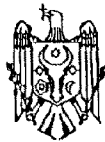




MD 4546 C1 2019.03.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4546** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *A61K 9/14* (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2015 0054 (22) Data depozit: 2013.11.07 (31) Nr.: 1260605 (32) Data: 2012.11.08 (33) Țara: FR (85) 2015.06.08 (86) PCT/FR2013/052671, 2013.11.07 (87) WO 2014/072647 A1, 2014.05.15 (41) Data publicării cererii: 2015.10.31, BOPI nr. 10/2015	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2018.01.31, BOPI nr. 1/2018 (48) Data publicării documentului modificat: 2018.08.31, BOPI nr. 8/2018 (15) Informație despre modificare: - Hotărâre, cod INID (45)
(71) Solicitant: LABORATOIRE HRA-PHARMA, FR (72) Inventatori: BATTUNG Florian, FR; JUVIN Pierre-Yves, FR; HECQ Jerome, FR; COLIN Aude, FR (73) Titular: LABORATOIRE HRA-PHARMA, FR (74) Mandatar autorizat: GLAZUNOV Nicolae	

(54) Produs de comicronizare cu conținut de un modulator selectiv al receptorului de progesteron

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la un produs de comicronizare ce cuprinde un ingredient activ selectat din grupul format din modulatori selectivi ai receptorului de progesteron, metaboliți ai acestora și amestecuri de metaboliți, și un excipient polimeric în bază de N-vinil-2-pirolidonă.

2

Invenția de asemenea se referă la un procedeu de obținere a produsului de comicronizare și la o compoziție farmaceutică ce conține produsul de comicronizare menționat.

Revendicări: 15

Figuri: 2

MD 4546 C1 2019.03.31

(54) Co-micronisation product comprising a selective progesterone-receptor modulator

(57) Abstract:

1

The invention relates to a co-micronisation product comprising an active principle selected from the group containing selective progesterone-receptor modulators, metabolites thereof and mixtures of same and an N-vinyl-2-pyrrolidone-based polymer excipient.

2

The invention also relates to a method for producing a co-micronisation product and to a pharmaceutical composition comprising said co-micronisation product.

Claims: 15

Fig.: 2

(54) Продукт сомикронизации, включающий селективный модулятор рецептора прогестерона

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к продукту сомикронизации, включающий действующее вещество, выбранное из группы, состоящей из селективных модуляторов рецептора прогестерона, их метаболитов и смесей метаболитов, и полимерное вспомогательное вещество на основе N-винил-2-пирролидона.

2

Изобретение также относится к способу получения продукта сомикронизации и к фармацевтической композиции, содержащей указанный продукт сомикронизации.

П. формулы: 15

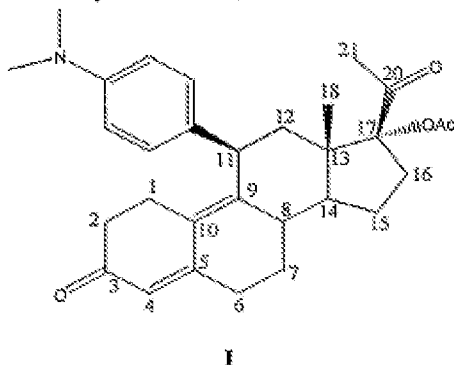
Фиг.: 2

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)****DOMENIUL DE APLICARE A INVENȚIEI**

- 5 Prezenta invenție se referă la o formă galenică nouă a unui modulator selectiv al receptorului de progesteron (SPRM), în special la un produs de comiconizare, și la o compoziție farmaceutică ce conține forma galenică menționată.

STADIUL TEHNICII

- 10 Acetatul de ulipristal (abreviat ca UPA) corespunde denumirii 17 α -acetoxi-11 β -[4-(N,N-dimetilamino)-fenil]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (nomenclatura IUPAC) și are următoarea formulă chimică:



Sinteza acestuia este descrisă, printre altele, în brevetul EP 0 422 100 și în cererea de brevet EP 1 602 662.

- 15 Acetatul de ulipristal este un modulator sintetic selectiv al receptului de progesteron (SPRM). În virtutea acțiunii sale asupra receptorului progesteronului, acetatul de ulipristal este capabil să exercite o acțiune contraceptivă prin inhibiția sau întârzierea ovulației. Studiile clinice au arătat că acetatul de ulipristal, administrat într-o singură doză de 30 mg, face posibilă prevenirea unei sarcini nedorite când este administrat cu 120 de ore înainte de un contact sexual neprotejat sau slab protejat (Glasier și al., Lancet. 2010, 375(9714):555-62; Fine și al., Obstet Gynecol. 2010, 115:257-63). Acetatul de ulipristal a fost astfel autorizat în calitate de un contraceptiv de urgență și este vândut în Europa sub denumirea comercială EllaOne®.

- Alte aplicații terapeutice ale acetatului de ulipristal au fost propuse în stadiul tehnicii. Încercările clinice recente au arătat că administrarea cronică a acetatului de ulipristal (de 5 mg sau 10 mg pe zi) face posibilă reducerea semnificativă a simptomelor asociate cu fibromasa uterină și asigură un beneficiu terapeutic care este mai mare decât cel al tratamentului de referință, numit acetat de leuprolidă (Donnez et al., N Engl J Med. 2012; 366(5):421-32). În baza acestor încercări clinice, Agenția Europeană de Medicină (EMA) a autorizat, în februarie 2012, medicamentul brevetat Esmya® (5 mg de acetat de ulipristal) pentru tratament pre-operativ al simptomelor asociate cu fibromasa uterină.

- Compozițiile farmaceutice vândute curent conțin acetat de ulipristal în formă micronizată. Medicamentul brevetat Esmya® este pus la dispoziție în formă de pastile neacoperite cu peliculă ce conțin 5 mg de acetat de ulipristal micronizat combinat cu următorii excipienți: celuloză microcristalină, manitol, croscarmeloză sodică, talc și stearat de magneziu.

- 35 EllaOne® este, pentru partea sa, pus la dispoziție în formă de pastilă neacoperită cu peliculă ce conține 30 mg de acetat de ulipristal micronizat și următorii excipienți: lactoza monohidrat, povidona K30, croscarmeloza sodică și stearat de magneziu.

Compoziții farmaceutice asemănătoare au fost descrise în cererea de brevet internațională WO 2010/066749.

- 40 Dezvoltarea formelor galenice noi potrivite pentru administrarea acetatului de ulipristal rămâne o provocare majoră pentru utilizările terapeutice și contraceptive ale acetatului de ulipristal.

Din acest punct de vedere, există, la momentul actual, necesitatea în formulări farmaceutice ce conțin acetat de ulipristal și care au proprietăți potrivite de eliberare și biodisponibilitate potrivită.

SUMARUL INVENȚIEI

- 45 Subiectul prezentei invenții este un produs de comiconizare ce conține:
- un ingredient activ selectat din grupul ce constă din modulatori selectivi al receptului de progesteron, metaboliți ai acestora și amestecurile acestora, și

- un excipien polimeric selectat dintre polimerii în bază de N-vinil-2-pirolidonă și amestecurile acestora.

Intr-un exemplu preferabil, ingredientul activ este selectat dintr-un grup ce constă din 17 α -acetoxi-11 β -(4-N-metilaminofenil)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-diona, 17 α -acetoxi-11 β -(4-aminofenil)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-diona, acetat de ulipristal și amestecurile acestora.

În anumite exemple, produsul de comicronizare potrivit invenției are una sau mai multe din următoarele caracteristici:

- raportul de masă "ingredient activ/excipient polimeric" cuprins între 0.1 și 10, de preferat de la 0.5 până la 4,

- ingredientul activ este acetatul de ulipristal și excipientul polimeric este ales din grupul ce constă din polivinilpirolidona reticulată, polivinilpirolidona nereticulată și amestecurile acestora,

- produsul de comicronizare poate de asemenea conține un surfactant solid, preferabil dodecil sulfat de sodiu,

- o d₅₀ mai mică de 20 μ m, preferabil mai mică de 15 μ m, și/sau o d₉₀ de mai mică de 50 μ m, preferabil mai mică decât 40 μ m.

Un subiect al prezentei invenții este de asemenea o metodă pentru obținerea a unui produs de comicronizare, cum a fost descris anterior, presupunând etapele ce constau în:

a) pregătirea unui ingredient activ descris anterior;

b) amestecarea ingredientului activ din etapa a) cu un excipient polimeric definit anterior și, opțional, cu un surfactant solid, preferabil dodecil sulfat de sodiu; și

c) comicronizarea amestecului obținut în etapa b).

Un subiect suplimentar potrivit cu prezenta invenție este o compoziție farmaceutică ce conține produsul de comicronizare și un excipient farmaceutic acceptabil. Excipientul farmaceutic acceptabil poate fi ales din grupul ce conține un diluant, un liant, un agent de curgere, un lubrifiant, un dezintegrant și amestecurile acestora.

În anumite exemple, compoziția farmaceutică conform prezentei invenții include:

- de la 0.5% până la 80% produs de comicronizare,

- de la 15% până la 95% diluant, și

- de la 0% până la 5% lubrifiant,

Procentajele fiind exprimate prin raportul masei relative la masa totală a compoziției.

Compoziția farmaceutică conform prezentei invenții poate conține de la 1 mg la 100 mg, preferabil de la 1 mg la 40 mg, de ingredient activ per unitate de dozaj. Ea poate fi potrivita pentru administrarea orală, în formă de pulbere, granule, pastilă acoperită sau neacoperită cu peliculă, sau capsulă.

Un subiect al prezentei invenții este de asemenea un produs de comicronizare sau o compoziție farmaceutică, descrisă anterior, pentru a fi utilizată în calitate de contraceptiv, de exemplu, ca un contraceptiv obișnuit sau ca un contraceptiv de urgență.

În cele din urmă, un subiect al prezentei invenții este de asemenea un produs de comicronizare sau o compoziție farmaceutică, descrisă anterior, pentru tratarea sau prevenirea unei tulburări ginecologice, preferabil ce afectează uterului.

Figuri

- fig. 1, prezintă curbele de dizolvare *in vitro* pentru diverși comicronizați (vezi Exemplul 1 descris în continuare): UPA/povidona 7/3 (patrat deschis), UPA/crospovidona (patrat solid), UPA/kollicoat® IR 7/3 (cruce), UPA/acid citric monohidrat 7/3 (diamant deschis), UPA/acid fumaric 7/3 (cerc deschis). Experiment de control: UPA micronizat (singur - în absența unui excipient) (diamant solid). axa y: procentul de UPA eliberat (%), axa x: timpul în minute.

- fig. 2, prezintă curbele de dizolvare *in vitro* pentru diverse matrici ale ingredientilor activi: comicronizat UPA/crospovidon/SLS 5/2/3 (triunghi deschis), comicronizat UPA/crospovidona 7/3 (patrat solid), amestec comicronizat UPA/crospovidona + SLS (5/2/3) (cruce). Experiment de control: UPA micronizat (singur - în absența unui excipient - (cerc solid). axa y: procentul de UPA eliberat (%), axa x: timpul în minute.

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

Produs de co-micronizare conform prezentei invenții și metoda de obținere.

La sfârșitul cercetării de lungă durată, solicitantul a demonstrat că este posibil de a îmbunătăți semnificativ profilul de dizolvare *in vitro* a acetatului de ulipristal (numit în continuare UPA) prin intermediul unei tehnologii de comicronizare. Solicitantul a demonstrat că produsul obținut în urma comicronizării acetatului de ulipristal cu un excipient polimeric de tip polivinilpirolidonic a avut proprietăți de dizolvare *in vitro* - mai exact un grad de dizolvare de 45 de minute - care au

fost semnificativ mai mari decât cele ale UPA micronizat individual, în absența unui excipient. Această îmbunătățire a proprietăților de dizolvare *in vitro* ale UPA este de așteptat să coreleze cu o îmbunătățire a biodisponibilității *in vivo*. În virtutea proprietăților sale îmbunătățite, produsul de comicronizare ar putea face posibilă reducerea dozei de UPA administrată pacientului pentru a obține efectul terapeutic sau contraceptiv dorit. Diminuarea dozei de UPA ar trebui să facă posibilă, printre altele, creșterea siguranței, în special a inocuității, a compozițiilor farmaceutice finale. De menționat, că comicronizarea UPA nu are ca rezultat sistematic îmbunătățirea proprietăților de dizolvare. Excipienții polimerici de comicronizare testați de către solicitant, alții decât polimerii N-vinilpirolidonici (vezi Exemplul 1, Tabelul 1 prezentat în continuare), nu au oferit posibilitatea de a îmbunătăți proprietățile de dizolvare *in vitro* ale UPA.

Mai mult decât atât, neașteptat, comicronizarea UPA împreună cu un acid organic a rezultat într-o diminuare clară a ratei de dizolvare *in vitro* a UPA (vezi Exemplul 1 descris în continuare). Mai mult decât atât, produsul obținut prin comicronizarea UPA împreună cu un excipient polimeric de tip PEG-PVA prezintă o rată de dizolvare *in vitro* ale UPA care este mult mai mică decât cea observată în cazul UPA micronizat.

Astfel, un subiect al prezentei invenții este o formă galenică nouă, mai exact un produs de comicronizare ce include:

- un ingredient activ ales din grupul ce constă din modulatori selectivi ai receptorului de progesteron, metaboliți ai acestora și amestecurile acestora, și
- un excipient polimeric în bază de N-vinil-2-pirolidonă.

Termenul "produs de co-micronizare" (de asemenea în continuare notat comicronizat) este destinat să indice produsul obținut prin micronizarea unui amestec ce conține un ingredient activ și cel puțin un excipient.

Termenul "micronizare" este destinat să indice o metodă care face posibilă reducerea dimensiunii particulelor unei pulberi, spre exemplu prin mărunțire.

Reducerea dimensiunii particulelor presupune diminuarea cu cel puțin 10% a unui parametru ales din d₅₀, din d₁₀ și din d₉₀. O diminuare de "cel puțin 10%" cuprinde și diminuarea de cel puțin 20%, de cel puțin 30%, și de cel puțin 40%. Micronizarea poate fi realizată prin intermediul dispozitivelor comercial disponibile, cum ar fi micronizatoare cu bilă sau cu jet de aer.

În contextul prezentei invenții, termenul "produs micronizat" este destinat să indice un produs care este în formă de pulbere ce are d₉₀ mai mică de 50 μm.

Astfel, preferabil, produsul de comicronizare conform prezentei invenții are d₉₀ mai mică de 50 μm.

Expresia "un produs de comicronizare ce are o d₉₀ mai mică de 50 μm" este destinat să indice un produs de comicronizare, în formă de pulbere, în care cel puțin 90% din particule au o dimensiune mai mică de 50 μm.

Expresia "excipient polimeric în bază de N-vinil-2-pirolidonă", sau alternativ "polimer în bază de N-vinil-2-pirolidonă" este destinat să indice un polimer ce are N-vinil-2-pirolidona ca monomer. Asemenea polimer include homopolimeri ai N-vinil-2-pirolidonei și copolimeri ai N-vinil-2-pirolidonei. Excipientul polimeric poate fi reticulat sau nereticulat.

Termenul "copolimer" este destinat să indice un polimer ce cuprinde cel puțin două tipuri distincte de monomeri. Acesta poate implica copolimeri "întâmplători", unde diverse tipuri de monomeri sunt legați la întâmplare, sau alți polimeri de tip "bloc". Un exemplul a unui copolimer în baza N-vinil-2-pirolidonei este, de exemplu, copovidona, care este un copolimer al N-vinil-2-pirolidonei și a acetatului de vinil.

În anumite exemple, excipientul polimeric este ales din grupul compus din polivinilpirolidona reticulată (în continuare numită crosopovidona), polivinilpirolidona nereticulată (în continuare numită povidona), copovidona și amestecurile acestora.

Preferabil, excipientul polimeric este selectat din grupul compus din polivinilpirolidona reticulată, polivinilpirolidona nereticulată, copovidona și amestecurile acestora.

În scopul prezentei invenții, polivinilpirolidona nereticulată este compusă din lanțuri libere de polimeri, care nu sunt legate unele de altele prin legături covalente.

O polivinilpirolidonă reticulată este o rețea constituită din lanțuri de polimeri legate unele de altele prin legături covalente.

Polivinilpirolidonele reticulate sau nereticulate sunt comercial disponibile. Cu titlu de exemplu, pot fi menționate crosopovidona Polyplasdone® XL-10 comercializată de ISP și povidona Plasdone® K29-K32 comercializată de BASF.

În anumite exemple, excipientul polimeric este ales din povidone care au o masă moleculară medie cuprinsă între 10³ și 10⁷ g.mol⁻¹, preferabil variind de la 3 × 10⁴ până la 9 × 10⁴ g.mol⁻¹. O

povidonă care are o masă moleculară medie cuprinsă între 3×10^4 și 9×10^4 g.mol⁻¹ include o masă moleculară medie cuprinsă între 30 000 și 40 000 g.mol⁻¹, între 40 000 și 50 000 g.mol⁻¹, între 50 000 și 60 000 g.mol⁻¹, între 60 000 și 70 000 g.mol⁻¹, între 70 000 și 80 000 g.mol⁻¹ și între 80 000 și 90 000 g.mol⁻¹. Cu titlu de exemplu, un excipient polimeric potrivit poate fi unul cu masă moleculară medie cuprinsă între 55 000 și 65 000 g.mol⁻¹.

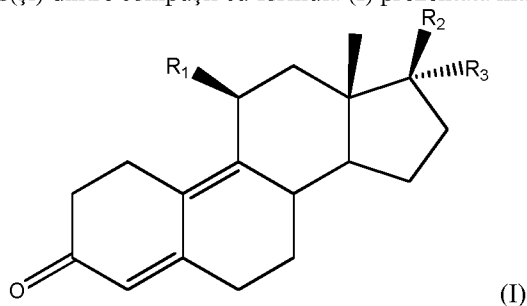
În alte exemple, excipientul polimeric este ales din grupul ce conține crosopovidone.

Termenul "modulator selectiv al receptorului de progesteron" este destinat să indice un ligand al receptorului de progesteron care exercită activitate agonistă, activitate antagonistă sau o activitate mixtă agonistă/antagonistă într-o manieră țesut-specifică, este de preferat o activitate agonistă sau un agonist sau o activitate mixtă agonistă/antagonistă. În virtutea cunoștințele lor generale, cei abilitați în domeniu vor fi în stare să determine, prin intermediul experimentelor de rutină, dacă un compus este un SPRM, în particular prin consultarea articolelor scrise de către Smith și O'Malley, *Endocrine Review*, 25(1):45-71, și de către Chabbert-Buffet și al., *Human Reproduction Update*, 2005, 11, 293-307.

Preferabil, compusul SPRM este un derivat steroidal. Exemple ale unui compus SPRM steroidal sunt prezentate în următoarele publicații: Rao și al., *Steroids*, 1998, 63:523-530 și Chabbert-Buffet și al., *Human Reproduction Update*, 2005, 11, 293-307. În special, Chabbert-Buffet și al. menționează mifepristona, onapristona, asoprisnil, acetat de ulipristal, Org 33628 și Org 31710 ca fiind compuși SPRM.

Modulatori specifici ai receptorilor de progesteron sunt de preferință derivați steroidal substituiți în poziția 11β cu o grupare aril.

Astfel, într-un exemplu avantajos, compusul(șii) SPRM prezenți în comiconizat, este(sunt) ales(și) dintre compușii cu formula (I) prezentată mai jos:



in care:

- R₁ reprezintă o grupare aril substituită opțional cu una sau mai multe grupări independente în poziția orto, para sau meta,
- R₂ reprezintă -OH, a C₁-C₅ grupare alcoxi sau -C(O)-R₄, și
- R₃ reprezintă -OH, o C₁-C₅ grupare alcoxi, un C₂-C₅ alchil, un C₂-C₅ alchenil sau -O-C(O)-R₅,

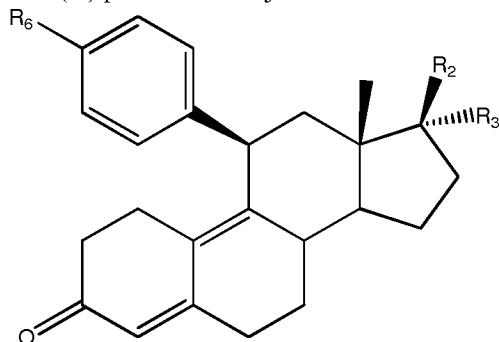
R₄ și R₅ fiind selectați, independent unul de celălalt, dintre o grupare C₁-C₃ alchil și o grupare C₁-C₅ alcoxi,

și de asemenea o sare farmaceutic acceptabilă a acestora.

Un C₁-C₃ alchil cuprinde grupări metil, etil, propil și izopropil.

O grupare C₁-C₅ alcoxi cuprinde grupări cu formula -(CH₂)_nO(CH₂)_(y-n)CH₃, n fiind un număr întreg cuprins între 0 și 4, y fiind un număr întreg cuprins între 0 și 4, fiind evident că (y-n) este mai mare sau egal cu 0.

Intr-un exemplu preferabil, compusul SPRM este ales din grupul de compuși SPRM cu formula (Ia) prezentată mai jos:



(Ia)

in care:

- R_6 reprezintă:

- 5 - $-NR_7R_8$ in care R_7 și R_8 reprezintă, independent unul de celălalt, $-H$ sau un C_1-C_3 alchil, R_7 și R_8 fiind selectat de preferință dintre H și $-CH_3$;
 - $-CH=N-O-R_9$ in care R_9 reprezintă $-H$ sau $-C(O)-X-R_{10}$ cu R_{10} fiind un C_1-C_3 alchil și X reprezentând O , NH sau S ; sau
 - $-C(O)R_{11}$ in care R_{11} reprezintă un C_1-C_3 alchil;
 10 - R_2 și R_3 fiind descris anterior.

Asemenea compuși conțin, fara a se limita doar la acestea, mifepristona, acetat de ulipristal, asoprisnil și telapristona. În particular, mifepristona corespunde compusului cu formula (Ia) în care R_6 este $-N(CH_3)_2$, R_2 este OH și R_3 este $-C\equiv C-CH_3$.

În unul dintre exemple, compusul SPRM este ales din grupul de compuși SPRM cu formula (Ia) in care:

- 15 - R_2 reprezintă $-OH$, $-OCH_3$, $-C(O)-CH_3$ sau $-C(O)-CH_2-O-CH_3$
 - R_3 reprezintă $-CH_2-O-CH_3$, sau $-O-C(O)-CH_3$
 - R_6 reprezintă $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ sau $-CH=N-OR_9$ in care R_9 reprezintă H , $-C(O)-S-C_2H_5$ sau $-C(O)-NH-C_2H_5$.

20 Acest grup de compuși cuprinde, printre altele, telapristona, asoprisnil și acetat de ulipristal, și unii metaboliți ai acestora.

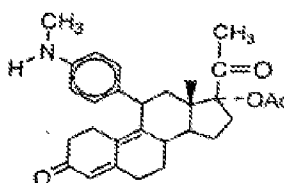
În anumite exemple, compusul SPRM este ales dintre compușii cu formula (Ia) in care R_6 este $-CH=N-O-R_9$. Asemenea compuși sunt:

- 25 - Asoprisnil (R_9 este H , R_2 este OMe și R_3 este $-CH_2OMe$),
 - J912 (R_9 este H , R_2 este H și R_3 este $-CH_2OMe$),
 - J956 (de asemenea cunoscut ca asoprisnil ecamat) (R_9 este $-C(O)-NH-C_2H_5$, R_2 este $-OMe$ și R_3 este $-CH_2OMe$), și
 - J1042 (R_9 este $-C(O)-S-C_2H_5$, R_2 este $-OCH_3$ și R_3 este $-CH_2OMe$).

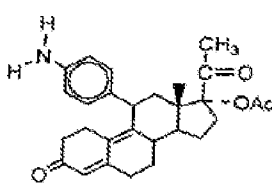
În alte exemple, compusul SPRM este ales dintre compușii cu formula (Ia) în care R_6 este $-NH_2$, $-NHCH_3$, sau $-N(CH_3)_2$.

30 Intr-un exemplu preferabil, ingredientul activ prezent in comiconizat este ales din grupul compus din acetat de ulipristal, metaboliți ai acetatului de ulipristal și amestecurile acestora.

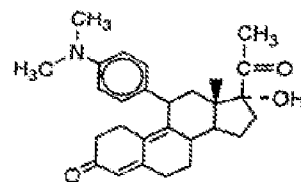
Metaboliții UPA sunt descriși, printre altele, în Attardi și al., Journal of Steroid Biochemistry și Molecular Biology, 2004, 88: 277-288 și ilustrați în continuare:



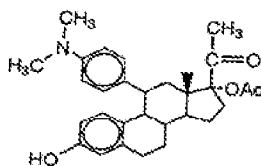
Derivat UPA
Monodemetil



Derivat UPA
Didemetil



Derivat UPA
17α-Hidroxi



Derivat UPA ce conține
un inel aromatic

Preferabil, metabolitul acetatului de ulipristal este ales din:

- 35 - 17α -acetoxi- 11β -(4-N-metilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (derivat monodemetil) și
 - 17α -acetoxi- 11β -(4-aminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (derivat didemetil).

Intr-un exemplu de comiconizat potrivit cu prezenta invenție, ingredientul activ este ales din grupul compus din 17α -acetoxi- 11β -(4-N-metilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona, 17α -acetoxi- 11β -(4-aminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona, acetat de ulipristal și amestecurile acestora.

40

În alt exemplu, produsul de comicronizare conform prezentei invenții include:

- un ingredient activ ales din grupul compus din acetat de ulipristal, 17 α -acetoxi-11 β -(4-N-metilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona, 17 α -acetoxi-11 β -(4-aminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona, și amestecurile acestora, și
- un excipient polimeric ales din grupul compus din polivinilpirolidone reticulate, polivinilpirolidone nereticulate și amestecurile acestora.

Intr-un exemplu suplimentar, produsul de comicronizare potrivit cu prezenta invenție cuprinde:

- un ingredient activ, anume acetat de ulipristal, și
 - un excipient polimeric ales din polivinilpirolidone reticulate și amestecurile acestora.
- Cu titlu de exemplu, produsul de co-micronizare potrivit cu prezenta invenție poate conține acetat de ulipristal în calitate de ingredient activ și o crosopovidonă în calitate de excipient polimeric.

- Raportul de masă dintre ingredientul activ și excipientul polimeric în comicronizat conform prezentei invenții poate fi cuprins între 0.1 și 10, preferabil de la 0.5 până la 4. Un raport de masă "ingredient activ/excipient polimeric" între 0.5 și 4 cuprinde un raport de masă de la 0.5 până la 1, de la 1 până la 1.5, de la 1.5 până la 2, de la 2 până la 2.5, de la 3 până la 3.5, și de la 3.5 până la 4. Preferabil, raportul de masă "ingredient activ la excipient polimeric" este cuprins între 1.5 și 4. Un raport de masă potrivit "ingredient activ/excipient polimeric" este, de exemplu, un raport de masă de aproximativ 2.3.

- În anumite exemple, comicronizat conform prezentei invenții poate conține un excipient suplimentar. Acest excipient suplimentar poate face posibilă potențarea acțiunii povidonei sau a crosopovidonei asupra proprietăților de dizolvare ale acetatului de ulipristal. Excipientul poate fi ales dintre surfactanții utilizați de obicei în galenice și care pot trece prin comicronizare, de obicei prin mărunțire.

- Termenul "surfactant solid" este destinat să indice un surfactant care este solid la temperatură ambiantă, adică de obicei la aproximativ 20°C. În anumite exemple avantajoase, surfactantul are un punct ridicat de topire, de preferat peste 50°C și chiar mult mai preferat peste 100°C. Surfactantul poate fi ales dintre C₈-C₂₀, preferabil C₁₀-C₁₄, săruri alchil sulfat, și amestecurile acestora.

- Intr-un exemplu avantajos, surfactantul este ales din săruri dodecil sulfat, preferabil săruri ale metalelor alcaline sau alcalino-pământoase al acestora, cum ar fi săruri de sodiu, magneziu sau calciu. Un surfactant care este în special potrivit pentru obținerea unui produs de comicronizare conform prezentei invenții este SDS, adică dodecil sulfat de sodiu.

Astfel, în acest exemplu, surfactantul este dodecil sulfat de sodiu.

- Intr-un alt exemplu, produsul de comicronizare include:

- un ingredient activ ales din grupul compus din acetat de ulipristal, 17 α -acetoxi-11 β -(4-N-metilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona, 17 α -acetoxi-11 β -(4-aminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona, și amestecurile acestora, preferabil acetat de ulipristal,
- un excipient polimeric ales din polivinilpirolidone reticulate, polivinilpirolidone nereticulate și amestecurile acestora, și
- un surfactant solid, preferabil SDS.

- Raportul de masă dintre ingredientul activ și surfactant este în general cuprins între 0.1 și 10, de dorit de la 0.5 până la 4. Un raport de masă potrivit "ingredient activ/surfactant" este, de exemplu, un raport de masă de aproximativ 1.7.

- Cu titlu de exemplu, un comicronizat potrivit cu prezenta invenție poate conține un ingredient activ, un excipient polimeric și un surfactant în cantități care corespund următoarelor rapoarte de masă:

- un raport de masă "ingredient activ/surfactant" de la 1 până la 2, preferabil aproximativ de 1.7, și
- un raport de masă "ingredient activ/excipient polimeric" de la 2 până la 4, preferabil de aproximativ 2.5.

Granulometria (adică distribuirea dimensiunii particulelor) produsului de comicronizare poate avea un efect asupra proprietăților de solubilitate ale UPA.

- Este preferabil ca d₅₀ pentru produsul de comicronizare să fie mai mică decât 25 μ m, preferabil mai mică decât 20 μ m, sau chiar mai mică decât 15 μ m.

O d₅₀ mai mică decât 15 μ m cuprinde o d₅₀ mai mică decât 12 μ m, decât 11 μ m, decât 10 μ m, decât 9 μ m, decât 8 μ m, decât 7 μ m, decât 6 μ m, decât 5 μ m, și decât 4 μ m.

Este de asemenea de preferat ca d₉₀ pentru produsul de comiconizare sa fie mai mică decât 50 µm, sau chiar mai mică decât 40 µm.

Pentru d₉₀ mai mică decât 40 µm cuprinde o d₉₀ mai mică decât 38 µm, decât 37 µm, decât 36 µm, decât 35 µm, decât 34 µm, decât 33 µm, decât 32 µm, decât 31 µm, decât 30 µm, decât 29 µm, decât 28 µm, decât 27 µm, decât 26 µm, decât 25 µm, decât 24 µm, decât 23 µm, decât 22 µm, decât 21 µm, decât 20 µm, decât 19 µm, decât 18 µm, decât 17 µm, decât 16 µm, decât 15 µm, decât 14 µm, decât 13 µm, decât 12 µm, decât 11 µm, şi decât 10 µm.

În anumite exemple, produsul de comiconizare conform prezentei invenții este caracterizat prin faptul că distribuirea dimensiunii particulelor acestuia are:

- o d₅₀ mai mică decât 20 µm, preferabil mai mică decât 15 µm, şi/sau
- o d₉₀ mai mică decât 50 µm, preferabil mai mică decât 40 µm şi chiar mai preferabil mai mică decât 30 µm.

Cu titlu de exemplu, comiconizatului potrivit cu prezenta invenție poate avea o d₅₀ mai mică decât 5 µm şi/sau o d₉₀ mai mică decât 15 µm.

D₁₀ a comiconizatului conform prezentei invenții este în general mai mare decât 0.05 µm.

În contextul prezentei invenții, "o d₅₀ mai mică decât X µm" înseamnă că cel puțin 50% din particulele comiconizatului au o dimensiune mai mică decât X µm.

"O d₉₀ mai mică decât Y µm" înseamnă că cel puțin 90% din particulele comiconizatului au o dimensiune mai mică decât Y µm.

De asemenea, "o d₁₀ mai mică decât Z µm" înseamnă că cel puțin 90% din particulele comiconizatului au o dimensiune mai mare decât Z µm.

Granulometria – adică distribuirea dimensiunii particulelor – produsului de comiconizare, şi în particular parametrii d₉₀, d₅₀ şi d₁₀, poate fi determinată prin orice metodă cunoscută celor abilitați în domeniu. Preferat se va utiliza difracția cu laser.

Produsul de comiconizare a îmbunătățit proprietățile de dizolvare *in vitro* ale ingredientului activ. În anumite exemple, produsul de comiconizare conform prezentei invenții este caracterizat prin faptul că cel puțin 55% din ingredientul activ pe care îl conține este eliberat în timp de 45 de minute cand produsul de co-miconizare în cauză este supus unui test de dizolvare *in vitro*, preferabil conform Farmacopeei Europene §2.9.3.

Testul de dizolvare *in vitro* poate fi realizat utilizand oricare dintre dispozitivele comercial disponibile. Exemplul 1 descris în continuare prezintă condițiile de punere în aplicare pentru determinarea ratei de dizolvare *in vitro* a comiconizatului conform prezentei invenții. Succint, o cantitate de comiconizat care reprezintă 30 mg de ingredient activ este plasată într-o capsulă de gelatină. Ulterior această capsulă este plasată în 900 mL de mediu tamponat până la un pH gastric, ce conține 0.1% de SDS, la 37±0.5°C, şi supus agitării la 50 de rotații pe minut (rpm) (viteza de rotație a paletelor dispozitivului de dizolvare). Dizolvarea ingredientului activ în acest mediu poate fi monitorizată prin spectrofotometrie, de exemplu la lungimea de undă maximă a absorbantei. În scopul prezentei invenții, un pH gastric este de obicei un pH de la 1 la 3.

Expresia "cel puțin 55% de ingredient activ eliberat în timp de 45 de minute" cuprinde cel puțin 55%, cel puțin 60%, cel puțin 65%, cel puțin 70%, cel puțin 75%, şi cel puțin 80% de ingredient activ este eliberat în timp de 45 de minute.

Preferabil, cel puțin 60% de ingredient activ este eliberat în timp de 45 de minute.

Produsul de comiconizare poate de asemenea fi caracterizat prin faptul că cel puțin 45% din ingredientul activ pe care îl conține este eliberat în timp de 30 de minute atunci cand este supus unui test de dizolvare *in vitro* descris anterior.

Un subiect al prezentei invenții este de asemenea o metodă pentru obținerea comiconizatului descris anterior, presupunand etapele ce constau în:

- a) pregătirea unui ingredient activ ales din grupul ce constă din acetat de ulipristal, un metabolit al acetatului de ulipristal şi amestecurile acestora,
- b) amestecarea ingredientului activ din etapa a) cu un excipient polimeric, şi
- c) micronizarea amestecului obținut în etapa b),

este evident că ingredientul activ şi excipientul polimeric sunt cei definiți anterior.

Ingredientul activ pregătit în pasul a) poate fi în formă micronizată sau non-micronizată. Mai mult decât atât, ingredientul activ poate fi amorf sau cristalin. Preferabil, ingredientul activ pregătit în etapa a) este în formă cristalină.

În anumite exemple, etapa b) poate, în aditie, cuprinde amestecarea ingredientului activ cu un excipient farmaceutic suplimentar, preferabil un surfactant. Această amestecare poate fi realizată preventiv, simultan cu sau după amestecarea ingredientului activ cu excipientul polimeric. Excipientul farmaceutic suplimentar poate fi folosit în formă micronizată sau non-micronizată.

Micronizarea etapa c) poate fi realizată prin utilizarea sistemelor de micronizare comercial disponibile. Ele pot în particular fi micronizatoare cu bilă sau cu jet de aer. Cei abilitați în domeniu, în virtutea cunoștințelor lor generale și prin realizarea experimentelor de rutină, vor fi în stare să determine condițiile necesare pentru realizarea etapei c) pentru a obține un produs de comicronizare care ar avea dimesiunea dorită a particulelor. Cu titlu de exemplu, atunci când etapa c) este realizat prin utilizarea unui micronizator cu jet de aer, cei abilitați în domeniu vor fi în stare să varieze viteza de curgere a pulberii și presiunea jeturilor de aer pentru a modula distribuirea dimensiunii particulelor comicronizatului final.

Compoziția farmaceutică conform prezentei invenții.

Produsul de comicronizare este destinat în special pentru utilizarea terapeutică sau contraceptivă. Cu acest scop, acesta poate fi administrat direct sau introdus într-un dispozitiv de administrare cum ar fi un inel vaginal, un plasure, un dispozitiv intra-uterin sau un implant.

În general, produsul de comicronizare conform prezentei invenții este integrat într-o compoziție farmaceutică pentru a facilita administrarea acestuia. Astfel, un subiect suplimentar al prezentei invenții este o compoziție farmaceutică ce conține un produs de comicronizare descris anterior și cel puțin un excipient farmaceutic acceptabil.

Specialiștii abilitați în domeniu vor fi în stare să aleagă excipientul(ți) ce vor fi combinați cu produsul de comicronizare în conformitate cu forma finală a compoziției farmaceutice, forma de administrare dorită și profilul de eliberare dorit al ingredientului activ. Cu acest scop, specialiștii abilitați în domeniu vor fi capabili să facă referință la următoarele lucrări: Remington: The Science și Practice of Pharmacy (Lippincott Williams & Wilkins; Twenty first Edition, 2005), și Hșbook of Pharmaceuticals Excipients, American Pharmaceutical Association (Pharmaceutical Press; 6th revised edition, 2009).

Compoziția farmaceutică și comicronizatul conform prezentei invenții poate fi administrat prin orice cale, în particular cea orală, bucal, nazală, sublinguală, vaginală, intra-uterină, rectală sau transdermală sau pe cale parentală, de exemplu prin injecții intravenoase. Căile cel mai des utilizate sunt cea bucală, orală, intra-uterină și vaginală.

Compoziția farmaceutică conform prezentei invenții poate avea orice formă, de exemplu formă de comprimat, pulbere, capsule, pilulă, supozitor, supozitor vaginal, suspensie, soluție apoasă, alcoolică sau uleioasă, sirop, gel, unguent, emulsie, liofilizat sau peliculă ortodispersabilă. Calea de administrare și forma galenică a compoziției farmaceutice poate depinde de efectul terapeutic sau contraceptiv dorit.

În anumite exemple, compoziția farmaceutică conform prezentei invenții poate fi integrată într-un dispozitiv care permite administrarea prelungită a ingredientului activ. Compoziția farmaceutică poate fi în particular integrată într-un inel vaginal, într-un dispozitiv intra-uterin, într-un plasure, de exemplu unul transdermal sau mucoadeziv, sau într-un implant, de exemplu un implant de tip contraceptiv. Pentru exemple de inele vaginale potrivite pentru implementarea prezentei invenții, poate fi făcută referință la cererea de brevet WO 2006/10097.

În exemple suplimentare, compoziția farmaceutică conform prezentei invenții este în formă solidă. Preferabil, compoziția farmaceutică conform prezentei invenții este solidă și este predestinată pentru administrarea orală.

În anumite exemple, compoziția farmaceutică conform prezentei invenții este caracterizată prin faptul că excipientul farmaceutic acceptabil este ales din grupul ce include un diluant, un liant, un agent de curgere, un lubrifiant, un dezintegrant și amestecurile acestora.

Pentru scopul prezentei invenții, un diluant poate fi unul sau mai mulți compuși capabili să densifice ingredientul activ pentru a obține masa dorită. Diluantul poate conține fosfați anorganici, monosaharide și polioli cum ar fi xilitol, sorbitol, lactoză, galactoză, xiloză sau manitol, dizaharide cum ar fi zaharoza, oligozaharide, polizaharide cum ar fi celuloza și derivații acesteia, amidonul, și amestecurile acestora.

Diluantul poate fi în formă anhidră sau hidratată.

Cu titlu de exemplu, un diluant potrivit pentru prezenta invenție poate fi ales din celuloză microcristalină, manitol, lactoză și amestecurile acestora.

Liant poate fi unul sau mai mulți compuși capabili să îmbunătățească agregarea ingredientului activ cu diluantul. Ca exemple de lianți, pot fi menționate hidroxipropilceluloza, hidroxipropilmetilceluloza, povidona (polivinilpirolidona), copolimeri ai N-vinil-2-pirolidonei și ai vinil acetatului (copovidona), și amestecurile acestora.

Lubrifiant poate fi unul sau mai mulți compuși capabili să prevină problemele legate de prepararea formelor galenice uscate, cum ar fi problemele de prindere și/sau lipire care intervin în aparate în timpul comprimării sau umplerii. Lubrifianții de preferat pentru utilizare sunt acizii

grași sau derivați ai acizilor grași, cum ar fi sterat de calciu, gliceril monostearat, gliceril palmitostearat, stearat de magneziu, stearat de zinc, sau acid stearic, glicoli polialchilenici, în particular polietilen glicol, benzoate de sodiu sau talc. Lubrifianții care sunt cel mai potriviți pentru prezenta invenție sunt sărurile stearat și amestecurile acestora. Un lubrifiant potrivit este, de

5 exemplu, stearatul de magneziu.

Un agent de curgere utilizat opțional conform prezentei invenții poate fi ales dintre compuşii care conțin silicon, de exemplu talc, silice coloidală anhidră sau silice precipitată.

Dezintegrantul poate fi folosit pentru a îmbunătăți eliberarea ingredientului activ. Poate fi ales, de exemplu, dintre polivinilpirolidona reticulată (crospovidona), carboximetilceluloza reticulată (cum ar fi croscarmeloza sodiucă) sau carboximetilceluloza nereticulată, amidon, și amestecurile acestora. Dezintegrantul de preferință este ales din grupul ce conține croscarmeloza sodică, crospovidona și amestecurile acestora.

În anumite exemple, compoziția potrivită pentru prezenta invenție cuprinde:

- de la 0.5% până la 80% produs de comiconizare descris anterior,
- 15 - de la 15% până la 95% diluant, preferabil ales dintre manitol, lactoză, celuloză microcristalină și amestecurile acestora, și
- de la 0% până la 5% de lubrifiant, preferabil un stearat, cum ar fi stearat de magneziu,

procentajele fiind exprimate prin raportul masei relative la masa totală a compoziției.

20 Compoziția conform prezentei invenții poate fi suplimentar caracterizată prin faptul că ea cuprinde de la 0% până la 20% din masă de liant, de la 0% până la 10% din masă de dezintegrant și de la 0% până la 5% din masă de agent de curgere.

Este de menționat, că raportul de masă a dezintegrantului compoziției farmaceutice conform prezentei invenții nu ia în considerare crospovidona conținută opțional în comiconizat. De asemenea, procentajul de masă al liantului compoziției farmaceutice conform prezentei invenții nu cuprinde povidona conținută opțional în comiconizat.

În alte exemple, compoziția farmaceutică conform prezentei invenții cuprinde de la:

- de la 1% până la 60% din greutatea produsului de comiconizare descris anterior,
- de la 30% până la 95% din masa diluantului,
- 30 - de la 0% până la 10% din masa dezintegrantului,
- de la 0% până la 10% din masa unui liant,
- de la 0% până la 5% din masa agentului de curgere, și
- de la 0.1% până la 2% din masa de lubrifiant,

procentajele fiind exprimate prin raportul masei relative la masa totală a compoziției.

35 Compoziția farmaceutică conform prezentei invenții poate de asemenea conține unul sau mai mulți excipienți adiționali la excipienții menționați anterior. Excipientul(ții) poate/pot fi ales(și) din grupul compus din surfactanți cum ar fi SDS, agenți de acoperire, cum ar fi agenți de acoperire în bază de alcool polivinilic sau de hidroxipropilmetilceluloză, pigmenți cum ar fi oxid de aluminiu sau oxid de fier, arome, agenți de umectare, ceară, dispersanți, stabilizatori și conservanți.

Compoziția farmaceutică conform prezentei invenții poate fi obținută prin oricare din metodele utilizate de obicei în galenice. Aceste metode de obicei presupun amestecarea produsului de comiconizare conform prezentei invenții cu unul sau mai mulți excipienți, apoi modelarea amestecului obținut. Cu titlu de exemplu, atunci când acesta are formă de comprimat, compoziția farmaceutică conform prezentei invenții poate fi pregătită prin comprimare directă sau prin comprimarea după granulara umedă sau uscată.

45 Produsul de comiconizare prezent în compoziția farmaceutică conform prezentei invenții poate avea oricare dintre caracteristicile menționată în prezenta descriere. În particular, produsul de comiconizare al compoziției farmaceutice are una sau mai multe (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 sau 8) dintre caracteristicile următoare:

- i. ingredientul activ este UPA,
- ii. excipientul polimeric este ales din grupul compus din povidonă, crospovidonă și amestecurile acestora,
- iii. "raportul de masă ingredient activ/excipient polimeric" este cuprins șirul de la
- 50 0.5 până la 4,
- iv. acesta de asemenea conține un surfactant, preferabil SDS,
- v. atunci când surfactantul este prezent, "raportul de masă ingredient
- 55 activ/excipient polimeric" este de la 0.5 până la 4,

vi. o d50 a produsului de comiconizare este mai mică decât 20 µm, preferabil mai mică decât 15 µm,

vii. o d90 a produsului de comiconizare este mai mică decât 50 µm, preferabil mai mică decât 40 µm, și

5 viii. cel puțin 55% de ingredient activ conținut de produsul de comiconizare este eliberat în timp de 45 de minute când produsul de comiconizare numit este supus unui test de dizolvare *in vitro*, preferabil în condițiile următoare:

- dispozitiv: dispozitiv de dizolvare cu palete,

10 - proba: capsulă dura din gelatină ce conține o cantitate de comiconizat care corespunde la 30 mg de ingredient activ,

- mediu de dizolvare: 900 mL de soluție apoasă de mediu tamponat până la un pH gastric conținând 0.1% SDS,

- temperatura: 37±0.5°C, și

- viteza de rotație a paletelor: 50 de rotații pe minut (rpm).

15 Cum a fost menționat anterior, compoziția conform prezentei invenții poate fi sub formă de pulbere, granule, pastilă acoperită sau neacoperită cu peliculă, sau capsulă, și este destinat preferabil pentru administrarea orală. În anumite exemple, compoziția farmaceutică conform prezentei invenții este în formă de comprimat neacoperit destinat pentru administrarea orală.

20 Compoziția conform prezentei invenții poate fi una cu o eliberare controlată, imediată, susținută sau întârziată. De preferință, compoziția conform prezentei invenții este o compoziție cu eliberare imediată.

25 Termenul "compoziție cu eliberare imediată" este destinat să indice o compoziție farmaceutică caracterizată prin faptul că cel puțin 75% din ingredientul activ conținut inițial într-o unitate de dozaj a compoziției farmaceutice este eliberat în timp de 45 de minute atunci când unitatea de dozaj numită este supusă unui test de dizolvare *in vitro*, de exemplu conform Farmacopeei Europene §2.9.3, și preferabil în următoarele condiții:

- dispozitiv de dizolvare cu palete,

- mediul de dizolvare: soluție apoasă de mediu tamponat până la un pH gastric conținând 0.1% SDS,

30 - temperatura: 37±0.5°C, și

- viteza de rotație: 50 rpm.

35 Volumul mediului de dizolvare depinde de cantitatea de ingredient activ conținut în unitatea de dozaj. Pentru o unitate de dozaj ce conține 5 mg de ingredient activ, sunt folosite 500 mL de mediu de dizolvare. Pentru o unitate de dozaj ce conține 30 mg de ingredient activ, sunt folosiți 900 mL de mediu de dizolvare.

40 În general, compoziția farmaceutică cuprinde de la 1 mg la 100 mg de ingredient activ per unitate de dozaj, de preferință de la 1 mg la 40 mg, sau chiar de la 2 mg la 30 mg, de ingredient activ per unitate de dozaj. Doza de ingredient activ depinde de efectul terapeutic și contraceptiv dorit și schema dorită de administrare. De exemplu, pentru anumite cereri de brevet, cantitatea de UPA per unitate de dozaj poate fi cuprinsă între 1 mg și 5 mg.

În cazul contracepției de urgență, ingredientul activ poate fi prezent într-o cantitate de la 20 mg la 40 mg per unitate de dozaj.

În cazul contracepției obișnuite, ingredientul activ poate fi prezent într-o cantitate de la 2 mg la 5 mg per unitate de dozaj.

45 În cazul utilizării cu scop terapeutic cum ar fi tratamentul fibromasei uterine, ingredientul activ poate fi prezent într-o cantitate de la 3 mg la 15 mg per unitate de dozaj.

Doza de ingredient activ și schema de administrare poate de asemenea depinde de parametrii personali ai pacientului, în special greutatea, vârsta, sexul, starea generală de sănătate și dieta, de sterile patologice de care suferă pacientul, etc.

50 În cele din urmă, compoziția farmaceutică conform prezentei invenții poate conține un ingredient activ suplimentar. Acest agent activ suplimentar poate exercita o acțiune diferită de cea exercitată de UPA sau metabolizii acestuia. Acesta poate de asemenea consolida efectul terapeutic al UPA sau al metabolizilor acestuia.

55 Utilizarea cu scop terapeutic sau contraceptiv a comiconizatului și a compoziției farmaceutice conform prezentei invenții.

Intr-un aspect suplimentar, un subiect al prezentei invenții este de asemenea un produs de comiconizare sau o compoziție farmaceutică descrise anterior, utilizate în calitate de medicament. Produsul de comiconizare sau compoziția conform prezentei invenții este în special potrivit pentru utilizarea în calitate de contraceptiv obișnuit sau contraceptiv de urgență. El poate fi de

asemenea utilizat pentru tratamentul sau prevenirea disfuncțiilor hormonale, ginecologice sau endocrine, cum ar fi boala Cushing. Compoziția sau produsul de comicronizare conform prezentei invenții poate fi utilizat, în particular, în tratamentul sau prevenirea disfuncțiilor ginecologice, preferabil a celor ce afectează uterul, inclusiv disfuncțiile ginecologice benigne. Disfuncțiile ginecologice cuprind, fara a se limita doar la acestea, fibromasa uterină și simptomele acesteia, adenomioza, endometrioza, durerea asociată de dislocarea endometrului, și sângerarea uterină excesivă.

Un subiect suplimentar al prezentei invenții este utilizarea produsului de comicronizare conform prezentei invenții pentru obținerea unui contraceptiv sau pentru obținerea unui medicament destinat tratamentului și prevenirii oricărei dintre stările patologice descrise mai sus.

Un subiect al prezentei invenții este de asemenea o metodă de contracepție ce cuprinde administrarea, la pacient, a unei doze contraceptive de produs de comicronizare sau de compoziție farmaceutică conform prezentei invenții.

Termenul "metodă de contracepție" este destinat să indice o metodă care face posibilă prevenirea apariției unei sarcini la pacient de vârstă fertilă.

În cazul de față, aceasta poate fi o metodă de contracepție de urgență. În acest caz, este de preferință administrarea unei singure doze la pacient într-o perioadă de timp adecvată după un contact sexual neprotejat sau protejat necorespunzător, în general în timp de 120 de ore după un contact sexual neprotejat sau protejat necorespunzător. Metoda de contracepție poate de asemenea fi o metodă de contraceptive obișnuită, în care compoziția sau produsul de comicronizare sunt administrate cronic și ciclic către pacient sau continuu utilizând un dispozitiv cum ar fi un implant sau un inel vaginal. Ca alternativă, metoda de contracepție poate fi o metodă de contracepție "la cerere" descrisă în cererea internațională de brevet WO 2010/119029. În cele din urmă, un subiect al prezentei invenții este de asemenea o metodă pentru tratarea a unei afecțiuni sau a unei disfuncții a pacientului, presupunând administrarea unei doze terapeutic eficiente de produs de comicronizare sau de compoziție farmaceutică conform prezentei invenții către pacient, care este de dorit să fie femeie. Metoda terapeutică conform prezentei invenții de preferință se referă la oricare dintre afecțiunile și disfuncțiile menționate mai sus. Este de la sine înțeles că, pentru implementarea metodelor și utilizărilor descrise mai sus, produsul de comicronizare și compoziția farmaceutică conform prezentei invenții poate corespunde unei sau mai multor dintre caracteristicile explicate detaliat în prezenta descriere.

Obiectivul exemplelor expuse în continuare este de a ilustra mai deplin prezenta invenție, totuși fără, limitarea domeniului de aplicare a acesteia.

EXAMPLE

Exemplul 1: Obținerea comicronizațiilor și examinarea excipienților

1. Materiale și metode

- Obținerea comicronizațiilor

Proșii de comicronizare a acetatului de ulipristal (numiți în continuare "comicronizații") au fost obținuți în conformitate cu metoda următoare: Acetatul de ulipristal și excipientul de comicronizare supuse testării au fost amestecate într-un raport de masă dorit într-un mojar și triturat până s-a obținut un amestec omogen. Amestecul obținut a fost micronizat utilizând o moară-omogenizator cu bilă pentru a obține distribuția dimesiunii dorite a particulelor.

- Dizolvarea *in vitro* a comicronizațiilor UPA

Pentru fiecare dintre comicronizații obținute, au fost preparate capsule de gelatină care conțineau o cantitate de comicronizat ce corespunde la 30 mg de UPA per capsulă. Studiile dizolvării *in vitro* a UPA în calitate de comicronizat au fost realizate folosind aceste capsule conform metodei descrise în Farmacopeia Europeană în §2.9.3, utilizând un dispozitiv de dizolvare cu palete.

Pentru fiecare comicronizat, o capsulă ce conținea comicronizatul numit a fost plasată într-un vas al dispozitivului de dizolvare care conținea 900 mL de mediu de dizolvare. Mediul de dizolvare este o soluție apoasă de mediu tamponat până la un pH gastric și conține 0.1% de SDS. Condițiile de realizare a dizolvării *in vitro* sunt următoarele:

- Viteza de rotație a paletelor: 50 de rotații pe minut (rpm)

- Temperatura: 37°C ± 0.5°C.

Dizolvarea UPA a fost monitorizată prin spectrofotometrie.

Cu titlu de experiment de control, a fost utilizată o capsulă de gelatină ce conține 30 mg de acetat de ulipristal micronizat individual (adică UPA micronizat în absența oricărui excipient de comicronizare). Pentru fiecare comicronizat, experimentul de dizolvare a fost reprodus de 3 ori.

2. Rezultate

- Seria 1 de experimente: Examinarea excipientului de comicronizare

- 5 Tabelul 1 de mai jos și Figura 1 prezintă rezultatele de dizolvare obținute pentru fiecare comicronizat preparat. Procentajele de dizolvare sunt exprimate în raport cu cantitatea inițială de UPA conținută în fiecare capsulă.

Tabel 1: Rezultatele testelor de dizolvare *in vitro* pentru comicronizații UPA/excipient obținuți. Raportul de masă UPA/excipient 7/3. Experiment de control: UPA micronizat individual.

Procentajele de UPA eliberate, exprimate în raport cu cantitatea inițială de UPA conținută per capsulă gel (Valoare medie a 3 experimente)						
Timp (min)	UPA micronizat	Povidona (Plasdone® K29-32)	Crospovidona (Polyplasdone® XL10)	Kollicoat® IR	Acid citric monohidrat	Acid fumaric
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.40	0.00	0.20	0.10	1.10
5	5.50	1.00	0.50	0.50	0.50	1.20
7.5	15.00	1.70	2.60	0.70	0.60	1.80
10	22.30	4.10	6.80	0.90	0.80	2.10
15	30.00	14.50	17.10	1.10	1.10	2.30
20	34.30	30.60	34.80	1.40	1.60	2.90
30	39.50	52.50	69.90	2.50	2.60	5.70
45	47.50	63.20	88.90	5.30	4.70	11.00
60	53.80	69.10	92.60	8.80	7.10	16.40

- 10 Este specificat că Kollicoat IR® este un copolimer polietilen glicol/alcool polivinilic grefat. Rezultatele demonstrează că comicronizarea acetatului de ulipristal cu o crospovidonă sau o povidonă face posibilă îmbunătățirea semnificativă a cantității finale (la $t = 60$ min) de UPA eliberat și prin urmare a ratei globale de dizolvare. De remarcat, că procentajul de acetat de ulipristal eliberat în mediu la $t = 30$ min este de aproximativ 52% pentru o capsulă gel ce conține comicronizat de UPA/povidonă și aproximativ 69% pentru o capsulă gel ce conține comicronizat de UPA/crospovidonă, în timp ce acesta este de doar aproximativ 39% pentru o capsulă ce conține acetat de ulipristal micronizat.
- 15 Comicronizatul de UPA și Kollicoat IR® are o rată de eliberare a UPA care este cu mult mai mică decât cea observată în cazul UPA micronizat întrucât, după 60 min, mai puțin de 10% din UPA conținut inițial în comicronizații a fost eliberat. Întrucât solubilitatea acetatului de ulipristal este dependent de pH (vezi Tabelul 2 prezentat mai jos), era de așteptat că comicronizarea acetatului de ulipristal cu un excipient acid – cum ar fi acidul citric sau acidul fumaric – va face posibilă îmbunătățirea dizolvării acetatului de ulipristal prin descreșterea pH-ului în imediata apropiere a formei de dozaj și prin urmare prin creșterea locală a solubilității.
- 20 Tabel 2: Solubilitatea UPA în funcție de pH

pH	Solubilitatea UPA (g/l)
1.2	22.7
4.5	0.039
6.8	0.005

Surprinzător, co-micronizarea UPA cu un acid organic conduce la o diminuare clară a ratei de dizolvare și a gradului final de dizolvare a UPA (la $t = 60$ min).

Concluzie

- 30 Comicronizarea în prezența unui polimer în bază de N-vinilpirolidonă cum ar fi o crospovidonă sau povidonă a făcut posibilă îmbunătățirea profilului de dizolvare *in vitro* a UPA comparativ cu forma micronizată a UPA. Pe de altă parte, contrar așteptărilor, excipienți de comicronizare testați în acest exemplu au avut un impact evident negativ asupra eliberării UPA.

- Seria 2 de experimente: efectele adității unui surfactant

- 35 Au fost obținuți următorii comicronizați:

- Comicronizat UPA/crospovidonă 7/3 și
- Comicronizat UPA/crospovidonă/SDS 5/2/3.

O matrice a ingredientului activ a fost de asemenea obținută prin amestecarea a comicronizatului de UPA/crospovidonă 5/2 cu SDS pentru a obține un amestec UPA/crospovidonă/SDS 5/2/3. Această matrice este descrisă în continuare ca UPA/crospovidonă/SDS extern.

O pulbere a UPA micronizat a fost utilizată ca experiment de control.

Aceste matrici diferite ale ingredientelor activ au fost supuse unui test de dizolvare *in vitro* descris anterior în secțiunea "Materiale și metode".

Dizolvările *in vitro* obținute sunt ilustrate în Figura 2 și prezentate în Tabelul 3 descris în continuare.

Tabel 3: Rezultatele dizolvării *in vitro*

Procentaje de UPA eliberat, exprimate în raport cu cantitatea inițială de UPA conținută în fiecare capsulă gel (Valoare medie a 3 experimente)				
Timp (min)	UPA micronizat (comparativ)	UPA/crospovidonă 7/3 (invenția)	UPA/crospovidonă/SDS (5/2/3) (invenția)	UPA/crospovidonă/SDS extern (5/2/3) (invenția și comparativ)
0	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.40	0.00
5	5.50	0.50	7.10	2.80
7.5	15.00	2.60	18.00	10.30
10	22.30	6.80	28.00	25.80
15	30.00	17.10	58.30	40.70
20	34.30	34.80	67.60	48.10
30	39.50	69.90	80.70	58.70
45	47.50	88.90	85.40	66.10
60	53.80	92.60	86.80	70.40

S-a observat o îmbunătățire a dizolvării *in vitro* pentru toți comicronizații testați. Îmbunătățirea este mai puțin remarcată în cazul matricei UPA/crospovidonă/SDS extern, astfel demonstrând un efect specific al comicronizării (comparativ cu amestecarea fizică).

Exemplul 2: Compozițiile farmaceutice ce integrează comicronizat conform prezentei invenții

Tabelul 4 și 5 descrise în continuare prezintă exemple ale unei compoziții farmaceutice conform prezentei invenții. Aceste compoziții farmaceutice pot fi obținute prin comprimare directă a unui amestec ce conține comicronizat și diverși excipienți.

Tabel 4: Exemplul compoziției conform prezentei invenții ce conține 5 mg de UPA

Ingrediente	Funcția	% de masă	mg/pastilă
Comicronizat UPA/crospovidonă 7/3	Matrice a ingredientului activ	4.7	7.1 (adică 5 mg de UPA)
Celuloză microcristalină	Diluant	60.8	91.2
Manitol	Diluant	29.0	43.5
Crospovidona	Dezintegrant	4.9	7.4
Stearat se magneziu	Lubrifiant	0.5	0.8
Total			150

Această compoziție poate fi folosită, de exemplu, pentru tratamentul fibromasei uterine.

Tabel 5: Exemplul compoziției conform prezentei invenții ce conține 30 mg de UPA

Ingrediente	Funcția	% de masă	mg/pastilă
Comicronizat UPA/crospovidonă 7/3	Matrice a ingredientului activ	28.4	42.6 (adică 30 mg de UPA)
Celuloză microcristalină	Diluant	37.1	55.7
Manitol	Diluant	29.0	43.5
Crospovidona	Dezintegrant	4.9	7.4
Stearat de magneziu	Lubrifiant	0.5	0.8
Total			150

Această compoziție poate fi folosită, de exemplu, pentru contracepția de urgență.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. EP 0803250 A1 1997.10.29
2. WO 2009134723 A1 2009.11.05
3. WO 2008067086 A1 2008.06.05
4. US 2010144692 A1 2010.06.10

(57) Revendicări:

1. Produs de comicronizare, care conține:
 - un ingredient activ selectat din grupul ce conține modulatori selectivi ai receptorului de progesteron, metaboliți ai acestora și amestecuri ale acestora, și
 - un excipient polimeric selectat din grupul ce conține polimeri în bază de N-vinil-2-pirolidonă și amestecuri ale acestora.
2. Produs de comicronizare, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** ingredientul activ este selectat din grupul format din 17α -acetoxi- 11β -(4-N-metilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionă, 17α -acetoxi- 11β -(4-aminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionă, acetat de ulipristal și amestecuri ale acestora.
3. Produs de comicronizare, conform revendicărilor 1 și 2, **caracterizat prin aceea că** raportul de masă "ingredient activ/excipient polimeric" este cuprins într-un interval de la 0,1 până la 10, de preferință de la 0,5 până la 4.
4. Produs de comicronizare, conform oricăreia dintre revendicările 1-3, **caracterizat prin aceea că**:
 - ingredientul activ este acetat de ulipristal și
 - excipientul polimeric este selectat din grupul format din polivinilpirolidonă reticulată, polivinilpirolidonă nereticulată și amestecuri ale acestora.
5. Produs de comicronizare, conform oricăreia dintre revendicările 1-4, **caracterizat prin aceea că** de asemenea conține un surfactant solid, de preferință dodecilsulfat de sodiu.
6. Produs de comicronizare, conform oricăreia dintre revendicările 1-5, având dimensiunea particulelor:
 - o d50 mai mică de 20 μm , de preferință mai mică de 15 μm , și/sau
 - o d90 de mai mică de 50 μm , de preferință mai mică de 40 μm .
7. Procedeu de obținere a unui produs de comicronizare, definit în oricare din revendicările 1-6, care include etapele ce constau în:
 - a) pregătirea unui ingredient activ, definit în revendicările 1 sau 2;
 - b) amestecarea ingredientului activ din etapa a) cu un excipient polimeric, definit în revendicarea 1 și, optional, cu un surfactant solid, de preferință dodecilsulfat de sodiu; și
 - c) comicronizarea amestecului obținut în etapa b).

8. Compoziție farmaceutică, care conține un produs de comicronizare, definit în una din revendicările 1-6, și un excipient farmaceutic acceptabil.

9. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 8, **caracterizată prin aceea că** excipientul farmaceutic acceptabil este selectat din grupul format dintr-un diluant, un liant, un agent de curgere, un lubrifiant, un dezintegrant și amestecuri ale acestora.

10. Compoziție farmaceutică, conform oricăreia dintre revendicările 8 și 9, care conține:

- de la 0,5% până la 80% produs de comicronizare,
- de la 15% până la 95% diluant, și
- de la 0% până la 5% lubrifiant,

procentele fiind exprimate prin greutate în raport cu greutatea totală a compoziției.

11. Compoziție farmaceutică, conform uneia din revendicările 8-10, **caracterizată prin aceea că** conține de la 1 mg la 100 mg, de preferință de la 1 mg la 40 mg, ingredient activ per unitate de dozaj.

12. Compoziție farmaceutică, conform uneia din revendicările 8-11, **caracterizată prin aceea că** este potrivită pentru administrare orală.

13. Compoziție farmaceutică, conform uneia din revendicările 8-12, **caracterizată prin aceea că** este în formă de pulbere, granulă, pastilă acoperită sau neacoperită cu peliculă, sau capsulă.

14. Produs de comicronizare, conform oricăreia dintre revendicările 1-6 sau compoziție farmaceutică, conform uneia din revendicările 8-13, pentru utilizarea în calitate de contraceptiv.

15. Produs de comicronizare, conform oricăreia dintre revendicările 1-6 sau compoziție farmaceutică, conform uneia din revendicările 8-13, pentru utilizarea în tratamentul sau prevenirea unei disfuncții ginecologice, preferabil care afectează uterul.

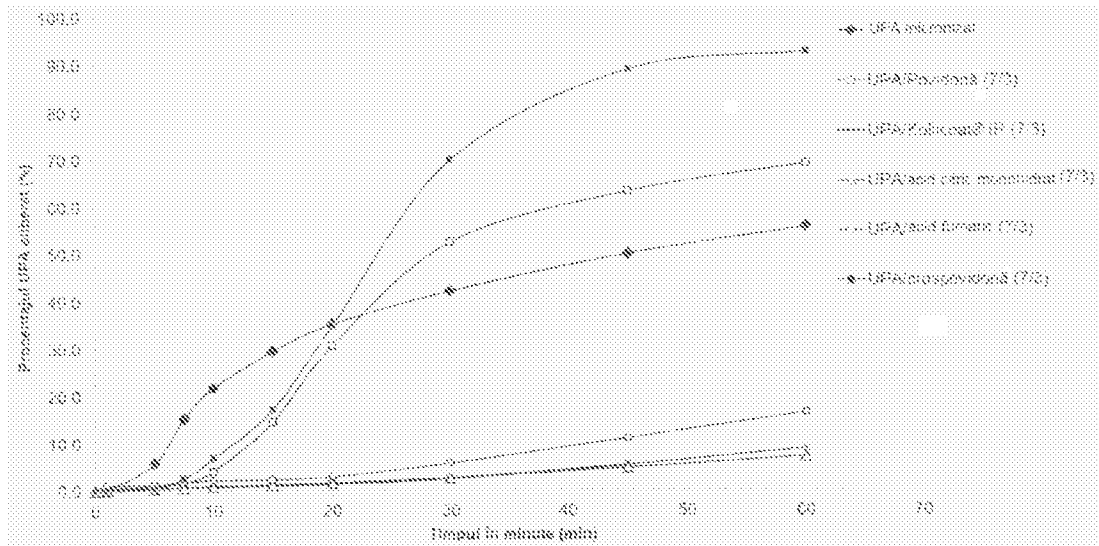


Fig. 1

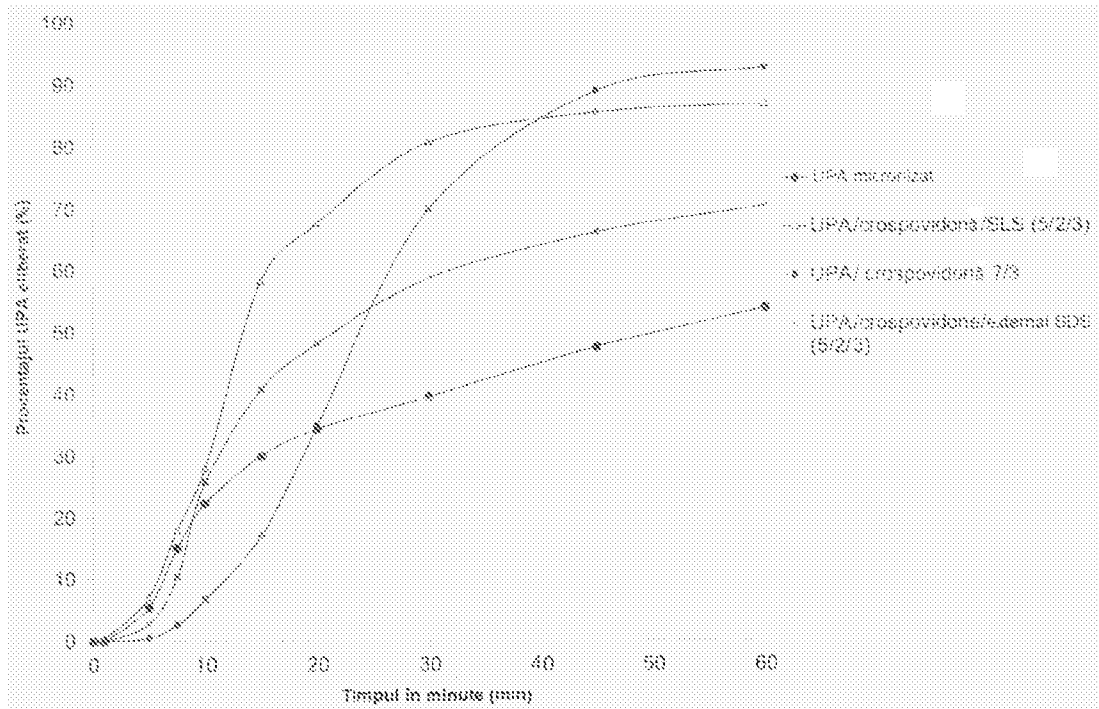


Fig. 2

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2015 0054 (32) Data de prioritate recunoscută: 2012.11.08
 (22) Data depozit: 2013.11.07 Raport de documentare internațională: ☐ da
 (67) Numărul cererii transformate și data transformării:
 (71) Solicitant: **LABORATOIRE HRA-PHARMA, FR**
 (54) **Titlul: Produs de comicronizare cu conținut de un modulator selectiv al receptorului de progesteron**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** *A61K 9/14* (2006.01) *A61P 15/18* (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01) *A61K 47/32* (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta):

Int.Cl: *A61K 9/14* (2006.01) *A61P 15/18* (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01) *A61K 47/32* (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

progesteron, vinilpiloridonă, acetat de ulipristal, produs de comicronizare, compoziție farmaceutică

"Worldwide" (Espacenet):

Int.Cl: *A61K 9/14* (2006.01) *A61P 15/18* (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01) *A61K 47/32* (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

progesterone, vinylpyrrolidone, ulipristal acetate, co-mucronization product, pharmaceutical composition

EA, CIS (Epatis):

Int.Cl: *A61K 9/14* (2006.01) *A61P 15/18* (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01) *A61K 47/32* (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

прогестерон, винилпирролидона, ацетат улипристал, продукт комикронизации, фармацевтическая композиция

SU:

Int.Cl: *A61K 9/14* (2006.01) *A61P 15/18* (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01) *A61K 47/32* (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

--

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D	EP 0803250 A1 1997.10.29	1-13
A, D	WO 2009134723 A1 2009.11.05	1-13
A, D	WO 2008067086 A1 2008.06.05	1-13
A, D, C	US 2010144692 A1 2010.06.10	1-13
A, P	CN 102871977 A 2013.01.16	1-4, 7-9, 11-13
A	EP 0422100 A1 1991.04.17	1-13
A	EP 1602662 A1 2005.12.07	1-13
A	WO 2010066749 A2 2010.06.17	1-13

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**

A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri

Data finalizării documentării 2017.11. 24

Examinator CAISIM Natalia