

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 777 886**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/585** (2006.01)

**A61K 9/22** (2006.01)

**A61P 15/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2011 PCT/EP2011/060795**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2012 WO12000981**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2011 E 11727985 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019 EP 2588114**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende drospirenona y kit anticonceptivo**

30 Prioridad:

**28.07.2010 US 368396 P**  
**29.06.2010 EP 10305708**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.08.2020**

73 Titular/es:

**LABORATORIOS LEÓN FARMA SA (100.0%)**  
**C/ La Vallina, s/n - Polígono Industrial Navatejera**  
**Villaquilambre**  
**24008 León, ES**

72 Inventor/es:

**PERRIN, PHILIPPE;**  
**VELADA, JOSÉ y**  
**DROUIN, DOMINIQUE**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 777 886 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende drospirenona y kit anticonceptivo

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo de kits, composiciones y métodos anticonceptivos.

10 **Descripción de la técnica anterior relacionada**

Varios anticonceptivos que comprenden progestágenos sintéticos y ningún estrógeno están disponibles comercialmente. Estos anticonceptivos denominados "anticonceptivos de progestágeno solo" abarcan implantes, sistemas de administración uterina y píldoras.

15 Las píldoras de progestágeno solo (PPS) tienen la ventaja de evitar la administración combinada de estrógenos en comparación con las píldoras anticonceptivas combinadas.

Sin embargo, las PPS presentan varias desventajas importantes. Debido a su baja fiabilidad anticonceptiva, las PPS han de tomarse cada día a la misma hora sin intervalo de placebo o sin píldora.

20 Los patrones de sangrado para mujeres que toman PPS también pueden alterarse intensamente en comparación con el ciclo menstrual natural, dado que pueden producirse amenorrea o manchado o sangrado sin programar.

25 Resulta que, a pesar de sus posibles beneficios, las PPS se usan poco y están indicadas habitualmente para mujeres que no pueden tolerar los estrógenos, para mujeres en el periodo de posparto y para mujeres que están en periodo de lactancia materna (Amy, Tripathi, 2009, BMJ, 339, 563-568 ; Mandisk, 2008, Obstetric Medicine, 1,78-87).

30 La drospirenona (CAS: 67392-87-4; 6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 15 $\beta$ , 16 $\beta$ -dimetilen-3-oxo-17a-pregn-4-en-21,17-carbo-lactona) es un progestágeno sintético con un perfil farmacológico muy estrechamente relacionado con el de la progesterona natural.

35 La drospirenona (o DRSP) carece de actividad androgénica, glucocorticoidea y antiglucocorticoidea pero presenta potentes propiedades antiminerlocorticoideas y antiandrogénicas. Se demostró que dosis diarias orales de al menos 3 mg de drospirenona pueden inhibir la ovulación a lo largo de un único ciclo de tratamiento de 21 días. La combinación de 3 mg de drospirenona/30  $\mu$ g de etinilestradiol proporciona un margen razonable de seguridad anticonceptiva al inhibir la ovulación con una baja frecuencia de maduración folicular (Rosenbaum *et al.*, 2000, The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, 5,16-24).

40 Por tanto, la drospirenona (DRSP) es un componente de progestina apropiado que puede evitar los efectos secundarios que se producen con los progestágenos sintéticos convencionales tales como aumento de peso y tensión mamaria cuando se combinan con un estrógeno para su uso como anticonceptivo. También es probable que la DRSP minimice la retención de líquidos y tenga efectos neutros sobre los riesgos metabólicos y vasculares (Blode *et al.*, 2000, The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, 5, 256-264; Sitruk-Ware, 2006, Human Reproduction Update, 12, 169-178). También se ha comunicado que la drospirenona puede tratar el acné moderado gracias a sus propiedades antiandrogénicas bien establecidas.

45 La drospirenona como componente anticonceptivo está disponible sólo en píldoras combinadas orales tales como las comercializadas con el nombre de Yasmin® (3 mg de DRSP/30  $\mu$ g de etinilestradiol), Yaz® (3 mg de DRSP/20  $\mu$ g de etinilestradiol) y Yasminelle® (3 mg de DRSP/20  $\mu$ g de etinilestradiol). Estas píldoras comprenden etinilestradiol que actúa para aumentar el efecto inhibitorio de la ovulación de drospirenona y para garantizar la anticoncepción y la estabilidad del ciclo.

50 La solicitud de patente WO2008031631 describe anticonceptivos orales combinados en los que se usa drospirenona como agente progestativo y el etinilestradiol se reemplaza con el fitoestrógeno 8-prenilnaringenina. Estos anticonceptivos pueden consistir en formulaciones de liberación modificada de 8-prenilnaringenina y drospirenona que pueden distribuir de manera continua los principios activos para el tiempo de tránsito gastrointestinal de generalmente 12 h-16 h.

55 Los anticonceptivos disponibles comercialmente Yasmin®, Yaz® y Yasminelle® comprenden drospirenona en una forma micronizada que promueve su rápida disolución *in vitro* y garantiza su buena biodisponibilidad oral. También es el caso para Angeliq® que es un medicamento de reemplazo hormonal que combina drospirenona y estradiol.

60 Sin embargo, tales formulaciones se caracterizan por un pico alto de concentración plasmática para la drospirenona después de la toma oral.

65 No se prefieren concentraciones plasmáticas altas en pacientes tratados con drospirenona debido a una correlación

entre una  $C_{m\acute{a}x}$  alta y determinados efectos secundarios indeseables así como la escasa tolerancia general cuando los niveles hormonales fluctúan demasiado todos los días.

5 Todavía existe la necesidad en la técnica de nuevos kits anticonceptivos y de nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden drospirenona.

### Sumario de la invención

10 La presente invención se refiere a un kit anticonceptivo que comprende una o más unidades de acondicionamiento, en el que cada unidad de acondicionamiento comprende de 21 a 28 unidades de dosificación activa diarias y en el que

15 (a) la cantidad de drospirenona en cada unidad de dosificación activa diaria es de al menos 2 mg, sin ningún estrógeno, y

(b) cada unidad de dosificación activa diaria consiste en una composición anticonceptiva adecuada para administración oral que comprende drospirenona, en la que la drospirenona tiene un tamaño de partícula d50 que oscila desde 10  $\mu\text{m}$  hasta 60  $\mu\text{m}$ , de modo que:

20 (i) no más del 50% de la drospirenona presente inicialmente en dicha unidad de dosificación activa diaria se disuelve en el plazo de 30 minutos y

(ii) al menos el 50% de dicha drospirenona se disuelve en un intervalo de tiempo de desde 3 hasta 4 horas,

25 cuando la unidad de dosificación activa diaria se somete a una prueba de disolución *in vitro* según el método de paletas de la USP XXIII, estando relacionados los porcentajes de drospirenona con la cantidad de drospirenona presente inicialmente en dicha unidad de dosificación activa diaria.

30 La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica adecuada para administración oral que comprende drospirenona, en la que:

(a) una unidad de dosificación activa diaria de dicha composición comprende una cantidad de drospirenona de al menos 2 mg, sin ningún estrógeno, y

35 (b) dicha unidad de dosificación activa diaria comprende drospirenona, y la drospirenona tiene un tamaño de partícula d50 que oscila desde 10  $\mu\text{m}$  hasta 60  $\mu\text{m}$ , de modo que:

40 (i) no más del 50% de la drospirenona presente inicialmente en dicha unidad de dosificación activa diaria se disuelve en el plazo de 30 minutos, y

(ii) al menos el 50% de dicha drospirenona se disuelve en un intervalo de tiempo de desde 3 hasta 4 horas,

45 cuando la unidad de dosificación activa diaria se somete a una prueba de disolución *in vitro* según el método de paletas de la USP XXIII, estando relacionados los porcentajes de drospirenona con la cantidad de drospirenona presente inicialmente en dicha unidad de dosificación activa diaria,

para su uso como anticonceptivo para una paciente que lo necesita.

50 La presente solicitud describe un kit anticonceptivo que comprende una o más unidades de acondicionamiento, en el que cada unidad de acondicionamiento comprende de 21 a 28 unidades de dosificación activa diarias y en el que, cuando se administra en ayunas, una unidad de dosificación activa diaria de dicho kit se adapta para proporcionar un perfil farmacocinético para drospirenona que tiene las siguientes características:

55 (i) un  $t_{m\acute{a}x}$  medio de al menos aproximadamente 2,2 h y

(ii) una  $C_{m\acute{a}x}$  media que es de menos de aproximadamente 30 ng/ml,

También se divulga un método anticonceptivo para una paciente que lo necesita.

### 60 Breve descripción de los dibujos

#### Figura 1: Distribución de tamaño de partícula

65 La figura 1 muestra la curva de distribución acumulada (cdf, rombos llenos) y la curva de la función de densidad de probabilidad (pdf, cuadrados llenos) para el lote de drospirenona (DRSP) 080053. Los datos experimentales de distribución se obtuvieron mediante un método de difracción láser.

Eje X: tamaño de partícula ( $\mu\text{m}$ ) en escala logarítmica. Eje Y izquierdo: distribución acumulada en porcentaje. Eje Y derecho: función de densidad de probabilidad.

5 Figura 2: Perfiles de disolución *in vitro*

La figura 2 muestra los perfiles de disolución *in vitro* para el comprimido (A-3mg) obtenido del lote de DRSP 080053 tal como se describe en el ejemplo 1 (de la invención, curva n.º 2) y comprimidos comparativos, concretamente Yasminelle® (curva n.º 4), comprimidos CO1-3mg (curva n.º 3) y comprimidos CO2-3mg (curva n.º 1). Cada comprimido comprende 3 mg de DRSP. Los perfiles de disolución *in vitro* se determinaron mediante el método de paletas de la USP XXIII tal como se describe en el ejemplo 2.

Eje X: tiempo en horas, Eje Y: porcentaje de disolución medio de DRSP en relación con la cantidad inicial de DRSP contenida en el comprimido sometido a prueba.

15 Figura 3a y figura 3b: Curvas de concentración de drospirenona en suero media frente al tiempo

La figura 3a muestra curvas de concentración plasmática media de DRSP frente al tiempo obtenidas después de la administración oral de un único comprimido de producto de referencia, es decir, Yasminelle® (cuadrados huecos) o después de la administración oral de un único comprimido obtenido del lote de DRSP 080053 tal como se describe en el ejemplo 1 (producto de prueba, cuadrados llenos). En ambos casos, la dosificación de DRSP fue de 3 mg. Estos datos clínicos se obtuvieron durante ensayos clínicos monocéntricos, abiertos, aleatorizados, de única dosis, de dos periodos con grupos cruzados realizados en 14 voluntarias sanas tal como se describe en el ejemplo 3 parte 1. Cada voluntaria recibió de manera aleatoria una única dosis oral de 1 comprimido del producto de prueba o un comprimido de Yasminelle® en dos únicas ocasiones, siempre en ayunas. Los periodos de estudio se separaron por una fase de reposo farmacológico real de 7 días. En cada estudio, se extrajeron muestras de sangre antes de la administración del comprimido (antes de la dosis, tiempo 0) y a 0:30, 1:00, 1:30, 2:00, 3:00, 4:00, 5:00, 6:00, 8:00, 12:00, 24:00, 48:00 y 72:00 horas tras la dosificación para someter a ensayo la concentración plasmática de DRSP.

30 Eje X: tiempo después de la administración oral del comprimido (en horas). Eje Y: concentración plasmática media de DRSP en ng/ml (media aritmética).

La figura 3b muestra curvas de concentración plasmática media de DRSP frente al tiempo obtenidas después de la administración oral de un único comprimido de producto de referencia, es decir, Yasminelle® (cuadrados huecos) o después de la administración oral de un único comprimido CO1-3mg (rombos llenos) o después de la administración oral de un único comprimido CO2-3mg (cuadrados llenos) en ayunas (véase el ejemplo 3, parte 2).

Eje X: tiempo después de la administración oral del comprimido (en horas). Eje Y: concentración plasmática media de DRSP en ng/ml (media aritmética).

40 Figura 4a, 4b y 4c: Simulación basada en resultados farmacocinéticos del ensayo clínico descrito en el ejemplo 3

La figura 4a y figura 4b muestran las curvas experimentales de concentración plasmática media de DRSP frente al tiempo obtenidas (i) para la administración oral de un único comprimido de Yasminelle® (comparativo, cuadrados llenos) y (ii) para la administración oral de un único comprimido tal como se describe en el ejemplo 1 (A-3mg, invención, triángulos huecos). Tanto el comprimido de Yasminelle® como el comprimido A-3mg contienen 3 mg de DRSP. La figura 4a y 4b también muestran la curva de concentración plasmática de DRSP media predicha frente al tiempo (invención, rombos huecos) obtenida para la administración oral de un comprimido similar al descrito en el ejemplo 1 pero que contiene 4 mg de DRSP (comprimido A-4mg). Una curva de este tipo se extrapoló a partir de los datos farmacocinéticos experimentales obtenidos en el ensayo clínico descrito en el ejemplo 3, parte 1.

Eje X: tiempo después de la administración oral del comprimido (en horas). Eje Y: concentración plasmática media de DRSP en ng/ml.

55 La figura 4c muestra curvas de concentración plasmática de DRSP media frente al tiempo que resultan de la administración repetida de un comprimido de Yasminelle® (curva n.º 1), de la de un comprimido A-3mg (curva n.º 3) y de la de un comprimido A-4mg (curva n.º 2), cada 24 horas. Estas curvas se obtuvieron mediante extrapolación de datos farmacocinéticos experimentales obtenidos en el ensayo clínico descrito en el ejemplo 3.

60 Eje X: tiempo después de la administración oral del primer comprimido (en horas). Eje Y: concentración plasmática media de DRSP en ng/ml.

Figura 5a y Figura 5b: Perfil de disolución *in vitro* y curva de concentración de drospirenona en suero media frente al tiempo para un comprimido que comprende 4 mg de DRSP (B-4mg).

65 La figura 5a muestra el perfil de disolución *in vitro* medio para comprimidos obtenidos a partir del lote de DRSP n.º

PR100003 tal como se describe en el ejemplo 5 (véase la parte 1). El comprimido comprende 4 mg de DRSP.

Eje X: tiempo en horas, eje Y: porcentaje de disolución medio de DRSP en relación con la cantidad inicial de DRSP contenida en el comprimido sometido a prueba.

La figura 5b muestra curvas de concentración plasmática media de DRSP frente al tiempo obtenidas después de la administración oral de un único comprimido de producto de referencia, es decir, Yasminelle® (cuadrados huecos) o después de la administración oral de un único comprimido B-4mg (cuadrados llenos) en ayunas (véase el ejemplo 5, parte 2).

Eje X: tiempo después de la administración oral del comprimido (en horas). Eje Y: concentración plasmática media de DRSP en ng/ml.

Figuras 6a y 6b: Niveles plasmáticos individuales de progesterona y estradiol en pacientes durante el periodo de tratamiento y el periodo de seguimiento.

Las figuras 6a y 6b muestran los resultados de un ensayo clínico que pretende ilustrar la eficacia anticonceptiva de las composiciones anticonceptivas según la invención. La metodología del ensayo clínico se describe en el ejemplo 4. En resumen, el periodo de tratamiento comprende dos ciclos de tratamiento en los que las pacientes tomaron una píldora de 4 mg de DRSP (comprimido B-4mg) desde el día 1 hasta el día 24 y un comprimido de placebo desde el día 25 hasta el día 28 de cada ciclo de tratamiento a una hora fija. El día 5 y el día 13 del segundo ciclo, la toma de la píldora se retrasó durante 24 horas (es decir, no se tomó ninguna píldora el día 5 y el día 13 y se tomaron 2 píldoras el día 6 y el día 14, respectivamente). El estudio completo consistió en un periodo de tratamiento de 56 días y un periodo de seguimiento 28 días después del tratamiento. La píldora se corresponde con el comprimido B-4mg.

La figura 6a muestra la variación de los niveles plasmáticos individuales de progesterona durante el periodo de tratamiento y el periodo de seguimiento. Eje X: tiempo en días después de la primera toma de la píldora. Eje Y: nivel de progesterona en ng/ml.

La figura 6b muestra la variación de los niveles plasmáticos individuales de estradiol durante el periodo de tratamiento y el periodo de seguimiento. Eje X: tiempo en días después de la primera toma de la píldora. Eje Y: nivel de estradiol en pg/ml.

### **Descripción detallada de la invención**

La solicitud divulga un kit anticonceptivo que comprende una pluralidad de unidades de dosificación activa diarias. Cada unidad de dosificación diaria consiste en una composición farmacéutica que comprende drospirenona. En realizaciones preferidas, dicha composición farmacéutica comprende drospirenona, sin estrógeno. En otras palabras, el kit anticonceptivo es preferiblemente un kit anticonceptivo de progestágeno solo.

La drospirenona puede ser el único agente anticonceptivo presente dentro de la composición farmacéutica.

Dicha unidad de dosificación activa diaria permite evitar el embarazo cuando se administra diariamente a una mujer en edad de procrear a lo largo de un periodo de 21 a 28 días consecutivos.

El número de unidades de dosificación activa diarias comprendidas en el kit anticonceptivo puede variar según el método anticonceptivo en el que pretende usarse el kit anticonceptivo.

#### 1. Composición farmacéutica

Las píldoras anticonceptivas que contienen drospirenona disponibles comercialmente comprenden tanto etinilestradiol como drospirenona micronizada. Según el documento EP1214076, la forma micronizada de drospirenona promueve su rápida disolución *in vitro*. Esta rápida disolución *in vitro* se afirma que es una condición necesaria para obtener una buena biodisponibilidad por medio de la vía oral. La rápida tasa de disolución de drospirenona *in vitro* se evalúa para correlacionarse con una rápida absorción *in vivo* de DRSP que evita su degradación por los ambientes gástricos o intestinales.

Varias de otras patentes y solicitudes de patente, tales como el documento WO2006128907 o el documento WO2009138224, describen composiciones de drospirenona que presentan una rápida disolución de drospirenona *in vitro*.

Por consiguiente, la solicitud internacional WO2006128907 enseña que los tensioactivos pueden potenciar la tasa de disolución de drospirenona no micronizada que tiene un área de superficie específica de menos de 10.000 cm<sup>2</sup>/g. La solicitud internacional WO2009138224 describe que la tasa de disolución de drospirenona puede mejorarse significativamente moliendo conjuntamente drospirenona con un portador apropiado para obtener drospirenona en

estado amorfo.

Tal como se mencionó en el documento EP1214076, una rápida disolución de drospirenona *in vitro* generalmente significa que al menos el 70% de la drospirenona se disuelve en el plazo de 30 minutos cuando la composición se somete a un ensayo de disolución *in vitro* tal como el método II de paletas de la USP XXIII.

De manera sorprendente, el solicitante fue en contra de este prejuicio y demostró, a través de ensayos farmacocinéticos *in vivo*, que no se requiere una rápida disolución de drospirenona *in vitro* para obtener una buena biodisponibilidad oral. A este respecto, el solicitante concibió composiciones que contienen drospirenona con una tasa de disolución de drospirenona *in vitro* lenta y que presentan un valor de AUC medio similar (área bajo la curva, del inglés *Area Under the Curve*) en comparación con Yasminelle® cuando se administra por vía oral a las pacientes.

Además, el solicitante logró concebir composiciones que contienen DRSP que también presentan un valor de  $C_{m\acute{a}x}$  medio significativamente reducido (concentración plasmática máxima) asociado con un valor de  $t_{m\acute{a}x}$  medio retardado para drospirenona en comparación con Yasminelle®.

La disminución de una  $C_{m\acute{a}x}$  de DRSP es probable que mejore la tolerancia de la composición que contiene DRSP reduciendo o evitando efectos secundarios, en particular los relacionados con el nivel plasmático de potasio.

La drospirenona tiene una propiedad antiminerlocorticoidea que conduce a un aumento de excreción de potasio y además, a un aumento del nivel plasmático de potasio. Se ha sugerido que la  $C_{m\acute{a}x}$  de drospirenona se correlaciona con la  $C_{m\acute{a}x}$  de potasio liberado después de la administración de drospirenona. Un aumento de este tipo de la concentración plasmática de potasio después de la administración de drospirenona puede conducir a hiperpotasemia que se sabe que induce diversos trastornos tales como mareos, palpitaciones, debilidad muscular e incluso arritmia cardíaca.

Cuando se administra por vía oral, la composición que contiene DRSP descrita en el presente documento induce una  $C_{m\acute{a}x}$  plasmática reducida para drospirenona. Se espera que una  $C_{m\acute{a}x}$  reducida para DRSP reduzca la liberación de potasio en plasma. Por consiguiente, en el caso de la composición descrita en el presente documento, la tolerancia para drospirenona puede mejorarse especialmente para mujeres que están predispuestas a hiperpotasemia, a mujeres que padecen nefropatías, hepatopatías o enfermedades suprarrenales, y para mujeres que están en un tratamiento diario a largo plazo para un estado crónico con medicamentos que predisponen a hiperpotasemia. Los medicamentos que predisponen a hiperpotasemia incluyen, sin limitarse a, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos ahorradores de potasio, suplementación con potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas del receptor de angiotensina II y heparina.

Por consiguiente, la composición que contiene DRSP descrita en el presente documento puede ser particularmente apropiada para preparar cualquier medicamento oral en el que el valor de  $C_{m\acute{a}x}$  medio para DRSP debe controlarse con el fin de mejorar la tolerancia para drospirenona. Por ejemplo, la composición puede usarse para preparar medicamentos de terapia de reemplazo hormonal (TRH).

Puesto que la composición que contiene DRSP descrita en el presente documento combinó una  $C_{m\acute{a}x}$  reducida con un  $t_{m\acute{a}x}$  retardado y una  $AUC_{0h-t\acute{u}l\acute{i}mo}$  suficiente para proporcionar un efecto anticonceptivo, dicha composición puede ser apropiada para su uso en píldoras de progestágeno solo.

Tal como se ilustra en el ejemplo 5, parte 3, el solicitante demostró que las composiciones descritas en el presente documento proporcionan un nivel en sangre de drospirenona anticonceptivo eficaz y estable cuando se administra diariamente a una paciente. Por tanto, no se requiere la administración conjunta de un estrógeno para garantizar la anticoncepción y estabilidad del ciclo.

Dado que el valor de  $C_{m\acute{a}x}$  medio se reduce significativamente, la composición anticonceptiva proporciona una concentración plasmática de drospirenona más estable, es decir, una concentración plasmática de DRSP con bajas fluctuaciones entre dos administraciones consecutivas. Una característica de este tipo puede reducir adicionalmente la incidencia de manchado y sangrado sin programar y, por tanto, puede mejorar significativamente el perfil de sangrado en comparación con PPS convencionales.

Tal como se describe en el ejemplo 5, el solicitante también demostró que dicha composición sigue siendo anticonceptiva incluso cuando se introduce un periodo de placebo en el régimen anticonceptivo y se omiten algunas píldoras diarias. Por tanto, se espera que dichas composiciones presentarán una fiabilidad anticonceptiva mayor que otras píldoras de progestágeno solo que permitirán a las pacientes cumplir un poco menos con el tratamiento sin arriesgarse a un embarazo no deseado.

También se esperó que la composición anticonceptiva descrita en el presente documento, que no contiene estrógenos, será tan eficaz como la píldora oral combinada sin inducir los efectos secundarios relacionados con los estrógenos, en particular, sin aumentar el riesgo de episodios cardiovasculares.

Por tanto, en algunas realizaciones, dicha composición farmacéutica es apropiada para usarse como anticonceptivo oral. En algunas otras realizaciones específicas, la composición farmacéutica descrita en el presente documento se usa como píldora de progestágeno solo.

5 Tal como se usa en el presente documento, "anticonceptivo de progestágeno solo" o "píldora de progestágeno solo" significa una píldora o un anticonceptivo que comprende progestágenos como únicos agentes anticonceptivos y no comprende ningún estrógeno.

10 Por "composición que tiene un perfil farmacocinético mejorado para drospirenona" tal como se usa en el presente documento quiere decirse, por tanto, que la administración oral de una única unidad de dosificación diaria de dicha composición que contiene drospirenona proporciona un perfil farmacocinético para drospirenona caracterizado por un  $t_{m\acute{a}x}$  medio retardado y una  $C_{m\acute{a}x}$  media reducida en comparación con la administración de una única unidad de dosificación diaria de Yasminelle®.

15 El perfil farmacocinético de Yasminelle® se describe anteriormente en el ejemplo 3.

En algún aspecto, la solicitud proporciona una composición farmacéutica que contiene DRSP caracterizada porque, cuando se administra por vía oral, una única unidad de dosificación diaria de dicha composición se adapta para proporcionar un perfil farmacocinético para DRSP que tiene una  $C_{m\acute{a}x}$  media que es de menos del 85% de la  $C_{m\acute{a}x}$  media obtenida después de la administración oral de una única unidad de dosificación de Yasminelle®.

20 La composición farmacéutica que contiene DSRP puede caracterizarse además porque, cuando se administra por vía oral, una única unidad de dosificación diaria de dicha composición se adapta para proporcionar un perfil farmacocinético para DRSP que tiene un  $t_{m\acute{a}x}$  medio que es de al menos el 150% del  $t_{m\acute{a}x}$  medio obtenido después de la administración oral de una única unidad de dosificación de Yasminelle®.

25 Sobra decir que la administración de una única unidad de dosificación de dicha composición proporciona una  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$  que es suficiente para producir el efecto farmacéutico o biológico que se busca mediante la administración de drospirenona. Dicho efecto farmacéutico o biológico generalmente se refiere a un efecto anticonceptivo.

30 Cuando la composición tal como se describe en el presente documento se usa como anticonceptivo, puede requerirse además que la  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$  media obtenida tras la administración de una única unidad de dosificación diaria de dicha composición sea de al menos el 70% de la  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$  media obtenida en el caso de Yasminelle®.

35 En otras palabras, la unidad de dosificación diaria de la composición farmacéutica tal como se describe en el presente documento presenta una combinación de características físicas y/o químicas tales que, cuando se administra por vía oral, dicha unidad de dosificación diaria se adapta para proporcionar un perfil farmacocinético que tiene las siguientes características:

40 - (i) una  $C_{m\acute{a}x}$  media que no es de más del 85% de la  $C_{m\acute{a}x}$  media obtenida después de la administración oral de una única unidad de dosificación de Yasminelle® y

45 - (ii) un  $t_{m\acute{a}x}$  medio que es de al menos el 150% del  $t_{m\acute{a}x}$  medio obtenido después de la administración oral de una única unidad de dosificación de Yasminelle®

y, opcionalmente, una  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$  que es de al menos el 70% de la  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$  media obtenida después de la administración oral de una única unidad de dosificación de Yasminelle®.

50 En algunas realizaciones, la  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$  media es de al menos el 85% de la  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$  media obtenida después de la administración oral de una única unidad de dosificación de Yasminelle®.

55 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica tal como se describe en el presente documento presenta todas las características farmacocinéticas mencionadas antes.

La  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$ , la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $t_{m\acute{a}x}$  se determinan basándose en la curva de concentración plasmática de drospirenona frente al tiempo.

60 Según la presente invención, para una composición que contiene drospirenona dada, la curva de concentración plasmática de drospirenona frente al tiempo puede determinarse siguiendo la concentración plasmática de drospirenona durante un periodo de aproximadamente 72 h después de una única toma oral de una unidad de dosificación diaria de dicha composición que contiene drospirenona.

65 La única administración oral de dicha composición que contiene drospirenona se realiza preferiblemente en ayunas, es decir, sin alimentos y no próxima a la hora de comer (es decir, en general, aproximadamente 6 h-10 h después de la comida) dado que la ingesta de alimentos puede modificar la tasa de absorción de la drospirenona en el tracto

gastrointestinal.

Los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y  $t_{m\acute{a}x}$  se refieren a la concentración plasmática máxima de DRSP y al tiempo para alcanzarla, respectivamente, después de la administración oral de una única unidad de dosificación diaria de la composición que contiene DRSP de interés.

En otras palabras,  $t_{m\acute{a}x}$  y  $C_{m\acute{a}x}$  se refieren a las características del pico de concentración plasmática de drospirenona observado después de la toma oral de una única unidad de dosificación diaria de la composición de interés.

La  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$  corresponde al área obtenida mediante la integración de la concentración plasmática de drospirenona frente al tiempo durante el intervalo [0h-túltimo], refiriéndose el punto "0h" a la toma oral de una única unidad de dosificación diaria de la composición de interés y el punto "túltimo" se refiere al tiempo último para el que puede cuantificarse la concentración plasmática de DRSP.

La concentración plasmática de DRSP puede determinarse mediante métodos bien conocidos de la técnica anterior. Por ejemplo, un método apropiado de cuantificación comprende la extracción de DRSP a partir de plasma humano y luego su cuantificación usando cromatografía de líquidos acoplada con espectrometría de masas en tándem.

En una realización preferida, el experto en la técnica puede adaptar el método analítico descrito por Kirk *et al* (Rapid Communication in Mass Spectrometry, 2006;20:1247-1252). Un método de este tipo comprende una etapa de derivatización de drospirenona con disolución de hidrazina de Girard P con el fin de aumentar la respuesta de DRSP durante el posterior análisis de EM. Este método es generalmente apropiado para cuantificar DRSP en plasma humano con EDTA a lo largo de un intervalo de concentración de desde aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 100 ng/ml.

Tal como se usa en el presente documento, la  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$  media, la  $C_{m\acute{a}x}$  media y el  $t_{m\acute{a}x}$  medio se refieren a los valores de media aritmética determinados a partir de datos farmacocinéticos individuales obtenidos para un grupo de voluntarias sanas en edad de procrear sometidas a una única administración oral de una unidad de dosificación diaria de una composición que contiene drospirenona.

El grupo de voluntarias sanas puede comprender suficientes mujeres para proporcionar resultados farmacocinéticos estadísticamente fiables. Preferiblemente, dicho grupo comprende al menos diez mujeres sanas en edad de procrear.

Tal como se usa en el presente documento, una mujer sana en edad de procrear se refiere a una mujer de raza blanca premenopáusica de entre 18 y 40 años, con un peso corporal normal y sin problemas de salud, en particular, sin trastornos metabólicos, renales, hepáticos o ginecológicos. Un "peso corporal normal" se refiere a un índice de masa corporal (IMC) que oscila desde 18 hasta 29 kg/m<sup>2</sup>.

Preferiblemente, tales voluntarias no han tomado ninguna composición que contenga hormonas en el plazo de 3 meses antes del ensayo para determinar los parámetros farmacocinéticos de interés.

La  $C_{m\acute{a}x}$ , el  $t_{m\acute{a}x}$  y la  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$  medios para Yasminelle® y para la composición que contiene drospirenona según la invención se determinan para el mismo grupo de pacientes. Entre la administración de la única unidad de dosificación diaria de Yasminelle® y la de la composición que contiene DRSP según la invención, las voluntarias pueden someterse a un periodo de reposo farmacológico de al menos 7 días.

La  $C_{m\acute{a}x}$  media, el  $t_{m\acute{a}x}$  medio y la  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$  media para DRSP pueden determinarse a partir de datos farmacocinéticos individuales sin procesar mediante métodos estadísticos bien conocidos de la técnica anterior.

Por ejemplo, todos los criterios de valoración enumerados anteriormente pueden determinarse de manera independiente del modelo. La concentración más alta realmente medida y el tiempo al que se registró después de cada dosis en cualquier voluntaria dada pueden considerarse como la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $t_{m\acute{a}x}$  respectivamente según el algoritmo del programa NC\_PKP.sas.

La unidad de dosificación diaria de la composición que contiene DRSP comprende al menos 2 mg de drospirenona.

Una cantidad diaria de DRSP de desde 3 mg hasta 4,5 mg puede preferirse cuando la composición se usa como anticonceptivo.

Tal como se usa en el presente documento, Yasminelle® es una píldora oral combinada comercializada por Bayer/Schering. La unidad de dosificación diaria de Yasminelle® es un comprimido recubierto que comprende 3 mg de drospirenona micronizada y etinilestradiol, clatrato de betadex, en una cantidad correspondiente a 20 µg de etinilestradiol. El comprimido comprende además lactosa monohidratada, almidón de maíz y estearato de magnesio como excipientes principales. El recubrimiento del comprimido comprende hipromelosa, talco, óxido de titanio y rojo de óxido de hierro.

Tal como se usa en el presente documento, Yasminelle® (comercializada con el nombre de Jasminelle® en Francia) se refiere al producto farmacéutico cubierto por la Autorización de Comercialización Francesa relacionado con el número CIS (del francés, *Code d'Identification de Spécialité*) 65052799 y revisado el 17 de septiembre de 2009.

En una realización preferida, los parámetros farmacocinéticos (concretamente  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $t_{m\acute{a}x}$  y  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$ ) se determinan después de la primera administración oral de una única unidad de dosificación de la composición que contiene DRSP de interés, produciéndose dicha primera administración oral en ayunas.

En un aspecto más general, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que contiene DRSP caracterizada porque, cuando se administra por vía oral, una única unidad de dosificación diaria de dicha composición se adapta para proporcionar un perfil farmacocinético para DRSP que tiene una  $C_{m\acute{a}x}$  media que es de menos de aproximadamente 30 ng/ml. Dicha composición farmacéutica que contiene DRSP puede caracterizarse además porque, cuando se administra por vía oral, una única unidad de dosificación diaria de dicha composición se adapta para proporcionar un perfil farmacocinético para DRSP que tiene un  $t_{m\acute{a}x}$  medio que es de al menos aproximadamente 2,2 h.

Sobra decir que la administración de una única unidad de dosificación de dicha composición proporciona una  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$  media que es suficiente para producir el efecto farmacéutico o biológico que se busca mediante la administración de drospirenona.

Cuando la composición tal como se describe en el presente documento se usa como anticonceptivo, puede requerirse además que la  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$  media obtenida tras la administración de una única unidad de dosificación diaria de dicha composición sea de al menos aproximadamente 300 ng\*ml/h.

En otras palabras, en algunas realizaciones, la unidad de dosificación diaria de la composición farmacéutica presenta una combinación de características físicas y/o químicas tales que, cuando se administra por vía oral, dicha unidad de dosificación diaria se adapta para proporcionar un perfil farmacocinético que tiene las siguientes características:

- (i) una  $C_{m\acute{a}x}$  media que es de menos de aproximadamente 30 ng/ml
- (ii) un  $t_{m\acute{a}x}$  medio de al menos aproximadamente 2,2 h

y, opcionalmente, una  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$  media de al menos aproximadamente 300 ng\*h/ml.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica presenta todas las características farmacocinéticas mencionadas antes.

Tal como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente” antes de un “valor específico” define un intervalo desde “el valor específico menos el 10% del valor específico” hasta “el valor específico más el 10% del valor específico”. Por ejemplo, “aproximadamente 50” define un intervalo de desde 45 hasta 55.

Una  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$  media de al menos aproximadamente 300 ng\*h/ml incluye una  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$  de al menos aproximadamente 310 ng\*h/ml, al menos aproximadamente 320 ng\*h/ml, al menos aproximadamente 330 ng\*h/ml, al menos aproximadamente 340 ng\*h/ml, al menos aproximadamente 350 ng\*h/ml, al menos aproximadamente 360 ng\*h/ml, al menos aproximadamente 370 ng\*h/ml, al menos aproximadamente 380 ng\*h/ml, al menos aproximadamente 390 ng\*h/ml, al menos aproximadamente 400 ng\*h/ml, al menos aproximadamente 410 ng\*h/ml, al menos aproximadamente 420 ng\*h/ml, al menos aproximadamente 430 ng\*h/ml.

En algunas realizaciones, la  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$  media es de al menos aproximadamente 350 ng\*h/ml.

Un  $t_{m\acute{a}x}$  medio de al menos aproximadamente 2,2 h incluye un  $t_{m\acute{a}x}$  medio de al menos aproximadamente 2,5 h, de al menos 3,0 h, de al menos aproximadamente 3,5 h, de al menos 4h.

En una realización preferida, el  $t_{m\acute{a}x}$  medio no supera 6 horas con el fin de no afectar significativamente a la biodisponibilidad de DRSP. Por tanto, el  $t_{m\acute{a}x}$  medio oscila preferiblemente desde 2,2 h hasta 6 h.

En algunas realizaciones, se prefiere un  $t_{m\acute{a}x}$  que oscila desde 3,0 h hasta 4,0 h.

Una  $C_{m\acute{a}x}$  media que es de menos de aproximadamente 30 ng/ml incluye una  $C_{m\acute{a}x}$  de menos de aproximadamente 28 ng/ml, menos de aproximadamente 26 ng/ml, menos de aproximadamente 24 ng/ml, menos de aproximadamente 22 ng/ml, menos de aproximadamente 20 ng/ml, menos de aproximadamente 19 ng/ml, menos de aproximadamente 18 ng/ml, menos de aproximadamente 17 ng/ml, menos de aproximadamente 16 ng/ml, menos de aproximadamente 15 ng/ml, menos de aproximadamente 14 ng/ml.

En algunas realizaciones, la  $C_{m\acute{a}x}$  media oscila desde 15 ng/ml hasta 30 ng/ml.

En otras realizaciones, la  $C_{m\acute{a}x}$  media oscila desde 15 ng/ml hasta 26 ng/ml.

5 En determinadas realizaciones, la unidad de dosificación diaria de la composición farmacéutica según la invención se adapta para proporcionar un perfil farmacocinético que tiene las siguientes características:

(i) una  $C_{m\acute{a}x}$  media oscila desde 15 ng/ml hasta 30 ng/ml,

10 (ii) un  $t_{m\acute{a}x}$  medio oscila desde 2,2 h hasta 6 h, y

(iii) opcionalmente, una  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$  media de al menos aproximadamente 300 ng\*h/ml,

cuando dicha unidad de dosificación diaria se administra en ayunas.

15 En una realización preferida, los parámetros farmacocinéticos (concretamente  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $t_{m\acute{a}x}$  y  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$ ) se determinan después de la primera administración oral de una única dosificación unitaria de la composición que contiene DRSP de interés, produciéndose dicha primera administración oral en ayunas.

20 La composición farmacéutica tal como se describe en el presente documento es particularmente apropiada para usarse como anticonceptivo, en particular, como un anticonceptivo de progestágeno solo.

La composición farmacéutica también puede usarse para preparar cualquier otro medicamento para el cual se busque la mejora de la tolerancia a DRSP.

25 Tales medicamentos incluyen, sin limitarse a, medicamento de TRH.

Sin desear limitarse a ninguna teoría, el solicitante cree que la tasa de disolución de drospironona *in vitro* se correlaciona con su perfil farmacocinético *in vivo*.

30 Una composición que presenta un perfil farmacocinético para drospironona tal como se describió de manera completa anteriormente puede mostrar una tasa de disolución de drospironona *in vitro* lenta de manera que no más del 50% de drospironona presente inicialmente en dicha composición se disuelve en el plazo de 30 minutos.

35 En un aspecto, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende drospironona que se caracteriza por una tasa de disolución de drospironona *in vitro* lenta.

40 Tal como se usa en el presente documento, por “una tasa de disolución de drospironona *in vitro* lenta” quiere decirse que la liberación de drospironona es tal que no más del 50% de drospironona presente inicialmente en dicha composición se disuelve en el plazo de 30 minutos cuando dicha composición se somete a una prueba de disolución.

45 Tal como se pretende en el presente documento, no más del 50% de la drospironona abarca no más del 45%, el 40%, el 35%, el 30%, el 25%, el 20%, el 15%, el 10% de la drospironona presente inicialmente en la composición anticonceptiva.

En algunas realizaciones, no más del 40% de la drospironona presente inicialmente en la composición se disuelve en el plazo 30 min.

50 Tal como se usa en el presente documento, el porcentaje de drospironona se refiere a la cantidad de drospironona presente inicialmente en dicha composición anticonceptiva.

La tasa de disolución de drospironona *in vitro* puede evaluarse por cualquiera de los métodos bien conocidos descritos en la técnica anterior.

55 La tasa de disolución de drospironona *in vitro* se evalúa preferiblemente mediante el método de paletas de la USP XXIII. En resumen, un comprimido que consiste en la composición anticonceptiva que comprende drospironona que va a someterse a prueba se coloca en 900 ml de agua a 37°C ( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ ). La prueba de disolución se realiza usando un aparato 2 de prueba de disolución de la USP a una velocidad de agitación de 50 rpm.

60 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una composición anticonceptiva.

65 Tal como se usa en el presente documento, por “composición anticonceptiva” quiere decirse una composición que puede evitar el embarazo cuando se administra diariamente en una cantidad eficaz a una paciente durante un periodo de 21 a 28 días consecutivos. La composición anticonceptiva puede evitar que se produzca el embarazo mediante diversos efectos biológicos. Por ejemplo, el embarazo puede evitarse mediante la inhibición de la

ovulación, mediante el engrosamiento del moco cervical (que reduce la viabilidad y penetración de los espermatozoides) y/ o evitando la implantación del embrión.

5 El término "drospirenona" se refiere a la propia drospirenona, es decir, la entidad química identificada por el número de registro CAS 67392-87-4, solvatos de drospirenona y derivados o profármacos de drospirenona.

10 La drospirenona puede prepararse mediante métodos bien conocidos descritos en la técnica anterior, por ejemplo, descritos en los documentos US 4129564, WO9806738, EP11746101 o WO2006061309. El método descrito en el documento WO2006061309 puede ser particularmente adecuado para preparar drospirenona.

15 Sobra decir que el método para preparar drospirenona puede realizarse para cumplir los requisitos de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).

20 Para garantizar una buena biodisponibilidad de drospirenona, ha de liberarse una cantidad significativa de la drospirenona comprendida inicialmente en la composición anticonceptiva en un intervalo de tiempo razonable.

25 El solicitante demostró que se logró una buena biodisponibilidad de drospirenona en el caso de composiciones que comprenden drospirenona que tenían un tasa de disolución de drospirenona *in vitro* tal que al menos el 50% de la drospirenona presente inicialmente en dichas composiciones se disolvió en un intervalo de tiempo de desde 3 hasta 4 horas.

30 Por consiguiente, un objeto de la presente invención es una composición anticonceptiva que comprende drospirenona en la que la tasa de disolución *in vitro* de dicha drospirenona es tal que no más del 50% de dicha drospirenona se disuelve en el plazo de 30 minutos y tal que al menos el 50% de la drospirenona se disuelve en un intervalo de tiempo de desde 3 hasta 4 horas.

35 Un intervalo de tiempo de desde 3 horas hasta 4 horas abarca un intervalo de tiempo de desde 3,25 horas hasta 3,5 horas, hasta 3,75 horas, hasta 4 horas.

40 Al menos el 50% de la drospirenona abarca al menos el 50%, el 55%, el 60%, el 65%, el 70%, el 75%, el 80%, el 85%, al menos el 88%, al menos el 90%, al menos el 91%, al menos el 92%, al menos el 93%, al menos el 94%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98%, al menos el 99%, al menos el 99,5%.

45 En algunas realizaciones, al menos el 60% de la DRSP presente inicialmente se disuelve en un intervalo de tiempo de desde 3 hasta 4 horas.

50 En algunas otras realizaciones, dicha composición anticonceptiva se caracteriza además porque al menos el 70% de la drospirenona se disuelve en el plazo de 6 horas.

55 El solicitante ha demostrado que el área de superficie específica de DRSP tiene un impacto directo sobre la tasa de disolución de drospirenona *in vitro* y su perfil farmacocinético *in vivo*.

60 Un modo para obtener la composición que contiene DRSP es usar drospirenona en una forma de partícula que tiene un área de superficie específica apropiada.

65 La drospirenona puede estar presente en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento en forma de partícula no micronizada.

También se ha demostrado que la drospirenona en forma de partícula que tiene un área de superficie específica de desde aproximadamente 2000 cm<sup>2</sup>/g hasta aproximadamente 8500 cm<sup>2</sup>/g puede ser adecuada para obtener las composiciones anticonceptivas. El área de superficie específica puede determinarse experimentalmente usando el método BET (método de adsorción de gases).

En algunas realizaciones, la composición anticonceptiva comprende drospirenona en una forma de partícula que tiene un área específica de desde aproximadamente 2000 cm<sup>2</sup>/g hasta aproximadamente 8500 cm<sup>2</sup>/g.

Un intervalo de área específica de este tipo que incluye valores de aproximadamente 2000 cm<sup>2</sup>/g, 2500 cm<sup>2</sup>/g, 3000 cm<sup>2</sup>/g, 3500 cm<sup>2</sup>/g, 4000 cm<sup>2</sup>/g, 4500 cm<sup>2</sup>/g, 5000 cm<sup>2</sup>/g, 5500 cm<sup>2</sup>/g, 6000 cm<sup>2</sup>/g, 6100 cm<sup>2</sup>/g, 6200 cm<sup>2</sup>/g, 6300 cm<sup>2</sup>/g, 6400 cm<sup>2</sup>/g, 6500 cm<sup>2</sup>/g, 6600 cm<sup>2</sup>/g, 6700 cm<sup>2</sup>/g, 6800 cm<sup>2</sup>/g, 6900 cm<sup>2</sup>/g, 7000 cm<sup>2</sup>/g, 7500 cm<sup>2</sup>/g, 8000 cm<sup>2</sup>/g y 8500 cm<sup>2</sup>/g.

Respecto a la distribución de tamaño de partícula, deben evitarse partículas de drospirenona que tienen un diámetro mayor de 200 μm con el fin de no afectar drásticamente a la tasa de disolución *in vitro* y, por tanto, la biodisponibilidad *in vivo* dado que tales partículas son poco solubles.

La drospirenona puede tener preferiblemente un d50 de menos de 70 μm. En una realización preferida, el d50 de las

partículas de drospirenona oscila desde 10  $\mu\text{m}$  hasta 60  $\mu\text{m}$ .

Un d50 oscila desde aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 60  $\mu\text{m}$  abarca un d50 de 10  $\mu\text{m}$ , de 15  $\mu\text{m}$ , de 20  $\mu\text{m}$ , de 25  $\mu\text{m}$ , de 30  $\mu\text{m}$ , de 35  $\mu\text{m}$ , de 40  $\mu\text{m}$ , de 45  $\mu\text{m}$ , de 50  $\mu\text{m}$ , de 55  $\mu\text{m}$  y de 60  $\mu\text{m}$ .

5 En algunas realizaciones, la distribución de tamaño de partícula de la drospirenona presente en la composición se caracteriza por:

10 (i) un tamaño de partícula d90 de menos de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , y/o

(ii) un tamaño de partícula d50 que oscila desde aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 60  $\mu\text{m}$  y/o

(iii) un tamaño de partícula d10 de más de aproximadamente 3  $\mu\text{m}$ .

15 En algunas otras realizaciones, el d50 de partículas de drospirenona oscila desde aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 30  $\mu\text{m}$ . En tales realizaciones, la distribución de tamaño de partícula de la drospirenona presente en la composición se caracteriza por al menos una de las siguientes características:

20 (i) un tamaño de partícula d90 de menos de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ ,

(ii) un tamaño de partícula d50 que oscila desde aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  y

(iii) un tamaño de partícula d10 de más de aproximadamente 3  $\mu\text{m}$ .

25 Tal como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente” antes de un “valor específico” define un intervalo desde “el valor específico menos el 10% del valor específico” hasta “el valor específico más el 10% del valor específico”. Por ejemplo, “aproximadamente 50” define un intervalo de desde 45 hasta 55.

30 Tal como se usa en el presente documento, por “tamaño de partícula d90” quiere decirse que la distribución de tamaño de partícula es tal que al menos el 90% de las partículas tienen un diámetro de tamaño de partícula de menos del valor especificado.

35 Tal como se usa en el presente documento, por “tamaño de partícula d50” quiere decirse que la distribución de tamaño de partícula es tal que al menos el 50% de las partículas tienen un diámetro de tamaño de partícula de menos del valor especificado.

40 Tal como se usa en el presente documento, por “tamaño de partícula d10” quiere decirse que la distribución de tamaño de partícula es tal que al menos el 10% de las partículas tienen un diámetro de tamaño de partícula de menos del valor especificado.

Los tamaños de partícula d90 de menos de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  incluyen tamaños de partícula d90 de menos de aproximadamente 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  $\mu\text{m}$ .

45 Los valores de tamaño de partícula d50 que oscilan desde aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  incluyen valores de aproximadamente 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  $\mu\text{m}$ .

50 Los valores de tamaño de partícula d10 de más de aproximadamente 3  $\mu\text{m}$  incluyen valores de tamaño de partícula d10 de más de aproximadamente 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  $\mu\text{m}$ .

Sobra decir que un valor de tamaño de partícula d10 es más pequeño que un valor de tamaño de partícula d50 que es más pequeño que un valor de partícula d90.

55 La distribución de tamaño de partícula de drospirenona, en particular los valores d90, d10 y d50, puede determinarse mediante métodos bien conocidos de la técnica anterior tales como análisis de tamiz, métodos de difracción láser, fotoanálisis o métodos de recuento óptico. Los métodos de difracción láser se prefieren particularmente. Tal como se ilustra en el ejemplo 1, la distribución de tamaño de partícula puede determinarse mediante difracción láser en dispersión en húmedo. El agente dispersante es preferiblemente agua.

60 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica tal como se describe en el presente documento comprende drospirenona en una forma de partícula que tiene una distribución de tamaño de partícula que tiene una combinación de dos características seleccionadas de:

- (i) un tamaño de partícula d90 de menos de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ ,
- (ii) un tamaño de partícula d50 que oscila desde aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  y
- (iii) un tamaño de partícula d10 de más de aproximadamente 3  $\mu\text{m}$ .

En otras palabras, la distribución de tamaño de partícula de DRSP presenta una combinación de características seleccionadas de la característica (i) y la característica (ii), la característica (i) y la característica (iii), y la característica (ii) y la característica (iii).

En algunas otras realizaciones, la composición farmacéutica que comprende drospirenona en forma no micronizada que tiene una distribución de tamaño de partícula se caracteriza porque:

- (i) el tamaño de partícula d90 es de menos de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ ,
- (ii) el tamaño de partícula d50 oscila desde aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  y
- (iii) el tamaño de partícula d10 es de más de aproximadamente 3  $\mu\text{m}$ .

En una realización preferida, la distribución de partículas de DRSP se caracteriza además porque el valor de tamaño de partícula d90 es de menos de 50  $\mu\text{m}$  y porque ninguna partícula tiene un tamaño mayor de 80  $\mu\text{m}$ .

En algunas realizaciones, la composición anticonceptiva comprende drospirenona en una forma de partícula que tiene un tamaño de partícula d90 que oscila desde aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 40  $\mu\text{m}$ , un tamaño de partícula d50 que oscila desde aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  y un d10 que oscila desde aproximadamente 3  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 9  $\mu\text{m}$ , y en la que ninguna partícula tiene un tamaño mayor de 80  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente ninguna partícula tiene un tamaño de más de 60  $\mu\text{m}$ .

En algunas otras realizaciones, la composición anticonceptiva comprende drospirenona en una forma de partícula que tiene

- (i) un tamaño de partícula d90 que oscila desde aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 40  $\mu\text{m}$ ,
- (ii) un tamaño de partícula d50 que oscila desde aproximadamente 15  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 25  $\mu\text{m}$  y
- (iii) un d10 que oscila desde aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 9  $\mu\text{m}$  y en la que ninguna partícula tiene un tamaño de más de 80  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente ninguna partícula tiene un tamaño de más de 60  $\mu\text{m}$ .

Con fin ilustrativo, una distribución de tamaño de partícula de drospirenona apropiada según la invención se muestra en la figura 1.

En algunas otras realizaciones, la composición anticonceptiva tal como se describe en el presente documento comprende drospirenona en una forma de partícula que tiene un área de superficie específica desde aproximadamente 2000  $\text{cm}^2/\text{g}$  hasta aproximadamente 8000  $\text{cm}^2/\text{g}$  y que tiene un tamaño de partícula d50 que oscila desde 10  $\mu\text{m}$  hasta 60  $\mu\text{m}$ .

Para obtener drospirenona en forma de partícula que tiene el área de superficie específica y/o la distribución de tamaño de partícula tal como se describió anteriormente, el experto en la técnica puede usar métodos bien conocidos de la técnica anterior tales como procedimiento de molienda opcionalmente combinado con procedimiento de tamiz.

Por ejemplo, la drospirenona, obtenida mediante cualquiera de los métodos de síntesis descritos en la técnica anterior, puede someterse a una etapa de molienda de bolas o molienda de martillos opcionalmente seguida por una etapa de tamiz vibratorio. Las posteriores etapas de tamiz vibratorio pueden retirar las partículas de drospirenona más finas y más grandes que afectarían al perfil farmacocinético y al perfil de disolución de drospirenona *in vitro*.

El experto en la técnica puede ajustar los parámetros de las etapas de molienda y tamiz mediante experimentos de rutina para obtener la forma de partícula de drospirenona apropiada. Los molinos apropiados que pueden usarse incluyen molino de energía fluida, molino de bolas o molino de varillas, molino de martillos, molino de corte y granulador oscilante.

También puede prepararse una forma de partícula de drospirenona apropiada mediante un procedimiento de cristalización o precipitación opcionalmente combinado con una etapa de tamiz con el fin de controlar completamente el tamaño de las partículas de drospirenona. El procedimiento de precipitación puede comprender las etapas de (i) disolver drospirenona en un disolvente miscible en agua y luego (ii) dispersar la disolución

resultante en agua fría con agitación para inducir la precipitación de drospirenona. Las partículas de drospirenona pueden recuperarse entonces mediante un procedimiento de filtración.

5 Los disolventes miscibles en agua pueden ser un disolvente comúnmente usado en un procedimiento de cristalización o precipitación tales como metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilsulfóxido, dimetilacetamida o acetona.

Un procedimiento de este tipo permite obtener drospirenona esencialmente en forma cristalizada.

10 Mediante experimentos de rutina, el experto en la técnica puede determinar los parámetros del procedimiento de precipitación que va a usarse para obtener la forma apropiada de drospirenona.

15 El experto en la técnica puede ajustar los parámetros de dicho procedimiento de precipitación (tales como las cantidades de disolvente, de agua y opcionalmente las de tensioactivo que van a usarse) mediante experimentos de rutina.

20 Tal como se describió anteriormente, cuando la composición farmacéutica es una composición anticonceptiva, dicha composición puede proporcionar un perfil farmacocinético de drospirenona tal que no se requiere la presencia de un compuesto estrogénico para garantizar la eficacia anticonceptiva de dichas composiciones.

25 Por consiguiente, en realizaciones preferidas, la composición anticonceptiva tal como se describe en el presente documento no comprende un estrógeno, incluyendo fitoestrógeno. Tal como se usa en el presente documento, el término "estrógeno" se refiere a compuestos, tales como etinilestradiol, mestranol o el fitoestrógeno 8-prenilnaringenina, que pueden unirse a y activar los receptores de estrógenos. En otras palabras, la DRSP está presente en la composición anticonceptiva sin estrógenos, lo que significa que la DRSP no está asociada con o combinada con un estrógeno como en el caso de la píldora oral combinada.

30 En algunas realizaciones preferidas, la drospirenona es el único componente anticonceptivo comprendido en las composiciones anticonceptivas, es decir, el único principio activo que puede evitar el embarazo cuando se administra a una paciente en edad de procrear.

Sin embargo, en algunas realizaciones específicas la drospirenona puede combinarse con uno o más progestágenos.

35 El término "progestágeno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier compuesto que se une a y activa el receptor de progesterona.

40 Los progestágenos incluyen, pero no se limitan a, ésteres de 17-hidroxiprogesterona, ésteres de 19-nor-17-hidroxiprogesterona,  $17\alpha$ -etiniltestosterona y derivados de la misma,  $17\alpha$ -etinil-19-nor-testosterona y derivados de la misma, noretindrona, acetato de noretindrona, diacetato de etinodiol, didrogesterona, acetato de medroxi-progesterona, noretinodrel, alilestrenol, linoestrenol, acetato de fuingestanol, medrogestona, norgestrienona, dimetideroma, etisterona, acetato ciproterona, levonorgestrel, norgestrel, oxima de d- $17\alpha$ -acetoxi- $13\beta$ -etil- $17\alpha$ -etinil-gon-4-en-3-ona, acetato de ciproterona, gestodeno, desogestrel, etonorgestrel, norgestimato, norelgestromina, clormadiona y dienogest.

45 En algunas otras realizaciones, la drospirenona puede combinarse con uno o más principios activos que no tienen actividades anticonceptivas. Tales principios activos incluyen, sin limitarse a, agentes antieméticos, vitaminas tales como ácido fólico, vitamina B12, vitamina D, minerales y oligoelementos tales como hierro, yodo, selenio y otros.

50 La composición anticonceptiva tal como se describe en el presente documento comprende drospirenona en una cantidad correspondiente a una dosificación diaria que evita el embarazo cuando dicha composición anticonceptiva se administra a una mujer durante un único periodo de tratamiento de 21 a 28 días.

55 Tal como se describe en el ejemplo 3 en relación con un ensayo clínico, el solicitante demostró que la administración oral de una única unidad de dosificación diaria de una composición según la invención y que comprende 3 mg de DRSP permite obtener un valor de  $AUC_{0h-t\acute{u}l\acute{t}imo}$  de 368 ng\*h/ml, que corresponde al 88% de la  $AUC_{0h-t\acute{u}l\acute{t}imo}$  media que resulta de la administración oral de una única dosis de Yasminelle®.

60 En una realización preferida, la composición farmacéutica es una composición anticonceptiva que comprende drospirenona en una cantidad correspondiente a una dosis diaria de al menos 2 mg de drospirenona. Al menos 2 mg de drospirenona abarca al menos 3 mg de drospirenona, al menos 3,5 mg de drospirenona, al menos 4 mg de drospirenona.

65 En algunas realizaciones, la unidad de dosificación activa diaria que consiste en la composición anticonceptiva tal como se describió anteriormente puede comprender una cantidad de DRSP que oscila desde aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 6 mg.

Una dosis diaria que oscila desde aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 6 mg abarca dosis diarias de 2,0 mg, 2,5 mg, 3,0 mg, 3,5 mg, 4,0 mg, 4,5 mg, 5,0 mg, 5,5 mg, 6 mg.

5 En una realización preferida, la composición anticonceptiva comprende DRSP en una cantidad correspondiente a una dosificación diaria que garantiza la inhibición de la ovulación cuando dicha composición anticonceptiva se administra a una mujer durante un único periodo de tratamiento de 21 a 28 días.

10 Preferiblemente, la dosis diaria de drospirenona oscila desde aproximadamente 3 mg hasta aproximadamente 6 mg, más preferiblemente desde 3 mg hasta 4,5 mg. En algunas realizaciones, la cantidad de drospirenona corresponde a una dosis diaria de aproximadamente 4,0 mg.

15 Sin embargo, la dosis diaria de drospirenona que va a administrarse a una paciente que lo necesita también puede ajustarse según factores individuales tales como la edad, el peso corporal, la salud general y la dieta de la paciente. Dicha dosis diaria también puede variar según la interacción que puede producirse entre fármacos. Dicha dosis diaria también puede variar según el/los efecto(s) biológico(s) adicional(es), distinto(s) de la prevención de embarazo, que puede(n) buscarse mediante la administración de DRSP.

20 La dosis diaria de drospirenona que va a administrarse diariamente a una paciente puede ser menor o mayor que las dosis mencionadas previamente. Por ejemplo, una paciente en perimenopausia puede requerir una dosificación diaria de drospirenona mayor o menor, con el fin de mejorar sus estados generales y, por ejemplo, con el fin de mejorar la regularidad de sus ciclos menstruales.

25 El ajuste de la dosis diaria puede determinarse de manera rutinaria por los médicos.

En una realización preferida, la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 La composición farmacéutica puede formularse según métodos convencionales tales como los descritos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Lippincott Williams & Wilkins; vigésimo primera edición, 2005)

35 Excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para formular la composición anticonceptiva se describen, en particular, en el Handbook of Pharmaceuticals Excipients, American Pharmaceutical Association (Pharmaceutical Press; 6ª edición revisada, 2009).

Los ejemplos de excipientes apropiados incluyen, pero no se limitan a, cargas, portadores, diluyentes, aglutinantes, agentes antiaglomerantes, plastificantes, disgregantes, lubricantes, aromas, agentes tamponantes, estabilizantes, colorantes, tintes, antioxidantes, antiadherentes, ablandadores, conservantes y deslizantes.

40 En algunas realizaciones, la composición anticonceptiva comprende uno o más excipientes seleccionados del grupo de aglutinantes, cargas, deslizantes y lubricantes.

45 Los ejemplos de cargas incluyen, sin limitarse a, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, almidón, almidón pregelatinizado, almidón modificado, fosfato de calcio dibásico dihidratado, sulfato de calcio trihidratado, sulfato de calcio dihidratado, carbonato de calcio, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol y sorbitol y combinaciones de los mismos.

50 Los ejemplos de lubricantes incluyen, sin limitarse a, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, talco, propilenglicol, PEG, ácido esteárico, aceite vegetal, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio, monoestereato de polioxitileno de aceite mineral y combinaciones de los mismos.

55 Los ejemplos de aglutinantes incluyen, sin limitarse a, almidones, por ejemplo, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de maíz; gomas, tales como goma tragacanto, goma arábiga y gelatina; celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; polivinilpirrolidona y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de deslizantes incluyen dióxido de silicio, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco y fosfato de calcio tribásico.

60 En una realización preferida, la composición farmacéutica no comprende una cantidad significativa de tensioactivo. Una cantidad significativa de un tensioactivo puede afectar al perfil de disolución de DRSP *in vitro* aumentando su tasa de disolución inicial. Los tensioactivos incluyen tensioactivos no iónicos tales como ésteres de ácidos grasos de sorbitano y polioxitileno y tensioactivos iónicos tales como lauril sulfato de sodio.

65 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende drospirenona, al menos un aglutinante y al menos una carga, en la que:

(i) la cantidad de drospirenona representa del 1% al 10% en peso

(ii) la cantidad del al menos un aglutinante representa del 50% al 65% en peso y

(iii) la cantidad de la al menos una carga representa del 25% al 35% en peso,

estando relacionados los porcentajes en peso con el peso total de dicha composición anticonceptiva.

En algunas realizaciones, dicha composición anticonceptiva comprende además al menos un deslizante y al menos un lubricante, en la que:

(iv) la cantidad del al menos un deslizante representa del 0,2% al 6% en peso y

(v) la cantidad del al menos un lubricante representa del 0,2% al 0,6% en peso

estando relacionados los porcentajes en peso con el peso total de dicha composición anticonceptiva.

Sobra decir que la drospirenona que va a usarse puede estar en forma de partícula que tiene el área de superficie específica y/o los tamaños de partícula d90, d10 y d50 que se describen completamente en la presente memoria descriptiva.

Dicha composición anticonceptiva puede comprender opcionalmente excipientes adicionales que pueden representar de aproximadamente el 0,1% al 10% en peso.

En algunas otras realizaciones, la composición anticonceptiva comprende drospirenona, al menos un aglutinante, al menos una carga, al menos un deslizante y al menos un lubricante, en la que:

(i) el al menos un aglutinante es celulosa microcristalina

(ii) la al menos una carga es lactosa anhidra

(iii) el al menos un deslizante es dióxido de silicio y

(iv) el al menos un lubricante es estearato de magnesio.

La composición anticonceptiva tal como se describe en el presente documento puede formularse en forma galénica adecuada para administración oral. Tales formas incluyen, sin limitarse a, comprimidos, comprimidos oblongos, gránulos, píldoras, cápsulas, polvos y suspensión.

En realizaciones preferidas, la composición anticonceptiva se formula en una forma sólida para administración oral tal como comprimidos, cápsulas, gránulos, comprimidos oblongos y píldoras.

Tales formas sólidas son particularmente apropiadas para usarse como unidad de dosificación activa diaria en el kit anticonceptivo tal como se describe en el presente documento.

Cuando la composición farmacéutica se formula en formas sólidas tales como comprimidos o píldoras, dichas formas sólidas pueden recubrirse de manera conveniente con un agente de formación de películas adecuado tal como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o etilcelulosa, a la que puede añadirse opcionalmente un excipiente adecuado, por ejemplo, un ablandador tal como glicerol, propilenglicol, ftalato de dietilo o triacetato de glicerol, una carga tal como sacarosa, sorbitol, xilitol, glucosa o lactosa, o un colorante tal como hidróxido de titanio, etc.

La composición farmacéutica en forma de comprimidos, píldoras o gránulos puede prepararse mediante métodos convencionales tales como compresión directa, granulación en seco y granulación en húmedo.

En algunas realizaciones, las formas sólidas se obtienen mediante compresión directa.

La solicitud también describe un método para preparar la composición anticonceptiva tal como se describe en el presente documento que comprende las etapas que consisten en:

(i) proporcionar drospirenona en forma de partícula tal como se describió de manera completa previamente en la presente memoria descriptiva

(ii) proporcionar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y

(iii) mezclar la drospirenona proporcionada en la etapa (i) con el uno o más excipientes proporcionados en la etapa (ii).

5 Tal como se describió completamente antes, el solicitante proporciona guías técnicas para obtener una composición que comprende DRSP en una forma tal que:

(i) no más del 50% de la drospirenona presente inicialmente en dicha composición se disuelve en el plazo de 30 minutos y

10 (ii) al menos el 50% de dicha drospirenona se disuelve en un intervalo de tiempo de desde 3 hasta 4 horas,

cuando la composición se somete a una prueba de disolución *in vitro*, estando relacionados los porcentajes de drospirenona con la cantidad de drospirenona presente inicialmente en dicha composición.

15 Una composición que contiene DRSP con un perfil de disolución *in vitro* de este tipo o el perfil farmacocinético *in vivo* descrito completamente antes puede lograrse mediante otras maneras.

20 Mediante experimentos de rutina y en vista de su conocimiento general, el experto en la técnica puede modificar (i) la distribución de tamaño de partícula de DRSP y (ii) las cantidades y la naturaleza de los excipientes con el fin de obtener otras composiciones alternativas que presentan el perfil de disolución *in vitro* y el perfil farmacocinético *in vivo* descritos en la presente solicitud.

25 Por ejemplo, el experto en la técnica puede concebir una composición que comprende (i) DRSP micronizada junto con (ii) un agente de liberación lenta con el fin de disminuir la tasa de disolución de dicha DRSP.

El experto en la técnica también puede contemplar (i) combinar partículas grandes de DRSP junto con (ii) un tensioactivo y/o un agente humectante con el fin de garantizar la disolución de dicha DRSP.

30 En un aspecto general, se usa preferiblemente DRSP no micronizada y esencialmente en forma cristalizada para preparar la composición farmacéutica descrita en el presente documento.

## 2. Métodos anticonceptivos

35 Cuando se administra por vía oral, la composición farmacéutica proporciona un perfil farmacocinético significativamente mejorado para drospirenona caracterizado por una  $AUC_{[0h-t_{\text{último}}]}$  similar, un  $t_{\text{máx}}$  retardado y una  $C_{\text{máx}}$  reducida en comparación con lo obtenido con Yasminelle®.

40 Con el fin de concebir un anticonceptivo basándose en dicha composición farmacéutica, no se requiere la presencia de un estrógeno tal como etinilestradiol o 8-prenilnaringenina para garantizar la inhibición de la ovulación y la estabilidad del ciclo.

Además, se espera que tales composiciones sean más fiables que las PPS descritas en la técnica anterior.

45 Las composiciones anticonceptivas tal como se describe en el presente documento que no comprenden un estrógeno son, por tanto, particularmente apropiadas para usarse como anticonceptivo de progestágeno solo.

50 Por consiguiente, otro objeto de la presente invención es el uso de la composición farmacéutica tal como se describe en el presente documento para preparar una píldora anticonceptiva de progestágeno solo o para preparar un kit anticonceptivo.

55 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un método anticonceptivo oral para una paciente que lo necesita caracterizado porque comprende la etapa de administrar unidades de dosificación activa diarias que consisten en una composición farmacéutica tal como se describió completamente en el presente documento a dicha paciente durante un periodo de varios días consecutivos preferiblemente durante un periodo de 21 a 28 días.

Tal como se usa en el presente documento, un método anticonceptivo se refiere a un método para evitar el embarazo.

60 Tal como se usa en el presente documento, "una unidad de dosificación activa diaria" significa una unidad de dosificación que puede evitar el embarazo cuando se administra diariamente a una paciente durante un periodo seleccionado de periodos de 21 a 28 días consecutivos.

65 En realizaciones preferidas, la unidad de dosificación activa diaria puede inhibir la ovulación cuando se administra diariamente a una paciente durante un periodo seleccionado de periodos de 21 a 28 días consecutivos

Tal como se usa en el presente documento, una paciente se refiere a una mujer en edad de procrear, es decir,

desde la pubertad hasta la menopausia. Las mujeres en edad de procrear también incluyen mujeres en perimenopausia.

5 En una realización preferida, dichas unidades de dosificación diarias no comprenden un estrógeno.

En algunas realizaciones, la drospirenona es el único componente anticonceptivo comprendido en dicha composición anticonceptiva.

10 El método anticonceptivo tal como se describe en el presente documento se realiza generalmente durante un periodo de tiempo correspondiente a la duración promedio de un ciclo menstrual, es decir 28 días, y puede repetirse durante varios meses consecutivos, incluso durante varios años.

15 En algunas realizaciones, el método anticonceptivo consiste en administrar “continuamente” unidades de dosificación diarias tal como se describe en el presente documento. Un método de este tipo no comprende un periodo libre de anticonceptivo, es decir, un periodo en el que no se administra anticonceptivo.

En otras realizaciones, el método anticonceptivo comprende dos fases consecutivas:

20 - una primera fase en la que unidades de dosificación activa diarias que no comprenden estrógeno se administran a la paciente durante un periodo de 21 a 27 días consecutivos y

- una segunda fase en la que no se administra composición anticonceptiva a la paciente durante un periodo de 1 a 7 días consecutivos.

25 Tal como se usa en el presente documento, un periodo de 1 a 7 días consecutivos incluye periodos de 1 día, de 2 días consecutivos, de 3 días consecutivos, de 4 días consecutivos, de 5 días consecutivos, de 6 días consecutivos, y de 7 días consecutivos.

30 Tal como se usa en el presente documento, un periodo de 21 a 27 días consecutivos incluye periodos de 21 días consecutivos, de 22 días consecutivos, de 23 días consecutivos, de 24 días consecutivos, de 25 días consecutivos, de 26 días consecutivos, y de 27 días consecutivos.

35 Tal como se mencionó anteriormente, la duración de la primera fase más la segunda fase es preferiblemente de 28 días.

En la primera fase, la composición de unidades de dosis activa diarias puede permanecer constante, en particular con respecto a la cantidad diaria de drospirenona.

40 En algunas otras realizaciones, la composición de las unidades de dosis activa diarias puede variar, en particular, con respecto a la cantidad diaria de drospirenona.

45 La segunda fase es un periodo libre de anticonceptivo, es decir, una fase durante la cual no se administran componentes anticonceptivos a la paciente. Durante dicha segunda fase, pueden administrarse unidades de dosificación de placebo diarias a la paciente. En algunos otros casos, no se administra ninguna píldora a la paciente.

Una segunda fase de este tipo puede permitir que se produzcan sangrados menstruales regulares y, por tanto, puede permitir imitar el ciclo menstrual natural.

50 Además, se cree que dicha segunda fase permite la secreción de estradiol endógeno que puede tener algunos beneficios sobre el metabolismo óseo de la paciente.

55 Tal como se usa en el presente documento, el término “unidad de dosificación activa diaria” se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificación unitaria que consisten en una composición anticonceptiva tal como se describió completamente antes en la presente memoria descriptiva. Tal como se mencionó previamente, la unidad de dosificación activa diaria puede comprender generalmente una cantidad de drospirenona de aproximadamente 3,0 mg a aproximadamente 6,0 mg, más preferiblemente, de aproximadamente 3,5 mg a aproximadamente 4,5 mg.

60 En algunas realizaciones, la primera fase del método anticonceptivo dura de 21 a 24 días consecutivos y la segunda fase del método anticonceptivo dura de 4 a 7 días consecutivos.

En algunas realizaciones, la primera fase del método anticonceptivo dura 24 días consecutivos y la segunda fase del método anticonceptivo dura 4 días consecutivos.

65 El método anticonceptivo puede proporcionar una alta eficacia anticonceptiva sin las desventajas (es decir, manchados, sangrados irregulares...) observadas para métodos de anticonceptivo de progestágeno solo

comercializados tales como Cerazette®.

5 Dicho método anticonceptivo puede presentar una mayor fiabilidad que otros métodos de anticonceptivo de progestágeno solo permitiendo a las pacientes cumplir algo menos con el tratamiento (es decir, permitiendo saltarse píldoras episódicas) sin arriesgar un embarazo no deseado (véase el ejemplo 4 a continuación).

El método anticonceptivo es adecuado para mujeres en edad de procrear.

10 Debe indicarse que el método anticonceptivo puede ser adecuado para mujeres cuyos estados de salud no sean compatibles con picos altos de concentración plasmática de drospirenona. Tales mujeres incluyen, sin limitarse a, pacientes con disfunción renal, mujeres predispuestas a hiperpotasemia y pacientes que toman de manera concomitante fármacos ahorradores de potasio.

15 El método anticonceptivo también es particularmente adecuado para mujeres para las que no se recomienda la administración de estrógenos. Tales mujeres incluyen, sin limitarse a, mujeres predispuestas a trastornos cardiovasculares, mujeres que fuman y mujeres en período de lactancia materna.

### 3. Kits anticonceptivos

20 La presente solicitud también proporciona un kit anticonceptivo basado en las composiciones anticonceptivas tal como se describe completamente en la presente solicitud. Un kit de este tipo es particularmente adecuado para su uso en los métodos anticonceptivos tal como se describió anteriormente.

25 Dicho kit anticonceptivo comprende una o más unidades de acondicionamiento.

Una o más unidades de acondicionamiento incluyen, sin limitarse a, 1 unidad de acondicionamiento, 2 unidades de acondicionamiento, 3 unidades de acondicionamiento, 4 unidades de acondicionamiento, 5 unidades de acondicionamiento y 6 unidades de acondicionamiento.

30 Cada unidad de acondicionamiento comprende desde 21 hasta 28 unidades de dosificación activa diarias. Tal como se describió completamente antes, cada unidad de dosificación activa diaria consiste en una composición anticonceptiva tal como se describe en el presente documento.

35 En algunas realizaciones, el kit anticonceptivo comprende una o más unidades de acondicionamiento en el que cada unidad de acondicionamiento comprende de 21 a 28 unidades de dosificación activa diarias y en el que cada unidad de dosificación activa diaria comprende drospirenona en forma de partícula no micronizada de modo que:

40 (i) no más del 50% de la drospirenona presente inicialmente en dicha unidad de dosificación activa diaria se disuelve en el plazo de 30 minutos y

(ii) al menos el 50% de dicha drospirenona se disuelve en un intervalo de tiempo de desde 3 hasta 4 horas,

45 cuando la unidad de dosificación activa diaria se somete a una prueba de disolución *in vitro*, estando relacionados los porcentajes de drospirenona con la cantidad de drospirenona presente inicialmente en dicha unidad de dosificación activa diaria.

50 En otras realizaciones, el kit anticonceptivo comprende una o más unidades de acondicionamiento en el que cada unidad de acondicionamiento comprende de 21 a 28 unidades de dosificación activa diarias y en el que la administración oral de una unidad de dosificación activa diaria proporciona un perfil farmacocinético para DRSP caracterizado por las siguientes características:

(i) un  $t_{m\acute{a}x}$  medio de al menos aproximadamente 2,2 h y

55 (ii) una  $C_{m\acute{a}x}$  media que es de menos de aproximadamente 30 ng/ml.

En algunas realizaciones, la administración oral de dicha unidad de dosificación activa diaria proporciona un perfil farmacocinético caracterizado adicionalmente por una  $AUC_{0h-t\acute{u}l\acute{i}m\acute{o}}$  de al menos 300 ng\*ml/h, más preferiblemente de al menos 350 ng\*ml/h.

60 Tal como se describió completamente antes, las unidades de dosificación activa diarias preferiblemente no comprenden ningún estrógeno o derivado de estrógeno tal como etinilestradiol, mestranol o 8-prenilnaringenina. En otras palabras, la DRSP está preferiblemente presente en las unidades de dosificación activa diarias sin estrógeno.

65 En realizaciones más preferidas, la DRSP es el único componente anticonceptivo comprendido dentro de las unidades de dosificación activa diarias.

En algunas otras realizaciones, el kit anticonceptivo comprende una o más unidades de acondicionamiento en el que cada unidad de acondicionamiento comprende de 21 a 28 unidades de dosificación activa diarias y en el que:

- 5 (a) la cantidad de la drospirenona en cada unidad de dosificación activa diaria es de al menos 2 mg, sin estrógeno, y
- (b) la administración oral de una unidad de dosificación activa diaria proporciona un perfil farmacocinético para DRSP caracterizado por las siguientes características:
- 10 (i) un  $t_{m\acute{a}x}$  medio que oscila desde 2,2 h hasta 6 h y
- (ii) una  $C_{m\acute{a}x}$  media que es de menos de aproximadamente 30 ng/ml.

15 En otras realizaciones, el kit anticonceptivo comprende una o más unidades de acondicionamiento en el que cada unidad de acondicionamiento comprende de 21 a 28 unidades de dosificación activa diarias y en el que

- (a) la cantidad de drospirenona en cada unidad de dosificación activa diaria es de al menos 2 mg sin estrógeno, y
- 20 (b) cada unidad de dosificación activa diaria comprende drospirenona en una forma tal que:
- (i) no más del 50% de la drospirenona presente inicialmente en dicha unidad de dosificación activa diaria se disuelve en el plazo de 30 minutos y
- 25 (ii) al menos el 50% de dicha drospirenona se disuelve en un intervalo de tiempo de desde 3 hasta 4 horas,

cuando la unidad de dosificación activa diaria se somete a una prueba de disolución *in vitro* según el método de paletas de la USP XXIII, estando relacionados los porcentajes de drospirenona con la cantidad de drospirenona presente inicialmente en dicha unidad de dosificación activa diaria.

30 Cada unidad de acondicionamiento comprende opcionalmente desde 1 hasta 7 unidades de dosificación diarias de un placebo farmacéuticamente aceptable.

35 En algunas realizaciones, el kit anticonceptivo se caracteriza porque cada unidad de acondicionamiento comprende 28 unidades de dosificación diarias y ninguna unidad de dosificación diaria de un placebo farmacéuticamente aceptable. Un kit anticonceptivo de este tipo es particularmente apropiado para realizar el método anticonceptivo que consiste en administrar "continuamente" DRSP sin periodo libre de anticonceptivo (véase el párrafo 2 anterior).

En otras realizaciones, cada unidad de acondicionamiento comprende:

- 40 - de 21 a 27 unidades de dosificación activa diarias que consisten en una composición anticonceptiva tal como se describe completamente en la presente solicitud y
- opcionalmente, de 1 a 7 unidades de dosificación diarias de un placebo farmacéuticamente aceptable.

45 Un kit anticonceptivo de este tipo es particularmente apropiado para realizar el método anticonceptivo descrito en el presente documento que comprende

- 50 - una primera fase en la que se administran unidades de dosificación activa diarias que no comprenden estrógeno a la paciente durante un periodo de 21 a 27 días consecutivos seguido por
- una segunda fase en la que no se administra composición anticonceptiva a la paciente durante un periodo de 1 a 7 días consecutivos.

55 En algunas otras realizaciones, cada unidad de acondicionamiento del kit comprende 24 unidades de dosificación diarias que comprenden una cantidad eficaz de una composición anticonceptiva tal como se describe en el presente documento y, opcionalmente, 4 unidades de dosificación diarias de un placebo farmacéuticamente aceptable.

La unidad de acondicionamiento tal como se describió anteriormente puede tener una de las formas convencionales habitualmente usadas para anticonceptivos orales.

60 Por ejemplo, la unidad de acondicionamiento puede ser un envase alveolado convencional que comprende el número apropiado de unidades de dosificación en un envase alveolado sellado con un soporte de cartón, cartulina, lámina o plástico y encerradas en una cobertura adecuada. Cada envase alveolado puede numerarse o marcarse de manera conveniente con el fin de facilitar el cumplimiento.

65 La unidad de acondicionamiento puede contener unidades de dosificación diarias en el orden en el que han de

tomarse, es decir, empezando con la primera de las al menos 21 unidades de dosificación que contienen la combinación de drospirenona opcionalmente seguido por 7 o menos blísteres vacíos o por 7 o menos unidades de dosificación que comprenden un placebo farmacéuticamente aceptable.

5 El kit puede comprender otros componentes apropiados tales como instrucciones para su uso.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de la invención tal como se reivindica.

## 10 Ejemplos

### Ejemplo 1: Preparación de comprimidos

#### *a. Preparación de drospirenona*

15 Se preparó drospirenona según un procedimiento similar al descrito en el documento WO2006/061309. Con el fin de obtener DRSP con una distribución de tamaño de partícula apropiada, se sometió la DRSP a un procedimiento adicional de precipitación tal como se mencionó en la presente solicitud.

20 Se prepararon cinco lotes de DRSP mediante variantes del procedimiento de precipitación mencionado anteriormente.

El análisis de la distribución de tamaño de partícula de cada lote se realizó mediante un método de difracción láser en dispersión en húmedo (sensor Helos, Sympatec con el dispersor en húmedo Quixel). El agente dispersante usado fue agua. Se garantizó la dispersión de partícula completa mediante ultrasonificación.

25

Se determinó el área específica mediante un método BET. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: parámetros de distribución de tamaño de partícula y área específica de lotes de DRSP

30

	Lote de DRSP				
	PR100003	080169	080204	080257	080053
d50 (µm)	22,4	24,5	13,1	12,6	19,8
d90 (µm)	37,4	37,1	24,8	23,4	34,2
d10 (µm)	5,9	2,9	4,4	5,3	7,2
d99 (µm)	56,1	48,9	34,5	35,3	44,8
Área específica (m <sup>2</sup> /g)	0,26	0,45	0,83	0,77	0,63

La función de distribución acumulada y la función de densidad de probabilidad para el lote 080053 se muestran en la figura 1.

#### 35 *b. Preparación de comprimidos según la presente invención*

Los comprimidos se preparan mediante compresión directa. La composición de comprimidos se describe a continuación.

40 Tabla 2: composición de comprimidos (A-3mg, de la invención)

Material	mg/comprimido	(%)
Drospirenona (lote 080053)	3,00	4,74
Celulosa microcristalina 102	36,48	57,60
Lactosa anhidra DCL21	20,16	31,83
Dióxido de silicio	3,36	5,31
Estearato de magnesio	0,33	0,53
TOTAL	63,33	100,00

### Ejemplo 2: Perfiles de disolución *in vitro*

a. Comparación de comprimidos A-3mg (de la invención) con Yasminelle® (comparativo)

La tasa de disolución de drospirenona de los comprimidos preparados en el ejemplo 1 (A-3mg) se determinó mediante el método de paletas de la USP XXIII usando un aparato 2 de prueba de disolución de la USP que incluye 6 recipientes de vidrio cubiertos y 6 paletas.

Los comprimidos se colocaron en 900 ml de agua a una temperatura de 37°C ( $\pm$  0,5°C) y se agitaron a 50 rpm. La cantidad de drospirenona liberada en agua se midió a lo largo de varias horas. Los porcentajes medios de DRSP liberada (que estaban relacionados con la cantidad de drospirenona presente inicialmente en cada comprimido) se calcularon y se representaron gráficamente frente al tiempo con el fin de proporcionar el perfil de disolución de DRSP *in vitro*.

El perfil de disolución *in vitro* de los comprimidos A-3mg (de la invención) se muestra en la figura 2 (véase la curva n.º 2).

La figura 2 también proporciona el perfil de disolución obtenido para los comprimidos Yasminelle® que comprendían DRSP micronizada (comparativo) (véase la curva n.º 4).

Parece que la tasa de disolución inicial para los comprimidos obtenidos en el ejemplo 1 (A-3mg) se redujo significativamente en comparación con la del comprimido Yasminelle® ya que sólo aproximadamente el 22% de la DRSP presente inicialmente en los comprimidos se liberó en el plazo 30 min (frente a casi el 100% para Yasminelle® en 30 min). El porcentaje de disolución final de DRSP de los comprimidos obtenidos en el ejemplo 1 fue de más del 80%. Tal como se describe en el ejemplo 3, parte 1, un perfil de disolución *in vitro* de este tipo se correlaciona con un perfil farmacocinético mejorado en comparación con Yasminelle®.

b. Ejemplos de otros perfiles de disolución *in vitro*

Con el fin de ilustrar la correlación entre el perfil de disolución de drospirenona *in vitro* y su perfil farmacocinético tras la administración oral, se prepararon otros dos tipos de comprimidos que contenían DRSP (comparativo). La composición de estos comprimidos es distinta de la del comprimido A-3 mg. Cada comprimido comprende 3 mg de DRSP en forma no micronizada.

El primer tipo de comprimido (CO1-3mg) proporciona una rápida disolución *in vitro* dado que aproximadamente el 60% de la DRSP presente inicialmente en los comprimidos se liberó en el plazo 30 min según el método de paletas de la USP XXIII (véase la curva n.º 3, figura 2).

El segundo tipo de comprimido (CO2-3mg) presenta una tasa de disolución de DRSP *in vitro* muy baja. No más del 5% de la DRSP presente inicialmente en los comprimidos se liberó en el plazo 30 min y no más de aproximadamente el 40% de dicha DRSP se disolvió en el plazo de 4 horas (véase la curva n.º 1, figura 2).

Ejemplo 3: Estudios farmacocinéticos

Parte 1: Evaluación de los parámetros farmacocinéticos para la composición según la invención (comprimido A-3mg) en comparación con Yasminelle®

**Objetivos:**

El principal objetivo del presente ensayo fue evaluar la biodisponibilidad de una preparación de prueba oral que contenía 3,0 mg de drospirenona (comprimidos descritos en el ejemplo 1 obtenidos del lote 080053 (es decir, A-3mg), denominado a continuación "producto de prueba") en comparación con un producto convencional del mercado (YASMINELLE®, Schering AG, denominado a continuación "producto de referencia") después de la administración oral de una única dosis de 3,0 mg de drospirenona en ayunas en dos periodos diferentes, con 7 días de separación. Yasminelle® comprende 3,0 mg de DRSP en forma micronizada y 0,030 mg de etinilestradiol.

Con el fin de investigar la biodisponibilidad relativa de los productos, se determinaron los intervalos de confianza del 90% para las razones intraindividuales (prueba frente a referencia) para el/los criterio(s) de valoración ( $AUC_{0-\text{último}}$  y  $C_{\text{máx}}$  de drospirenona).

El objetivo secundario del presente ensayo fue investigar la seguridad de ambas preparaciones basándose en exámenes de laboratorio y clínicos de seguridad (al comienzo y al final del ensayo) y el registro de acontecimientos adversos y/o reacciones farmacológicas adversas.

**Metodología:**

El estudio se llevó a cabo como un ensayo monocéntrico, abierto, aleatorizado, de única dosis, de dos periodos con grupos cruzados en voluntarias sanas, con una duración de la hospitalización de aproximadamente 12 h - 13 h

después de la dosificación en el día 1 y con un periodo de reposo farmacológico real de 7 días.

- Pacientes (previstas y analizadas):
- previstas para finalización: 10
  - inscritas: 19
  - sólo cribadas: 5
  - aleatorizadas: 14
  - abandonos: 0
  - finalizaron según el protocolo: 14
  - conjunto de datos para análisis farmacocinético: 14
  - conjunto de datos para análisis estadístico: 14
  - conjunto de datos para análisis de seguridad: 14

Diagnóstico y criterios principales para la inclusión:

- [1] mujer de raza blanca
  - [2] edad entre 18 y 40 años
  - [3] física y mentalmente saludable tal como se considera por medio de un examen ginecológico, de laboratorio convencional y médico
  - [4] no fumadoras desde al menos 6 meses (confirmado por la prueba de cotinina en orina)
  - [5] uso de un método anticonceptivo no hormonal eficaz
- Lista de métodos anticonceptivos aceptados
- combinación de dos métodos de barrera (preservativos femeninos/masculinos, diafragmas, espermicidas)
  - dispositivo intrauterino (DIU inerte o liberador de cobre)
  - esterilización existente (oclusión tubárica femenina)

*Duración del tratamiento:*

5 Cada voluntaria recibió de manera aleatoria una única dosis oral de 1 comprimido del producto de prueba o 1 del fármaco de referencia en dos únicas ocasiones, siempre en ayunas.

10 Ambos periodos de estudio se separaron por una fase de reposo farmacológico real de al menos 7 días.

*Puntos de muestreo de sangre en cada periodo del estudio:*

15 Dosis previa y 0:30, 1:00, 1:30, 2:00, 3:00, 4:00, 5:00, 6:00, 8:00, 12:00, 24:00, 48:00 y 72:00 horas tras la dosificación con separación de plasma.

Para cada criterio de valoración, se realizó la cuantificación de DRSP en plasma según un método analítico adaptado de Kirk *et al.*, Rapid Communications in mass Spectrometry, 2006, 20:1247-1252.

20 En resumen, se extrajo drospirenona a partir de plasma humano con EDTA usando un procedimiento de extracción en fase sólida con cartuchos HLB 60 mg Oasis y después de eso se derivatizó con disolución de Girard-P, entonces se inyectó en un cromatógrafo de líquidos equipado con un detector de espectrometría de masas en tándem. Este método permite la determinación de drospirenona en plasma humano con EDTA a lo largo de un intervalo de 0,25 a 100,40 ng/ml.

25 *Criterios para la evaluación:*

Farmacocinética:

30 Criterios de valoración primarios: AUC<sub>0-túltimo</sub> y C<sub>máx</sub> de drospirenona

Criterio de valoración secundario: t<sub>máx</sub> de drospirenona

Criterios de valoración adicionales: no previstos

35 Seguridad

Acontecimientos adversos, parámetros de cribado de laboratorio y clínicos.

*Métodos estadísticos:*

- 5 Para criterios de valoración farmacocinéticos:
- método paramétrico (ANOVA-log) para AUC<sub>0-túltimo</sub> y C<sub>máx</sub> de drospirenona
  - 10 • covariantes en el modelo: secuencia, tratamiento, periodo, voluntaria dentro de la secuencia
  - método no paramétrico (Hauschke *et al.* 1990) t<sub>máx</sub> de drospirenona
  - 15 • intervalo de confianza del 90% para las razones (prueba frente a referencia) para AUC<sub>0-túltimo</sub> y C<sub>máx</sub> de drospirenona

Para evaluación de la seguridad:

- 20 • evaluación estadística descriptiva sólo.

Biodisponibilidad:

25 Se calcularon los intervalos de confianza del 90% de valores transformados logarítmicamente para la razón intraindividual prueba frente a referencia para AUC<sub>0-túltimo</sub> y C<sub>máx</sub> de drospirenona a luego sólo se interpretaron de manera descriptiva y no se compararon con los intervalos habituales de aceptación para los respectivos parámetros (CPMP/EWP/QWP/1401/98, julio de 2001) dado que el ensayo actual no tenía el objetivo de proporcionar una bioequivalencia). Se calculó el intervalo de confianza del 90% para la razón intraindividual para la diferencia de t<sub>máx</sub> (prueba-referencia) y se evaluó de manera descriptiva.

30 *Resultados*

Farmacocinética:

35 Un número total de 14 voluntarias completó el ensayo según el protocolo. Se analizaron las muestras de 14 voluntarias y se sometieron a evaluación estadística 14 voluntarias. Los criterios de valoración del análisis de drospirenona después de una única dosis oral de 1 comprimido (=3,0 mg de drospirenona) de la preparación de prueba o 1 comprimido recubierto con película (=0,03 mg/3 mg de etinilestradiol y drospirenona) del producto de referencia de las 14 voluntarias que se sometieron a evaluación farmacocinética y estadística se resumen en la tabla 3 a continuación.

40 Tabla 3: Criterios de valoración farmacocinéticos (primarios, secundarios y adicionales) de drospirenona para el producto de prueba (PRUEBA) y el producto de referencia (REFERENCIA).

PRUEBA (N = 14)						
Variable	media geom.	media aritm.	DE	CV	intervalo	mediana
AUC <sub>0-túltimo</sub> [ng*h/ml]	360,96	368,55	75,83	20,6	234,72 - 482,91	359,33
AUC <sub>0-inf</sub> [ng*h/ml]	452,93	462,00	93,26	20,2	312,60 - 624,12	463,65
AUC <sub>res</sub> [%]	19,12	20,04	6,62	33,0	12,13 - 33,70	17,70
C <sub>máx</sub> [ng/ml]	16,46	17,36	5,50	31,6	6,39 - 27,79	17,41
t <sub>máx</sub>	-	3,57	1,01	28,3	2,00 - 5,00	3,50
MRT [h]	-	44,08	9,69	22,0	33,64 - 64,18	40,89
t <sup>1/2</sup> [h]	-	31,87	6,29	19,7	24,59 - 44,43	29,42
REFERENCIA (N = 14)						
Variable	media geom.	media aritm.	DE	CV	intervalo	mediana
AUC <sub>0-túltimo</sub> [ng*h/ml]	414,60	418,58	60,46	14,4	337,80 - 527,81	397,70
AUC <sub>0-inf</sub> [ng*h/ml]	503,65	509,25	77,76	15,3	386,08 - 654,48	510,74
AUC <sub>res</sub> [%]	17,12	17,58	4,18	23,8	11,19 - 27,61	18,47
C <sub>máx</sub> [ng/ml]	34,91	35,43	6,32	17,8	24,30 - 45,96	35,24

t <sub>máx</sub>	-	1,57	0,55	35,0	1,00 - 3,00	1,50
MRT [h]	-	38,81	6,45	16,6	29,68 - 56,00	39,39
t <sup>1/2</sup> [h]	-	29,78	4,41	14,8	25,21 - 43,30	28,47

Los intervalos de confianza del 90% para las razones intraindividuales (prueba/referencia) para AUC<sub>0-túltimo</sub> y C<sub>máx</sub> de drospirenona, así como diferencias (prueba-referencia) para t<sub>máx</sub> de drospirenona se presentan en la tabla 4 a continuación.

5

Tabla 4: Intervalos de confianza del 90% de drospirenona

Variable	Estimador puntual	Límites de confianza***	ANOVA-log (%)
AUC <sub>0-túltimo</sub> (razón prueba/referencia)	0,8706*	0,8081 - 0,9380*	11,1%
C <sub>máx</sub> (razón prueba/referencia)	0,4715*	0,3930 - 0,5658*	27,6%
t <sub>máx</sub> [h] (diferencia prueba-referencia)	1,7650**	1,5000 - 2,5000**	-
*: intervalo de confianza paramétrico			
**: intervalo de confianza no paramétrico			
***: 14 voluntarias sometidas a evaluación estadística			

Las curvas de concentración frente al tiempo de drospirenona después de la administración de una única dosis oral de 1 comprimido de la preparación de prueba y comprimido del producto de referencia se encuentran en la figura 3a para ambas preparaciones (medias aritméticas).

10

La evaluación de la biodisponibilidad de los criterios de valoración primarios AUC<sub>0-túltimo</sub> y C<sub>máx</sub> de drospirenona se basó en un método paramétrico (ANOVA-log).

15

El intervalo de confianza del 90% calculado mediante de ANOVA-log para el primer criterio de valoración primario, razón intraindividual (T/R) de AUC<sub>0-túltimo</sub>, fue de entre 0,8081 y 0,9380. El intervalo de confianza del 90% calculado por medio de ANOVAlog para el segunda criterio de valoración primario, razón intraindividual (T/R) de C<sub>máx</sub> de drospirenona, fue de entre 0,3930 y 0,5658.

20

Respecto al criterio de valoración secundario t<sub>máx</sub>, el intervalo de confianza del 90% para las diferencias intraindividuales fue de entre 1,5000 y 2,5000 horas. El estimador puntual para la diferencia de t<sub>máx</sub> de drospirenona fue de 106 minutos (observándose más adelante los máximos de concentración después de la administración de la preparación de prueba).

25

Se conoce bien en la técnica que la drospirenona se isomeriza en un isómero biológicamente inactivo en condiciones ácidas, incluyendo en las condiciones ácidas que se encuentran en el estómago humano.

Cuando se lleva a cabo el presente estudio de farmacocinética, se han realizado ensayos para detectar la presencia final del isómero inactivo de drospirenona en el plasma de las mujeres tratadas. Los resultados han demostrado que la cantidad del isómero inactivo de drospirenona en las muestras de plasma recogidas de las pacientes sometidas a pruebas clínicas estaba por debajo del nivel detectable (< 1 ng/ml), lo que significa que la composición farmacéutica que se ha usado se adapta para liberar la cantidad completa de drospirenona en su forma biológicamente activa a los órganos diana.

35

#### Seguridad:

La formulación de prueba y el fármaco de referencia se toleraron bien. Se registraron diecisiete acontecimientos adversos no graves (AA) en 11 pacientes en el transcurso del ensayo:

40

- se observaron nueve AA en 8 pacientes después de la administración del producto de prueba
- se observaron ocho AA en 7 pacientes después de la administración del fármaco de referencia.

Todos los acontecimientos adversos se evaluaron como no graves. El investigador evaluó todos los acontecimientos adversos como posiblemente relacionados. Todos los AA se resolvieron completamente en el plazo de un periodo de tiempo relativamente corto. Los resultados del cribado de laboratorio no dieron indicaciones de acontecimientos adversos o reacciones farmacológicas adversas.

50 *Conclusiones*

Basándose en la AUC<sub>0-túltimo</sub> de drospirenona, el grado de absorción del producto de prueba es similar al del producto de referencia pero la tasa de absorción se retrasa significativamente dando como resultado un  $t_{m\acute{a}x}$  aumentado y una  $C_{m\acute{a}x}$  disminuida. La tolerabilidad del producto de prueba y el producto de referencia fue igual de buena.

Parte 2: Evaluación de otros comprimidos comparativos CO1-3mg y CO2-3mg en comparación con Yasminelle®

El principal objetivo de este segundo ensayo fue ilustrar adicionalmente la correlación entre los parámetros farmacocinéticos y el perfil de disolución *in vitro* para comprimidos orales que comprenden DRSP.

Los comprimidos de prueba orales fueron el comprimido CO1-3mg y el comprimido CO2-3mg que mostraron una tasa de disolución *in vitro* rápida para DRSP y una tasa de disolución muy lenta para DRSP, respectivamente (véase el ejemplo 2b).

El producto de referencia fue Yasminelle®. La metodología para este segundo ensayo fue similar a la del ensayo descrito en la parte 1 anteriormente.

En resumen, la biodisponibilidad de dos preparaciones de prueba orales (concretamente CO1-3mg y CO2-3mg) en comparación con la del producto convencional del mercado (JASMINELLE, Schering AG) se evaluó después de la administración oral de un único comprimido en cada caso (correspondiente a 3 mg de DRSP) en ayunas en tres periodos diferentes, con 7 días de separación. Con el fin de investigar la biodisponibilidad relativa de los productos, se determinaron los intervalos de confianza del 90% para las razones intraindividuales (CO1-3mg frente a producto de referencia y CO2-3mg frente a producto de referencia) para el/los criterio(s) de valoración (AUC<sub>0-túltimo</sub> y  $C_{m\acute{a}x}$  de drospirenona).

El estudio se llevó a cabo como un ensayo monocéntrico, abierto, aleatorizado, de única dosis, de tres periodos con grupos cruzados en voluntarias sanas, con una duración de la hospitalización de aproximadamente 12 h - 13 h después de la dosificación.

Cada voluntaria recibió de manera aleatoria una única dosis oral de 3,0 mg de drospirenona (o bien 1 comprimido CO1-3mg de prueba o bien 1 comprimido CO2-3mg de prueba o bien 1 comprimido recubierto con película de Yasminelle®) en tres únicas ocasiones en ayunas.

Los tres periodos de estudio se separaron por una fase de reposo farmacológico real de entre 7 días y 10 días.

- Pacientes (previstas y analizadas):
- previstas para finalización: 10
  - inscritas: 18
  - sólo cribadas: 4
  - aleatorizadas: 14
  - abandonos: 0
  - finalizaron según el protocolo: 14
  - conjunto de datos para análisis farmacocinético: 14
  - conjunto de datos para análisis estadístico: 14
  - conjunto de datos para análisis de seguridad: 14

### Resultados

Las curvas de concentración frente al tiempo de drospirenona después de la administración de una única dosis oral de 1 comprimido de cada producto (concretamente, CO1-3mg, CO2-3mg y Yasminelle®) se encuentran en la figura 3b (medias aritméticas).

Para el resto, CO1-3mg presentó una tasa de disolución rápida para DRSP *in vitro* (aproximadamente el 60% en el plazo 30 min). Tal como se esperaba, el perfil farmacocinético obtenido para CO1-3mg es muy próximo al de Yasminelle® excepto por la  $C_{m\acute{a}x}$ . De manera interesante, la  $C_{m\acute{a}x}$  media de CO1-3mg fue de 30 ng/ml frente a 36 ng/ml para Yasminelle®. La AUC<sub>0h-túltimo</sub> para CO1-3mg fue similar a la de Yasminelle® (410,58 ng\*h/ml frente a 440,14 ng\*h/ml).

Por otro lado, CO2-3 mg presenta una tasa de disolución muy baja de DRSP *in vitro* dado que no más del 5% de la DRSP presente inicialmente en los comprimidos se liberó en el plazo 30 min y no más de aproximadamente el 40% de dicha DRSP se disolvió en el plazo de 4 horas. Tal como se esperaba, dicha composición presenta una  $C_{m\acute{a}x}$  reducida y un  $t_{m\acute{a}x}$  retardado en comparación con Yasminelle®. Sin embargo, la AUC media de dicha composición

fue baja. Dicha composición puede no ser apropiada para usarse como píldora de progestágeno solo dado que puede proporcionar una baja fiabilidad anticonceptiva.

5 Estos resultados farmacocinéticos combinados con los resultados *in vitro* descritos en el ejemplo 2 ilustran la correlación entre la tasa de disolución *in vitro* de DRSP y su perfil farmacocinético (en particular para  $C_{máx}$  y  $t_{máx}$ ), tras la administración oral.

Ejemplo 4: Curvas de simulación basadas en datos experimentales obtenidos en el ensayo clínico descrito en el ejemplo 3, parte 1.

10 Las curvas de concentración plasmática media de DRSP frente al tiempo, que se espera obtener a partir de la administración oral de un comprimido descrito en la tabla 2 pero que contenía 4 mg de DRSP del lote 80053 (concretamente, A-4mg), se extrapolaron a partir de datos experimentales obtenidos en el ensayo clínico descrito en el ejemplo 3 con el supuesto de que la concentración plasmática de DRSP es proporcional a la cantidad oral administrada de DRSP.

15 La curva resultante para el comprimido A-4mg se muestra en la figura 3a y la figura 4a y se comparó con la obtenida con Yasminelle® y con el comprimido A-3mg descrito en la tabla 2.

20 Tal como se ilustra en la figura 4a y 4b, se espera que aumentar la cantidad de DRSP de desde 3 mg hasta 4 mg en el comprimido descrito en la tabla 2 no modifique el  $t_{máx}$  que puede permanecer significativamente retardado en comparación con el de Yasminelle®. Se espera que la  $C_{máx}$  aumente pero permanezca significativamente menor que la de Yasminelle® (no más del 60% de la de Yasminelle®). De manera interesante, se espera que la concentración plasmática media sea mayor que la de Yasminelle® después del pico de concentración.

25 La figura 4c muestra las curvas de concentración plasmática de DRSP frente al tiempo que se espera que resulten de la administración repetida cada 24 horas de un comprimido de Yasminelle® (curva n.º 1), la de un comprimido A-3mg (curva n.º 3) y la de un comprimido A-4mg (curva n.º 2).

30 Las curvas obtenidas para las composiciones de la invención (concretamente curvas n.º 3 y n.º 2) muestran menos diferencia entre la  $C_{máx}$  media y la  $C_{min}$  media (concentración de DRSP mínima) que la composición de Yasminelle®. Por tanto, se espera que la administración repetida de las composiciones de la invención proporcione una concentración plasmática de DRSP más estable con una  $C_{máx}$  menor que Yasminelle®. Se espera que un hecho de este tipo mejore el perfil de sangrado y reduzca los efectos secundarios de DRSP cuando las composiciones de la invención se usen como anticonceptivo.

35 En el caso del comprimido A-4mg, debe señalarse que se espera que la concentración plasmática media sea mayor que la obtenida de Yasminelle® durante el periodo de tiempo entre el  $t_{máx}$  y el tiempo de la toma del siguiente comprimido, que proporciona una mayor fiabilidad anticonceptiva.

40 Por tanto, se espera que el comprimido A-4mg sea apropiado para usarse como píldora de progestágeno solo.

Ejemplo 5: Otro ejemplo de composición según la invención

45 Parte 1: Perfil de disolución *in vitro*

Se prepararon los comprimidos (B-4mg) tal como se describió en el ejemplo 1 a partir del lote de DRSP n.º PR100003. Cada comprimido comprende 4,0 mg de DRSP y excipientes en una cantidad similar a la descrita en la tabla 1. Los comprimidos (B-4mg) se recubrieron adicionalmente con un agente de formación de película adecuado, tal como se describe en la memoria descriptiva.

50 Los comprimidos resultantes se sometieron a una prueba de disolución *in vitro* tal como se describió en el ejemplo 2. El perfil de disolución *in vitro* medio de dichos comprimidos se muestra en la figura 5a.

55 La tasa de disolución inicial para DRSP se redujo significativamente en comparación con Yasminelle® ya que sólo aproximadamente el 22% de la DRSP presente inicialmente en los comprimidos se liberó en el plazo 30 min. Sin embargo, aproximadamente el 66% y aproximadamente el 77% de la DRSP presente inicialmente en los comprimidos se liberó en el plazo de 4 h y 6 h, respectivamente.

60 El perfil de disolución *in vitro* para los comprimidos B-4mg fue similar al del comprimido A-3mg (véase el ejemplo 1). Un hecho de este tipo ilustra que el área específica de DRSP no afecta significativamente a su disolución *in vitro* si dicha DRSP presenta d50, d90 y d10 apropiados.

65 Parte 2: Evaluación de los parámetros farmacocinéticos para la composición según la invención (comprimido B-4mg) en comparación con Yasminelle®

*a. Metodología*

Los parámetros farmacocinéticos para el comprimido B-4mg se determinaron tal como se describió en el ejemplo 1, parte 1.

5 En resumen, se evaluó la biodisponibilidad de la preparación de prueba (concretamente B-4mg) en comparación con la del producto convencional del mercado (JASMINELLE, Schering AG) después de la administración oral de un único comprimido en cada caso en ayunas en tres periodos diferentes, con 7 días de separación.

10 La dosis oral de DRSP fue de 3 mg para Yasminelle® frente a 4 mg para el comprimido B-4mg (de la invención).

Con el fin de investigar la biodisponibilidad relativa de los productos, se determinaron los intervalos de confianza del 90% para las razones intraindividuales (B-4mg frente a Yasminelle®) para el/los criterio(s) de valoración (AUC<sub>0-túltimo</sub> y C<sub>máx</sub> de drospirenona).

15 El estudio se llevó a cabo como un ensayo monocéntrico, abierto, aleatorizado, de única dosis, de tres periodos con grupos cruzados en voluntarias sanas, con una duración de la hospitalización de aproximadamente 12 h - 13 h después de la dosificación.

20 Cada voluntaria recibió de manera aleatoria una única dosis oral de drospirenona (o bien un comprimido B-4mg de prueba o bien un comprimido de Yasminelle®) en dos únicas ocasiones en ayunas.

Ambos periodos de estudio se separaron por una fase de reposo farmacológico real de entre 7 días y 10 días.

- Pacientes (previstas y analizadas):
- previstas para finalización: 10
  - inscritas: 15
  - sólo cribadas: 5
  - aleatorizadas: 10
  - abandonos: 0
  - finalizaron según el protocolo: 10
  - conjunto de datos para análisis farmacocinético: 10
  - conjunto de datos para análisis estadístico: 10
  - conjunto de datos para análisis de seguridad: 10

25 *b. Resultados*

Todas las pacientes toleraron bien Yasminelle® y el producto de prueba.

30 Las curvas de concentración frente al tiempo de drospirenona después de la administración de una única dosis oral de 1 comprimido de cada producto (concretamente, comprimido B-4mg y Yasminelle®) se encuentran en la figura 5b (medias aritméticas). Los resultados de dicho ensayo se muestran adicionalmente en la tabla 5 a continuación.

35 Tabla 5: Criterios de valoración farmacocinéticos para el comprimido B-4mg (PRUEBA) y Yasminelle® (REFERENCIA).

PRUEBA (N = 10)						
Variable	media geom.	media aritm.	DE	CV	intervalo	mediana
AUC <sub>0-túltimo</sub> [ng*h/ml]	428,07	438,85	104,53	23,8	320,74 – 634,58	419,05
C <sub>máx</sub> [ng/ml]	18,96	19,81	6,14	31,0	12,42 – 30,17	19,40
t <sub>máx</sub> [h]	-	3,900	0,876	22,5	3,000 – 5,000	4,000
REFERENCIA (N = 10)						
Variable	media geom.	media aritm.	DE	CV	intervalo	mediana
AUC <sub>0-túltimo</sub> [ng*h/ml]	386,68	394,88	90,22	22,8	271,57 – 615,65	391,49
C <sub>máx</sub> [ng/ml]	32,52	32,85	4,85	14,8	23,97 – 42,80	33,39
t <sub>máx</sub> [h]	-	1,700	0,979	54,1	1,000 – 4,000	1,500

El perfil farmacocinético para DRSP obtenido después de la administración oral de un comprimido B-4mg se correlacionó con el perfil farmacocinético de DRSP esperado basándose en las simulaciones (véase el ejemplo 4).

5 Tal como se esperaba, el  $t_{m\acute{a}x}$  medio para el comprimido B-4mg se retrasó significativamente en comparación con el de Yasminelle® (3,9 h frente a 1,7 h). Además, la  $C_{m\acute{a}x}$  media obtenida para el comprimido B-4mg fue significativamente menor que la de Yasminelle® (19,8 frente a 32,9 ng\*h/ml).

10 La  $C_{m\acute{a}x}$  media para el comprimido B-4mg correspondió a aproximadamente el 58% de la  $C_{m\acute{a}x}$  de Yasminelle® mientras que, en el ejemplo 1, la  $C_{m\acute{a}x}$  media para el comprimido A-3mg correspondió al 49% de la de Yasminelle®: el aumento de la dosis de DRSP en los comprimidos no indujo ningún cambio significativo en los valores de  $C_{m\acute{a}x}$ .

15 Por otro lado, el aumento de la dosis de DRSP mejoró significativamente la  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$  media dado que la  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$  media para el comprimido B-4mg fue el 111% de la de Yasminelle. En el ejemplo 1, la  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$  media para el comprimido A-3mg fue sólo el 86% de la de Yasminelle®.

En otras palabras, los presentes resultados muestran claramente que las composiciones de la invención permiten obtener un valor alto de  $AUC_{0h-t\acute{u}ltimo}$  media en combinación con una  $C_{m\acute{a}x}$  media baja y un  $t_{m\acute{a}x}$  medio retardado para DRSP en comparación con Yasminelle®.

20 La administración repetida de los comprimidos B-4mg cada 24 horas proporcionará con certeza un perfil de concentración plasmática de DRSP similar al esperado para el comprimido A-4mg (véase la figura 4C, curva n.º 2).

25 Para concluir, los comprimidos farmacéuticos de la invención, tales como el comprimido A-4mg y el comprimido B-4mg, es probable que sean apropiados para usarse como píldoras sólo anticonceptivas. Se espera que tales anticonceptivos tengan una buena tolerancia y eviten la aparición de efectos secundarios relacionados con concentraciones plasmáticas de DRSP altas y fluctuantes.

Parte 3: Evaluación de la eficacia anticonceptiva de la composición farmacéutica según la invención

30 El objetivo del estudio es ilustrar que una píldora anticonceptiva según la invención que comprende DRSP como único agente anticonceptivo y que se administra en un régimen 24/4 permite inhibir la ovulación incluso en el caso de un retraso episódico de la píldora.

35 La píldora anticonceptiva está constituida por 24 comprimidos B-4mg tal como se definió en el ejemplo 5, parte 2 anteriormente y 4 comprimidos de placebo.

#### a. Metodología

40 El estudio fue un ensayo monocéntrico abierto.

45 Las pacientes aptas para el estudio tenían edades entre los 20-30 años, tenían un índice de masa corporal < 30 kg/m<sup>2</sup>, ciclos menstruales regulares (al menos 4 ciclos regulares en los últimos 6 meses) y estaban dispuestas a usar preservativo durante toda la duración del estudio. Se excluyeron pacientes con un (presunto) embarazo, trastorno tromboembólico activo o pasado, hepatopatía grave presente o pasada, carcinoma del endometrio u otra presunta o conocida neoplasia dependiente de estrógenos, sangrado vaginal no diagnosticado, uso de fármacos inductores de enzimas hepáticas y otros fármacos.

50 Se inscribieron un total de 20 mujeres en este ensayo y realizaron los dos ciclos de tratamiento y el ciclo de seguimiento.

Tabla 6: Parámetros de pacientes inscritas

	Edad	Peso (kg)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Tensión arterial sistólica (mmHg)	Tensión arterial diastólica (mmHg)	Frecuencia cardiaca (latidos/mm)
Media ± desviación estándar	24,6 ± 2,4	60,28 ± 7,95	22,76 ± 3,19	110,3 ± 10,3	64,1 ± 7,0	65,4 ± 5,7
Mediana	24,5	59,1	22,39	115,0	62,5	64,0
Mín, Máx	20; 29	50,0; 79,2	18,1; 30,0	90; 120	50; 80	58; 80

55 Las pacientes recibieron tratamiento diario con comprimidos que contenían 4 mg de DRSP con un régimen 24/4 durante dos ciclos. Las pacientes iniciaron el tratamiento el primer día del ciclo (es decir, el primer día del comienzo del sangrado vaginal) tras la visita de cribado. Las pacientes tomaron un comprimido de 4 mg de DRSP desde el día 1 hasta el día 24, y un comprimido de placebo desde el día 25 hasta el día 28 de cada ciclo de tratamiento a una

hora fija, con la excepción del día 5 y el día 13 del segundo ciclo. En estos dos días, la toma del comprimido se retrasó durante 24 horas (es decir, que no se tomó ninguna píldora en el día 5 ni en el día 13, y que se tomaron 2 comprimidos en el día 6 y el día 14, respectivamente). El estudio completo consistió en un periodo de tratamiento de 56 días y un periodo de seguimiento tras el tratamiento de 28 días. Después de obtenerse el consentimiento informado, las pacientes se sometieron a un examen ginecológico y un examen médico general, pruebas de laboratorio de análisis de orina, bioquímica, hematología y ECG de plomo 12. Después de que se confirmara el cumplimiento con los criterios de selección, y después de realizar una prueba de embarazo en orina con un resultado negativo el primer día del comienzo del sangrado vaginal, se incluyó a la paciente en el estudio y comenzó a tomar el medicamento del estudio.

Se realizó extracción de muestras de sangre para la determinación hormonal (progesterona, 17-beta-estradiol, FSH y LH) cada 3 días desde el día 1 hasta el día 84 y se realizaron evaluaciones de peso, tensión arterial y frecuencia cardíaca en cada visita. Se midieron las concentraciones de progesterona, 17-beta-estradiol, FSH y LH en suero con kits de diagnóstico *in vitro* comerciales validados (VIDAS, ELFA Biomerieux). Se incluyeron controles internos en cada conjunto de muestras.

Se realizaron dos pruebas de embarazo en orina durante el estudio:

- en la visita en el día 1 del primer ciclo con el fin de verificar el criterio de exclusión “mujer embarazada” justo antes de iniciar el tratamiento del estudio: la paciente se excluyó si esta prueba era positiva
- en la visita en el día 7 del ciclo de seguimiento.

Se determinó la existencia de ovulación durante el tratamiento basándose en la concentración de progesterona en suero, usando los criterios de Landgren *et al.* Por tanto, se consideró que se había producido una ovulación en el caso de concentraciones de progesterona > 5,04 ng/ml, mantenidas durante al menos 2 muestras de progesterona consecutivas.

*b. Resultados*

Las figuras 6a y 6b muestran los valores individuales representados gráficamente para los niveles plasmáticos de progesterona y los niveles plasmáticos de estradiol, respectivamente.

Para todas las mujeres, los valores del nivel de progesterona fueron sistemáticamente menores de 5,04 ng/ml durante todo el periodo de tratamiento (incluyendo el periodo de placebo). El valor máximo de progesterona se observó que era de 3 ng/ml para una única mujer y durante sólo una vez durante los periodos de tratamiento (incluyendo el periodo de placebo).

Estos resultados muestran que durante los 2 ciclos, no se produjo ovulación. En cambio, tras el cese del tratamiento, durante el ciclo de seguimiento de 28 días, los niveles de progesterona aumentaron por encima de 5,04 ng/ml en 17 de 20 mujeres que mostraban una reaparición de la ovulación. El tiempo mínimo hasta que el primer nivel de progesterona estuviera por encima de 5,04 ng/ml fue en el día 15 después del último comprimido de placebo.

Durante los 2 ciclos en tratamiento, los niveles de estradiol medios fueron significativamente menores en comparación con los medidos durante el ciclo de seguimiento.

De manera notable, la secreción de estradiol no se inhibe totalmente durante el periodo de tratamiento.

Para concluir, estos datos confirman que la composición de la invención, cuando se usa como PPS en un régimen 24/4 proporcionó una inhibición de la ovulación fiable incluso en presencia del periodo de placebo. Esta inhibición de la ovulación se mantuvo incluso si la toma del comprimido se retrasó durante 24 horas en dos momentos diferenciados dentro de un ciclo.

En vista de estos datos experimentales, se espera que el anticonceptivo de progestágeno solo de la invención presente una fiabilidad y eficacia similares a la píldora combinada tradicional tal como Yasmine® con menos efectos secundarios sobre el aparato cardiovascular.

Ejemplo 6: Otra composición de ejemplo según la invención

Se preparan comprimidos que comprendían 4 mg de drospirenona (C-4mg) mediante compresión directa. La composición de comprimidos se describe a continuación.

Tabla 7: Composición de los comprimidos (C-4mg, de la invención)

Material	mg/comprimido
----------	---------------

ES 2 777 886 T3

Drospirenona (PR100311)	4,00
Celulosa microcristalina PH102	33,02
Lactosa anhidra PS = 20%, <45 µm	17,50
Dióxido de silicio	0,29
Estearato de magnesio	0,33
Recubrimiento (Opadry II 85F18422 blanco)	1,65
TOTAL	56,75

El lote DRSP PR100311 se caracteriza por un área específica de 0,66 m<sup>2</sup>/g.

5 La tasa de disolución *in vitro* y los parámetros farmacocinéticos para estos comprimidos se determinaron tal como se describió en el ejemplo 2 y el ejemplo 3, respectivamente.

Tabla 8: Tasa de disolución de DRSP *in vitro* y perfil farmacocinético de DRSP para los comprimidos C-4mg

Disolución <i>in vitro</i>	% de DRSP disuelto en el plazo de 30 minutos	45,8
	% de DRSP disuelto en el plazo de 4 h	88,3
Farmacocinética	C <sub>máx</sub> media (ng/ml)	26
	t <sub>máx</sub> medio (h)	3,6
	AUC <sub>0-túltimo</sub> media (ng*h/ml)	643

**REIVINDICACIONES**

1. Kit anticonceptivo que comprende una o más unidades de acondicionamiento, en el que cada unidad de acondicionamiento comprende de 21 a 28 unidades de dosificación activa diarias y en el que
- 5 (a) la cantidad de drospirenona en cada unidad de dosificación activa diaria es de al menos 2 mg, sin ningún estrógeno, y
- (b) cada unidad de dosificación activa diaria consiste en una composición anticonceptiva adecuada para administración oral que comprende drospirenona, en la que la drospirenona tiene un tamaño de partícula d50 que oscila desde 10 µm hasta 60 µm, de modo que:
- 10 (i) no más del 50% de la drospirenona presente inicialmente en dicha unidad de dosificación activa diaria se disuelve en el plazo de 30 minutos y
- 15 (ii) al menos el 50% de dicha drospirenona se disuelve en un intervalo de tiempo de desde 3 hasta 4 horas,
- cuando la unidad de dosificación activa diaria se somete a una prueba de disolución *in vitro* según el método de paletas de la USP XXIII, estando relacionados los porcentajes de drospirenona con la cantidad de drospirenona presente inicialmente en dicha unidad de dosificación activa diaria.
- 20 2. Kit anticonceptivo según la reivindicación 1, en el que la drospirenona tiene una distribución de tamaño de partícula caracterizada por:
- 25 (i) un tamaño de partícula d90 de menos de 100 µm;
- (ii) un tamaño de partícula d50 que oscila desde 10 µm hasta 60 µm; y
- 30 (iii) un tamaño de partícula d10 de más de 3 µm.
3. Kit anticonceptivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que la drospirenona es el único componente anticonceptivo.
- 35 4. Kit anticonceptivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la cantidad de drospirenona en cada dosificación unitaria activa diaria oscila desde aproximadamente 2,0 mg hasta aproximadamente 6,0 mg, preferiblemente desde aproximadamente 3,0 mg hasta aproximadamente 4,5 mg, más preferiblemente de aproximadamente 4 mg.
- 40 5. Kit anticonceptivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la una o más unidades de acondicionamiento comprenden además desde 1 hasta 7 unidades de dosificación diarias de un placebo farmacéuticamente aceptable.
- 45 6. Kit anticonceptivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que cada unidad de acondicionamiento comprende 24 unidades de dosificación activa diarias.
7. Kit anticonceptivo según la reivindicación 6, que comprende además 4 unidades de dosificación de placebo diarias.
- 50 8. Kit anticonceptivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicha composición anticonceptiva comprende:
- drospirenona en una cantidad que representa del 1% al 10% en peso,
- 55 - al menos un aglutinante que representa del 50% al 65% en peso,
- al menos una carga que representa del 25% al 35% en peso,
- al menos un deslizante que representa del 0,2% al 6% en peso, y
- 60 - al menos un lubricante que representa del 0,2% al 0,6% en peso,
- estando relacionados los porcentajes en peso con el peso total de dicha composición anticonceptiva.
- 65 9. Kit anticonceptivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicha composición anticonceptiva comprende drospirenona, al menos un aglutinante, al menos una carga, al menos un

deslizante y al menos un lubricante, en el que:

(i) el al menos un aglutinante es celulosa microcristalina,

5 (ii) la al menos una carga es lactosa anhidra,

(iii) el al menos un deslizante es dióxido de silicio, y

10 (iv) el al menos un lubricante es estearato de magnesio.

10. Composición farmacéutica adecuada para administración oral que comprende drospirenona, en la que:

(a) una unidad de dosificación activa diaria de dicha composición comprende una cantidad de drospirenona de al menos 2 mg, sin ningún estrógeno, y

15 (b) dicha unidad de dosificación activa diaria comprende drospirenona, y la drospirenona tiene un tamaño de partícula d50 que oscila desde 10  $\mu\text{m}$  hasta 60  $\mu\text{m}$ , de modo que:

20 (i) no más del 50% de la drospirenona presente inicialmente en dicha unidad de dosificación activa diaria se disuelve en el plazo de 30 minutos, y

(ii) al menos el 50% de dicha drospirenona se disuelve en un intervalo de tiempo de desde 3 hasta 4 horas,

25 cuando la unidad de dosificación activa diaria se somete a una prueba de disolución *in vitro* según el método de paletas de la USP XXIII, estando relacionados los porcentajes de drospirenona con la cantidad de drospirenona presente inicialmente en dicha unidad de dosificación activa diaria,

para su uso como anticonceptivo para una paciente que lo necesita.

30 11. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 10, en la que dicha composición es según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 8 ó 9.

35 12. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, en la que las unidades de dosificación diarias de la composición se administran a dicha paciente durante un periodo de 21 a 28 días consecutivos.

40 13. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en la que las unidades de dosificación diarias de la composición se administran comprendiendo dos fases:

- una primera fase en la que se administran unidades de dosificación activa diarias a la paciente durante un periodo de 21 a 27 días consecutivos, seguida por

45 ▪ una segunda fase en la que no se administra anticonceptivo a la paciente durante un periodo de 1 a 7 días consecutivos.

14. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 13, en la que se administran unidades de dosificación de placebo diarias durante dicha segunda fase.

50 15. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14, en la que la primera fase dura 24 días consecutivos y la segunda fase dura 4 días consecutivos.

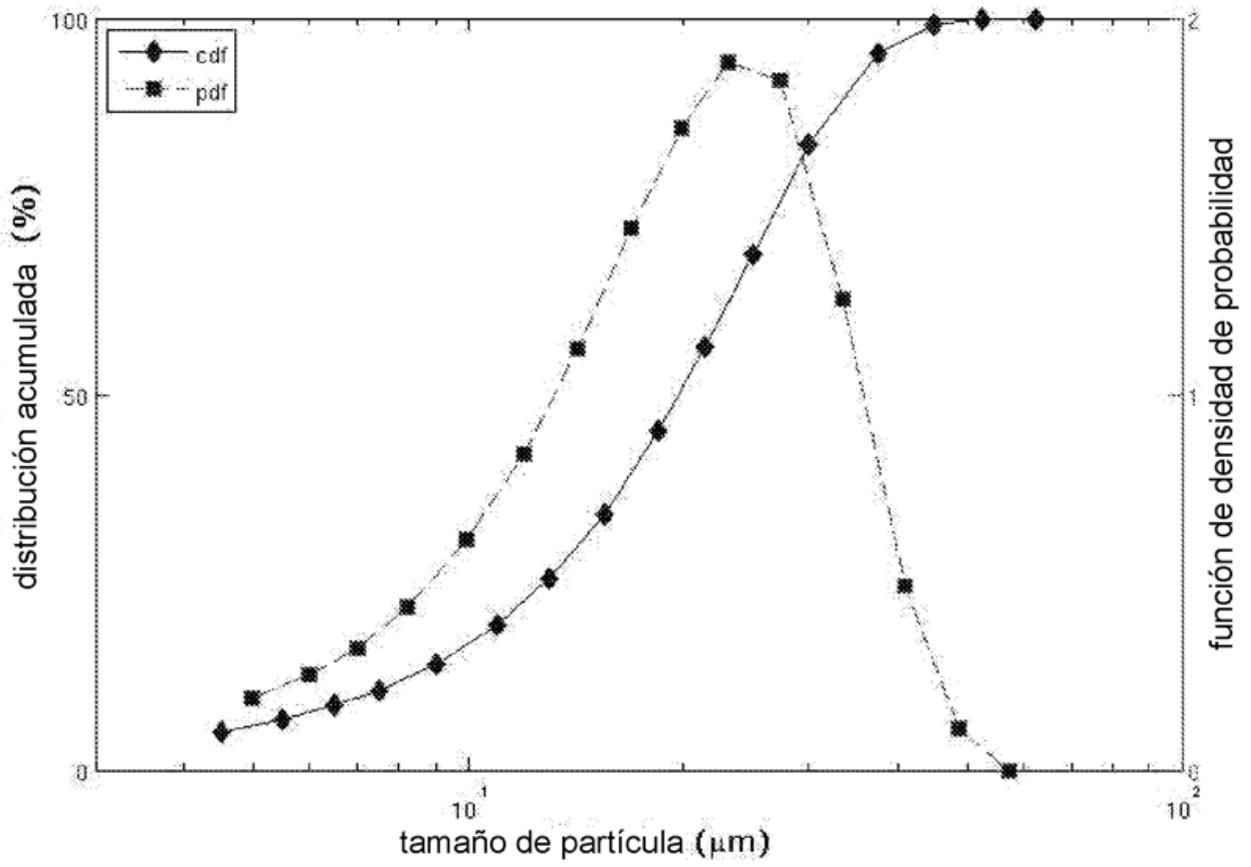


Figura 1

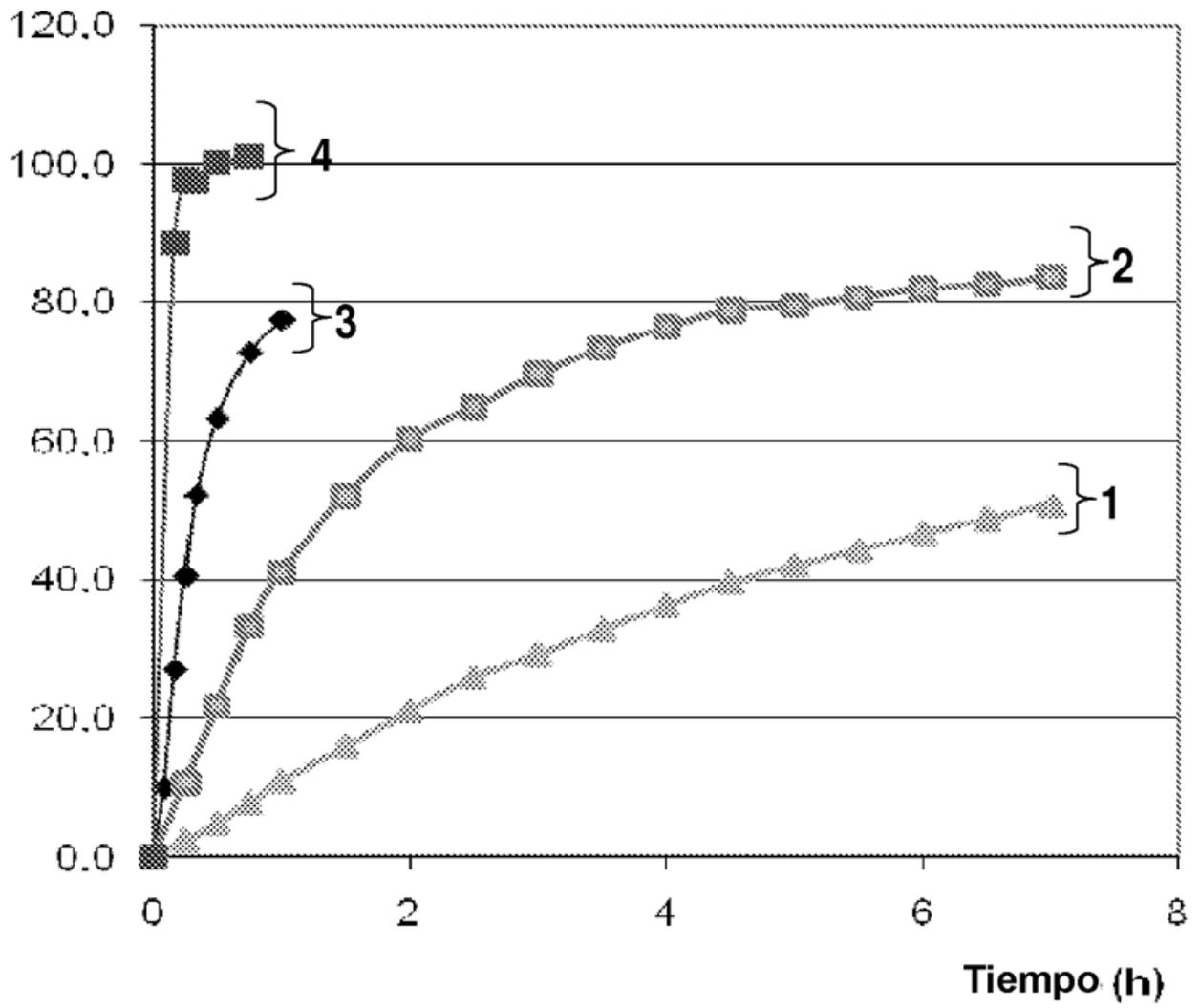


Figura 2

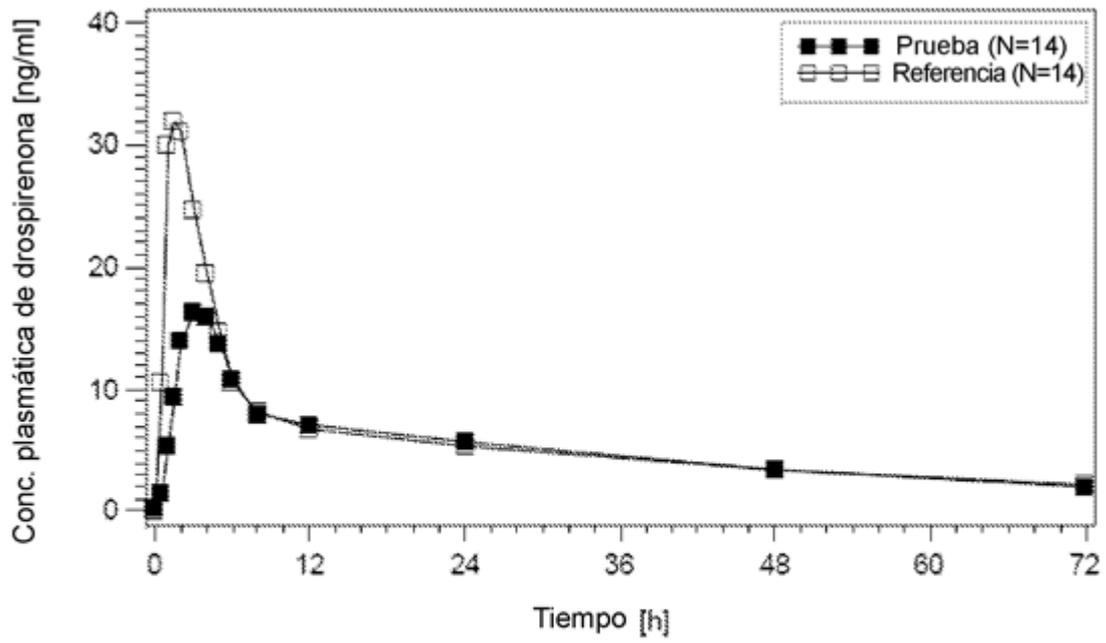


Figura 3a

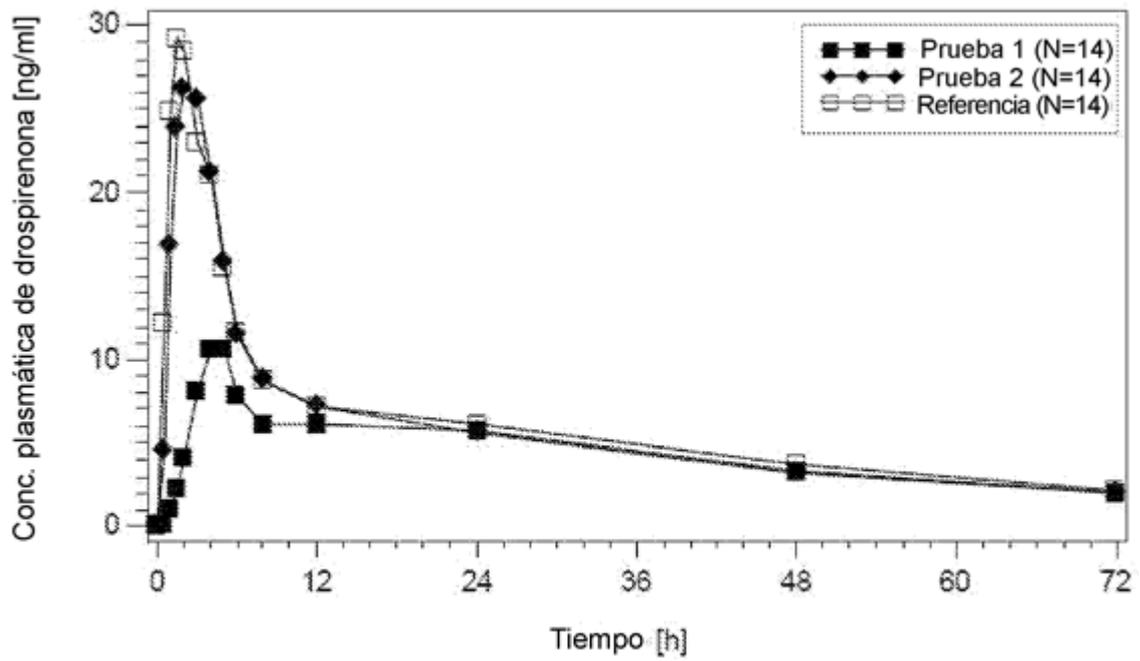
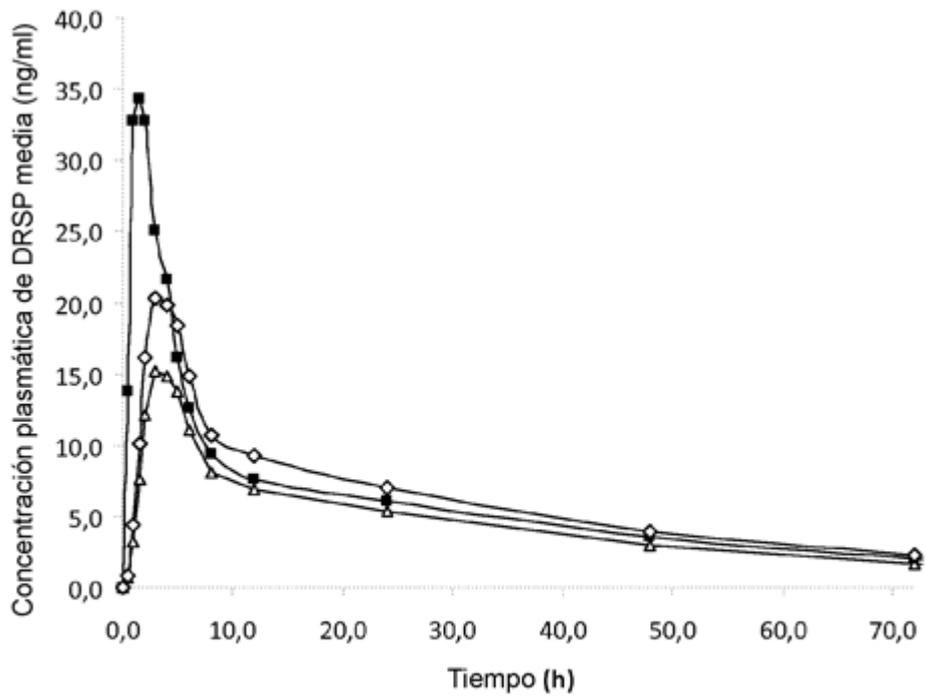
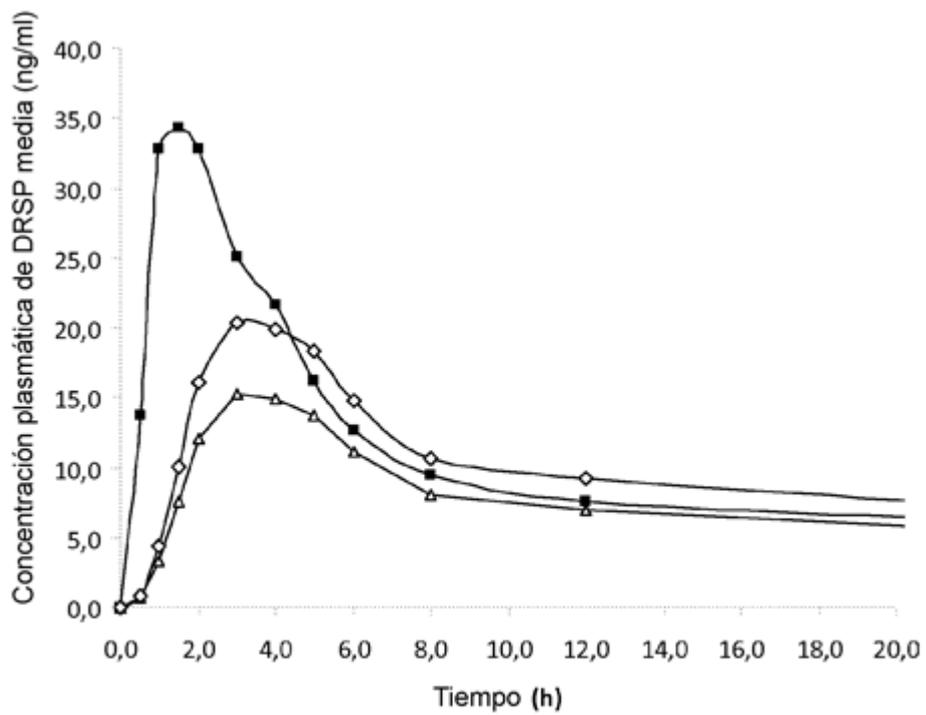


Figura 3b



**Figura 4a**



**Figura 4b**

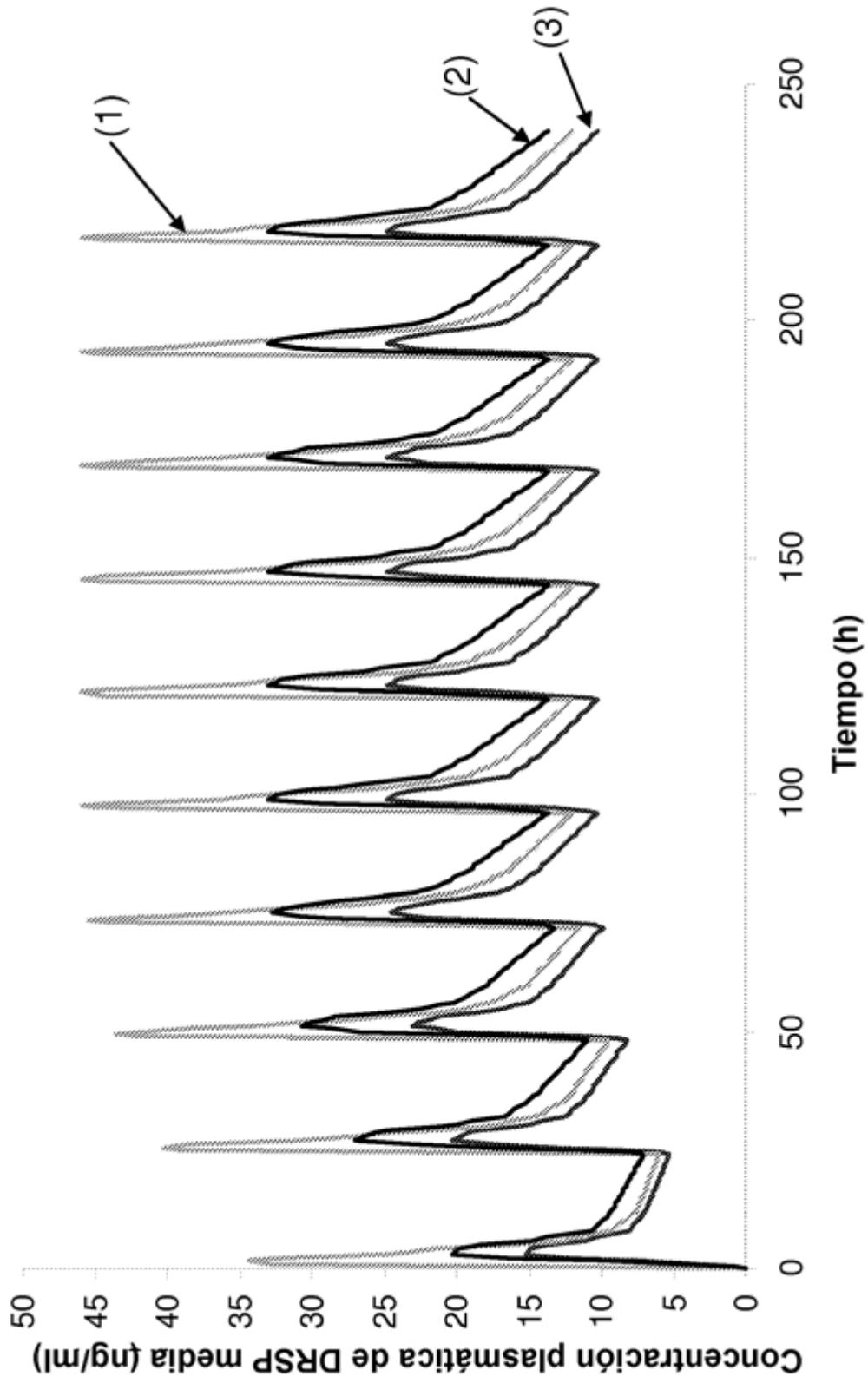


Figura 4c

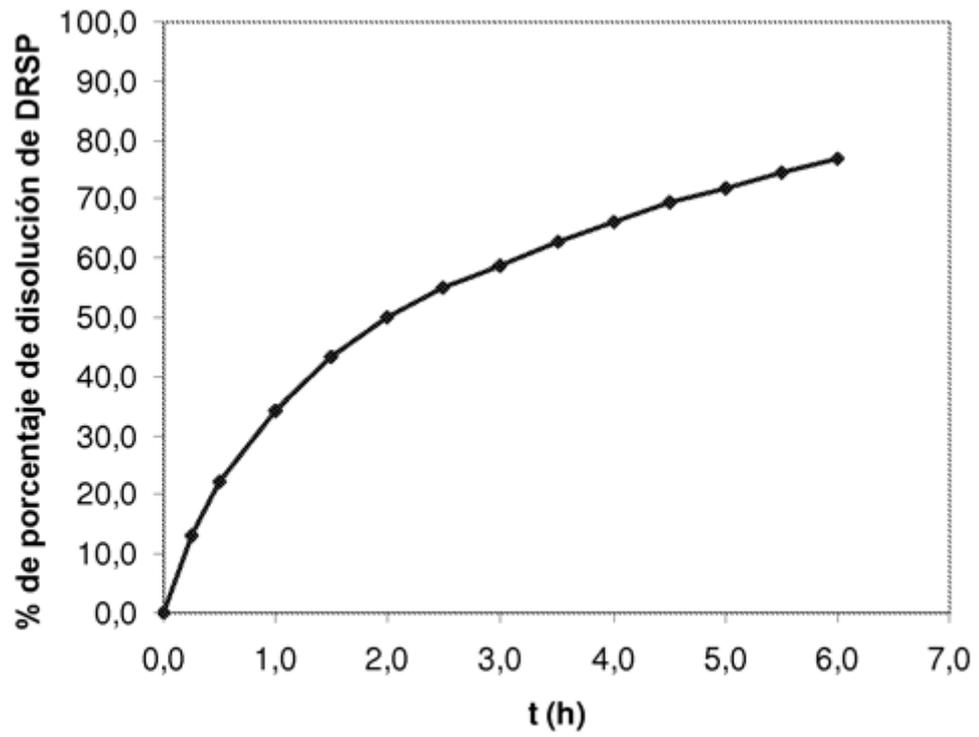


Figura 5a

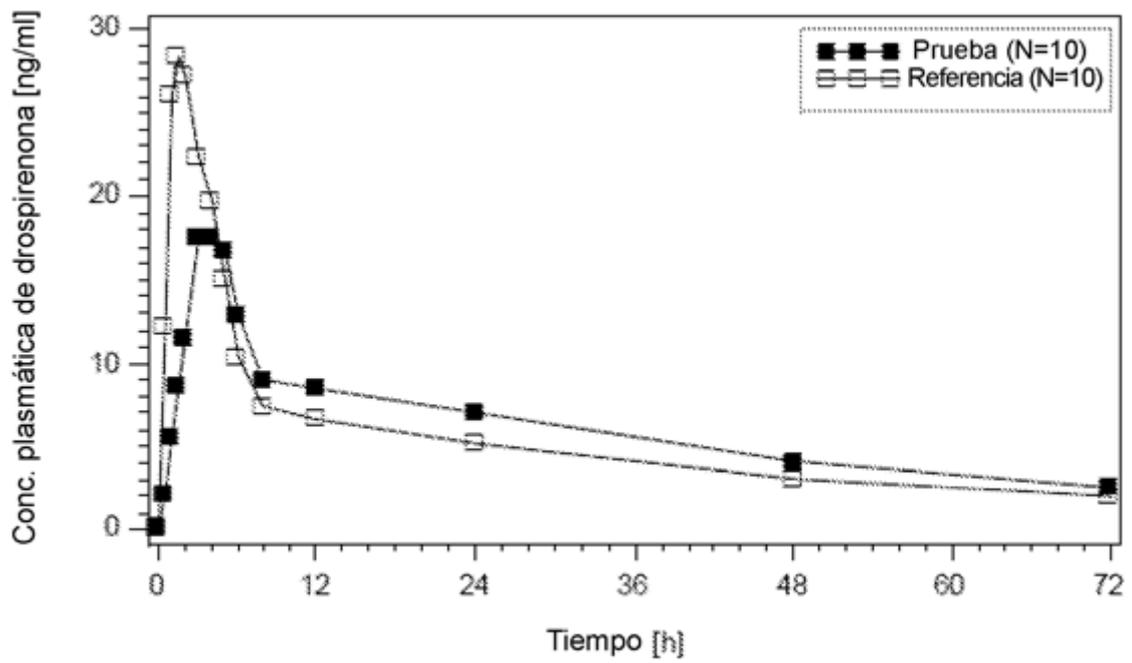


Figura 5b

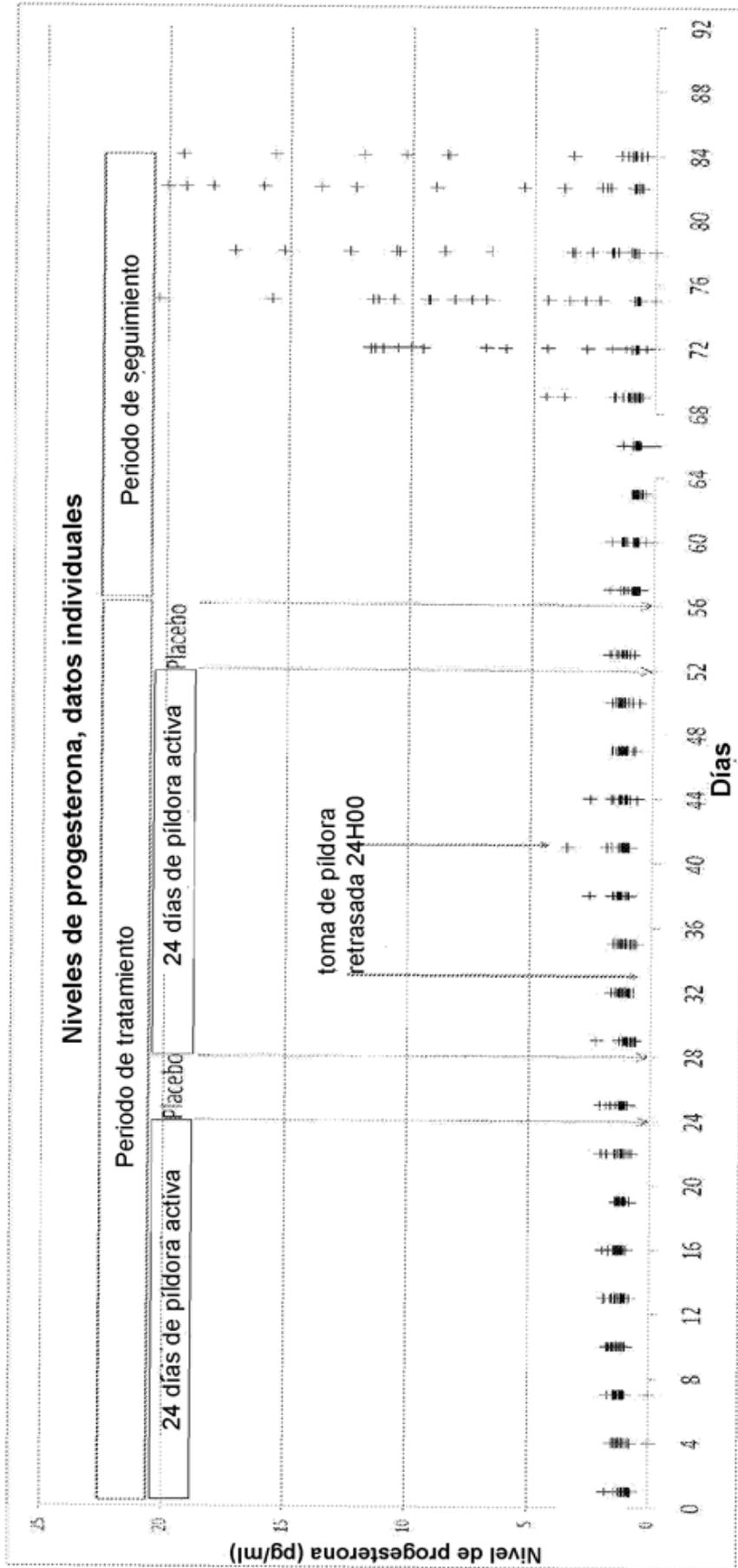


Figura 6a

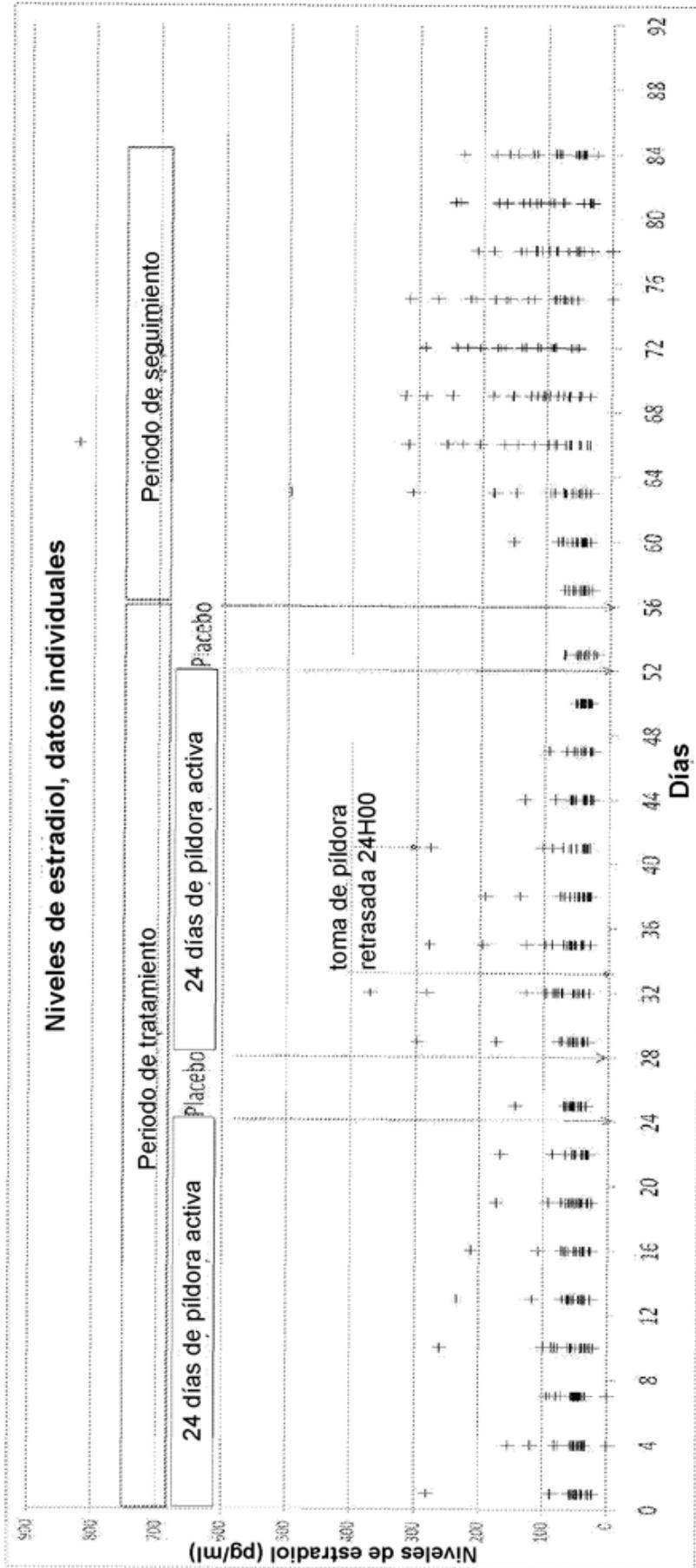


Figura 6b