



"CONTRACCETTIVO A BASE DI DROSPIRENONE PER UNA PAZIENTE  
FEMMINA AFFETTA DA PESO ECCESSIVO"

#### TRADUZIONE

5 Del testo del Brevetto Europeo n. 3 313 408, domanda n.  
16731177.8 depositata il 23 giugno 2016,  
di LABORATORIOS LEON FARMA SA, di nazionalità spagnola,  
con sede in C/ LA VALLINA S/N - POLIGONO INDUSTRIAL  
NAVATEJERA VILLAQUILAMBRE, 24008 LEON (SPAGNA)  
10 Inventori: DROUIN Dominique, BOYER-JOUBERT Cécile, PERRIN  
Philippe

#### DESCRIZIONE

##### **CAMPO DELL' INVENZIONE**

La presente descrizione si riferisce al campo di  
15 composizioni e metodi contraccettivi, in particolare per  
una paziente femmina affetta da peso eccessivo, che  
comprende una paziente femmina affetta da sovrappeso o  
obesità.

##### **SFONDO DELL' INVENZIONE**

20 Il peso eccessivo fra gli adulti, cioè sovrappeso o  
obesità, aumenta altamente con il tempo nella popolazione  
generale.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha  
stabilito categorie di status di standard di peso sulla  
25 base di un indice di massa corporea (BMI), che varia per



gli adulti come segue:

- uno status di sottopeso è caratterizzato da un BMI minore di 18,5 kg/m<sup>2</sup>;

- uno status di peso normale è caratterizzato da un BMI che varia da 18,5 kg/m<sup>2</sup> a 24,9 kg/m<sup>2</sup>;

- uno status di sovrappeso è caratterizzato da un BMI che varia da 25,0 kg/m<sup>2</sup> a 29,9 kg/m<sup>2</sup>; e

- uno status di obesità è caratterizzato da un BMI di 30,0 kg/m<sup>2</sup> o maggiore.

10 In base all'ultimo report OECD Health Statistics, la maggior parte degli adulti (53%) sono sovrappeso o obesi nelle nazioni della UE con gli adulti obesi che rappresentano circa il 17% della popolazione adulta (OECD/European Union (2014), "Overweight and obesity among  
15 adults", in Health at a Glance: Europe 2014, OECD Publishing). Negli Stati Uniti, il 64% delle donne sono affette da sovrappeso o obesità, fra le quali il 36% sono obese (Flegal et al., Journal of the American Medical Association. 2012; 307(5):491-97). L'obesità è un fattore  
20 di rischio noto per numerosi problemi di salute, comprendenti ipertensione, colesterolo elevato, diabete, malattie cardiovascolari, e alcune forme di cancro.

La prevalenza di gravidanze indesiderate compete con sovrappeso o obesità. Circa il 40% di tutte le gravidanze  
25 nel mondo sono indesiderate, con il 43% in Europa e il 51%



in Nord America (Sedgh G. et al. Studies in Family Planning  
2014; 45 (3):301-314). Le donne obese, e specialmente  
quelle con comorbilità sono a rischio maggiore di  
complicazioni correlate alla gravidanza. Quindi,  
5 l'evitamento di una gravidanza indesiderata in queste  
donne è specialmente importante (Cedergren MI. Obstet.  
Gynecol. 2004;103:219-24).

Il modo migliore per prevenire gravidanze  
indesiderate consiste nel fornire contraccezione  
10 appropriata con opzioni sicure e ben tollerate.

I contraccettivi ormonali sono uno dei metodi  
contraccettivi più largamente usato nel mondo ed hanno la  
distribuzione geografica più ampia di qualsiasi metodo. I  
contraccettivi ormonali sono anche la forma più popolare di  
15 contraccezione femminile reversibile nel mondo sviluppato  
(United Nations. Department of Economic and Social Affairs  
- Population Division. World Contraceptive Patterns 2013).  
Fra i contraccettivi ormonali, si possono citare i  
contraccettivi combinati (pillole, anelli vaginali o  
20 cerotti transdermici) o contraccettivi solo progestinici  
(pillole, iniezioni, impianti solo progestinici).  
WO2012000981 descrive un kit contraccettivo comprendente  
unità di confezionamento comprendenti 21-28 unità di  
dosaggio attivo giornaliero. Ciascuna unità di dosaggio  
25 attivo giornaliero comprende  $\geq 2$  mg di drospirenone senza



estrogeno.

I contraccettivi ormonali combinati comprendono una combinazione di un componente progestinico e di un estrogeno.

5 Numerosi effetti farmacologici contribuiscono agli  
effetti contraccettivi dei progestinici. Questi  
comprendono inibizione dell'ovulazione mediante  
soppressione della funzione dell'asse ipotalamico-  
pituitario-ovarico; modifica del successivo picco  
10 pituitario di ormone luteinizzante e ormone follicolo-  
stimolante. Essi comprendono anche il rallentamento del  
trasporto dell'uovo attraverso le tube di Falloppio, il  
che limita il tempo disponibile per la fecondazione;  
ispessimento del muco cervicale, che impedisce il transito  
15 dello sperma; e inibizione dell'attivazione di enzimi  
spermatici richiesti per la penetrazione dell'uovo. Lo  
scopo principale dell'estrogeno consiste nel fornire un  
adeguato controllo del ciclo (emorragia); esso inibisce  
anche il rilascio dell'ormone follicolo-stimolante e di  
20 conseguenza previene lo sviluppo del follicolo.

Uno degli effetti negativi dei contraccettivi orali  
combinati è il rischio aumentato di tromboembolia venosa  
(VTE) in due caratteristiche cliniche: trombosi venosa  
profonda o embolia polmonare. Ogni anno, 10.000 donne in  
25 età fertile soffrono di una malattia tromboembolica venosa



e questa incidenza è aumentata da tre volte a cinque volte in donne che usano contraccettivi ormonali combinati. In donne in età fertile, la contraccezione ormonale combinata rimane il fattore più importante per lo sviluppo di VTE e  
5 rimane in molti casi il solo fattore che innesca la malattia (Blanco-Molina MA et al., Progestin-only contraception and venous thromboembolism. Thrombosis Research.2012; 129:e257-e262).

L'obesità è un fattore di rischio indipendente per lo  
10 sviluppo di tromboembolia venosa (VTE). (Abdollahi M. et al. Thromb. Haemost. 2003;89 (3):493-498). L'uso di un contraccettivo orale combinato è associato con il rischio aumentato di VTE in pazienti obese. Uno studio caso-controllo basato sulla popolazione eseguito nei Paesi  
15 Bassi ha rivelato questo rischio aumentato. Fra donne che non usano contraccettivi orali, il rischio è aumentato di 2,5 volte per donne in sovrappeso e di 3,0 volte per donne obese rispetto a donne normopeso che non usano contraccettivi orali. Rispetto a non utilizzatrici aventi  
20 un BMI normale, le utilizzatrici di contraccettivi orali che erano sovrappeso avevano un rischio di VTE aumentato di 11,6 volte e quelle che erano obese avevano un rischio di VTE aumentato di 23,8 volte. (Murthy AS. Semin Reprod Med. 2010 Mar;28(2):156-63 ; Pomp ER et al. Br J Haematol  
25 2007;139:289-296).



Il componente estrogeno di formulazioni contraccettive è stato considerato principalmente responsabile dell'effetto protrombotico della contraccezione ormonale combinata.

5 Secondo le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e dei US Centers for Disease Control and Prevention (Guidelines on "Medical eligibility criteria for contraceptive use"), l'uso di contraccettivi orali combinati viene scoraggiato per le donne di 35 anni e più  
10 che sono obese, ipertoniche, fumano o hanno il diabete. Tutti i modi di contraccezione solo progestinica sono sostenuti, anche per donne a rischio di VTE maggiore come quelle con trombofilia ereditaria, anamnesi di tromboembolia venosa indotta da estrogeni, o anamnesi di  
15 tromboembolia venosa ricorrente (Centers for Disease Control and Prevention. US medical eligibility criteria for contraceptive use. MMWR Early Release 2010;59:1-86. Department of Reproductive Health WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4<sup>a</sup> edizione WHO Press,  
20 2009).

Si rammenta che la contraccezione solo progestinica (POC) si basa sul mantenimento di un alto livello di progesterone nel corpo femminile, inibendo così la secrezione dell'ormone follicolo-stimolante e dell'ormone  
25 luteinizzante. Il trattamento di POC porta all'assenza di



sviluppo di qualsiasi nuovo follicolo dell'uovo.

In formulazioni contraccettive POC, si possono citare numerose molecole progestiniche, come noretindrone, etindioldiacetato, levonorgestrel, desogestrel,  
5 linestrenolo, drospirenone o medrossiprogesterone acetato deposito (DMPA) che si sono dimostrate efficienti come ingredienti attivi contraccettivi.

Per quanto riguarda la contraccezione solo progestinica, una panoramica e una meta-analisi  
10 sistematiche ottenute da Mantha che valutano il rischio di VTE in utilizzatrici di contraccettivi solo progestinici, non identificano un rischio significativo di tromboembolia venosa associata con l'uso di contraccezione solo progestinica. (Mantha S et al. BMJ 2012;345:e4944). In uno  
15 studio recente, Lidegaard ha analizzato in anni più di 29.000 donne per una pillola solo progestinica di terza generazione (desogestrel) e non è riuscito a dimostrare alcun rischio di VTE aumentato associato con il suo uso (tasso di eventi tromboembolici venosi regolato 0,64  
20 (intervallo di confidenza 95% da 0,29 a 1,42)) (Lidegaard O. et al., 2001-9. BMJ 2011;343:d6423).

Per conseguenza, i contraccettivi solo progestinici possono essere l'opzione migliore per donne a rischio di VTE e quindi possono essere una opzione sicura per donne  
25 sovrappeso o obese.



Tuttavia, lo svantaggio noto principale di contraccettivi solo progestinici è l'alterazione del profilo dell'emorragia, che porta ad emorragia importante o intermestruale durante il trattamento ormonale.

5 È ben noto che le irregolarità dell'emorragia sono una delle ragioni prominenti per l'interruzione della contraccezione, che aumenta il rischio di gravidanza indesiderata. Le donne che interrompono i contraccettivi orali spesso non li sostituiscono con un altro  
10 contraccettivo o adottano un metodo meno efficace. Pertanto, uno studio ha dimostrato che fra il 6% delle utilizzatrici che hanno interrotto contraccettivi orali a causa di emorragia irregolare, il 23% ha avuto una gravidanza indesiderata (Rosenberg MJ et al.. J Reprod.  
15 Med. 1995;40(5);355-360).

La prevalenza di emorragia importante in donne sovrappeso o obese che usano contraccezione ormonale, è sconosciuta. Una analisi retrospettiva di dati ottenuti da uno studio che ha valutato 2.893 donne (613 erano  
20 sovrappeso o obese) usando due formulazioni diverse di un contraccettivo orale a bassa dose, ha trovato che i tassi di emorragia importante non erano differenti attraverso le categorie di peso (Hampton RM et al., Contraception 2008;77(6):415-419). Un altro studio ha dimostrato che  
25 durante l'uso dell'anello vaginale contraccettivo Nuvaring



(etonogestrel/etinilestradiolo), non vi è stata complessivamente differenza nel numero totale di giorni di emorragia o emorragia intermestruale riportati per il gruppo di donne con BMI normale e donne obese (BMI normale: 5 8,7 ± DS 7,3 giorni, obese: 7,7 ± DS 6,0 giorni p = 0,64) (Dragoman M. et al., Contraception. Apr 2013; 87(4): 432-436).

Irregolarità in quantità e frequenza del flusso mestruale e aumento di peso sono effetti secondari ben documentati nella terapia di POC, come DMPA, un farmaco per il controllo delle nascite contraccettivo solo progestinico reversibile ad azione prolungata che viene iniettato ogni 3 mesi (Harel Z et al. Adolescents' reasons for and experience after discontinuation of the long-acting contraceptives Depo-Provera and Norplant. J Adolesc Health 1996;19(2):118-23; Kaunitz AM. Injectable depot medroxyprogesterone acetate contraception: an update for U.S. clinicians. Int J Fertil Womens Med 1998;43(2):73-83; Keder LM et al. Compliance with depot medroxyprogesterone acetate: a randomized, controlled trial of intensive reminders. Am J Obstet Gynecol 1998;179(3 Pt 1):583-5; Fraser IS et al. Depo-Provera use in an Australian metropolitan practice. Med J Australia 1994;160(9):553-6; Nutley T et al. Treatment of bleeding problems associated with progestin-only contraceptives: survey results. Adv 25



Contracept 1997;13(4):419-28; Hill DA. Gynecology case challenge: vaginal bleeding in a woman taking an injectable contraceptive. Medscape Womens Health 1998;3(1):4).

Solo uno studio sperimentale relativo alla  
5 contraccettazione POC basata su DMPA sembra dimostrare un  
rischio minore di emorragia eccessiva in donne sovrappeso  
(Connor et al.; J. Am. Borad Fam. Pract. ; 2002, vol.  
15(1): 7-10) o donne obese (Belsey et al.; Contraception.  
Ago 1988 ;38(2):243-57). Connor et al. (2002) hanno  
10 dimostrato che donne che presentano peso eccessivo o  
obesità, quando sottoposte a trattamento POC con DMPA,  
hanno mostrato un rischio minore di emorragia aumentata o  
eccessiva rispetto a controparti proporzionali in altezza-  
peso. Connor et al. (2002) si sono focalizzati su effetti  
15 biologici comprendenti flusso eccessivo, emorragia  
eccesiva, emorragia continua e flusso continuo (denominati  
globalmente in questa sede "emorragia eccesiva"),  
complessivamente con effetti che comprendono emorragia  
intermestruale aumentata, flusso aumentato, mestruazioni  
20 più pesanti e durata aumentata delle mestruazioni  
(denominati in questa sede globalmente "emorragia  
aumentata"). I risultati comparativi descritti da Connor  
et al. (2002) riguardano esclusivamente un parametro  
dell'emorragia unico e globale che comprende "emorragia  
25 eccesiva" e "emorragia aumentata".



Tuttavia, Connor et al. erano silenti sul possibile effetto di DMPA sulla durata degli eventi emorragici, e specialmente sul numero di giorni per i quali si verifica l'emorragia o l'emorragia intermestruale.

5 Ciononostante, ne deriva dallo studio di Connor et al. che donne che presentano peso eccessivo o obesità presentano ancora emorragia intermestruale ed emorragia indesiderate.

Inoltre ancora, si può anche fare riferimento ad uno  
10 studio pubblicato da Casey et al (2013, Contraception, Vol. 87:370-374) relativo al contraccettivo POC basato su etonogestrel sotto forma di un impianto subdermico (ESI). Casey et al. (2013) hanno dimostrato che per donne obese vi era meno probabilità di rimozione dell'impianto ESI per  
15 irregolarità emorragiche rispetto a donne non obese.

Ne consegue dalla conoscenza della tecnica precedente descritta sopra che ciascuna molecola candidata progestinica destinata alla formulazione di formulazioni contraccettive POC adatte ad un regime di somministrazione  
20 specifico può comportarsi diversamente, compreso per quanto riguarda il suo effetto su vari tipi di eventi emorragici.

Infine, è generalmente noto nella tecnica che il trattamento POC è anche spesso correlato con un aumento di  
25 peso, che può diventare impegnativo per donne con peso



eccessivo, in particolare donne sovrappeso, e specialmente per donne obese, il quale effetto di aumento del peso può potenziare la comparsa di malattie legate a sovrappeso e/o obesità, come, per esempio, malattie cardiache coronariche, pressione sanguigna alta, ictus, diabete tipo 2, grassi nel sangue anormali, sindrome metabolica, cancro, osteoartrite, apnea del sonno, sindrome da ipoventilazione da obesità, infertilità, calcoli biliari, gotta.

10 Specificamente, una panoramica sistematica ottenuta da Curtis, che prende in considerazione l'uso di contraccettivi solo progestinici in donne obese, ha suggerito che utilizzatrici di DMPA adolescenti che sono obese o sovrappeso aumenteranno maggiormente di peso  
15 rispetto ad utilizzatrici normopeso (Curtis KM. et al. Progestogen-only contraceptive use in obese women. Contraception 2009;80(4):346-354). Le donne spesso accusano la contraccezione per il loro aumento di peso. Molte donne interromperanno la loro contraccezione a causa  
20 di questo effetto secondario percepito. Pertanto, studi di utilizzatrici di contraccettivi orali hanno riscontrato che un aumento di peso percepito è una delle ragioni principali per l'interruzione in donne negli Stati Uniti (Rosenberg M. Weight change with oral contraceptive use  
25 and during the menstrual cycle: results of daily



measurements. Contraception 1998;58:345-9).

Quindi, per effetto degli svantaggi menzionati sopra,  
la comparsa di emorragia o emorragia intermestruale,  
aumento di peso indesiderati, donne con peso eccessivo, in  
5 particolare donne sovrappeso, e specialmente donne obese,  
hanno maggiore probabilità di interrompere il trattamento  
POC, quindi di aumentare le loro possibilità di gravidanza  
indesiderata.

Quindi, vi è una necessità di fornire donne con peso  
10 eccessivo, che comprendono donne sovrappeso e obese, di  
formulazioni contraccettive sicure ed efficienti,  
specialmente con formulazioni contraccettive tollerate  
meglio che mostrano una accettazione migliorata da parte  
della paziente.

15 **SOMMARIO DELL' INVENZIONE**

La presente invenzione si riferisce all'uso di  
drospirenone (DRSP) come il solo ingrediente  
contraccettivo compreso in una unità di dosaggio attivo  
giornaliero in una quantità di almeno 3 mg come un  
20 contraccettivo per una paziente femmina affetta da obesità,  
caratterizzata da un BMI di 30 kg/m<sup>2</sup> o maggiore.

L'invenzione è come definita nelle rivendicazioni. I  
riferimenti a metodi di trattamento nel sommario e nella  
descrizione dettagliata dell'invenzione nella presente  
25 descrizione devono venire interpretati come riferimenti ai



composti, alle composizioni farmaceutiche e ai medicinali della presente invenzione per l'uso in un metodo per il trattamento del corpo umano mediante terapia.

La presente descrizione si riferisce anche all'uso di  
5 drospirenone nella produzione di una formulazione contraccettiva che porta ad una riduzione nel numero di giorni con eventi emorragici in pazienti femmina affette da peso eccessivo, che comprendono pazienti femmina sovrappeso e pazienti femmina obesa. La riduzione generale  
10 e sostanziale nel numero di giorni con eventi emorragici, rispetto a pazienti femmina che non sono affette da peso eccessivo, viene descritta nella presente descrizione. Detta formulazione contraccettiva, che contiene drospirenone come il solo ingrediente contraccettivo, viene  
15 descritta in dettaglio e nelle sue varie forme di realizzazioni nella presente descrizione.

La descrizione si riferisce anche ad un metodo comprendente la somministrazione di una composizione farmaceutica comprendente drospirenone in una quantità di  
20 almeno 3 mg ad una paziente femmina affetta da peso eccessivo, che comprende una paziente femmina affetta da sovrappeso nonché una paziente femmina affetta da obesità.

La presente descrizione concerne anche un metodo comprendente la somministrazione di una composizione  
25 farmaceutica comprendente drospirenone in una quantità di



almeno 3 mg ad una paziente femmina affetta da peso  
eccessivo, che comprende una paziente femmina affetta da  
sovrappeso nonché una paziente femmina affetta da obesità,  
in cui detta composizione farmaceutica permette un regime  
5 di dosaggio giornaliero di 28 giorni, ed in cui dopo che  
la somministrazione iniziale di detto drospirenone ha  
determinato il suo effetto contraccettivo in una paziente,  
detta paziente può saltare fino a 4 dosi entro il periodo  
del regime di dosaggio giornaliero di 28 giorni.

10 La descrizione si riferisce anche all'uso di  
drospirenone nella produzione di una formulazione  
contraccettiva che porta ad una riduzione sostanziale  
generale nel numero di giorni con eventi emorragici in  
pazienti femmina, e specialmente pazienti femmina affette  
15 da peso eccessivo, che comprendono pazienti femmina  
affette da obesità. La riduzione generale e sostanziale  
nel numero di giorni con eventi emorragici, rispetto a  
pazienti femmina che non sono affette da peso eccessivo,  
viene descritta nella presente descrizione. Detta  
20 formulazione contraccettiva, che contiene drospirenone come  
il solo ingrediente contraccettivo, viene descritta in  
dettaglio e nelle sue varie forme di realizzazione nella  
presente descrizione.

La descrizione si riferisce anche all'uso di  
25 drospirenone nella produzione di un kit contraccettivo che



porta ad una riduzione sostanziale generale nel numero di  
giorni con eventi emorragici in pazienti femmina, in cui  
detto kit contraccettivo comprende una o più unità di  
confezionamento, in cui ciascuna unità di confezionamento  
5 comprende da 21 a 28 unità di dosaggio attivo giornaliero,  
ed in cui:

a) ciascuna unità di dosaggio attivo giornaliero  
comprende drospirenone in una quantità di almeno 3 mg,  
senza estrogeno, e

10 b) una singola unità di dosaggio attivo giornaliero,  
quando somministrata oralmente in condizioni di digiuno,  
è adatta a fornire un profilo farmacocinetico per  
drospirenone avente:

- (i) un  $t_{max}$  medio che varia da 2,2 h a 6 h e  
15 (ii) una  $C_{max}$  media che è meno di circa 30 ng/ml, e  
(iii) opzionalmente una  $AUC_{0h-tlast}$  media di almeno  
circa 300 ng\*h/ml.

I valori  $C_{max}$  e  $t_{max}$  si riferiscono, rispettivamente,  
alla concentrazione massima nel plasma di DRSP e al tempo  
20 in cui viene raggiunta, dopo la somministrazione orale di  
una singola unità di dosaggio giornaliero della  
composizione contenente DRSP di interesse. In altre  
parole,  $C_{max}$  e  $t_{max}$  si riferiscono alle caratteristiche del  
picco di concentrazione nel plasma di drospirenone  
25 osservato dopo assunzione orale di una singola unità di



dosaggio giornaliero della composizione di interesse.

La  $AUC_{0h-t_{last}}$  corrisponde all'area ottenuta mediante integrazione della concentrazione nel plasma di drospirenone rispetto al tempo sull'intervallo  $[0h-t_{last}]$ ,  
5 il punto "0h" riferendosi all'assunzione orale di una singola unità di dosaggio giornaliero della composizione di interesse e il punto "tlast" si riferisce all'ultimo tempo per il quale la concentrazione nel plasma di DRSP può essere quantificabile.

10 La concentrazione nel plasma di DRSP può venire determinata mediante metodi ben noti. Per esempio, un metodo appropriato di quantificazione comprende l'estrazione di DRSP da plasma umano e quindi la sua quantificazione usando cromatografia liquida accoppiata  
15 con spettrometria di massa in tandem.

In una forma di realizzazione, un esperto nella tecnica 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  
20 derivatizzazione di drospirenone con soluzione di idrazina Girard P per aumentare la risposta di DRSP durante la successiva analisi mediante MS. Questo metodo è generalmente appropriato per quantificare DRSP in plasma EDTA umano su un intervallo di concentrazione da circa  
25 0,25 a circa 100 ng/ml.



Quando usati in questa sede, la  $AUC_{0h-t_{last}}$  media, la  $C_{max}$  media e il  $t_{max}$  medio si riferiscono a valori della media aritmetica determinati da singoli dati farmacocinetici ottenuti per un gruppo di volontari  
5 femmina sani in età fertile sottoposti ad una singola somministrazione orale di una unità di dosaggio giornaliero di una composizione contenente drospirenone. Il gruppo di volontari femmina sani può comprendere donne sufficienti per fornire risultati farmacocinetici  
10 statisticamente confidenti. Preferibilmente, detto gruppo comprende almeno 10 donne sane in età fertile.

Quando usato in questa sede, una donna sana in età fertile si riferisce ad una femmina caucasica premenopausa con età fra 18 e 40 anni, con peso corporeo  
15 normale e senza problemi di salute, in particolare, senza disturbi del metabolismo, renali, epatici o ginecologici.

La descrizione di riferisce anche all'uso di drospirenone nella produzione di un kit contraccettivo che porta ad una riduzione nel numero di giorni con eventi  
20 emorragici in pazienti femmina, in cui detto kit contraccettivo comprende una o più unità di confezionamento in cui ciascuna unità di confezionamento comprende da 21 a 28 unità di dosaggio attivo giornaliero ed in cui:

(a) la quantità di drospirenone in ciascuna unità di  
25 dosaggio attivo giornaliero è almeno 3 mg senza estrogeno,



e

(b) ciascuna unità di dosaggio attivo giornaliero comprende drospirenone in una forma tale che:

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

(ii) almeno il 50% di detto drospirenone viene disciolto in un intervallo di tempo da 3 ore a 4 ore quando il dosaggio attivo giornaliero viene sottoposto ad un test di dissoluzione *in vitro* secondo il metodo con palette USP XXIII, le percentuali di drospirenone essendo correlate alla quantità di drospirenone inizialmente presente in detta unità di dosaggio attivo giornaliero.

#### **LEGENDA DELLE FIGURE**

**Figura 1:** grafico che illustra la correlazione fra l'indice di massa corporea (BMI) di donne che assumono un trattamento contraccettivo a base di DRSP rispetto al cambiamento di peso (kg). Il cambiamento di peso viene misurato sottraendo il peso alla visita 6 (giorno 24±2 del 13° ciclo) dal peso alla selezione. Qualsiasi risultato negativo è indicativo di una perdita di peso. Donne con un BMI minore di 30 kg/m<sup>2</sup> (sinistra) non presentano alcun cambiamento di peso medio, mentre donne con un BMI di 30 kg/m<sup>2</sup> o maggiore (destra) presentano un leggero, ma significativo, cambiamento di peso nel corso del

trattamento contraccettivo.

**Figura 2:** grafico che illustra la correlazione fra l'indice di massa corporea (BMI) di donne che assumono un trattamento contraccettivo a base di DRSP rispetto al cambiamento nella frequenza cardiaca. Il cambiamento nella frequenza cardiaca viene misurato sottraendo la frequenza cardiaca alla visita 6 (giorno  $24 \pm 2$  del 13° ciclo) dalla frequenza cardiaca alla selezione. Qualsiasi risultato positivo è indicativo di una frequenza cardiaca maggiore nel corso del trattamento contraccettivo. Donne con un BMI minore di  $30 \text{ kg/m}^2$  (sinistra) presentano un leggero, ma significativo, aumento nella frequenza cardiaca nel corso del trattamento contraccettivo, mentre donne con un BMI di  $30 \text{ kg/m}^2$  o maggiore (destra) non presentano alcun cambiamento nella frequenza cardiaca nel corso del trattamento contraccettivo.

#### **DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE**

Gli inventori hanno recentemente sviluppato un nuovo kit contraccettivo ed una nuova composizione farmaceutica contraccettiva basata su drospirenone (DRSP) in una forma cristallizzata e non micronizzata (WO 2012/000981). DRSP è un quarta generazione di progestinico, che deriva da spironolattone ed ha un profilo farmacologico che imita il progesterone naturale.

DRSP è privo di attività androgenica, di



glucocorticoide e anti-glucocorticoide ma possiede potenti proprietà anti-mineralcorticoide e anti-androgeniche. È stato dimostrato che dosi giornaliere orali di almeno 3 mg di DRSP sono in grado di inibire l'ovulazione per un  
5 singolo ciclo di trattamento di 21 giorni. La combinazione di 3 mg di DRSP/30 µg di etinilestradiolo fornisce un margine di sicurezza contraccettiva ragionevole 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).  
10

Contrariamente ad altre formulazioni contraccettive a base di DRSP disponibili sul mercato, la formulazione contraccettiva a base di DRSP secondo WO 2012/000981 si basa su una bassa velocità di dissoluzione di DRSP *in vitro*.  
15

Inoltre, la formulazione contraccettiva a base di DRSP secondo WO 2012/000981 presenta un profilo farmacocinetico peculiare. In particolare, una singola unità di dosaggio attivo giornaliero comprendente DRSP in una quantità di almeno 3 mg, quando somministrata oralmente in condizioni di digiuno, è adatta a fornire un profilo farmacocinetico per DRSP avente:  
20

- un  $t_{max}$  medio che varia da 2,2 h a 6 h e
- una  $C_{max}$  media che è meno di circa 30 ng/ml.

È stato suggerito che la composizione farmaceutica  
25



contraccettiva a base di drospirenone (DRSP) in una forma cristallizzata e non micronizzata descritta in WO 2012/000981 viene opportunamente somministrata a pazienti femmina aventi un BMI minore di 30 kg/m<sup>2</sup>.

5 Entro l'ambito della terminologia seguente viene usata per una descrizione standardizzata di emorragia e/o emorragia intermestruale in pazienti femmina sottoposte a trattamento contraccettivo (Mishell et al., 2007, Contraception, 75(1):11).

10 Il termine "emorragia" o l'espressione "evento emorragico" sono destinati a riferirsi ad una perdita di sangue che richiede l'uso di un tampone, zaffo o salvaslip.

L'espressione "emorragia intermestruale" o l'espressione "evento emorragico intermestruale" sono  
15 destinate a riferirsi ad una perdita di sangue minima che non richiede l'uso di alcun tipo di protezione.

L'espressione "episodio di emorragia e/o emorragia intermestruale" è destinata a riferirsi a giorni di emorragia e/o emorragia intermestruale delimitati su  
20 entrambe le estremità da due giorni senza emorragia o emorragia intermestruale.

In alcune forme di realizzazione, il termine "emorragia" può anche comprendere "emorragia intermestruale".

25 Come dimostrato negli esempi in questa sede, il numero



di giorni con eventi emorragici per ciclo di trattamento in donne con peso eccessivo, cioè in donne aventi un BMI di 25 kg/m<sup>2</sup> o più, che vengono trattate con la formulazione per POC a base di DRSP descritta in questa sede (i) è  
5 ridotto di circa il 22,5% rispetto a donne non in sovrappeso sottoposte allo stesso trattamento contraccettivo, cioè donne aventi un BMI di 24,9 kg/m<sup>2</sup> o meno, durante i cicli di trattamento da 2 a 4, (ii) è ridotto di circa il 27,7% rispetto a donne non in  
10 sovrappeso sottoposte allo stesso trattamento contraccettivo, cioè donne aventi un BMI di 24,9 kg/m<sup>2</sup> o meno, durante i cicli di trattamento da 2 a 6, (iii) è ridotto di circa il 30,8% rispetto a donne non in sovrappeso sottoposte allo stesso trattamento  
15 contraccettivo, cioè donne aventi un BMI di 24,9 kg/m<sup>2</sup> o meno, durante i cicli di trattamento da 2 a 9, (iv) è ridotto di circa il 23,1% rispetto a donne non in sovrappeso sottoposte allo stesso trattamento contraccettivo, cioè donne aventi un BMI di 24,9 kg/m<sup>2</sup> o  
20 meno, durante i cicli di trattamento da 5 a 7, e (v) è ridotto di circa il 22,5% rispetto a donne non in sovrappeso sottoposte allo stesso trattamento contraccettivo, cioè donne aventi un BMI di 24,9 kg/m<sup>2</sup> o meno, durante i cicli di trattamento da 7 a 9. La  
25 differenza osservata è statisticamente significativa



( $p < 0,01$ ) usando il test della somma dei ranghi di Wilcoxon.

Come ulteriormente dimostrato negli esempi in questa sede, il numero medio di giorni di eventi emorragici in donne con peso eccessivo, cioè donne aventi un BMI di 25 kg/m<sup>2</sup> o più, (i) non eccede il 13% per ciclo di trattamento, durante i cicli di trattamento da 2 a 4; (ii) non eccede l'11% per ciclo di trattamento durante i cicli di trattamento da 2 a 6; (iii) non eccede il 10% per ciclo di trattamento, durante i cicli di trattamento da 2 a 9, durante i cicli di trattamento da 5 a 7, o durante i cicli di trattamento da 7 a 9.

Quando usato in questa sede, "un ciclo di trattamento" comprende un periodo di trattamento di 28 giorni, in cui detto trattamento comprende la somministrazione di da 21 a 28 dosi giornaliere consecutive delle compresse di prodotto di test attivo e può comprendere al massimo la somministrazione di 7 dosi giornaliere di compresse di placebo.

In una forma di realizzazione preferita, il ciclo di trattamento comprende la somministrazione di 24 dosi giornaliere consecutive delle compresse di prodotto di test attivo e successivamente 4 giorni consecutivi di somministrazione di compresse di placebo.

Quando usato in questa sede, "il numero di giorni con eventi emorragici per ciclo di trattamento" comprende il



numero di giorni con uno o più episodi emorragici durante un ciclo di trattamento, indipendentemente dal periodo di tempo del ciclo, cioè il prodotto di test attivo o placebo.

Come dimostrato negli esempi in questa sede, il numero  
5 di giorni con eventi emorragici per ciclo di trattamento in donne con peso eccessivo, cioè in donne aventi un BMI di 25 kg/m<sup>2</sup> o più, che vengono trattate con la formulazione per POC a base di DRSP descritta in questa sede, è sempre ridotto di almeno il 5,0% rispetto a donne senza peso  
10 eccessivo sottoposte allo stesso trattamento contraccettivo, cioè donne aventi un BMI di 24,9 kg/m<sup>2</sup> o meno, durante qualsiasi ciclo dei cicli di trattamento studiati.

Quando usata in questa sede, una riduzione nel numero  
15 di giorni con eventi emorragici per ciclo di trattamento di "almeno il 5%" comprende una riduzione di almeno il 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% e 30%.

20 Per esempio, la percentuale media di riduzione nel numero di giorni con eventi emorragici per ciclo di trattamento in donne con peso eccessivo trattate con la formulazione per POC a base di DRSP quando confrontate con donne non con peso eccessivo sottoposte allo stesso  
25 trattamento contraccettivo, può venire valutata per 3 cicli



consecutivi di trattamento e può variare dal 15% al 30%,  
preferibilmente dal 20% al 25%, più preferibilmente dal  
22% al 24%.

5 Occorre comprendere che la percentuale di riduzione  
nel numero di giorni con eventi emorragici per ciclo di  
trattamento in donne con peso eccessivo può essere soggetta  
a variazioni, che dipendono da parametri come, per esempio,  
peso iniziale, età, tempo trascorso dall'inizio del  
trattamento.

10 Come ulteriormente dimostrato negli esempi in questa  
sede, il numero di giorni con eventi emorragici per ciclo  
di trattamento in donne obese, cioè in donne aventi un BMI  
di 30 kg/m<sup>2</sup> o più, che vengono trattate con la formulazione  
per POC a base di DRSP descritta in questa sede (i) è  
15 ridotto di circa il 60,1% quando confrontate con donne non  
obese sottoposte allo stesso trattamento contraccettivo,  
cioè donne aventi un BMI di 29,9 kg/m<sup>2</sup> o meno, durante i  
cicli di trattamento da 2 a 4, (ii) è ridotto di circa il  
67,9% quando confrontate con donne non obese sottoposte  
20 allo stesso trattamento contraccettivo, cioè donne aventi  
un BMI di 29,9 kg/m<sup>2</sup> o meno, durante i cicli di trattamento  
da 2 a 6, (iii) è ridotto di circa il 69,7% quando  
confrontate con donne non obese sottoposte allo stesso  
trattamento contraccettivo, cioè donne aventi un BMI di  
25 29,9 kg/m<sup>2</sup> o meno, durante i cicli di trattamento da 2 a



9, (iv) è ridotto di circa il 48,1% quando confrontate con  
donne non obese sottoposte allo stesso trattamento  
contraccettivo, cioè donne aventi un BMI di 29,9 kg/m<sup>2</sup> o  
meno, durante i cicli di trattamento da 5 a 7, e (v) è  
5 ridotto di circa il 62,0% quando confrontate con donne non  
obese sottoposte allo stesso trattamento contraccettivo,  
cioè donne aventi un BMI di 29,9 kg/m<sup>2</sup> o meno, durante i  
cicli di trattamento da 7 a 9.

La differenza osservata è statisticamente  
10 significativa ( $p < 0,05$ ) usando il test della somma dei  
ranghi di Wilcoxon.

Come ulteriormente dimostrato negli esempi seguenti,  
il numero medio di giorni di eventi emorragici in donne  
obese, cioè in donne aventi un BMI di 30 kg/m<sup>2</sup> o più, (i)  
15 non eccede circa il 7% durante i cicli di trattamento da  
2 a 4, durante i cicli di trattamento da 5 a 7; (ii) non  
eccede circa il 5% durante i cicli di trattamento da 2 a  
6, durante i cicli di trattamento da 2 a 9, durante i cicli  
di trattamento da 7 a 9.

20 Inoltre, come ulteriormente dimostrato negli esempi  
in questa sede, quando confrontata ad un'altra  
composizione contraccettiva a base di POC, la composizione  
a base di drospirenone può portare benefici per donne  
obese, poiché è stata osservata una diminuzione  
25 significativa nel numero di eventi emorragici o emorragia



intermestruale durante i cicli del periodo.

Quindi, come dimostrato negli esempi in questa sede, il numero di giorni con eventi emorragici per ciclo di trattamento in donne obese, cioè in donne aventi un BMI di 5 30 kg/m<sup>2</sup> o più, che vengono trattate con la formulazione per POC a base di DRSP descritta in questa sede è sempre ridotto di circa il 10% o più quando confrontate con donne non obese sottoposte allo stesso trattamento contraccettivo, cioè donne aventi un BMI di 29,9 kg/m<sup>2</sup> o 10 meno, durante qualsiasi ciclo dei cicli di trattamento studiati.

Quando usata in questa sede, una riduzione nel numero di giorni con eventi emorragici per ciclo di trattamento di "almeno il 10%" comprende una riduzione di almeno 11%, 15 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49% e 50%.

La percentuale media di riduzione nel numero di giorni 20 con eventi emorragici per ciclo di trattamento in donne obese trattate con la formulazione per POC a base di DRSP, quando confrontate con donne non obese sottoposte allo stesso trattamento contraccettivo, può inoltre venire valutata per 3 cicli di trattamento consecutivi e può 25 variare dal 30% al 75%, preferibilmente dal 40% al 75%,



più preferibilmente dal 45% al 65%.

La riduzione nel numero di giorni con emorragia o emorragia intermestruale che viene dimostrata mediante gli inventori può apportare benefici a donne con peso  
5 eccessivo, che comprendono donne sovrappeso e obese, e può migliorare considerevolmente il loro confort di vita, mentre fornisce un trattamento contraccettivo conforme, e quindi un'efficienza aumentata nel trattamento contraccettivo.

10 Oltre alla riduzione nel numero di giorni con emorragia o emorragia intermestruale, la somministrazione orale di un trattamento per POC a base di DRSP secondo WO 2012/000981 a donne con peso eccessivo, in particolare  
15 donne sovrappeso, e specialmente a donne obese, può anche fornire un beneficio sul cambiamento di peso insieme con un beneficio sul cambiamento della frequenza cardiaca a riposo, come dimostrato negli esempi in questa sede.

Queste osservazioni sorprendenti non potevano venire previste dalla valutazione clinica precedente descritta in  
20 WO 2012/000981.

Per meglio dire, tale composizione contraccettiva a base di DRSP, quando somministrata a donne con peso  
eccessivo, in particolare donne sovrappeso, e specialmente  
a donne obese, porta ad una perdita di peso media  
25 significativa, e a nessun cambiamento nella frequenza



cardiaca a riposo, quando confrontate a donne provenienti dalla popolazione in generale, per le quali nessun effetto sul cambiamento di peso e un leggero aumento significativo della frequenza cardiaca a riposo vengono osservati nel  
5 corso di questo trattamento.

Quindi, il trattamento contraccettivo a base di DRSP descritto in questa sede permette a donne con peso eccessivo, comprendenti donne affette da obesità, che comprendono donne aventi un indice di massa corporea (BMI)  
10 di 30 kg/m<sup>2</sup> o maggiore, di aderire meglio al trattamento contraccettivo prescritto, riducendo così i rischi di interruzione di detto trattamento contraccettivo e quindi di aumentare i rischi di una gravidanza indesiderata.

Quindi, in alcune forme di realizzazione, la presente  
15 descrizione si riferisce a drospirenone come il solo ingrediente attivo compreso in una unità di dosaggio giornaliero attivo in una quantità di 3 mg o più, e specialmente in una quantità che varia da 3 a 6 mg, per l'uso come un contraccettivo per ridurre il numero di  
20 giorni con eventi emorragici in donne sovrappeso del 5% o più, e preferibilmente del 10% o più, quando confrontate a donne non in sovrappeso sottoposte allo stesso trattamento contraccettivo.

Inoltre, i dati sperimentali descritti in questa sede  
25 dimostrano che l'effetto di riduzione nel numero di giorni



con eventi emorragici per ciclo di trattamento tende ad aumentare con la durata del trattamento contraccettivo con la formulazione di DRSP-POC, per raggiungere una riduzione del 15% o più. Come descritto negli esempi in questa sede,  
5 una riduzione di più del 30% dei giorni con eventi emorragici per ciclo di trattamento si verifica in donne in sovrappeso durante il periodo di tempo dei cicli di trattamento da 2 a 9.

Inoltre ancora, la presente invenzione si riferisce  
10 all'uso di drospirenone come il solo ingrediente attivo compreso in una unità di dosaggio giornaliero attivo in una quantità di 3 mg o più, e specialmente in una quantità che varia da 3 a 6 mg, come un contraccettivo per ridurre il numero di giorni con eventi emorragici in donne obese,  
15 caratterizzate da un BMI di 30 kg/m<sup>2</sup> o maggiore, del 10% o più quando confrontate a donne non obese sottoposte allo stesso trattamento contraccettivo. Come descritto negli esempi in questa sede, una riduzione di più del 45% dei giorni con eventi emorragici si verifica in donne obese  
20 durante il periodo di tempo dei cicli di trattamento da 2 a 9.

Come viene ulteriormente dimostrato negli esempi in questa sede, il numero di giorni di eventi emorragici in una paziente sovrappeso o obesa non eccede circa il 20%,  
25 15%, 10%, 8%, o 5% in qualsiasi ciclo di trattamento



successivo ad un ciclo di trattamento iniziale.

**1- Dosaggio attivo giornaliero di drospirenone**

In un aspetto, l'invenzione si riferisce all'uso di DRSP come il solo ingrediente contraccettivo compreso in  
5 una unità di dosaggio giornaliero attivo in una quantità di almeno 3 mg come un contraccettivo per una paziente femmina affetta da obesità, caratterizzata da un BMI di 30 kg/m<sup>2</sup> o maggiore.

Quando usato in questa sede, con "ingrediente  
10 contraccettivo" si intende un ingrediente che può prevenire la gravidanza quando somministrato quotidianamente in una quantità efficace ad una paziente femmina per un periodo di da 21 a 28 giorni consecutivi. L'ingrediente contraccettivo può prevenire che si  
15 verifichi una gravidanza mediante vari effetti biologici. Per esempio, la gravidanza può venire prevenuta mediante l'inibizione dell'ovulazione, mediante ispessimento del muco cervicale (che riduce la vitalità e la penetrazione dello sperma) e/o mediante prevenzione dell'impianto  
20 dell'embrione.

Quando usata in questa sede, l'espressione "solo  
ingrediente contraccettivo" vuole significare che DRSP è l'unico ingrediente che promuove la contraccezione. In  
altre parole, l'ingrediente contraccettivo non comprende  
25 un estrogeno.



Drospirenone o DRSP, vale a dire  $6\beta, 7\beta, 15\beta, 16\beta$ -  
dimetilen-3-osso-17a-pregn-4-en-21,17-carbo-lattone, e  
ulteriormente identificato mediante il numero di registro  
CAS 67392-87-4, è un progestinico sintetico con un profilo  
5 farmacologico correlato molto strettamente a quello del  
progesterone naturale.

Quando usato in questa sede, il termine  
"drospirenone" si riferisce a drospirenone stesso o a un  
solvato di drospirenone.

10 Il DRSP può venire preparato mediante metodi ben noti  
descritti nella tecnica precedente, per esempio descritti  
in US 4129564, WO9806738, EP11746101 o WO2006061309. Il  
metodo descritto in WO2006061309 può essere  
particolarmente adatto per preparare DRSP.

15 È ovvio che il metodo per preparare DRSP può venire  
eseguito in modo da soddisfare i requisiti della buona  
pratica di produzione (GMP).

Per assicurare una buona disponibilità di DRSP, una  
quantità significativa del DRSP inizialmente compreso  
20 nella composizione contraccettiva deve venire rilasciata  
in un intervallo di tempo ragionevole.

Una buona biodisponibilità di DRSP può venire  
ottenuta nel caso di composizioni comprendenti DRSP che  
avevano una velocità di dissoluzione *in vitro* di DRSP tale  
25 che almeno il 50% del DRSP inizialmente presente in dette



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

Quando usata in questa sede, "una unità di dosaggio  
giornaliero attivo" significa una unità di dosaggio che è  
5 in grado di prevenire la gravidanza quando somministrata  
quotidianamente ad una paziente femmina. In forme di  
realizzazione preferite, l'unità di dosaggio giornaliero  
attivo è in grado di inibire l'ovulazione.

Quando usata in questa sede, una "paziente femmina"  
10 si riferisce ad un individuo femmina in età fertile, cioè  
dalla pubertà alla menopausa. L'individuo femmina in età  
fertile comprende anche donne in peri-menopausa.

L'indice di massa corporea (BMI) è un indice semplice  
di peso rispetto all'altezza che viene comunemente usato  
15 per classificare sovrappeso e obesità in adulti. Esso viene  
definito come il peso di una persona in chilogrammi diviso  
per il quadrato della sua altezza in metri ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

Le categorie dello status standard di peso accettate  
dalla OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) associate  
20 con intervalli di BMI per adulti sono come segue:

- un BMI minore di  $18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$  è indicativo di uno  
status sottopeso;
- un BMI che varia da  $18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$  a  $24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$  è  
indicativo di uno status di peso normale;
- 25 - un BMI che varia da  $25,0 \text{ kg}/\text{m}^2$  a  $29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$  è



indicativo di uno status di sovrappeso; e

- un BMI di 30,0 kg/m<sup>2</sup> o maggiore è indicativo di uno status di obesità.

Quando usata in questa sede, una paziente femmina  
5 affetta da peso eccessivo, comprende una paziente femmina  
avente un BMI di 25,0 kg/m<sup>2</sup> o più, che comprende una  
paziente femmina sovrappeso e una paziente femmina obesa.

Quando usata in questa sede, una paziente femmina  
sovrappeso comprende una paziente femmina avente un BMI  
10 che varia da 25,0 kg/m<sup>2</sup> a 29,9 kg/m<sup>2</sup>.

Quando usata in questa sede, una paziente femmina  
obesa, o una paziente femmina affetta da obesità, comprende  
una paziente femmina avente un BMI di 30,0 kg/m<sup>2</sup> o più.

In certe forme di realizzazione, la paziente femmina  
15 ha un BMI di 25,0 kg/m<sup>2</sup> o maggiore.

In certe forme di realizzazione preferite, la  
paziente femmina ha un BMI di 30,0 kg/m<sup>2</sup> o maggiore.

In certe forme di realizzazione, detta unità di  
dosaggio giornaliero attivo è compresa entro un kit  
20 contraccettivo comprendente una o più unità di  
confezionamento in cui ciascuna unità di confezionamento  
comprende da 21 a 28 unità di dosaggio giornaliero attivo  
e in cui:

(a) la quantità di DRSP in ciascuna unità di dosaggio  
25 giornaliero attivo è almeno 3 mg senza estrogeno, e



(b) ciascuna unità di dosaggio giornaliero attivo comprende DRSP in una forma tale che:

(i) non più del 50% del DRSP inizialmente presente in detta unità di dosaggio giornaliero attivo è disciolto  
5 entro 30 minuti e

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

quando l'unità di dosaggio giornaliero attivo viene sottoposta ad un test di dissoluzione *in vitro* secondo il  
10 metodo con palette USP XXIII, le percentuali di DRSP essendo correlate alla quantità di DRSP inizialmente presente in detta unità di dosaggio giornaliero attivo.

L'unità di dosaggio giornaliero attivo comprendente DRSP è caratterizzata da una bassa velocità di dissoluzione  
15 di DRSP *in vitro*.

Quando usata in questa sede, con "una bassa velocità di dissoluzione di DRSP *in vitro*" significa che il rilascio di DRSP è tale che non più del 50% di DRSP inizialmente presente in detta unità di dosaggio giornaliero attivo è  
20 disciolto entro 30 minuti quando detta unità di dosaggio giornaliero attivo viene sottoposta ad un test di dissoluzione.

Come inteso in questa sede, non più del 50% del DRSP comprende non più del 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%,  
25 10% del DRSP inizialmente presente nell'unità di dosaggio



giornaliero attivo.

In alcune forme di realizzazione, non più del 40% del DRSP inizialmente presente nell'unità di dosaggio giornaliero attivo è disciolto entro 30 minuti.

5 Quando usata in questa sede, la percentuale di DRSP è correlata alla quantità di DRSP inizialmente presente in detta unità di dosaggio giornaliero attivo.

La velocità di dissoluzione *in vitro* di DRSP può venire valutata mediante uno qualsiasi di metodi ben noti descritti nella tecnica precedente.

La velocità di dissoluzione *in vitro* di DRSP viene preferibilmente valutata mediante il metodo con palette USP XXIII. In breve, una compressa consistente della composizione contraccettiva comprendente DRSP da testare viene posta in 900 ml di acqua a 37°C ( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ ). Il test di dissoluzione viene eseguito usando un'apparecchiatura per il test di dissoluzione USP 2 ad una velocità di agitazione di 50 giri/minuto.

In una forma di realizzazione preferita, la quantità di DRSP in ciascun dosaggio unitario attivo giornaliero è almeno 3 mg di DRSP. Almeno 3 mg di DRSP comprendono almeno 3,5 mg, almeno 4 mg di DRSP, almeno 4,5 mg di DRSP, almeno 5 mg o almeno 5,5 mg di DRSP.

In alcune forme di realizzazione, l'unità di dosaggio giornaliero attivo che consiste della composizione



contraccettiva descritta sopra può comprendere una  
quantità di DRSP che varia da circa 3 mg a circa 6 mg. Una  
dose giornaliera che varia da circa 3 mg a circa 6 mg  
comprende dosi giornaliere di 3,0 mg, 3,5 mg, 4,0 mg, 4,5  
5 mg, 5,0 mg, 5,5 mg e 6 mg.

In certe forme di realizzazione, la quantità di DRSP  
in ciascun dosaggio unitario attivo giornaliero varia da  
circa 3,5 mg a 4,5 mg.

Quando usato in questa sede, il termine "circa" prima  
10 di un "valore specifico" definisce un intervallo dal  
"valore specifico meno 10% del valore specifico" al "valore  
specifico più 10% del valore specifico". Per esempio,  
"circa 50" definisce un intervallo da 45 a 55.

In certe forme di realizzazione, le una o più unità  
15 di confezionamento comprendono inoltre da 1 a 7 unità di  
dosaggio giornaliero di un placebo farmaceuticamente  
accettabile.

Nell'ambito della presente descrizione, il termine  
"placebo" è destinato a significare una sostanza  
20 farmaceuticamente inerte o innocua.

In certe forme di realizzazione, ciascuna unità di  
confezionamento comprende 24 unità di dosaggio giornaliero  
attivo.

In certe forme di realizzazione, ciascuna unità di  
25 confezionamento comprende 4 unità di dosaggio di placebo



giornaliere.

In certe realizzazioni, il DRSP è in una forma cristallina.

In certe forme di realizzazione, il DRSP è in una  
5 forma non micronizzata.

Come già menzionato, il DRSP in una forma cristallina e non micronizzata permette una bassa velocità di dissoluzione di DRSP *in vitro*.

Un modo per ottenere la composizione contenente DRSP  
10 descritta in questa sede consiste nell'usare DRSP in una forma di particelle, come una forma di particelle non micronizzate, avente un'area superficiale specifica appropriata. È stato anche dimostrato che DRSP in una forma di particelle avente un'area superficiale specifica da  
15 circa 2.000 cm<sup>2</sup>/g a circa 8.500 cm<sup>2</sup>/g può essere adatto per ottenere le composizioni contraccettive descritte in questa sede. L'area superficiale specifica può venire determinata sperimentalmente usando il metodo BET (metodo di adsorbimento di gas).

20 In certe forme di realizzazione, il DRSP in una forma di particelle ha un'area superficiale specifica da circa 2.000 cm<sup>2</sup>/g a circa 8.500 cm<sup>2</sup>/g.

Tale intervallo dell'area specifica che comprende valori di circa 2.000 cm<sup>2</sup>/g, 2.500 cm<sup>2</sup>/g, 3.000 cm<sup>2</sup>/g, 3.500  
25 cm<sup>2</sup>/g, 4.000 cm<sup>2</sup>/g, 4.500 cm<sup>2</sup>/g, 5.000 cm<sup>2</sup>/g, 5.500 cm<sup>2</sup>/g,



6.000 cm<sup>2</sup>/g, 6.100 cm<sup>2</sup>/g, 6.200 cm<sup>2</sup>/g, 6.300 cm<sup>2</sup>/g, 6.400 cm<sup>2</sup>/g, 6.500 cm<sup>2</sup>/g, 6.600 cm<sup>2</sup>/g, 6.700 cm<sup>2</sup>/g, 6.800 cm<sup>2</sup>/g, 6.900 cm<sup>2</sup>/g, 7.000 cm<sup>2</sup>/g, 7.500 cm<sup>2</sup>/g, 8.000 cm<sup>2</sup>/g e 8.500 cm<sup>2</sup>/g.

5 Per quanto riguarda la distribuzione dimensionale delle particelle, particelle di DRSP aventi un diametro maggiore di 200 µm verranno evitate per non peggiorare drasticamente la velocità di dissoluzione *in vitro*, e quindi la biodisponibilità *in vivo*, poiché tali particelle  
10 sono scarsamente solubili.

In certe forme di realizzazione, il DRSP ha una d<sub>50</sub> di meno di 70 µm.

In certe forme di realizzazione preferite, la d<sub>50</sub> di particelle di DRSP varia da 10 µm a 60 µm. Un intervallo  
15 di d<sub>50</sub> da circa 10 µm a circa 60 µm comprende una d<sub>50</sub> 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.

In alcune forme di realizzazione, la distribuzione dimensionale delle particelle del DRSP presente nella  
20 composizione è caratterizzata da:

(i) una dimensione delle particelle d<sub>90</sub> minore di circa 100 µm, e/o

(ii) una dimensione delle particelle d<sub>50</sub> che varia da circa 10 µm a circa 60 µm e/o

25 (iii) una dimensione delle particelle d<sub>10</sub> maggiore di



circa 3  $\mu\text{m}$ .

In alcune altre forme di realizzazione, la  $d_{50}$  di particelle di DRSP varia da circa 10  $\mu\text{m}$  a circa 30  $\mu\text{m}$ . In tali forme di realizzazione, la distribuzione dimensionale  
5 delle particelle del DRSP presente nella composizione è caratterizzata da almeno una delle seguenti caratteristiche:

(i) una dimensione delle particelle  $d_{90}$  minore di circa 100  $\mu\text{m}$ ,

10 (ii) una dimensione delle particelle  $d_{50}$  che varia da circa 10  $\mu\text{m}$  a circa 30  $\mu\text{m}$  e

(iii) una dimensione delle particelle  $d_{10}$  maggiore di circa 3  $\mu\text{m}$ .

Quando usata in questa sede, con "dimensione delle  
15 particelle  $d_{90}$ " si intende che la distribuzione dimensionale delle particelle è tale che almeno il 90% delle particelle ha un diametro della dimensione delle particelle di meno del valore specificato.

Quando usata in questa sede, con "dimensione delle  
20 particelle  $d_{50}$ " si intende che la distribuzione dimensionale delle particelle è tale che almeno il 50% delle particelle ha un diametro della dimensione delle particelle di meno del valore specificato.

Quando usata in questa sede, con "dimensione delle  
25 particelle  $d_{50}$ " si intende che la distribuzione

dimensionale delle particelle è tale che almeno il 10% delle particelle ha un diametro della dimensione delle particelle di meno del valore specificato.

Una dimensione delle particelle  $d_{90}$  minore di circa  
5 100  $\mu\text{m}$  comprende dimensioni delle particelle  $d_{90}$  minori di circa 90  $\mu\text{m}$ , 80  $\mu\text{m}$ , 70  $\mu\text{m}$ , 60  $\mu\text{m}$ , 55  $\mu\text{m}$ , 50  $\mu\text{m}$ , 45  $\mu\text{m}$ , 40  $\mu\text{m}$ , 38  $\mu\text{m}$ , 36  $\mu\text{m}$ , 34  $\mu\text{m}$ , 32  $\mu\text{m}$ , 30  $\mu\text{m}$ , 28  $\mu\text{m}$ , 26  $\mu\text{m}$ , 24  $\mu\text{m}$ , 22  $\mu\text{m}$ , 20  $\mu\text{m}$ .

I valori della dimensione delle particelle  $d_{50}$  che  
10 variano da circa 10  $\mu\text{m}$  a circa 30  $\mu\text{m}$  comprendono valori di circa 10  $\mu\text{m}$ , 11  $\mu\text{m}$ , 12  $\mu\text{m}$ , 13  $\mu\text{m}$ , 14  $\mu\text{m}$ , 15  $\mu\text{m}$ , 16  $\mu\text{m}$ , 18  $\mu\text{m}$ , 19  $\mu\text{m}$ , 20  $\mu\text{m}$ , 21  $\mu\text{m}$ , 22  $\mu\text{m}$ , 23  $\mu\text{m}$ , 24  $\mu\text{m}$ , 25  $\mu\text{m}$ , 26  $\mu\text{m}$ , 27  $\mu\text{m}$ , 28  $\mu\text{m}$ , 29  $\mu\text{m}$ , 30  $\mu\text{m}$ .

I valori della dimensione delle particelle  $d_{10}$   
15 maggiori di circa 3  $\mu\text{m}$  comprendono valori della dimensione delle particelle  $d_{10}$  maggiori di circa 3  $\mu\text{m}$ , 3,5  $\mu\text{m}$ , 4,5  $\mu\text{m}$ , 5  $\mu\text{m}$ , 6  $\mu\text{m}$ , 7  $\mu\text{m}$ , 8  $\mu\text{m}$ , 9  $\mu\text{m}$ , 10  $\mu\text{m}$ , 11  $\mu\text{m}$ , 12  $\mu\text{m}$ .

È ovvio che il valore della dimensione delle  
particelle  $d_{10}$  è minore del valore della dimensione delle  
20 particelle  $d_{50}$  che è minore del valore delle particelle  $d_{90}$ .

La distribuzione della dimensione delle particelle di  
DRSP, in particolare i valori  $d_{90}$ ,  $d_{10}$  e  $d_{50}$ , può venire  
determinata mediante metodi ben noti della tecnica  
25 precedente come analisi su un vaglio, metodi di diffrazione



laser, metodi di foto-analisi o conteggio ottico. I metodi di diffrazione laser sono particolarmente preferiti. La distribuzione dimensionale delle particelle può venire determinata mediante diffrazione laser in dispersione  
5 umida. Il disperdente è preferibilmente acqua.

In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende DRSP in una forma di particelle avente una distribuzione dimensionale delle particelle avente una combinazione di due caratteristiche scelte da:

10 (i) una dimensione delle particelle  $d_{90}$  minore di circa 100  $\mu\text{m}$ ,

(ii) una dimensione delle particelle  $d_{50}$  che varia da circa 10  $\mu\text{m}$  a circa 30  $\mu\text{m}$  e

15 (iii) una dimensione delle particelle  $d_{10}$  maggiore di circa 3  $\mu\text{m}$ .

In altre parole, la distribuzione dimensionale delle particelle di DRSP presenta una combinazione di caratteristiche scelte dalla caratteristica (i) e dalla caratteristica (ii), dalla caratteristica (i) e dalla  
20 caratteristica (iii), e dalla caratteristica (ii) e dalla caratteristica (iii).

In alcune altre forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende DRSP in una forma non micronizzata avente una distribuzione dimensionale delle  
25 particelle caratterizzata dal fatto che:

(i) la dimensione delle particelle  $d_{90}$  è minore di circa 100  $\mu\text{m}$ ,

(ii) la dimensione delle particelle  $d_{50}$  varia da circa 10  $\mu\text{m}$  a circa 30  $\mu\text{m}$  e

5 (iii) la dimensione delle particelle  $d_{10}$  è maggiore di circa 3  $\mu\text{m}$ .

In una forma di realizzazione preferita, la distribuzione delle particelle di DRSP è inoltre caratterizzata dal fatto che il valore della dimensione  
10 delle particelle  $d_{90}$  è minore di 50  $\mu\text{m}$  e dal fatto che nessuna particella ha una dimensione maggiore di 80  $\mu\text{m}$ .

In alcune forme di realizzazione, la composizione contraccettiva comprende DRSP in una forma di particelle  
15 avente una dimensione delle particelle  $d_{90}$  che varia da circa 20  $\mu\text{m}$  a circa 40  $\mu\text{m}$ , una dimensione delle particelle  $d_{50}$  che varia da circa 10  $\mu\text{m}$  a circa 30  $\mu\text{m}$  ed una  $d_{10}$  che varia da circa 3  $\mu\text{m}$  a circa 9  $\mu\text{m}$  e in cui nessuna particella ha una dimensione maggiore di 80  $\mu\text{m}$ , più preferibilmente nessuna particella ha una dimensione maggiore di 60  $\mu\text{m}$ .

20 In alcune altre forme di realizzazione, la composizione contraccettiva comprende drospirenone in una forma di particelle avente

(i) una dimensione delle particelle  $d_{90}$  che varia da circa 30  $\mu\text{m}$  a circa 40  $\mu\text{m}$ ,

25 (ii) una dimensione delle particelle  $d_{50}$  che varia da



circa 15  $\mu\text{m}$  a circa 25  $\mu\text{m}$  e

(iii) una  $d_{10}$  che varia da circa 5  $\mu\text{m}$  a circa 9  $\mu\text{m}$  e in cui nessuna particella ha una dimensione maggiore di 80  $\mu\text{m}$ , più preferibilmente nessuna particella ha una  
5 dimensione maggiore di 60  $\mu\text{m}$ .

In alcune altre forme di realizzazione, l'ingrediente contraccettivo è rappresentato da DRSP in una forma di particelle avente un'area superficiale specifica da circa 2.000  $\text{cm}^2/\text{g}$  a circa 8.000  $\text{cm}^2/\text{g}$  e avente una dimensione  
10 delle particelle  $d_{50}$  che varia da 10  $\mu\text{m}$  a 60  $\mu\text{m}$ .

Per ottenere DRSP in una forma di particelle avente l'area superficiale specifica e/o la distribuzione dimensionale delle particelle come descritto sopra, l'esperto nella tecnica può usare metodi ben noti della  
15 tecnica precedente come un procedimento di macinazione opzionalmente combinato con un procedimento di vagliatura.

Per esempio, DRSP, ottenuto mediante uno qualsiasi dei metodi di sintesi descritti nella tecnica precedente, può venire sottoposto ad una fase di macinazione a sfere  
20 o macinazione a martelli opzionalmente seguita da fasi di vagliatura vibrante. Le successive fasi di vagliatura vibrante possono rimuovere particelle più fini e più grandi di DRSP che potrebbero peggiorare il profilo farmacocinetico ed il profilo di dissoluzione *in vitro* di  
25 DRSP.



L'esperto nella tecnica può regolare i parametri delle fasi di macinazione e vagliatura mediante esperimenti ordinari per ottenere la forma delle particelle di DRSP appropriata. Mulini appropriati che  
5 possono venire usati comprendono mulino ad energia di fluido, mulino a sfere o mulino a perni, mulino a martelli, mulino a taglio e granulatore oscillante.

Una forma delle particelle di DRSP appropriata può anche venire preparata mediante un procedimento di  
10 cristallizzazione o precipitazione opzionalmente combinato con una fase di vagliatura per controllare completamente la dimensione delle particelle di DRSP. Il procedimento di precipitazione può comprendere le fasi di (i) disciogliere DRSP in un solvente miscibile con acqua e quindi (ii)  
15 disperdere la soluzione risultante in acqua fredda sotto agitazione così da indurre la precipitazione di DRSP. Le particelle di DRSP possono quindi venire recuperate mediante un procedimento di filtrazione.

I solventi miscibili con acqua possono essere un  
20 solvente comunemente usato in un procedimento di cristallizzazione o precipitazione come metanolo, etanolo, isopropanolo, dimetilformammide, tetraidrofurano, diossano o dimetilsolfossido, dimetilacetammide o acetone.

Tale procedimento permette di ottenere DRSP  
25 essenzialmente in forma cristallizzata.



Mediante esperimenti ordinari, l'esperto nella tecnica può determinare i parametri del procedimento di precipitazione da usare così da ottenere la forma appropriata di DRSP.

5 L'esperto nella tecnica può regolare i parametri di detto procedimento di precipitazione (come le quantità di solvente, di acqua e opzionalmente quella di tensioattivo da usare) mediante esperimenti ordinari.

## **2- Metodo contraccettivo**

10 La descrizione si riferisce anche al metodo comprendente la somministrazione di una composizione farmaceutica comprendente DRSP in una quantità di almeno 3 mg ad una paziente femmina affetta da peso eccessivo, in cui detta composizione farmaceutica permette un regime di  
15 dosaggio giornaliero di 28 giorni, e in cui dopo che la somministrazione iniziale di detto DRSP ha determinato il suo effetto contraccettivo in una paziente, detta paziente può saltare fino a 4 dosi entro il periodo del regime di dosaggio giornaliero di 28 giorni.

20 In alcune forme di realizzazione, la descrizione si riferisce anche ad un metodo comprendente la somministrazione di una composizione farmaceutica comprendente DRSP in una quantità di almeno 3 mg ad una paziente femmina affetta da obesità, in cui detta  
25 composizione farmaceutica permette un regime di dosaggio



giornaliero di 28 giorni, e in cui dopo che la  
somministrazione iniziale di detto DRSP ha determinato il  
suo effetto contraccettivo in una paziente, detta paziente  
può saltare fino a 4 dosi entro il periodo del regime di  
5 dosaggio giornaliero di 28 giorni.

In alcune altre forme di realizzazione, la  
descrizione si riferisce anche ad un metodo comprendente  
la somministrazione di una composizione farmaceutica  
comprendente DRSP in una quantità di almeno 3 mg ad una  
10 paziente femmina avente un BMI di 30 kg/m<sup>2</sup> o maggiore, in  
cui detta composizione farmaceutica permette un regime di  
dosaggio giornaliero di 28 giorni, e in cui dopo che la  
somministrazione iniziale di detto DRSP ha determinato il  
suo effetto contraccettivo in una paziente, detta paziente  
15 può saltare fino a 4 dosi entro il periodo del regime di  
dosaggio giornaliero di 28 giorni.

In alcune forme di realizzazione del metodo sopra,  
detta paziente femmina ha un BMI di 25 kg/m<sup>2</sup> o maggiore.

In alcune forme di realizzazione del metodo sopra,  
20 detta paziente femmina è affetta da obesità.

In certe forme di realizzazione, la paziente femmina  
ha un BMI di 30 kg/m<sup>2</sup> o maggiore.

Quando usato in questa sede, "regime di dosaggio  
giornaliero" significa che il metodo contraccettivo per  
25 una paziente femmina affetta da obesità comprende la fase



di somministrazione delle unità di dosaggio giornaliero attivo consistenti di una composizione farmaceutica come descritto completamente in questa sede a detta paziente femmina per un periodo di diversi giorni consecutivi per un periodo di 28 giorni, cioè un periodo corrispondente alla lunghezza media di un ciclo mestruale.

Quando usata in questa sede, "una unità di dosaggio giornaliero attivo" significa una unità di dosaggio che è in grado di prevenire la gravidanza quando somministrata quotidianamente ad una paziente femmina per un periodo di 28 giorni consecutivi.

Dopo che il DRSP ha determinato il suo effetto contraccettivo, il metodo può comprendere una seconda fase che è un periodo privo di contraccettivo, cioè una fase durante la quale nessuno degli ingredienti contraccettivi viene somministrato alla paziente femmina. Durante detta seconda fase, unità di dosaggio di placebo giornaliero possono venire somministrate alla paziente femmina. In alcuni altri casi, nessuna pillola viene somministrata alla paziente femmina.

Con "unità di dosaggio di placebo giornaliera" si intende che l'ingrediente compreso in detta unità di dosaggio è farmaceuticamente inerte o innocuo. In altre parole, l'unità di dosaggio di placebo giornaliera non contiene alcun ingrediente contraccettivo come definito in



questa sede.

Tale seconda fase può permettere ad un'emorragia mestruale regolare di verificarsi e quindi può permettere di imitare il ciclo mestruale naturale.

5        Inoltre, si ritiene che detta seconda fase permetta la secrezione di estradiolo endogeno che può avere alcuni benefici sul metabolismo delle ossa della paziente femmina.

10        In certe forme di realizzazione, detta composizione farmaceutica permette inoltre durante detto regime di dosaggio giornaliero di 28 giorni per detta paziente di saltare fino a due giorni non consecutivi di detto DRSP, purché detta dose saltata di DRSP venga assunta entro circa 24 ore dopo detti fino a due giorni non consecutivi  
15 saltati.

In certe forme di realizzazione, dette fino a 4 dosi saltate sono in giorni non consecutivi.

In certe forme di realizzazione, dette fino a 4 dosi saltate sono in giorni consecutivi.

20        In un aspetto generale, DRSP in forma non micronizzata e cristallizzata viene preferibilmente usato per preparare la composizione farmaceutica.

25        Il regime di dosaggio giornaliero di DRSP da somministrare ad una paziente femmina affetta da obesità può anche venire regolato in base a singoli fattori come



l'età, il peso corporeo, la salute generale e la dieta della paziente femmina. Detto regime di dosaggio giornaliero può anche variare in base all'interazione di farmaci che può verificarsi. Detto regime di dosaggio  
5 giornaliero può anche variare in base ad un effetto(i) biologico addizionale, diverso dalla prevenzione di una gravidanza, che può venire ricercato tramite la somministrazione di DRSP.

Il regime di dosaggio giornaliero di DRSP da  
10 somministrare quotidianamente ad una paziente femmina può essere minore o maggiore delle dosi precedentemente menzionate. Per esempio, una paziente femmina in perimenopausa può richiedere un dosaggio giornaliero maggiore o minore di DRSP, per migliorare le sue condizioni generali  
15 e, per esempio, per migliorare la regolarità dei suoi cicli mestruali.

La regolazione del regime di dosaggio giornaliero può venire determinata ordinariamente dai medici.

In una forma di realizzazione preferita, la  
20 composizione farmaceutica comprende inoltre uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili.

La composizione farmaceutica può venire formulata secondo metodi standard, come quelli descritti in Remington: The Science and Practice of Pharmacy  
25 (Lippincott Williams & Wilkins; Ventunesima edizione,



2005).

Eccipienti farmaceuticamente accettabili che possono venire usati per formulare la composizione contraccettiva sono, in particolare, descritti in Handbook of  
5 Pharmaceuticals Excipients, American Pharmaceutical Association (Pharmaceutical Press; 6<sup>a</sup> edizione rivista, 2009).

Esempi di eccipienti appropriati comprendono, ma non sono limitati a questi, cariche, veicolanti, diluenti,  
10 leganti, agenti anti-agglutinazione, plastificanti, disintegranti, lubrificanti, aromi, agenti tamponanti, stabilizzanti, coloranti, colori, anti-ossidanti, anti-aderenti, ammorbidenti, conservanti e glidanti.

In alcune forme di realizzazione, la composizione  
15 contraccettiva comprende uno o più eccipienti scelti dal gruppo di leganti, cariche, glidanti e lubrificanti.

Esempi di cariche comprendono, senza essere limitati a questi, lattosio anidro, cellulosa microcristallina, amido, amido pregelatinizzato, amido modificato, fosfato  
20 di calcio bibasico biidrato, solfato di calcio triidrato, solfato di calcio biidrato, carbonato di calcio, lattosio, destrosio, saccarosio, mannitolo e sorbitolo e loro combinazioni.

Esempi di lubrificanti comprendono, senza essere  
25 limitati a questi, stearato di magnesio, stearato di



calcio, stearato di zinco, talco, propilenglicole, PEG, acido stearico, olio vegetale, benzoato di sodio, laurilsolfato di sodio, laurilsolfato di magnesio, olio minerale poliossietilenmonostearato e loro combinazioni.

5       Esempi di leganti comprendono, senza essere limitati a questi, amidi, per esempio amido di patata, amido di frumento, amido di mais; gomme come gomma adragante, gomma di acacia e gelatina; cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, idrossietilcellulosa e  
10 idrossipropilmetilcellulosa; polivinilpirrolidone e loro combinazioni.

Esempi di glidanti comprendono biossido di silicio, trisilicato di magnesio, cellulosa polverizzata, amido, talco e fosfato di calcio tribasico.

15       In una forma di realizzazione preferita, la composizione farmaceutica non comprende una quantità significativa di agente tensioattivo. Una quantità significativa di un agente tensioattivo può peggiorare il profilo di dissoluzione *in vitro* di DRSP aumentandone la  
20 velocità di dissoluzione iniziale. Agenti tensioattivi comprendono tensioattivi non ionici come esteri di acido grasso poliossietilensorbitanico e tensioattivi ionici come laurilsolfato di sodio.

È ovvio che il DRSP da usare può essere in una forma  
25 di particelle aventi l'area superficiale specifica e/o le



dimensioni delle particelle  $d_{90}$ ,  $d_{10}$  e  $d_{50}$  che sono completamente descritte nella presente descrizione.

Detta composizione contraccettiva può opzionalmente comprendere eccipienti addizionali che possono  
5 rappresentare da circa lo 0,1% al 10% in peso.

La composizione contraccettiva può venire formulata in una forma galenica adatta per somministrazione orale. Tali forme comprendono, senza essere limitate a queste, compresse, compresse di forma allungata, granuli, pillole,  
10 capsule, polveri e sospensione.

In forme di realizzazione preferite, la composizione contraccettiva viene formulata in una forma solida per somministrazione orale come compresse, capsule, granuli, compresse di forma allungata e pillole.

15 Tali forme solide sono particolarmente appropriate da usare come unità di dosaggio giornaliero attivo nel kit contraccettivo descritto in questa sede.

Quando la composizione farmaceutica viene formulata in forme solide come compresse o pillole, dette forme  
20 solide possono convenientemente venire rivestite con un agente adatto per la formazione di una pellicola come idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilcellulosa o etilcellulosa, al quale può opzionalmente venire aggiunto un eccipiente adatto, per esempio un ammorbidente come  
25 glicerolo, propilenglicole, dietilftalato o



gliceroltriacetato, una carica come saccarosio, sorbitolo, xilitolo, glucosio o lattosio, o un colorante come idrossido di titanio, ecc.

La composizione farmaceutica nella forma di  
5 compresse, pillole o granuli può venire preparata mediante metodi convenzionali come compressione diretta, granulazione a secco e granulazione a umido.

In alcune forme di realizzazione, le forme solide vengono ottenute mediante compressione diretta.

10 Un ulteriore scopo della descrizione consiste nel fornire un metodo per preparare la composizione contraccettiva come descritto in questa sede, che comprende le fasi consistenti di:

(i) fornire DRSP in una forma di particelle come  
15 precedentemente descritto completamente nella presente descrizione

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

(iii) miscelare il DRSP fornito nella fase (i) con  
20 gli uno o più eccipienti forniti nella fase (ii).

Come descritto completamente sopra, la richiedente fornisce linee guida tecniche per ottenere una composizione comprendente DRSP in una forma tale che:

(i) non più del 50% del DRSP inizialmente presente in  
25 detta composizione è disciolto entro 30 minuti e



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

quando la composizione viene sottoposta ad un test di dissoluzione *in vitro*, le percentuali di DRSP essendo correlate alla quantità di DRSP inizialmente presente in detta composizione.

Una composizione contenente DRSP con tale profilo di dissoluzione *in vitro* o il profilo farmacocinetico *in vivo* descritto completamente sopra, può venire ottenuta mediante vari altri modi.

Mediante esperimenti ordinari e in considerazione della sua conoscenza generale, l'esperto nella tecnica può modificare (i) la distribuzione dimensionale delle particelle di DRSP e (ii) le quantità e la natura di eccipienti per ottenere altre composizioni alternative che presentano il profilo di dissoluzione *in vitro* e il profilo farmacocinetico *in vivo* descritti nella presente domanda.

Per esempio, l'esperto nella tecnica può concepire una composizione comprendente (i) DRSP micronizzato insieme con (ii) un agente a rilascio lento per diminuire la velocità di dissoluzione di detto DRSP.

L'esperto nella tecnica può anche prendere in considerazione di combinare (i) particelle grandi di DRSP insieme con (ii) un agente tensioattivo e/o bagnante per assicurare la dissoluzione di detto DRSP.



In certe forme di realizzazione, detta composizione farmaceutica comprende un kit contraccettivo comprendente una o più unità di confezionamento in cui ciascuna unità di confezionamento comprende da 21 a 28 unità di dosaggio giornaliero attivo e in cui:

(a) la quantità di drospirenone in ciascuna unità di dosaggio giornaliero attivo è almeno 3 mg senza estrogeno, e

(b) ciascuna unità di dosaggio giornaliero attivo comprende drospirenone in una forma tale che:

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

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

quando l'unità di dosaggio giornaliero attivo viene sottoposta ad un test di dissoluzione *in vitro* secondo il metodo con palette USP XXIII, le percentuali di drospirenone essendo correlate alla quantità di drospirenone inizialmente presente in detta unità di dosaggio giornaliero attivo.

Detto kit contraccettivo comprende una o più unità di confezionamento.

Una o più unità di confezionamento comprendono, senza essere limitate a queste, 1 unità di confezionamento, 2



unità di confezionamento, 3 unità di confezionamento, 4  
unità di confezionamento, 5 unità di confezionamento e 6  
unità di confezionamento.

Ciascuna unità di confezionamento comprende da 21 a  
5 28 unità di dosaggio giornaliero attivo. Come  
completamente descritto sopra, ciascuna unità di dosaggio  
giornaliero attivo consiste di una composizione  
contraccettiva.

Come completamente descritto sopra, le unità di  
10 dosaggio giornaliero attivo preferibilmente non  
comprendono alcun estrogeno o derivato di estrogeno come  
etinilestradiolo, mestranolo o 8-prenilnaringenina. In  
altre parole, il DRSP è preferibilmente presente nelle  
unità di dosaggio giornaliero attivo senza estrogeno.

15 In forme di realizzazione più preferite, DRSP è il  
solo ingrediente contraccettivo compreso entro le unità di  
dosaggio giornaliero attivo.

Ciascuna unità di confezionamento comprende  
opzionalmente da 1 a 7 unità di dosaggio giornaliero di un  
20 placebo farmaceuticamente accettabile.

In alcune forme di realizzazione, il kit  
contraccettivo è caratterizzato dal fatto che ciascuna  
unità di confezionamento comprende 28 unità di dosaggio  
giornaliero e nessuna unità di dosaggio giornaliero di un  
25 placebo farmaceuticamente accettabile. Tale kit



contraccettivo è particolarmente appropriato per eseguire il metodo contraccettivo descritto in questa sede che consiste nel somministrare "in continuo" DRSP senza un periodo privo di contraccettivo.

5 In altre forme di realizzazione, ciascuna unità di confezionamento comprende:

- da 21 a 27 unità di dosaggio giornaliero attivo consistenti di una composizione contraccettiva come descritto completamente nella presente domanda e

10 - opzionalmente, da 1 a 7 unità di dosaggio giornaliero di un placebo farmaceuticamente accettabile.

Tale kit contraccettivo è particolarmente appropriato per eseguire il metodo contraccettivo descritto in questa sede, che comprende:

15 - una prima fase in cui unità di dosaggio giornaliero attivo come descritto in questa sede che non comprendono un estrogeno vengono somministrate alla paziente femmina affetta da obesità per un periodo di da 21 a 27 giorni consecutivi, seguita da

20 - una seconda fase in cui nessuna composizione contraccettiva viene somministrata alla paziente femmina per un periodo di da 1 a 7 giorni consecutivi.

In alcune altre forme di realizzazione, ciascuna unità di confezionamento del kit comprende 24 unità di dosaggio  
25 giornaliero comprendenti una quantità efficace di una



composizione contraccettiva come descritto in questa sede  
e, opzionalmente, 4 unità di dosaggio giornaliero di un  
placebo farmaceuticamente accettabile.

L'unità di confezionamento come descritta sopra può  
5 avere una delle forme convenzionali usualmente usate per  
contraccettivi orali.

Per esempio, l'unità di confezionamento può essere  
una confezione a blister convenzionale comprendente il  
numero appropriato di unità di dosaggio in una confezione  
10 a blister sigillata con un supporto in cartone, cartoncino,  
lamina o plastica e racchiusa in una copertura adatta.  
Ciascun contenitore a blister può essere convenientemente  
numerato o contrassegnato per facilitare la compliance.

L'unità di confezionamento può contenere unità di  
15 dosaggio giornaliero nell'ordine in cui devono venire  
assunte, cioè iniziando con la prima delle almeno 21 unità  
di dosaggio che contengono la composizione di DRSP, facendo  
seguire opzionalmente 7 o meno blister vuoti o 7 o meno  
unità di dosaggio che comprendono un placebo  
20 farmaceuticamente accettabile.

Il kit descritto in questa sede può comprendere altri  
componenti appropriati come istruzioni per l'uso.

Gli esempi seguenti sono illustrativi e non sono  
destinati a limitare l'ambito dell'invenzione come  
25 rivendicata.

## ESEMPI

### Esempio 1 - Il trattamento con LF111 (DRSP) diminuisce il numero di giorni con emorragia e/o emorragia intermestruale

#### 5 1/ Obiettivi

Lo studio CF111/302 seguente rappresenta una prova  
pivotal, multicentro, in doppio cieco, double-dummy  
casualizzata sull'efficacia contraccettiva, sulla  
tollerabilità e sulla sicurezza di LF111 (DRSP) per 9 cicli  
10 di 28 giorni di trattamento (24 compresse di prodotto di  
test attivo seguite da 4 giorni di compresse di placebo).

Il primo obiettivo consiste nel dimostrare  
l'efficacia contraccettiva di LF111 e il secondo obiettivo  
consiste nel dimostrare la sicurezza e la tollerabilità di  
15 LF111, specialmente per quanto riguarda il modello di  
emorragia.

#### 2/ Materiali e metodi

##### a) Prodotto di test, dosi e modo di somministrazione

20 Compresse rivestite con pellicola di LF111 (prodotto  
di test; 24 compresse contenenti 4 mg di DRSP seguite da  
4 compresse di placebo; León Farma) sono state  
somministrate oralmente durante questa prova. Le compresse  
di LF111 hanno la formulazione seguente:

	<b>ingrediente</b>	<b>mg/compressa</b>
<b>Ingrediente attivo</b>	Drospirenone <sup>1</sup>	4,00



<b>Eccipiente</b>	Cellulosa microcristallina	33,02
	Lattosio, anidro	17,50
	Silice, anidra colloidale	0,29
	Stearato di magnesio	0,29
	Sistema di rivestimento bianco	1,65
<b>Totale</b>		56,75

<sup>1</sup> drospirenone cristallizzato e non micronizzato, preparato secondo il procedimento simile a quello descritto in WO 2006/061309;

b) Progetto della prova

5 Questa prova in prospettiva, multicentro, casualizzata, in doppio cieco, double-dummy è stata condotta su 857 donne senza malattie attuali non controllate, a rischio di gravidanza, con età di 18-45 anni, pressione sanguigna sistolica < 140 mmHg, pressione sanguigna diastolica < 90 mmHg, seguite in  
10 approssimativamente 73 centri in Austria, Repubblica Ceca, Germania, Ungheria, Polonia, Romania, Slovacchia e Spagna.

Dopo aver fornito il consenso informato alla visita 1a (selezione; V 1a) e aver ricevuto la medicazione dello studio alla visita 1b, si presenteranno alle visite da 2 a 4 al giorno  $24 \pm 2$  del 1°, 3°, e 6° ciclo, e alla visita 5 (V5) al giorno  $29 \pm 2$  del 9° ciclo. Il follow-up (visita 6; V6) avverrà 7-10 giorni dopo l'ultima assunzione di LF111.  
15

20 La durata totale pianificata della prova è stata



regolata a 16 mesi, con un massimo di 6 mesi per il  
procedimento di arruolamento, un massimo di 9 mesi per il  
trattamento contraccettivo di per sé e 10 giorni per la  
fase di follow-up. La durata del trattamento  
5 contraccettivo per le singole donne è 9 x 28 giorni.

c) Criteri di esclusione

Soggetto in gravidanza; soggetto che allatta al seno;  
soggetto noto di o sospettato di non essere in grado di  
adattarsi al protocollo dello studio e all'uso di IMPs  
10 (prodotti medicinali dell'indagine); riscontro anormale  
nell'esame ad ultrasuoni pelvico, del seno o intravaginale  
che preclude la partecipazione alla prova; amenorrea non  
spiegata, sindrome ovarica policistica nota; soggetto  
avente ASC-US o un riscontro più severo sullo striscio del  
15 Pap test; controindicazione o ipersensibilità nota  
all'ingrediente attivo (drospirenone) o agli eccipienti di  
IMPs (cellulosa, lattosio, biossido di silicio, stearato  
di magnesio, amido di mais, polietilenglicole,  
polivinilpirrolidone, alcool polivinilico, verde aquarius  
20 BT16035 cottage, talco, biossido di titanio; silice  
colloidale anidra;  $\alpha$ -tocoferolo tutto rac, lattosio,  
monoidrato, amido di mais, povidone, acido stearico,  
ipromellosa, macrogol 400); malattia cardiovascolare,  
epatica o renale significativa, diabete con coinvolgimento  
25 vascolare, disturbo della tiroide incontrollato o trombosi



o embolia venosa attuale; emorragia vaginale non  
diagnosticata; malignità note o sospettate sensibili a  
steroidi sessuali; presenza o anamnesi di malattia epatica  
grave, purché i valori della funzione epatica non siano  
5 ritornati alla normalità; evidenza o storia di abuso di  
alcool, medicazioni o droghe (negli ultimi 12 mesi);  
disturbo emorragico noto o anamnesi di emorragia o  
ecchimosi non spiegate negli ultimi 12 mesi prima di V1a;  
medicazione/contraccettivi precedenti proibiti (metodi  
10 ormonali iniettabili di contraccezione negli ultimi 6 mesi  
prima di V1a, IUD (dispositivo intrauterino) che rilascia  
progestinici o impianto contraccettivo negli ultimi 2 mesi  
prima di V1a, terapia anti-retrovirale negli ultimi 6 mesi  
prima di V1a, farmaci che inducono enzimi microsomiali  
15 negli ultimi 28 giorni prima dell'inizio dell'assunzione  
di IMP); dipendenza da co-medicazione proibita (estrogeni,  
progestinici, carbone attivato, farmaci che inducono enzimi  
microsomiali, anticonvulsivanti [per esempio idantoine,  
fenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato,  
20 felbarnato, primidone], barbiturati, antibiotici [come  
rifabutina o rifampicina], ritonavir, nelfinavir,  
atorvastatina, bosentan, griseoulvina, fenilbutazone,  
iperico [hypericum perforatum], medicazioni che possono  
aumentare il potassio nel siero [inibitori di ACE,  
25 antagonisti del recettore dell'angiotensina H, diuretici che



diminuiscono il potassio, integrazione di potassio, eparina, antagonisti di aldosterone e NSAIDs]); chirurgia pianificata durante il tempo previsto di partecipazione in questa prova che richieda l'interruzione di un contraccettivo orale; uso  
5 concomitante regolare di metodi contraccettivi a barriera, spermicidi, IUDs o altre misure contraccettive (tranne uso occasionale dovuto al rischio di infezione); evidenza o anamnesi di personalità nevrotica, malattia psichiatrica o tendenze suicide; partecipazione ad un'altra prova di  
10 farmaci o dispositivi di studio parallela a, o meno di 90 giorni prima dell'ingresso nella prova, o partecipazione precedente in questa prova; impiegata del centro di studio o dell'investigatore, o membro della famiglia delle impiegate o dell'investigatore; qualsiasi condizione che, a  
15 giudizio dell'investigatore, possa compromettere la condotta della prova secondo il protocollo.

d) Criteri per la valutazione

d.1) Efficacia

- primaria: indice di Pear globale (PI globale);
- 20 - secondaria: PI per insuccessi del metodo; PI dopo correzione per contraccezione di supporto; rapporto di gravidanza.

d.2) Sicurezza/Tollerabilità

Proporzione di soggetti con emorragia/emorragia  
25 intermestruale non programmata nei cicli da 2 a 6;



proporzione di soggetti con emorragia/emorragia intermestruale non programmata in ciascun ciclo dai cicli da 2 a 9 e cumulativa nei cicli da 2 a 6 e nei cicli da 2 a 9; numero dei giorni di emorragia/emorragia intermestruale durante i cicli da 2 a 4; numero di giorni di emorragia/emorragia intermestruale durante i cicli da 7 a 9; numero di giorni di emorragia/emorragia intermestruale durante i cicli da 2 a 9; numero di episodi di emorragia/emorragia intermestruale durante i cicli da 2 a 4; numero di episodi di emorragia/emorragia intermestruale durante i cicli da 7 a 9; numero di episodi di emorragia/emorragia intermestruale durante i cicli da 2 a 9; proporzione di soggetti con amenorrea; cambiamento nel peso corporeo dalla linea di base (V1a); cambiamento nella pressione sanguigna sistolica e diastolica dalla linea di base (V1a); eventi avversi (AEs); frequenza delle pulsazioni; elettrocardiogramma (ECG) per una sottoserie di soggetti; parametri di laboratorio clinici; parametri di laboratorio clinici speciali (variabili emostatiche, metabolismo dei carboidrati e metabolismo osseo) per una sottoserie di soggetti.

### d.3) Metodi statistici

#### d.3.1) Parametri di efficacia:

L'analisi della variabile dell'efficacia primaria definita come PI globale verrà eseguita per l'intera serie



di analisi (FAS) e la serie per protocollo (PPS). La  
valutazione primaria dell'efficacia sarà basata sulla FAS.  
L'intervallo di confidenza (CI) al 95% a due lati per PI  
globale verrà calcolato ipotizzando che eventi di gravidanza  
5 abbiano una distribuzione di Poisson. L'analisi  
dell'efficacia secondaria sarà basata sulla FAS. CIs al 95%  
a due lati verranno calcolati per il PI di insuccessi del  
metodo. L'intervallo di confidenza al 95% di Clopper-Pearson  
verrà calcolato per il tasso di gravidanza. Il tasso di  
10 gravidanza cumulativo verrà calcolato usando lo stimatore  
di Kaplan Meier. CI al 95% a due lati verrà calcolato per  
il PI dopo correzione per contraccezione di supporto.

#### d.3.2) Parametri di sicurezza e tollerabilità

L'analisi dei parametri pressione sanguigna, peso  
15 corporeo, e modello dell'emorragia sarà basata su FAS.  
L'analisi dei punti finali di sicurezza verrà condotta  
usando solo la serie di sicurezza. Tutti gli eventi avversi  
(AEs) ed eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAEs)  
verranno riassunti calcolando il numero e la percentuale  
20 di soggetti con AEs mediante una classe di organi del  
sistema e un termine preferiti. Inoltre, i TEAEs verranno  
riassunti per gravità e relazione al trattamento. Verranno  
anche forniti il numero e la percentuale di TEAEs che  
portano al termine dello studio. Parametri di laboratorio,  
25 frequenza delle pulsazioni e risultati dell'ECG anormali



(per esempio prolungamento di QT) verranno riassunti calcolando statistiche di riepilogo sui valori assoluti e sul cambiamento da V1a (parametri di laboratorio speciali e ECG: V1b) a V3, V4 e V5. Tabelle di spostamento verranno  
5 fornite per illustrare cambiamenti rispetto agli intervalli normali di laboratorio fra V1a e V5 (o EDV). Il numero e la percentuale di soggetti con valori all'esterno dei limiti di significatività clinica verranno riassunti.

## **2/ Risultati**

10 Come mostrato nella tabella 1 seguente, vi è una riduzione significativa nel numero dei giorni con emorragia e/o emorragia intermestruale per il trattamento con DRSP in donne con peso eccessivo (BMI di 25 kg/m<sup>2</sup> o maggiore) rispetto a donne non in sovrappeso sottoposte  
15 allo stesso trattamento contraccettivo.

**Tabella 1: Numero di giorni con emorragia intermestruale e/o emorragia per periodo di cicli di trattamento per una coorte di donne con peso eccessivo, quando confrontata con una coorte di donne senza peso  
20 eccessivo per il trattamento con DRSP.**



<b>Ciclo</b>		<b>BMI&lt;25 kg/m<sup>2</sup> (N=660)</b>	<b>% per ciclo di tratta- mento</b>	<b>BMI≥25 kg/m<sup>2</sup> (N=198)</b>	<b>% per ciclo di tratta- mento</b>	<b>Totale (N=858)</b>	<b>Valore p del test della somma dei ranghi di Wilcoxon</b>
<b>Cicli 2-4</b>	n	401		126		527	
	Media (DS)	13.8 (12.84)	16.4%	10.7 (13.46)	12.7%	13.1 (13.05)	0.0007
	Mediana	11.0		6.0		10.0	
	Min/ Max	0/60		0/66		0/66	
<b>Cicli 2-6</b>	n	315		107		422	
	Media (DS)	20.6 (18.62)	14.7%	14.9 (18.64)	10.6%	19.1 (18.77)	0.0005
	Mediana	17.0		7.0		14.0	
	Min/ Max	0/100		0/89		0/100	
<b>Cicli 2-9</b>	n	221		84		305	
	Media (DS)	32.1 (27.85)	14.3%	22.2 (26.65)	9.9%	29.4 (27.84)	0.0010
	Mediana	26.0		13.5		21.0	
	Min/ Max	0/109		0/106		0/109	



<b>Ciclo</b>		<b>BMI&lt;25 kg/m<sup>2</sup> (N=660)</b>	<b>% per ciclo di tratta- mento</b>	<b>BMI≥25 kg/m<sup>2</sup> (N=198)</b>	<b>% per ciclo di tratta- mento</b>	<b>Totale (N=858)</b>	<b>Valore p del test della somma dei ranghi di Wilcoxon</b>
<b>Cicli 5-7</b>	n	315		108		423	
	Media (DS)	10.8 (11.13)	12.8%	8.3 (10.98)	9.9%	10.2 (11.13)	0.0053
	Mediana	7.0		4.0		6.0	
	Min/ Max	0/67		0/49		0/67	
<b>Cicli 7-9</b>	n	280		94		374	
	Media (DS)	10.2 (10.10)	12.1%	7.9 (11.09)	9.4%	9.7 (10.39)	0.0040
	Mediana	8.0		3.5		6.0	
	Min/ Max	0/60		0/55		0/60	

N: numero di soggetti nel gruppo di test nel particolare gruppo di BMI

n: numero di soggetti con dati disponibili

5 DS: deviazione standard

Come mostrato nella tabella 2 seguente, vi è una riduzione significativa nel numero di giorni con emorragia e/o emorragia intermestruale per il trattamento con DRSP in donne obese quando confrontate con donne non obese sottoposte allo stesso trattamento contraccettivo.

10

**Tabella 2: Numero di giorni con emorragia intermestruale/emorragia per periodo di cicli di trattamento per una coorte di donne obese, quando confrontata con una coorte di donne non obese per il**

5 **trattamento con DRSP.**

Ciclo		BMI<30 kg/m <sup>2</sup> (N=828)	% per ciclo di tratta- mento	BMI≥30 kg/m <sup>2</sup> (N=30)	% per ciclo di tratta- mento	Totale (N=858)	Valore p del test della somma dei ranghi di Wilcoxon
Cicli 2-4	n	511		16		527	
	Media (DS)	13.3 (13.13)	15.8%	5.3 (6.66)	6.3%	13.1 (13.05)	0.0097
	Mediana	10.0		2.0		10.0	
	Min/ Max	0/66		0/22		0/66	
Cicli 2-6	n	408		14		422	
	Media (DS)	19.6 (18.88)	14.0%	6.3 (7.89)	4.5%	19.1 (18.77)	0.0053
	Mediana	16.0		2.0		14.0	
	Min/ Max	0/100		0/24		0/100	
Cicli 2-9	n	291		14		305	
	Media (DS)	30.4 (28.02)	13.6%	9.2 (12.10)	4.1%	29.4 (27.84)	0.0027
	Mediana	22.0		2.0		21.0	
	Min/ Max	0/109		0/36		0/109	

Ciclo		BMI<30 kg/m <sup>2</sup> (N=828)	% per ciclo di tratta- mento	BMI≥30 kg/m <sup>2</sup> (N=30)	% per ciclo di tratta- mento	Totale (N=858)	Valore p del test della somma dei ranghi di Wilcoxon
Cicli 5-7	n	405		18		423	
	Media (DS)	10.4 (11.18)	12.4%	5.4 (8.76)	6.4%	10.2 (11.13)	0.0217
	Mediana	7.0		1.5		6.0	
	Min/ Max	0/67		0/29		0/67	
Cicli 7-9	n	356		18		374	
	Media (DS)	10.0 (10.47)	11.9%	3.8 (6.62)	4.5%	9.7 (10.39)	0.0037
	Mediana	7.0		0.0		6.0	
	Min/ Max	0/60		0/20		0/60	

N: Numero di soggetti nel gruppo di test nel particolare gruppo di BMI

n: Numero di soggetti con dati disponibili

5 DS: Deviazione standard

**Esempio 2 - Correlazione fra BMI e trattamento a base di DRSP da una parte e cambiamento nel peso e cambiamento nella frequenza cardiaca dall'altra**

**1/ Metodi**

10 Nell'esempio 2, è stata usata la formulazione di LF111 descritta nell'esempio 1.



Il protocollo della prova clinica CF111/301 comprendeva 713 donne sane sessualmente attive che desiderano usare contraccettivi orali arruolate in approssimativamente 41 centri che si trovano in 5 nazioni (Ungheria, Polonia, Repubblica Ceca, Germania e Romania).

Dopo aver firmato un modulo del consenso informato alla visita 1a (selezione) e aver ricevuto la medicazione dello studio alla visita 1b, i soggetti idonei hanno partecipato alle visite da 2 a 6 al giorno  $24 \pm 2$  del 1°, 3°, 6°, 9° e 13° ciclo. Il follow-up (visita 7) è avvenuto da 10 a 28 giorni dopo la visita 6. Almeno 515 soggetti hanno completato lo studio con 13 cicli ciascuno.

La serie di dati conteneva un'informazione su parametri demografici e clinici, dati di anamnesi ginecologica e medica, valutazioni di laboratorio e dei segni vitali, dati correlati a medicazioni/dispositivi contraccettivi precedenti/concomitanti.

I valori p statistici sono stati calcolati usando un test esatto di Fisher, e il valore p è stato trovato un test significativo alla soglia  $p \leq 0,05$ .

## **2/ Risultati**

Per donne affette da obesità ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) è stata osservata una tendenza ad una diminuzione nel loro peso e frequenza cardiaca dalla visita 1 (misurati alla linea di base) alla visita 6 (misurati al termine dello studio).



La distribuzione del cambiamento di peso e frequenza cardiaca dalla visita 1 a 6 per donne per gruppo di BMI (BMI < 30 e BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) è mostrata rispettivamente nelle figure 1 e 2.

5 L'analisi del modello lineare ha dimostrato che l'effetto del gruppo BMI era statisticamente significativo nel cambiamento di peso (statistica F: 14,49 su 1 e 668 DF, valore p: 0,0001541) e frequenza cardiaca (statistica F: 4,947 su 1 e 666 DF, valore p: 0,02647) dalla visita 1  
10 a 6.

**Esempio 3 - Effetti avversi ridotti del trattamento a base di DRSP in donne obese**

**1/ Metodi**

Il protocollo della prova clinica CF111/1SS includeva  
15 1.571 (1.500 + 71) donne sane sessualmente attive che desiderano usare contraccettivi orali arruolate approssimativamente in 114 centri che si trovano in Austria, Repubblica Ceca, Germania, Ungheria, Polonia, Romania, Slovacchia e Spagna. Un gruppo di donne non obese  
20 (BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>) e di donne obese (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) sono state studiate separatamente.

**2/ Risultati**

La tabella 3 rappresenta i risultati della quantificazione di TEAEs (eventi avversi emergenti dal  
25 trattamento) in una coorte di donne sottoposte a



contraccezione con una composizione contenente drospirenone ("LF111"). Sono state studiate, rispettivamente, donne non obese (BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>) e donne obese (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>).

5 I risultati descritti nella tabella 3 dimostrano che la percentuale di TEAEs era simile in donne sottoposte alla formulazione DRSP-POC, indipendentemente dal fatto che queste donne siano donne obese o donne non obese.

Quindi, i risultati dimostrano che la formulazione  
10 contenente drospirenone sarà dotata di un alto tasso di osservanza da parte di donne obese.

**Tabella 3: Incidenza di TEAEs per sottogruppo di BMI di individui trattati con LF111**

	BMI<30 kg/m <sup>2</sup> (N=1500)	BMI≥30 kg/m <sup>2</sup> (N=71)
	n (%)	n (%)
Soggetti con almeno un TEAEs [a]	650 (43.3)	30 (42.3)

15 N: Numero di soggetti nel gruppo di trattamento specificato.

n: Numero di soggetti con eventi avversi.

‰: Percentuale basata su N.

[a] TEAE: evento avverso emergente dal trattamento. I TEAEs  
20 vengono definiti come gli AEs che iniziano in corrispondenza della o dopo la prima somministrazione di un IMP e comprendono quegli eventi iniziati prima della prima somministrazione di un IMP, ma che peggiorano dopo



la prima assunzione. Eventi avversi che iniziano dopo l'ultima somministrazione di un IMP, ma entro il periodo di follow up dopo l'ultimo IMP, verranno considerati come emergenti dal trattamento.

5           La frequenza cardiaca viene intesa come il numero delle volte per le quali il cuore di una persona pulsa al minuto a riposo (per esempio senza esercizio). Preferibilmente, la frequenza cardiaca può venire misurata dopo che una paziente è stata coricata per almeno 5 minuti,  
10           preferibilmente per almeno 10 minuti, e ancora più preferibilmente per almeno 15 minuti. In alternativa, la frequenza cardiaca può venire misurata al risveglio al mattino e prima di alzarsi dal letto. La frequenza cardiaca è un indicatore importante di salute.

15           Mentre una frequenza cardiaca normale per adulti può variare da circa 60 a circa 100 pulsazioni al minuto, una frequenza cardiaca minore è indicativa di una funzione cardiaca più efficiente e di benessere cardiovascolare. Mentre viene generalmente osservato che donne sovrappeso  
20           ed obese hanno una frequenza cardiaca maggiore rispetto a donne normopeso, è stato anche trovato che una frequenza cardiaca superiore è un segnale di avvertimento di problemi cardiovascolari aumentati e anche un predittore di obesità in seguito nella vita. È stato trovato che donne con  
25           frequenze cardiache maggiori sono predisposte ad obesità



e diabete mellito. Shigetoh, et al., Am. J. Hypertension, vol. 22, numero 2, pp. 151-155, Feb. 2009. Si ritiene che frequenze cardiache maggiori siano associate con sindrome metabolica, diabete, formazione di coaguli di sangue che  
5 possono causare un ictus o un attacco cardiaco, insufficienza cardiaca, svenimenti, e anche morte improvvisa.

Quindi, la riduzione nella frequenza cardiaca è estremamente desiderabile, specialmente per donne  
10 sovrappeso o obese, poiché la diminuzione della frequenza cardiaca può portare ad una riduzione del rischio di sviluppare varie condizioni di salute deleterie. Si ritiene che riduzioni nella frequenza cardiaca di almeno  
5 pulsazioni al minuto, di almeno 10 pulsazioni al minuto  
15 e almeno 15 pulsazioni al minuto forniranno riduzioni significative di tali fattori di rischio.

**Esempio 4 - Confronto degli eventi emorragici o emorragia intermestruale osservati in donne obese, con un trattamento a base di DRSP e un trattamento a base di**  
20 **desogestrel**

**1/ Obiettivi**

Lo studio CF111/302 seguente rappresenta una prova  
pivotal, multicentro, in doppio cieco, double-dummy,  
casualizzata su efficacia contraccettiva, tollerabilità e  
25 sicurezza di LF111 (DRSP) per 9 cicli rispetto a



desogestrel 0,075 mg (Cerazette).

Il primo obiettivo consiste nel dimostrare l'efficacia contraccettiva di LF111 e il secondo obiettivo consiste nel dimostrare la sicurezza e la tollerabilità di LF111 rispetto a desogestrel 0,075 mg, specialmente per quanto riguarda il livello di emorragia.

## 2/ Materiali e metodi

### a) Prodotti di test e riferimento, dosi e modo di somministrazione

Due tipi di compresse sono stati somministrati oralmente durante questa prova:

- compresse rivestite con pellicola di LF111 (prodotto di test; 24 compresse contenenti 4 mg di DRSP seguite da 4 compresse di placebo; León Farma) sono state somministrate oralmente durante questa prova. La formulazione delle compresse di LF111 è descritta nell'esempio 1 (vedere sezione 2, sottosezione a)).

- Compresse rivestite con pellicola da desogestrel 0,075 mg (prodotto di riferimento; 28 compresse attive; NV Organon).

### b) Progetto dello studio

Questa prova in prospettiva, multicentro, casualizzata, in doppio cieco, double-dummy, è stata condotta su 1.200 donne senza malattie attuali non controllate, a rischio di gravidanza, con età di 18-45



anni, pressione sistolica < 140 mmHg, pressione diastolica < 90 mmHg (857 per LF111 e 343 per desogestrel 0,075 mg; rapporto di casualizzazione 5:2), seguite in approssimativamente 88 centri in Austria, Repubblica Ceca, Germania, Ungheria, Polonia, Romania, Slovacchia e Spagna.

Dopo aver fornito il consenso informato alla visita 1a (selezione, V 1a) e aver ricevuto la medicazione dello studio alla visita 1b, i soggetti si presenteranno alle visite da 2 a 4 al giorno 24±2 del 1°, 3°, e 6° ciclo, e alla visita 5 (V5) al giorno 29±2 del 9° ciclo. Il follow-up (visita 6; V6) avverrà 7-10 giorni dopo l'ultima assunzione di LF111.

La durata totale pianificata della prova è stata regolata a 16 mesi, con un massimo di 6 mesi per il procedimento di arruolamento, un massimo di 9 mesi per il trattamento contraccettivo in sé e 10 giorni per la fase di follow-up. La durata del trattamento contraccettivo per le singole donne è 9 x 28 giorni.

c) Criteri di esclusione

Vedere la sezione corrispondente dell'esempio 1 sopra.

d) Criteri per la valutazione

Vedere la sezione corrispondente dell'esempio 1 sopra.

**3/ Risultati**

Le tabelle 4 e 5 mostrano il confronto degli eventi di emorragia o emorragia intermestruale osservati in donne obese, con un trattamento a base di DRSP (LF111) ed un trattamento a base di desogestrel (commercialmente disponibile come pillole Cerazette®).

**Tabella 4: Eventi di emorragia o emorragia intermestruale osservati in individui femmina obesi (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), rispetto al trattamento assunto**

Emorragia o emorragia intermestruale Media # giorni	BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	
	Trattamento a base di DRSP	desogestrel
Cicli del periodo 2-4	5.3	21.8
Cicli del periodo 2-6	6.3	16.3
Cicli del periodo 2-9	9.2	33.9

**Tabella 5: Eventi di emorragia o emorragia intermestruale in individui femmina normali o sovrappeso (BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>), rispetto al trattamento assunto**

Emorragia o emorragia intermestruale Media # giorni	BMI $< 30$ kg/m <sup>2</sup>	
	Trattamento a base di DRSP	desogestrel
Cicli del periodo 2-4	13.3	16.6
Cicli del periodo 2-6	19.6	24.1
Cicli del periodo 2-9	30.4	34.7

Viene osservato che individui femmina obesi che vengono somministrati con il trattamento contraccettivo a base di drospirenone, come descritto in questa sede, soffrono di significativamente meno eventi di emorragia o emorragia intermestruale durante tutti i cicli dei periodi



che sono stati analizzati, rispetto ad individui femmina obesi che assumono un trattamento a base di una composizione contraccettiva contenente desogestrel.

Contrariamente, individui femmina aventi un BMI  
5 minore di 30 kg/m<sup>2</sup>, comprendenti individui normopeso o individui con peso eccessivo, soffrono di eventi di emorragia o emorragia intermestruale identici o equivalenti, indipendentemente dal trattamento contraccettivo che viene assunto.

10

#### RIVENDICAZIONI

1. Drospirenone come il solo ingrediente contraccettivo compreso in unità di dosaggio giornaliero attivo in una quantità di almeno 3 mg per l'uso in terapia come un contraccettivo in una paziente femmina affetta da obesità,  
15 caratterizzata da un BMI di 30 kg/m<sup>2</sup> o maggiore.

2. Drospirenone per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui detto uso in terapia è la riduzione nel numero di giorni con eventi emorragici.

3. Drospirenone per l'uso secondo qualsiasi delle  
20 rivendicazioni 1 o 2, in cui la detta unità di dosaggio giornaliero attivo è compresa entro un kit contraccettivo comprendente una o più unità di confezionamento, in cui ciascuna unità di confezionamento comprende da 21 a 28 unità di dosaggio giornaliero attivo e in cui:

25 a. la quantità di drospirenone in ciascuna unità di



dosaggio giornaliero attivo è almeno 3 mg senza estrogeno,  
e

b. ciascuna unità di dosaggio giornaliero attivo comprende  
drospirenone in una forma tale che:

5 i. non più del 50% del drospirenone inizialmente presente  
nella detta unità di dosaggio giornaliero attivo è  
disciolto entro 30 minuti e

ii. almeno il 50% del detto drospirenone è disciolto in un  
intervallo di tempo di da 3 ore a 4 ore,

10 quando l'unità di dosaggio giornaliero attivo viene  
sottoposta ad un test di dissoluzione *in vitro* secondo il  
metodo con palette USP XXIII, le percentuali di  
drospirenone essendo correlate alla quantità di  
drospirenone inizialmente presente nella detta unità di  
15 dosaggio giornaliero attivo.

4. Drospirenone per l'uso secondo qualsiasi delle  
rivendicazioni da 1 a 3, in cui la quantità di drospirenone  
in ciascun dosaggio unitario attivo giornaliero varia da  
circa 3,5 mg a 4,5 mg.

20 5. Drospirenone per l'uso secondo una qualsiasi delle  
rivendicazioni 2 o 3, in cui le una o più unità di  
confezionamento comprendono inoltre da 1 a 7 unità di  
dosaggio giornaliero di un placebo farmaceuticamente  
accettabile.

25 6. Drospirenone per l'uso secondo una qualsiasi delle



rivendicazioni 3 a 5, in cui ciascuna unità di confezionamento comprende 24 unità di dosaggio giornaliero attivo.

7. Drospirenone per l'uso secondo qualsiasi delle  
5 rivendicazioni 3 a 6, in cui ciascuna unità di confezionamento comprende 4 unità di dosaggio di placebo giornaliero.

8. Drospirenone per l'uso secondo qualsiasi delle  
10 rivendicazioni 1 a 7, in cui il detto ingrediente attivo è in una forma cristallina.

9. Drospirenone per l'uso secondo qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 8, in cui il detto ingrediente attivo è in una forma non micronizzata.

10. Drospirenone per l'uso secondo qualsiasi delle  
15 rivendicazioni 1 a 9, in cui il detto ingrediente attivo ha un  $d_{50}$  di meno di 70  $\mu\text{m}$ .

11. Drospirenone per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 10, in cui il detto ingrediente attivo in una forma di particelle ha un'area superficiale  
20 specifica da circa 2.000  $\text{cm}^2/\text{g}$  a circa 8.500  $\text{cm}^2/\text{g}$ .

p.i. LABORATORIOS LEON FARMA SA

Si dichiara che la traduzione è perfettamente conforme al testo originale del brevetto concesso dall'Ufficio del Brevetto Europeo.

25 Dogana, 6 febbraio 2024

Dott. Ing. Davide Roncuzzi  
USBM-CPI-027 BM

Il Mandatario,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'D. Roncuzzi', written in a cursive style.

Ing. Davide Roncuzzi

5 USBM-CPI-027 BM

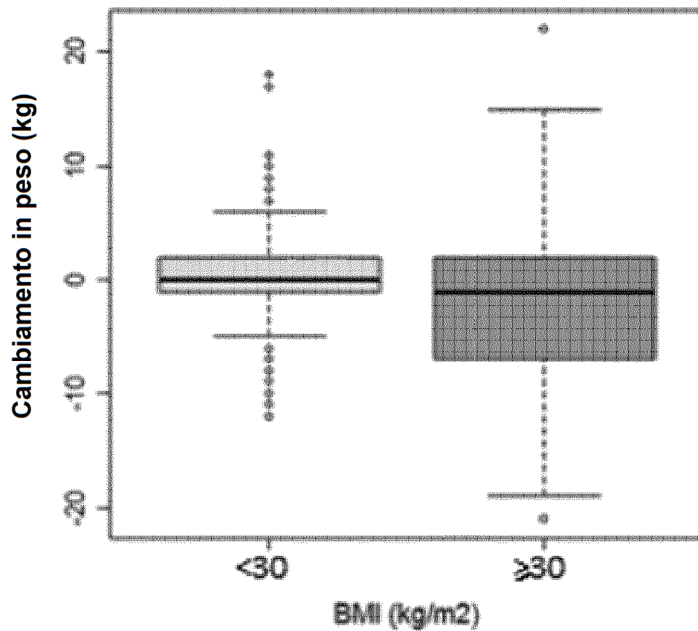


FIGURA 1

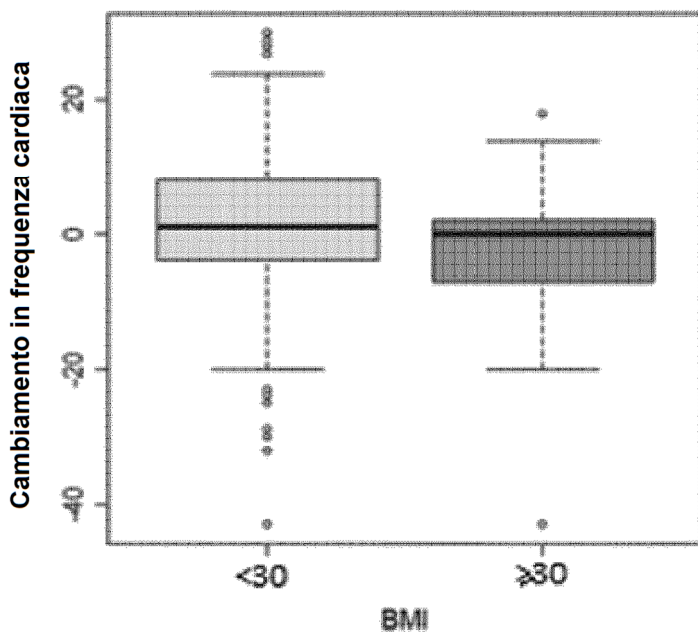


FIGURA 2