mulino a taglio, e granulatore oscillante.

12. La composizione farmaceutica per uso secondo la rivendicazione 9, in cui dette particelle di drospirenone sono ottenute da un processo consistente di cristallizzazione o di precipitazione facoltativamente combinato con una fase con setaccio.

13. La composizione farmaceutica per uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 o da 3 a 12, in cui detto drospirenone è una forma non micronizzata ed

essenzialmente cristallizzata.

14. La composizione farmaceutica per uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 o da 3 a 13, in cui detta composizione farmaceutica comprende come eccipienti farmaceuticamente accettabili: cellulosa microcristallina, lattosio anidro, silicio biossido, e magnesio stearato.

15. La composizione farmaceutica per uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 o da 3 a 14, in cui detto drospirenone è fornito in una quantità di circa 4 mg.

1/8

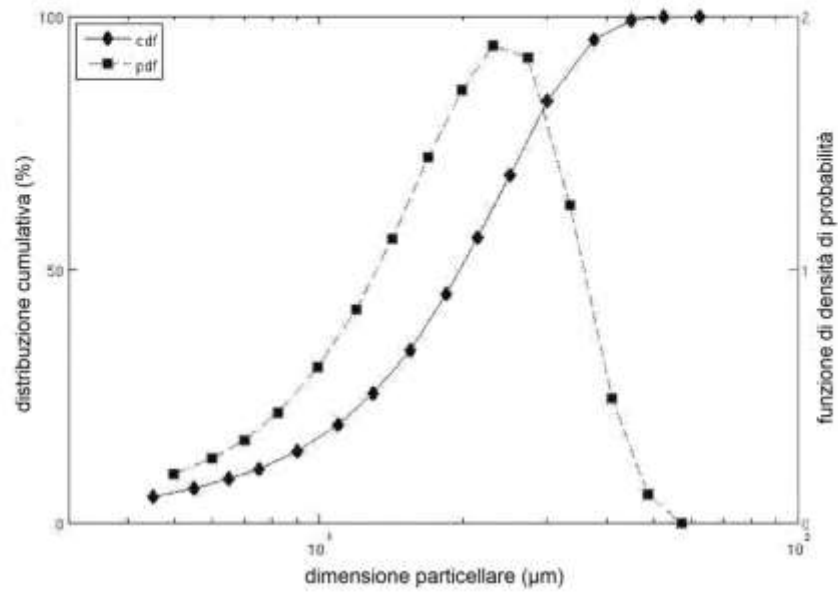


Figura 1

2/8

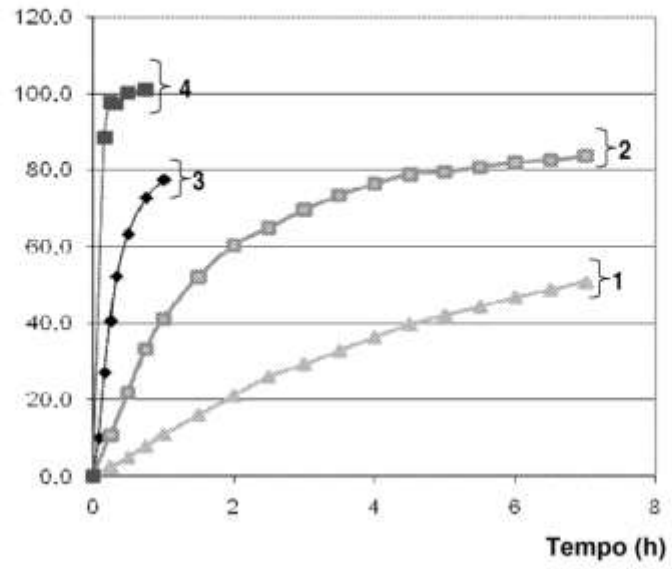


Figura 2

3/8

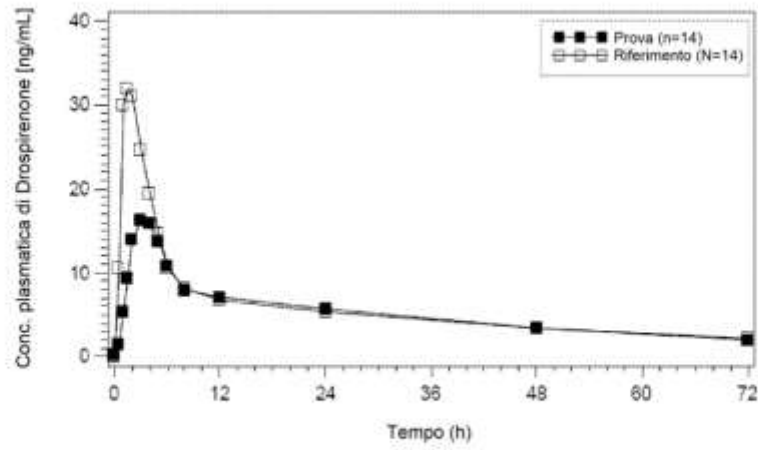


Figura 3a

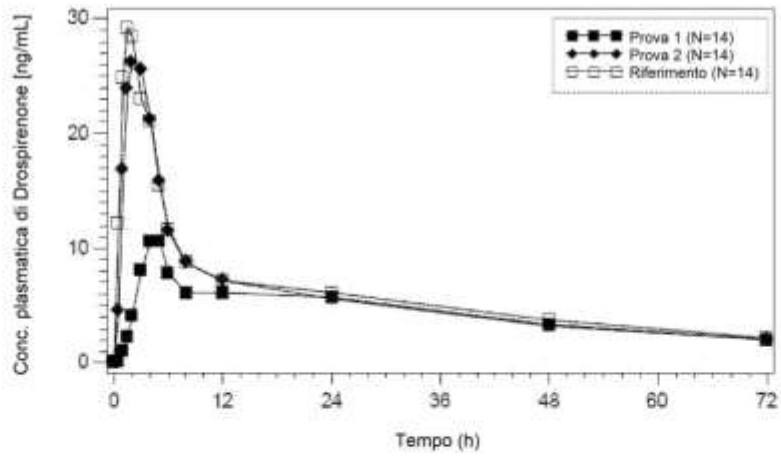


Figura 3b

4/8

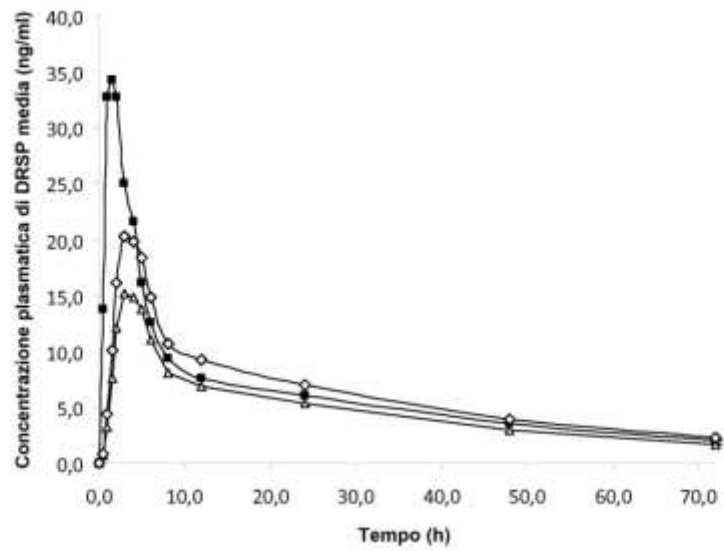


Figura 4a

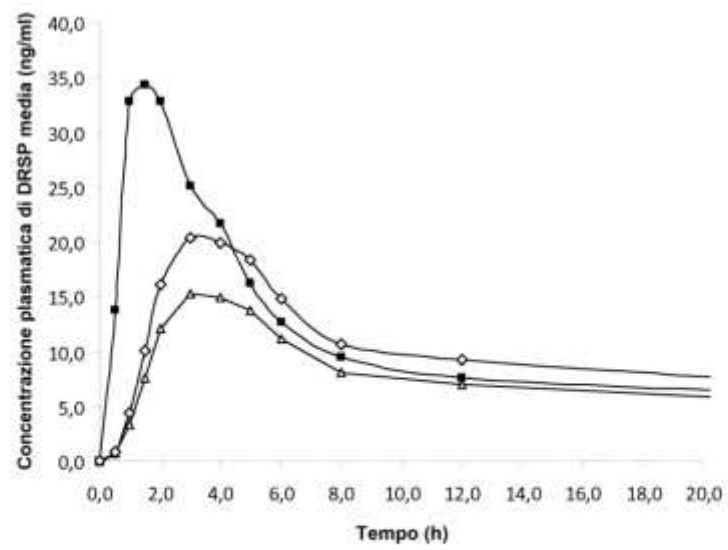


Figura 4b

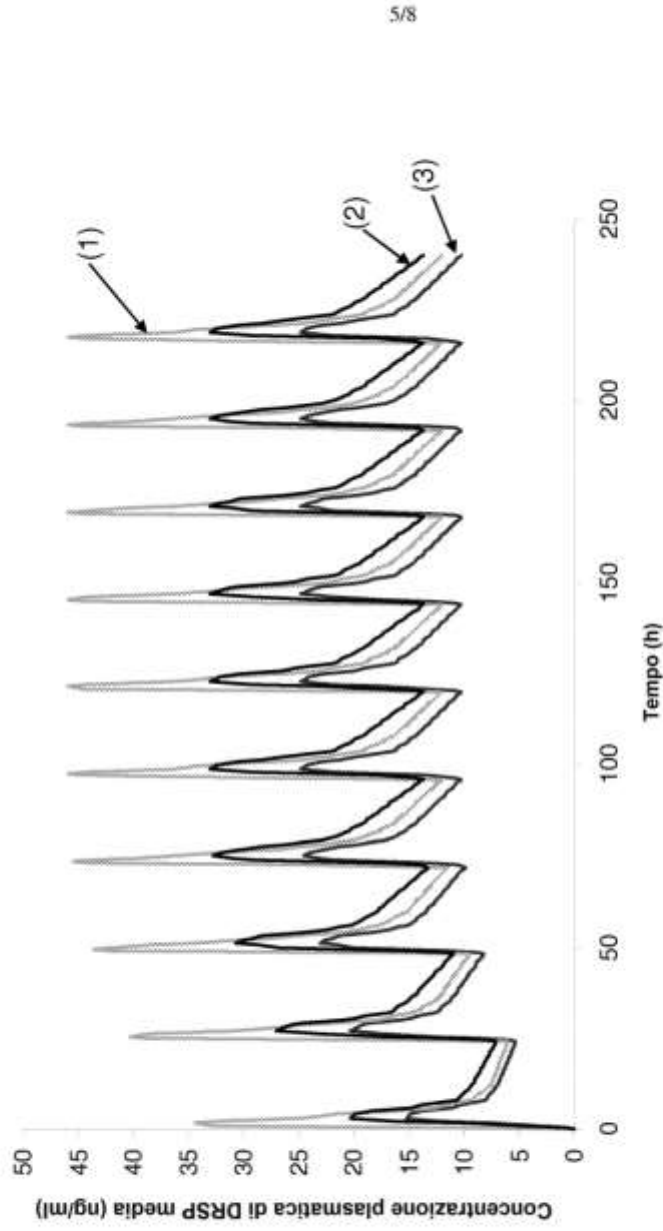


Figura 4c

6/8

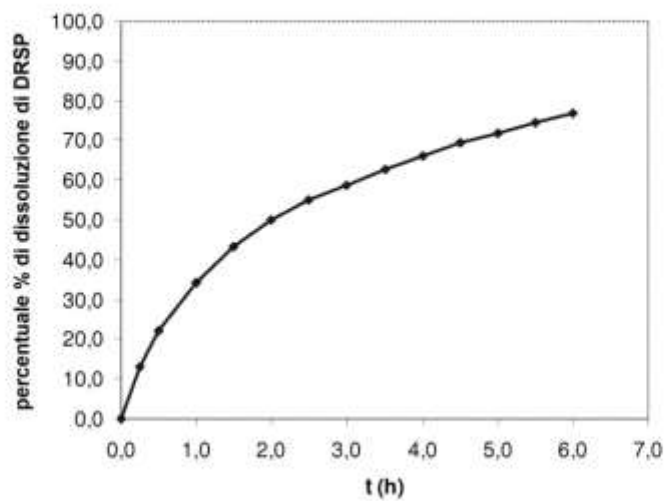


Figura 5a

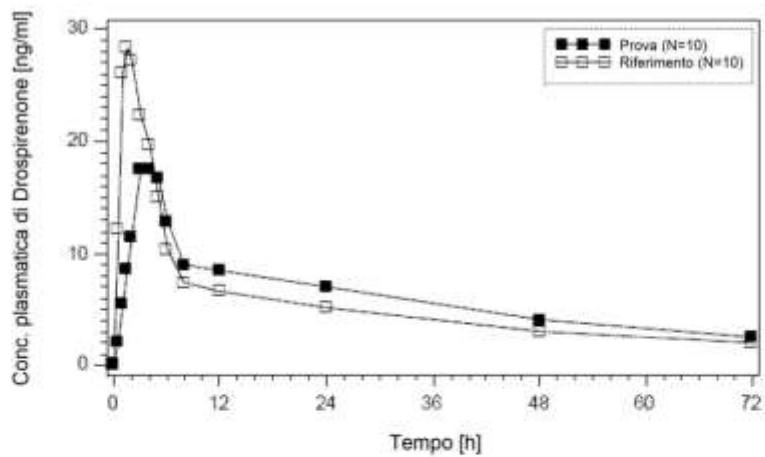


Figura 5b

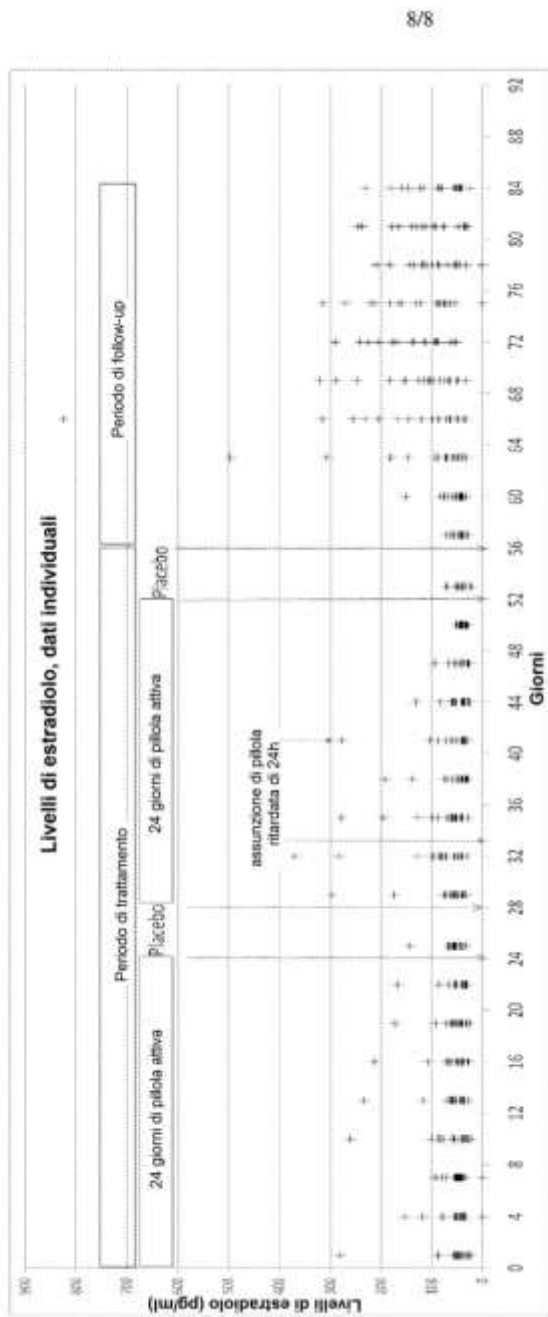


Figura 6b