

(11) Número de Publicação: **PT 1558265 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/585 (2007.10) **A61P 15/00** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2003.11.05	(73) Titular(es): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT MÜLLERSTRASSE 178 13353 BERLIN DE
(30) Prioridade(s): 2002.11.05 US 287780 2002.11.05 WO PCT/IB02/04628	(72) Inventor(es): SIEGRIED MEYERHOFER AT
(43) Data de publicação do pedido: 2005.08.03	(74) Mandatário: MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT
(45) Data e BPI da concessão: 2010.01.06 055/2010	

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DA DROSPIRENONA PARA O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO**

(57) Resumo:

RESUMO

"UTILIZAÇÃO DA DROSPIRENONA PARA O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO"

A presente invenção refere-se a processos para o tratamento de doenças mediadas por aldosterona, tais como doenças cardiovasculares, em mulheres nos períodos da perimenopausa ou pós-menopausa, por administração de um agente com actividade anti-mineralocorticóide e progestativa, em particular a drospirenona.

DESCRIÇÃO

"UTILIZAÇÃO DA DROSPIRENONA PARA O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO"

Campo da invenção

A presente invenção refere-se à utilização do tratamento ou da drospirenona como o único agente terapêuticamente activo, para a prevenção da hipertensão.

Antecedentes

Nas mulheres, o risco do desenvolvimento de hipertensão e/ou de doenças cardiovasculares aumenta depois da entrada na menopausa, quando a ovulação pára (Affalo-Calderon B. HRT, women, and heart disease: what we need to know about prevention, Medscape Cardiology 6(2), 2002). Acredita-se que o tratamento das mulheres com estrogénios, na pós-menopausa, se oporia ao risco de hipertensão e/ou de doenças cardiovasculares, tais como a hipertensão. No entanto, não foi ainda verificado um risco de desenvolvimento da hipertensão e/ou de doenças cardiovasculares pelas formas correntes da terapia de substituição de hormonas (Nelson et al. Post-menopausal hormone replacement therapy. J. Am Medical Ass, 21 de Agosto de 2002, vol. 288, nº 7, pp. 872-891).

Durante muitos anos pensou-se que a menopausa seria o factor predominante no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, mas actualmente tem sido posta a questão em que medida os agentes anti-hipertensivos, tais como os inibidores de ACE, impedem o desenvolvimento das doenças cardiovasculares na mulher. Os inibidores de ACE actuam

através da manutenção da homeostase dos electrólitos através do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), de forma que os níveis no plasma da hormona mineralocorticóide, a aldosterona, sejam reduzidos devido à inibição da enzima de conversão da angiotensina. A aldosterona é conhecida por exercer as suas actividades através da activação de receptores mineralocorticóides no epitélio dos rins, colo e glândulas sudoríparas, em que a aldosterona promove a retenção do sódio e a excreção do potássio.

No entanto, recentemente foi demonstrado que os receptores mineralocorticóides estão também presentes no sistema cardiovascular, tal como no coração e vasos sanguíneos, assim como no cérebro (Delayani JA; Mineralcorticoid receptor antagonists; the evolution of utility and pharmacology. *Kidney Int*, Abril de 2000 57(4) 1408-1411). Além disso, estudos em humanos e animais apontam para o facto de a aldosterona desempenhar um papel importante na patogénese de doenças cardiovasculares e renais, independentemente do bem conhecido mecanismo que envolve a activação da angiotensina a angiotensina II (Stier et al., aldosterone as a mediator in cardiovascular injury, *Cardiol Rev* 2002, Março-Abril 10(2), 97-102). Desta forma, pode esperar-se que a aldosterona, através da sua activação dos receptores mineralocorticóides no coração, vasos sanguíneos ou cérebro intervenha sobre diversas acções patológicas, tais como, por exemplo, o enfarte, fibrose cardíaca, hipertrofia ventricular, necrose do miocárdio, deficiência cardíaca (deficiência cardíaca congestiva), morte súbita cardíaca e/ou enfarte do miocárdio.

A eplerenona é um medicamento esteróide com actividade bloqueadora do receptor de aldosterona. A eplerenona é referida como sendo eficaz no tratamento de doenças

mediadas pela aldosterona, tais como as doenças cardiovasculares (Martin and Krum; Eplerenone. Current opinion in investigational drugs, 2001, 2(4), 521-525). A eplerenona tem uma ligação selectiva ao receptor mineralo-corticóide em que outros receptores esteróides não são afectados, tais como os receptores estrogénico e progestativo. Tem sido mostrado que a eplerenona proporciona protecção cardíaca, tanto nas mulheres como nos homens (Hamedii and Chadow: The promise of selective aldosterone receptor antagonist for the treatment of hypertension and congestive heart failure. Curr Hypertens Rep. 2000, Agosto 2(4), 378-383, Delayani et al: Eplerenone; a selective aldosterone receptor antagonist (SARA), cardiovascular Drug Rev 2001 FAII, 19(3) 185-200).

Outra substância medicamentosa é a espironolactona (gama-lactono-acetato de ácido 17-hidroxi-7-alfa-mercapto-3-oxo-17-alfa-pregna-4-ona-21-carboxílico), que tem provado que diminui a morbidez e a mortalidade entre pacientes com deficiência cardíaca grave, que já estavam a receber terapia por inibidores de ACE. Deste modo, foi observado um efeito aditivo (Pitt et al.; the effect of Spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. New Engl. J Med, vol. 341, nº 10, pp. 709-717, 1999).

Os antagonistas de aldosterona têm sido utilizados no tratamento de efeitos patogénicos mediados pela aldosterona, tais como a hipertensão e/ou doenças cardiovasculares, num paciente que tem sensibilidade ao sal ou uma toma elevada de sódio na dieta, ou ambas, por administração de um ou mais antagonistas de aldosterona, tais como a espironolactona (WO 01/95892).

O Documento WO 02/09759 refere-se ao tratamento de distúrbios cardiovasculares relacionados com inflamação, tais como aterosclerose, num paciente, por administração de um antagonista de aldosterona e de um inibidor de ciclo-oxigenase-2, sendo o antagonista de aldosterona um composto do tipo espirolactona (espironolactona) e um antagonista de aldosterona epoxi-esteróide.

O Documento WO 01/34132 refere-se ao tratamento, que inibe ou impede alterações patogénicas resultantes de lesões vasculares num paciente humano, por administração de um antagonista de aldosterona.

O Documento WO 95/15166 refere-se ao tratamento com um antagonista de aldosterona, tal como a espironolactona e a epoximexrenona para a inibição da fibrose do miocárdio, no qual a dosagem utilizada pode não romper um equilíbrio normal de retenção de electrólito e água de um paciente.

A drospirenona (DRSP), uma 17α -espironolactona, é um análogo da espironolactona. A drospirenona, ao contrário de outras progestinas conhecidas, tem perfis bioquímicos e farmacológicos semelhantes aos da progesterona endógena, em especial no que diz respeito à actividade anti-mineralocorticóide nos epitélios dos rins, colo e glândulas sudoríparas, e à actividade anti-androgénica (Krattenmacher R; Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000, Julho, 62(1), 29-38; Norman P, Drospirenone. *Drugs of the future* 2000, 25(12), 1247-1256). Por conseguinte, acredita-se que a drospirenona seja mediadora da anti-aldosterona natural e das propriedades vasoactivas da progesterona endógena no útero. Sabe-se que a drospirenona se liga aos receptores mineralocorticóides em competição com a aldosterona, de modo a proporcionar uma actividade anti-mineralocorticóide

forte. A drospirenona é cerca de 8 vezes mais potente que a espironolactona (Pollow et al.; dihydrospirorenone, a novel synthetic progestagen, characterisation of binding to different receptor proteins. *Contraception*, 1992, 46, 561-574).

A drospirenona é conhecida da patente DE 19633685 e do requerimento de patente WO 98067838, ambos referentes a um processo para a produção da drospirenona, $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetileno-3-oxo-17 α -pregna-4-eno-21,17-carbolactona.

Os níveis de aldosterona no plasma podem ser afectados pela administração de drospirenona: num estudo que implica a administração da drospirenona isolada ou da drospirenona em combinação com etinilestradiol, foi demonstrado que os níveis de aldosterona no plasma aumentaram em ambos os grupos de terapia. (Oelkers et al: Effect of an oral contraceptive containing Drospirenone in the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy female volunteers, *Gynecol endocrinol* 2000, 14, 204-213).

Além disso, foi demonstrado que a drospirenona, em combinação com o 17 β -estradiol, reduz ainda a hipertensão em mulheres na pós-menopausa que sofrem de hipertensão e estão em terapia com um inibidor de ACE, enalapril (Preston et al., Additive effect of drospirenone/17 β -estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving Enalapril (*Am J Hypertension*, 2002, 15 (816-822)).

A drospirenona é ainda conhecida da sua utilização em contracepção (WO 01/15701) e para o controle de HRT em mulheres na pós-menopausa (WO 01/52857).

Finalmente, foi descrita a administração subcutânea da drospirenona (2 e 10 mg, respectivamente) em ratos macho

espontaneamente hipertensos (Berger et al; Influence of different progestogens on blood pressure of non-anaesthetized male spontaneously hypertensive rats. Contraception, 1992, 46, 83-97).

Sumário da invenção

Correntemente é considerado problemático que a terapia de substituição de hormonas, utilizada actualmente em clínica, não reduza o risco de hipertensão e/ou de doenças cardiovasculares em mulheres no período da pós-menopausa. Durante muitos anos, a teoria dizia que a terapia de substituição de estrogénios reduziria a ocorrência de doenças cardiovasculares em mulheres no período da pós-menopausa. No entanto, descobriu-se que a progesterona endógena pode proteger uma mulher de desenvolver doenças cardiovasculares, em virtude do efeito de antagonismo da aldosterona, tais como o antagonismo da aldosterona sobre os receptores mineralocorticóides no coração, vasos sanguíneos e cérebro. Os níveis endógenos da progesterona podem começar a tornar-se deficientes quando a mulher entra na idade dos quarentas ou no período da peri-menopausa. Depois de entrar na menopausa, estão ausentes os níveis endógenos da progesterona.

Em conformidade, descobriu-se que a drospirenona, uma substância medicamentosa com actividade progestativa, bem como anti-mineralocorticóide, análogas às da progesterona, antagoniza a acção da aldosterona sobre os receptores mineralocorticóides no coração, vasos sanguíneos e cérebro, sendo o resultado uma potencial prevenção das doenças cardiovasculares na mulher. Esta observação tem grande significado para mulheres com o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, tais como mulheres com níveis deficientes de progesterona endógena, ou mulheres com uma

história de doenças cardiovasculares na sua família. De forma vantajosa, pode ser proporcionada às mulheres um tratamento cardioprotectivo em simultâneo com o tratamento de sintomas e de doenças associadas a níveis deficientes de progesterona, tais como menstruação irregular, menstruação anormal, endometrioses e sintomas de peri-menopausa.

Desta forma, a presente invenção refere-se à utilização da drospirenona para a preparação de uma unidade de dosagem sólida, que compreende drospirenona como o único agente terapêuticamente activo, para o tratamento ou a prevenção de hipertensão, em que a referida unidade de dosagem sólida contém uma dose de 2, 2,5 ou 3 mg de drospirenona.

Descrição pormenorizada

Tal como foi dito, a invenção prende-se, em parte, com o efeito cardioprotectivo, desconhecido até ao presente, em mulheres quando se encontram em terapia com a drospirenona. A drospirenona é uma substância medicamentosa que possui actividade de antagonismo à aldosterona, em virtude da ligação a receptores mineralocorticóides em competição com a aldosterona. No entanto, a drospirenona também tem actividade progestativa.

Acredita-se que o efeito cardioprotectivo é o resultado da actividade anti-aldosterona da drospirenona sobre os receptores mineralocorticóides no coração, no sistema vascular e no cérebro.

Tal como são aqui utilizados, serão definidas as seguintes frases e termos:

o termo “prevenção” inclui quer a prevenção do ataque de uma manifestação clínica ou de um sintoma, doença ou

distúrbio, em conjunto, quer a prevenção do aparecimento de uma fase, evidente pré-clinicamente, de uma doença ou distúrbio numa mulher. Por exemplo, a prevenção da hipertensão pode ser determinada como a redução da pressão diastólica e/ou da pressão sistólica do sangue.

De preferência, a utilização terapêutica da presente invenção reduz o risco de hipertensão em pelo menos 50%, tal como pelo menos 60, 70, 80 ou 90%.

Existem à disposição um certo número de modelos animais para a investigação do efeito da hipertensão sobre um agente terapeuticamente activo. Poderão ser realizadas experiências em roedores, que são tornados hipertensos utilizando-se alterações cirúrgicas, ou em roedores espontaneamente hipertensos, tratados com uma substância propensa a ataques.

Por exemplo, a hipertensão arterial pode ser induzida em roedores, utilizando-se diferentes técnicas:

- a) hipertensão renovascular, induzida por aplicação cirúrgica de uma banda constritora em torno da artéria renal direita, para induzir isquémia renal unilateral.
- b) aplicação de banda infra-renal para restringir mecanicamente o fluxo sanguíneo através da aorta abaixo da junção em que as artérias renais se ramificam (pressão sanguínea elevada nos rins).
- c) aldosterona infundida directamente nos roedores a uma taxa fixa, através de uma bomba implantada.

Os roedores espontaneamente hipertensos do substrato susceptível a ataques são caracterizados por um

desenvolvimento acrescido de hipertensão grave, lesões cerebrovasculares e nefroesclerose maligna.

Durante o período do tratamento, os roedores são monitorizados quanto à hipertensão, e ainda quanto à aldosterona no plasma, à pressão sanguínea sistólica e diastólica, à pressão ventricular esquerda e diastólica, à relação dP/dt ventricular esquerda, ao peso corporal e à frequência cardíaca.

No termo do período de tratamento, os roedores são sacrificados e são comparados entre os diferentes grupos de tratamento, quer com um agente activo, quer com um placebo, por exame do coração, avaliação microscópica das lesões cerebrovasculares e/ou análise histopatológica dos rins.

São mencionados outros modelos de investigação dos efeitos da hipertensão em Delyani et al.; effect of a selective aldosterone receptor antagonist in myocardial infarction. Am J Physiol Heart Circ Physiol, vol. 50, H647-H654, 2001.

O termo “drospirenona” é entendido como incluindo qualquer isómero geométrico da drospirenona.

Tal como foi referido, a drospirenona é o único agente terapêuticamente activo incluído na unidade de dosagem. No presente contexto, o termo “único agente terapêuticamente activo” é empregue para significar que essencialmente não são incluídas outras substâncias medicamentosas na unidade de dosagem. No entanto, podem ser consentidas algumas substâncias medicamentosas, desde que não sejam consideradas como sendo terapêuticamente relevantes para o tratamento da hipertensão ou estejam presentes numa dose insuficiente para impedir ou tratar a hipertensão. Para

além disso, são excluídos da composição outros agentes hormonais, tais como estrogénios.

A composição está prevista para ser administrada a uma mulher, de forma a tratar ou a impedir o desenvolvimento da hipertensão. A dose administrada é de 2, 2,5 ou 3 mg, dependendo da mulher e da intenção de se impedir ou se tratar a hipertensão.

Ao contrário de publicações anteriores, descobriu-se que a prevenção da hipertensão numa mulher pode ser conseguida de forma suficiente depois da administração da drospirenona como o único agente terapêuticamente activo. Isto quer dizer que a co-administração da drospirenona com medicamentos anti-hipertensivos ou com estrogénios não é crítica para se conseguir uma prevenção suficiente da hipertensão e/ou de doenças cardiovasculares numa mulher.

As utilizações terapêuticas da invenção são dirigidas a mulheres que têm a necessidade ou o desejo de serem protegidas da hipertensão. Em geral, a terapia e os medicamentos da invenção são dirigidos a uma mulher acima de uma idade específica, para se reduzir o risco de hipertensão. Por conseguinte, em algumas formas de realização preferidas os usos terapêuticos são aplicados a uma mulher acima de uma idade crítica, por exemplo, uma mulher que possa não ter qualquer sintoma clínico de hipertensão, sendo o único critério o facto de ela ter ultrapassado uma idade crítica. A idade crítica varia de população para população, de acordo com a incidência de doenças cardiovasculares ou de acordo com outros factores, tais como a dieta ou o tabaco. A idade crítica pode ser determinada simplesmente, determinando-se a idade acima da qual ocorrem 80%, tal como 85%, 90% ou 95%, das mortes por deficiência cardíaca ou infartes do coração. Tipicamente a

idade crítica está acima dos 35 anos, tal como acima dos 40, 45 e 47 anos, e poder oscilar aproximadamente desde as idades entre cerca de 40 e 65 anos.

Em algumas formas de realização da invenção, as utilizações terapêuticas da invenção são destinadas a mulheres saudáveis, independentemente da sua idade, por exemplo, mulheres com uma pressão sanguínea sistólica de menos do que 140 mm Hg, tais como menos de 130 mm Hg ou 120 mm Hg, ou com uma pressão sanguínea diastólica de menos do que 105 mm Hg, tais como menos de 95 mm Hg, 85 mm Hg ou 75 mm Hg, ou combinações da pressão sanguínea sistólica e da pressão sanguínea diastólica referidas. Uma característica alternativa de uma mulher saudável está relacionada com o índice de massa do corpo. Desta forma, em algumas variantes de realização da invenção, a mulher tem um índice de massa corporal no intervalo entre cerca de 16 e 35, em que o índice de massa corporal nas mulheres mais velhas pode situar-se no extremo superior daquela gama sem ser visivelmente obesa. Normalmente, para se assegurar um baixo risco de hipertensão, o índice de massa corporal deverá ser menor do que 35. Por conseguinte, o índice de massa corporal de uma mulher está situado de preferência no intervalo entre aproximadamente 18 e 32, ainda mais preferivelmente no intervalo entre aproximadamente 18 e 29, mais preferivelmente no intervalo entre aproximadamente 19 e 28, tal como, mais preferivelmente, no intervalo entre aproximadamente 20 e 27.

Em alternativa, a terapia da invenção é utilizada em mulheres com um risco estimado de hipertensão acima de um nível especificado, em que o risco é determinado por medição de factores de risco utilizados em conjunto com a idade e o sexo da pessoa. Deste modo, numa forma de realização a mulher é

susceptível a uma doença mediada pela aldosterona, tal como a hipertensão. Assim, em algumas formas de realização a mulher pode ser hipertensa.

Além disso, uma mulher susceptível à hipertensão pode ser caracterizada por ter níveis endógenos de progesterona deficientes, tal como uma mulher na peri-menopausa ou na pós-menopausa, ou uma mulher com uma menstruação irregular ou uma menstruação anormal, ou tal como uma mulher grávida em risco de aborto. Deste modo, em algumas formas de realização da invenção, os métodos terapêuticos ou os medicamentos da invenção podem ser utilizados para mulheres que tenham sintomas, doenças ou distúrbios associados a níveis endógenos de progesterona deficientes, ou a mulheres que necessitem de terapia de substituição de progesterona, tal como uma mulher que tem menstruação irregular, menstruação anormal, endometrioses e/ou falta de ovulação.

Tipicamente, as utilizações terapêuticas também podem ser aplicadas a uma mulher saudável, mas que, no entanto, esteja em risco de desenvolver hipertensão. A mulher pode ter sido, previamente, diagnosticada como tendo tido os sintomas clínicos de hipertensão, independentemente da idade ou dos valores dos factores de risco. Por conseguinte, em algumas formas de realização da invenção, uma mulher que tem um risco ou mesmo um risco acrescido de hipertensão é uma mulher com uma pressão sanguínea sistólica maior do que 130 mm Hg ou uma pressão sanguínea diastólica maior do que 85 mm Hg, ou ambas. Além disso, a mulher em risco pode ser também caracterizada por ter uma relação das actividades da aldosterona no plasma (ng/dL) para a renina no plasma (ng/mL/hr) maior do que cerca de 30. As mulheres com factores de risco podem promover o desenvolvimento de arteriosclerose. Estes factores de risco são o tabaco, o peso excessivo, o stress, disposição

genética, pressão sanguínea elevada, distúrbios do metabolismo dos lípidos, falta de exercício físico e/ou diabetes.

Em formas particulares de realização da invenção, as utilizações terapêuticas são dirigidas de preferência a uma mulher na peri-menopausa.

O termo “peri-menopausa” caracteriza o período imediatamente antes e depois do aparecimento da menopausa, e dura em média 4 anos. Além disso, a peri-menopausa é caracterizada por menstruação anormal e irregular. A fase da perimenopausa começa com o aparecimento de sintomas climatéricos, quando o ciclo se torna irregular, e termina um ano depois da menopausa. O termo da fase da peri-menopausa pode ser identificado após um período dilatado de tempo sem menstruação.

Isto quer dizer que a peri-menopausa é o período antes da entrada na menopausa. Desta forma, em formas de realização interessantes da invenção a mulher está numa idade entre cerca de 40 e 55. A idade apropriada também pode ser entre cerca de 45 a 53, cerca de 45 e 52, entre 46 e 52, entre 48 e 52, ou entre cerca de 47 e 51, dependendo de quando é que a mulher individual apresenta menstruação irregular ou outros sintomas de níveis endógenos de progesterona deficientes. No entanto, as utilizações da invenção podem não estar limitadas a mulheres naquelas idades. Algumas mulheres entram na menopausa com uma idade muito inferior, tal como, por exemplo, quando estão nos seus anos trintas, devido a hipoactividade das gónadas. Outras mulheres entram na menopausa após uma histerectomia.

Tal como foi mencionado, os baixos níveis endógenos de progesterona são uma indicação da peri-menopausa numa

mulher. No entanto, as mulheres na pós-menopausa também têm baixos níveis endógenos de progesterona, ou mesmo falta de progesterona, razão pela qual as mulheres na pós-menopausa podem beneficiar da prevenção adicional do desenvolvimento de hipertensão por administração da drospirenona, de acordo com a invenção. Tal como foi mencionado, os métodos e utilizações terapêuticas não implicam necessariamente que as mulheres na pós-menopausa estejam em terapia de substituição de estrogénios.

O termo “menopausa” caracteriza o momento na vida de uma mulher em que os ovários deixam de produzir estrogénios. A menopausa é reconhecida geralmente pela cessação dos períodos menstruais. Outros sintomas da menopausa incluem assomos de calor, alterações de humor, e dificuldade em adormecer, e secura vaginal. No presente contexto, o termo menopausa deve ser entendido como a última menstruação natural (induzida pelos ovários). Se uma mulher não tiver menstruação em virtude de ter tido uma histerectomia ou uma ablação do endométrio, geralmente outros sintomas da menopausa alertam-na de que se está a iniciar a menopausa. A idade média do aparecimento da menopausa é de 51 anos, e mais comumente ocorre em idades entre os 47 e 53. O termo “pós-menopausa” é a fase que se inicia na menopausa e se prolonga até à morte.

Em conformidade, em algumas formas de realização da invenção a mulher é uma mulher na fase da pós-menopausa, por exemplo, uma mulher com níveis de estrogénio endógeno deficientes.

As utilizações terapêuticas da invenção não compreendem a administração simultânea de um estrogénio, isto é, está excluído um estrogénio.

A drospirenona pode ser fornecida diariamente, durante um certo número de dias dentro de cada ciclo de 21 a 35 dias, de preferência dentro de cada ciclo de 28 dias. O ciclo é entendido como significando um período de tempo que é repetido a cada 21 a 35 dias. Em algumas formas de realização, o fornecimento da drospirenona pode processar-se durante pelo menos 5 dias até 35 dias.

Noutras formas de realização, a drospirenona é fornecida durante pelo menos 10 dias, tal como 12 dias, tal como 15 dias, tal como 20 dias, tal como 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 ou 28 dias, dentro de cada ciclo de 21 a 35 dias, de preferência 28 dias. Em algumas formas de realização, o fornecimento processa-se de forma ininterrupta, o que significa que a drospirenona é fornecida durante um período de tempo, que é seguido por um período sem fornecimento de drospirenona, que é então seguido por um período com fornecimento de drospirenona. Também significa que não é fornecida drospirenona durante um período de tempo, seguido pelo fornecimento de drospirenona, seguido por não fornecimento de drospirenona. Este regime de ciclos de fornecimento de drospirenona pode ser repetido 1 a 10 vezes dentro de um ciclo de 21 a 35 dias. Isto significa que cada fornecimento de drospirenona pode ser realizado por exemplo, durante 1, 3, 7, 14 ou 21 dias. A extensão do período com fornecimento de drospirenona pode ser idêntico, menor ou maior do que o período sem fornecimento. Em algumas formas de realização, a drospirenona é administrada sequencialmente, o que está relacionado com uma forma interrompida.

Noutras formas de realização a drospirenona é administrada continuamente dentro de um ciclo de tratamento de 21 a 35 dias.

A dose de drospirenona pode variar ao longo do período de 21 a 35 dias, ou pode permanecer a mesma. Deste modo, em algumas formas de realização a dose fornecida varia ao longo do período de 21 a 35 dias. Por exemplo, a dose pode ser menor na primeira metade, tal como nos primeiros 10 dias do período de 21 a 35 dias, do que na segunda metade, tal como nos últimos 10 dias do período de 21 a 35 dias. Pelo contrário, também pode ser apropriado utilizar-se uma dose maior na primeira metade, tal como nos primeiros 10 dias do período de 21 a 35 dias, do que na segunda metade, tal como nos últimos 10 dias do período de 21 a 35 dias.

A composição a ser utilizada de acordo com a invenção pode ser formulada de qualquer forma apropriada. Em formas de realização adequadas da invenção, a composição é formulada como uma unidade de dosagem sólida para administração oral.

As unidades de dosagem sólidas podem ser escolhidas do grupo que consiste em comprimidos não revestidos, comprimidos de libertação modificada, comprimidos resistentes ao suco gástrico, comprimidos orodispersíveis, comprimidos efervescentes, comprimidos mastigáveis, cápsulas moles, cápsulas duras, cápsulas de libertação modificada, cápsulas resistentes ao suco gástrico, grânulos não revestidos, grânulos efervescentes, grânulos revestidos, grânulos resistentes ao suco gástrico, grânulos de libertação modificada, e pós para a administração oral.

Além disso, uma forma de realização interessante da invenção compreende uma unidade de dosagem na qual a drospirenona está numa forma micronizada ou na forma de um complexo de inclusão de ciclodextrina.

A unidade de dosagem da presente invenção compreende substâncias veiculares ou excipientes, que podem actuar de

forma a promover a dissolução de ambas as substâncias activas. Os exemplos destas substâncias veiculares e excipientes incluem substâncias que são rapidamente solúveis em água, tais como derivados de celulose, carboximetilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, amido gelificado, gelatina ou polivinilpirrolidona. Em particular, prevê-se que a polivinilpirrolidona possa ser particularmente proveitosa para promover a dissolução.

A expressão “substâncias veiculares ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis” é entendida como significando substâncias que são essencialmente inofensivas para o indivíduo ao qual a unidade de dosagem vai ser ministrada. Um excipiente desta natureza normalmente satisfaz as exigências postas pelas agências farmacêuticas nacionais. As farmacopeias oficiais, tais como a Farmacopeia Britânica, a Farmacopeia dos Estados Unidos da América e a Farmacopeia Europeia estabelecem normas para excipientes farmaceuticamente aceitáveis bem conhecidos.

Os excipientes farmaceuticamente aceitáveis apropriados de acordo com a invenção incluem todos os tipos que podem ser utilizados para unidades de dosagem sólidas.

Exemplo 1

Uma formulação que compreenda a drospirenona pode ser preparada da seguinte maneira:

São preparados núcleos de comprimidos com a seguinte composição

drospirenona (de preferência micronizada)	3,00 mg
lactose monohidrato	45,2 mg

amido de milho	14,40 mg
amido modificado	9,60 mg
polivinilpirrolidona 25 000	4,00 mg
estearato de magnésio	0,80 mg

carregando-se um granulador de leito fluidizado com o amido de milho, o amido modificado, a drospirenona, a lactose monohidrato, e activando-se o leito fluidizado. Sobre o leito fluidizado é pulverizada continuamente uma solução aquosa da polivinilpirrolidona 25 000 em água pura, enquanto se seca por aquecimento da corrente de ar através do leito fluidizado. No termo do processo é aspirado estearato de magnésio para o granulador e é misturado com os grânulos, mantendo-se o leito fluidizado. O granulado resultante é comprimido em núcleos de comprimidos por compressão, utilizando-se uma prensa de comprimidos rotativa.

Lisboa, 15 de Março de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização da drospirenona para a preparação de uma unidade de dosagem sólida, que compreende drospirenona como o único agente terapeuticamente activo, para o tratamento ou a prevenção de hipertensão, em que a referida unidade de dosagem sólida contém uma dose de 2, 2,5 ou 3 mg de drospirenona.
2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a referida unidade de dosagem sólida é destinada ao tratamento ou à prevenção de hipertensão numa mulher.
3. Utilização de acordo com a reivindicação 2, em que a referida mulher é uma mulher na peri-menopausa.
4. Utilização de acordo com a reivindicação 2, em que a referida mulher é uma mulher na pós-menopausa.
5. Utilização de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que a referida drospirenona está micronizada.

Lisboa, 15 de Março de 2010