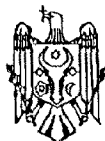




MD 4591 B1 2018.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4591** (13) **B1**
(51) Int.Cl: **A61K 47/10** (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: a 2015 0060 (22) Data depozit: 2013.12.05 (31) Nr.: 1261721 (32) Data: 2012.12.06 (33) Țara: FR (41) Data publicării cererii: 2015.10.31, BOPI nr. 10/2015	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2018.09.30, BOPI nr. 9/2018 (85) 2015.07.03 (86) PCT/FR2013/052952, 2013.12.05 (87) WO 2014/087106 A1, 2014.06.12
(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) Dispersie solidă a unui modulator selectiv al receptorului de progesteron

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la o dispersie solidă, care cuprinde un ingredient activ, selectat din grupa constând din modulatori selectivi ai receptorului de progesteron, metaboliți ai acestora, amestecuri de acești metaboliți, și un excipient polimeric farmaceutic acceptabil. De

2
asemenea, invenția se referă la o compoziție farmaceutică care cuprinde dispersia solidă menționată și la utilizările terapeutice ale acesteia.

Revendicări: 14

Figuri: 4

MD 4591 B1 2018.09.30

(54) Solid dispersion of a selective modulator of the progesterone receptor

(57) Abstract:

1
The invention relates to a solid dispersion comprising an active ingredient chosen from the group consisting of selective modulators of the progesterone receptor, metabolites thereof and mixtures thereof, and a pharmaceutically acceptable polymeric excipient. The invention

2
also relates to a pharmaceutical composition comprising said solid dispersion and to the therapeutic uses thereof.

Claims: 14

Fig.: 4

(54) Твердая дисперсия селективного модулятора рецептора прогестерона

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к твёрдой дисперсии, включающей активный ингредиент, выбранный из группы, содержащей селективные модуляторы рецептора прогестерона, их метаболиты, смеси этих метаболитов и фармацевтически приемлемое полимерное вспомогательное

2
вещество. Также, изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей упомянутую твёрдую дисперсию и к ее терапевтическим применениям.

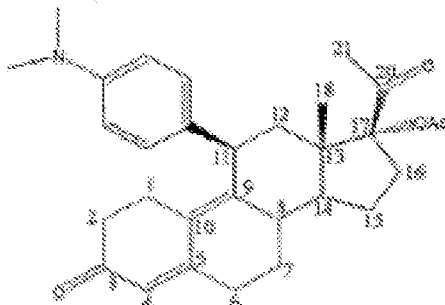
П. формулы: 14

Фиг.: 4

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

- 5 Prezentă invenție se referă la o nouă formă galenică de un modulator selectiv al receptorului de progesteron (SPRM), în particular, la o dispersie solidă și la compoziții farmaceutice care conțin forma galenică menționată.

Ulipristal acetat (abreviat UPA) corespunde 17α -acetoxi- 11β -[4-(N, N-dimetilamino)fenil]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionei (nomenclatura IUPAC) și are următoarea formulă chimică:



10

Sinteza acestuia este descrisă în literatură (EP 0422100 A1 1991.04.17; EP 1602662 A1 2005.12.07).

- Ulipristal acetat reprezintă un modulator selectiv sintetic al receptorilor de progesteron (SPRM). Prin acțiunea sa asupra receptorului de progesteron, ulipristal acetat este capabil să exercite o acțiune contraceptivă prin inhibarea sau întârzierea ovulației. Studiile clinice au arătat, că ulipristal acetat, administrat într-o singură doză de 30 mg, permite de a evita o sarcină nedorită atunci când este administrat timp de 120 de ore după actul sexual neprotejat sau protejat necorespunzător [1] (Fine et al. Obstet. Gynecol. 2010, 115, p. 257-263). Ulipristal acetat a fost astfel autorizat ca fiind un contraceptiv de urgență și este comercializat în Europa cu denumirea comercială EllaOne®.

- Au fost propuse și alte aplicații terapeutice ale ulipristal acetatului. Studiile clinice recente au arătat, că administrarea cronică a ulipristal acetatului (5mg sau 10 mg pe zi) permite de a reduce semnificativ simptomele asociate cu fibromul uterin și asigură un efect benefic terapeutic superior, comparativ cu tratamentul standard, și anume cu leuprolid acetat [2]. În baza acestor studii clinice Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) a aprobat, în februarie 2012, produsul de specialitate Esmya® (ulipristal acetat 5 mg) pentru tratamentul preoperatoriu al simptomelor asociate cu fibromul uterin.

Compozițiile farmaceutice comercializate în prezent cuprind ulipristal acetat în formă micronizată.

- Produsul de specialitate Esmya® este prevăzut sub formă de tabletă fără înveliș, care conține 5 mg de ulipristal acetat micronizat asociat cu următorii excipienți: celuloză microcristalină, manitol, croscarmeloză de sodiu, talc și stearat de magneziu.

- EllaOne® este, la rândul său, prevăzut sub formă de tabletă fără înveliș, conținând 30 mg de acetat de ulipristal micronizat și următorii excipienți: lactoză monohidrat, povidonă K30, croscarmeloză de sodiu și stearat de magneziu.

De asemenea au fost descrise compoziții farmaceutice similare [3].

Elaborarea de noi forme galenice, potrivite pentru administrare, de modulatori selectivi ai receptorilor de progesteron, cum ar fi ulipristal acetat, rămâne o provocare majoră pentru utilizarea lor terapeutică și contraceptivă.

- În acest context, există în prezent o necesitate de formulări farmaceutice alternative cu conținut de un modulator selectiv al receptorului de progesteron, cum ar fi ulipristal acetat, cu proprietăți de eliberare și biodisponibilitate adecvate.

Invenția se referă la o dispersie solidă cu conținut de:

- din ingredient activ selectat din grupa constând din modulatori selectivi ai receptorului de progesteron, metaboliți și amestecuri ale acestora și,
- un excipient polimeric farmaceutic acceptabil, de preferință selectat din grupa constând din polietilenglicoli, polimeri și copolimeri ai N-vinilpirolidonei, acid poliacrilic, acid polimetacrilic, copolimeri pe bază de acid acrilic, de acid metacrilic sau de esteri ai acestora, celuloză și derivați de celuloză.

Ingredientul activ este selectat, de preferință, din grupa constând din 17 α -acetoxi-11 β -[4-N-metilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionă, 17 α -acetoxi-11 β -[4-aminofenil]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionă, ulipristal acetat și amestecuri ale acestora.

5 Intr-un alt exemplu de realizare excipientul polimeric farmaceutic acceptabil este selectat din grupa constând din polivinilpirolidone, copolimeri ai N-vinil-2-pirolidonei și amestecuri ale acestora.

Dispersia solidă, conform prezentei invenții, poate fi caracterizată prin una sau mai multe dintre următoarele caracteristici:

- ingredientul activ este ulipristal acetat,
- 10 - excipientul polimeric este selectat din grupa constând din polivinilpirolidone, copolimeri ai N-vinil-2-pirolidonei și acetat de vinil și amestecuri ale acestora,
- raportul de greutate "excipient polimeric/ingredient activ" este în intervalul de la 1 până la 50, de preferință de la 1 până la 30,
- dispersia solidă conține, de asemenea, o substanță activă de suprafață, raportul de
- 15 greutate "ingredient activ/substanță activă de suprafață" poate fi în intervalul de la 0,5 până la 10 și/sau pentru substanța activă de suprafață menționată poate fi posibil ca aceasta să reprezinte o sare de sulfat de dodecil, de preferință, sulfat dodecil de sodiu, și
- dispersia solidă este prezentă sub formă de depuneri pe suprafața unui vehicul farmaceutic acceptabil.

20 Prezenta invenție se referă, de asemenea, la o metodă de preparare a unei dispersii solide, descrise mai sus, caracterizată prin aceea că conține etapele de:

- a) preparare a unei soluții, care conține excipientul polimeric și ingredientul activ într-un solvent, apoi eliminarea solventului pentru a obține dispersia solidă; sau
- b) preparare a unui amestec cu conținut de excipient polimeric în stare topită și de
- 25 ingredient activ, apoi de solidificare a amestecului menționat pentru a obține o dispersie solidă.

Un alt obiectiv al invenției este o compoziție farmaceutică, care cuprinde o dispersie solidă, definită mai sus, și un excipient farmaceutic acceptabil, de preferință, selectat din grupa constând dintr-un diluant, un liant, un agent de fluidizare, un lubrifiant, un agent de dezintegrare și amestecuri ale acestora. De preferință, compoziția farmaceutică conține de la

30 1 mg până la 100 mg, de preferință de la 1 mg până la 40 mg de ingredient activ pentru o doză unitară și este potrivită pentru administrare orală. Aceasta poate fi sub formă de pulbere, granule, tabletă acoperită sau neacoperită, sau capsulă.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la o dispersie solidă sau la o compoziție farmaceutică, așa cum este descrisă mai sus, pentru utilizare în calitate de contraceptiv, în particular în calitate de contraceptiv de urgență sau de contraceptiv regulat. În final, invenția se referă, de asemenea, la o dispersie solidă sau la o compoziție farmaceutică, așa cum este descrisă mai sus, pentru utilizare în tratamentul sau prevenirea unei tulburări ginecologice, de preferință cu afectarea uterului, cum ar fi fibroamele uterine.

40 Invenția se explică prin desenele din fig. 1-fig. 4, care reprezintă:

fig. 1, curbele de dizolvare in vitro pentru diferite dispersii solide obținute prin metoda de evaporare a solventului (Exemplul 1 în continuare): UPA/povidonă 3/7 (pătrat întunecat), UPA/copovidonă 3/7 (cerc de nuanță deschisă), experimentul control: UPA micronizat (triunghi întunecat). Ordonata: procentul de UPA eliberat (%), abscisa: timpul în minute.

45 fig. 2, curbele de dizolvare in vitro pentru diferite dispersii solide (Exemplul 1 în continuare): UPA/copovidonă/SDS 3/6/1 (pătrat întunecat), UPA/povidonă/SDS 3/6/1 (triunghi întunecat), UPA/povidonă/SDS 3/5/2 (linii încrucișate), experimentul control: UPA micronizat (cerc de nuanță deschisă). Ordonata: procentul de UPA eliberat (%), abscisa: timpul în minute.

50 fig. 3, spectrele de difracție pentru pulbere cu raze X:

- UPA nem micronizat (curba 1);
- dispersie solidă de UPA/povidonă/SDS 3/5/2 până la (curba I) și după depozitare timp de 1 luna (curba II) și
- dispersie solidă de UPA/povidonă/SDS 3/5/1 până la (curba a) și după depozitare timp
- 55 de 1 lună (curba b).

fig. 4, curbele de dizolvare in vitro pentru diferite dispersii solide obținute prin metoda de fuziune (Exemplul 1 în continuare): UPA/PEG-4000 (romb de nuanță deschisă), UPA/PEG-1450/SDS (triunghi de nuanță deschisă), UPA/Gelucire® (cerc întunecat), experimentul

control: UPA micronizat (pătrat întunecat). Ordonata: procentul de UPA eliberat (%), abscisa: timpul în minute.

- Dispersia solidă, conform prezentei invenții, și metoda de preparare
- 5 Solicitantul a arătat, că este posibilă ameliorarea semnificativă a profilului de dizolvare in vitro a ulipristal acetatului (UPA în continuare) prin tehnologia de dispersie solidă. În acest context, Exemplul 1 în prezenta cerere arată, că o dispersie solidă cu conținut de ulipristal acetat dispersat într-o matrice polimerică, de exemplu de tip povidonă sau copovidonă, manifestă proprietăți de dizolvare in vitro pentru UPA - în particular, rata de dizolvare – care
- 10 depășesc cu mult cele manifestate de UPA micronizat. Această ameliorare a proprietăților de dizolvare in vitro ale UPA, realizate prin tehnica de dispersie solidă in vivo, trebuie să conducă la o creștere distinctă a biodisponibilității UPA. Este de așteptat ca dispersia solidă să permită reducerea dozei de UPA, care trebuie administrată pacientului pentru a obține efectul terapeutic sau contraceptiv dezirabil, îmbunătățirea siguranței, în particular a inofensivității, pentru compozițiile farmaceutice bazate pe UPA.
- 15 Nedorind a face legătură cu oarecare teorie, solicitantul consideră că, în contextul foarte specific al acestei cereri, rezultatele obținute pentru UPA pot fi extrapolate la alți modulatori selectivi ai receptorului de progesteron.
- 20 Astfel, un prim obiect al prezentei invenții este o nouă formă galenică, mai precis, o dispersie solidă conținând:
- un excipient polimeric, și
 - un ingredient activ selectat din grupa constând din modulatori selectivi ai receptorilor de progesteron, metaboliții acestora și amestecuri ale acestora.
- 25 Prin termenul "dispersie solidă" se înțelege un sistem în stare solidă la temperatura ambiantă, conținând particule de ingredient activ dispersate, de preferință omogen, într-o matrice solidă. În contextul prezentei invenții, matricea solidă conține un excipient de tip polimeric, adică un polimer sau un amestec de polimeri farmaceutic acceptabili. Dispersia solidă poate conține, adițional la ingredientul activ și excipientul polimeric, unul sau mai mulți excipienți adiționali, care sunt fie un constituent al matricei, sau sunt dispersați în
- 30 matricea menționată. Dispersia solidă poate fi obținută prin orice metodă cunoscută de către specialiștii în domeniu. Prezenta descriere se referă în continuare la mai multe metode potrivite pentru prepararea unei dispersii solide, conform prezentei invenții.
- Prin termenul "excipient polimeric" se înțelege orice polimer sau amestec de polimeri potriviți pentru utilizare ca matrice de dispersie solidă și care sunt farmaceutic acceptabili.
- 35 Excipientul polimeric poate fi selectat dintre:
- polimerii cu o temperatură de tranziție vitrosă (T_g) sub 200°C , de preferință, sub 100°C , și amestecuri ale acestora, și
 - polimerii solubili în apă sau într-un solvent organic, solventul fiind diclormetan, acetonă, un alcool, de exemplu, metanol, etanol, izopropanol, sau, de asemenea, un ester, cum ar fi acetat de etil.
- 40 Excipienții polimerici potriviți pentru utilizare în calitate de constituent al unei matrice de dispersie solidă includ, dar nefiind exhaustivi, polietilenglicoli, polimeri și copolimeri ai N-vinilpirolidonei, acid poliacrilic, acid polimetacrilic, copolimeri pe bază de acid acrilic, de acid metacrilic sau de esteri ai acestora, de exemplu, esteri metilici sau etilici ai acestora, celuloză și derivați de celuloză.
- 45 Polietilenglicolii potriviți au în general o greutate moleculară medie în intervalul de la aproximativ 150 până la $35\,000\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, de preferință de la circa 300 până la circa $10\,000\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, cum ar fi PEG 200, PEG 400, PEG 1450 sau PEG 4000.
- Derivații de celuloză includ, dar nefiind exhaustivi, esteri și eteri de celuloză, cum ar fi acetat de celuloză, acetat flalt de celuloză sau hidroxipropilmetilceluloză.
- 50 În unele realizări excipientul polimeric este selectat din grupa constând din polietilenglicoli, polimeri și copolimeri ai N-vinil-2-pirolidonei, copolimeri și polimeri pe bază de acid acrilic, acid metacrilic sau esteri ai acestora și amestecuri de polimeri și copolimeri menționați.
- 55 Într-o variantă preferată de realizare excipientul polimeric este selectat din grupa care constă din polimeri și copolimeri ai N-vinil-2-pirolidonei, copolimeri și polimeri pe bază de acid acrilic, acid metacrilic sau esterii acestora și amestecuri de polimeri și copolimeri menționați.

Cum au ilustrat exemplele, polimerii pe bază de N-vinilpirolidonă au o capacitate înaltă de încărcare a ingredientului activ.

Astfel, într-un exemplu de realizare mai preferat excipientul polimeric este selectat din grupa constituită din polimeri și copolimeri ai N-vinil-2-pirolidonei și amestecuri ale acestora. De preferință, acești polimeri sunt nereticulați. Cu alte cuvinte, de preferință polimerii nu includ crosprovidone.

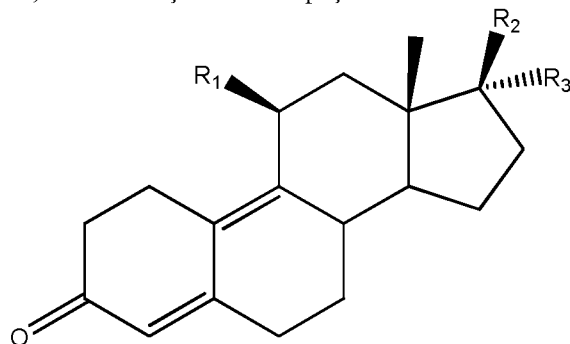
Polimeri de N-vinil-2-pirolidonă corespund homopolimerilor de N-vinilpirolidonă, de asemenea, cunoscuți în literatura ca polivinilpirolidonă, povidonă sau PVP. Polivinilpirolidonele potrivite pentru implementarea prezentei invenții pot avea o greutate moleculară de la 10^3 până la 10^7 g. mol⁻¹, de preferință de la 10000 până la 300000 g. mol⁻¹ și mai preferabilă fiind de la 10 000 până la 100000 g. mol⁻¹. Polivinilpirolidonele potrivite pentru implementarea invenției sunt, de exemplu, polivinilpirolidonele solubile în apă sau într-un alcool.

Un exemplu de PVP potrivită este PVP comercializată sub denumirea de Plasdone® K29-32 de la compania ISP, care are o greutate moleculară medie de aproximativ 58.000 g. mol⁻¹ și o valoare pentru K de la 29 până la 32.

Copolimerii N-vinil-2-pirolidonei corespund polimerilor care conțin cel puțin două tipuri diferite de monomeri, inclusiv monomer de tip N-vinil-2-pirolidonă. Copolimerii N-vinil-2-pirolidonei includ, de exemplu, copolimeri ai N-vinil-2-pirolidonei și acetat de vinil. Copolimerii N-vinil-2-pirolidonei și acetatul de vinil sunt cunoscuți din literatură sub termenul de copovidonă. O copovidonă potrivită pentru implementarea prezentei invenții poate include un raport molar de N-vinil-2-pirolidonă/acetat de vinil cuprins între 3/7 până la 7/3, de preferință de la 5/5 până la 7/3, de exemplu, un raport molar de aproximativ 6/4.

Prin "modulator selectiv al receptorului de progesteron" se înțelege un ligand al receptorului de progesteron, care exercită o activitate agonistă, o activitate antagonist, o activitate mixtă agonistă/antagonistă într-o manieră specifică țesutului, de preferință o activitate agonistă sau agonistă/antagonistă mixtă. Pentru cunoștințe generale, un specialist poate determina prin experimente de rutină dacă un compus este un SPRM (Smith and O'Malley. Endocrine Review, 25(1), p.45-71; Chabbert-Buffet et al. Human Reproduction Update. 2005, 11, p. 293-307). De preferință, compusul SPRM este un derivat steroid. Exemple de SPRM steroizi sunt examinate în literatura de specialitate (Rao et al., Steroids. 1998, 63, p.523-530; Chabbert-Buffet et al. Human Reproduction Update. 2005, 11, p. 293-307. În special, ca SPRM sunt citați mifepriston, onapriston, asoprisnil, ulipristal acetat (Chabbert-Buffet et al. Org 33628; Chabbert-Buffet et al. Org 31710). Modulatorii specifici ai receptorului de progesteron sunt, de preferință, steroizi derivați substituiți în poziția 11β cu o grupă aril.

Astfel, într-un mod de realizare avantajos unul sau mai mulți SPRM, prezenți în dispersia solidă, sunt selectați dintre compușii cu formula următoare (I):

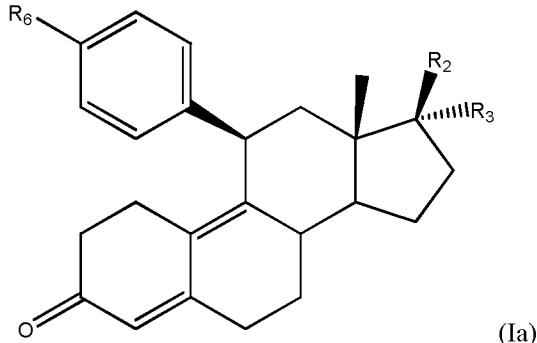


in care:

- R₁ reprezintă o grupă aril opțional substituită cu una sau mai multe grupe independente în poziția orto, para sau meta,
 - R₂ reprezintă -OH, o grupă C₁-C₅ alcoxi sau C(O)-R₄ și
 - R₃ reprezintă -OH, o grupă C₁-C₅ alcoxi, o grupă C₂-C₅ alchinil, o grupă C₂-C₅ alchenil sau -O-C(O)-R₅,
 - R₄ și R₅ sunt selectați independent unul de altul dintre o grupă C₁-C₃ alchil și o grupă C₁-C₅ alcoxi,
- și sărurile farmaceutic acceptabile ale acestora.
C₁-C₃ alchil cuprinde grupele metil, etil, propil și izopropil.

Grupele C₁-C₅ alcoxi cuprinde grupele cu formula $-(CH_2)_nO(CH_2)_{(y-n)}CH_3$, n fiind un număr întreg de la 0 până la 4, y fiind un număr întreg de la 0 până la 4, se va înțelege, că (y-n) este un număr mai mare sau egal cu 0.

5 Intr-o variantă preferată de realizare SPMR este selectat din grupa de compuși SPMR cu formula (Ia):



in care:

- R₆ reprezintă:
 - -NR₇R₈ in care R₇ și R₈ reprezintă, independent unul de altul, -H sau C₁-C₃ alchil, R₇ și R₈ sunt selectați de preferință dintre H și -CH₃;
 - -CH=N-O-R₉ in care R₉ reprezintă -H sau -C(O)-X-R₁₀ cu R₁₀ reprezintă C₁-C₃ alchil și X reprezintă O, NH sau S; sau
 - -C(O)R₁₁, in care R₁₁ reprezintă C₁-C₃ alchil;
 - R₂ și R₃ având semnificațiile definite anterior.
- 15 Asemenea compuși cuprind, nefiind exhaustivi, mifepriston, ulipristal acetat, asoprisnil și telapriston. In particular, mifepriston corespunde compusului cu formula (Ia), in care R₆ reprezintă -N(CH₃)₂, R₂ reprezintă OH și R₃ reprezintă -C≡C-CH₃.

Intr-o realizare preferată SPMR este selectat din grupa de compuși SPMR cu formula (Ia) in care:

- R₂ reprezintă -OH, -OCH₃, -C(O)-CH₃ sau -C(O)-CH₂-O-CH₃
- R₃ reprezintă -CH₂-O-CH₃ sau -O-C(O)-CH₃
- R₆ reprezintă -NH₂, -NH-CH₃, -N(CH₃)₂ sau -CH=N-OR₉, in care R₉ reprezintă H, -C(O)-S-C₂H₅ sau -C(O)-NH-C₂H₅.

Această grupă de compuși cuprinde, printre altele, telapriston, asoprisnil, ulipristal acetat și anumiți metaboliți ai acestora.

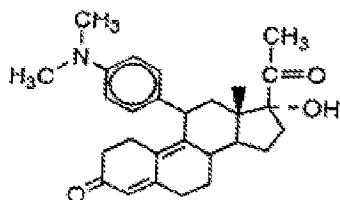
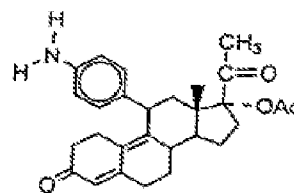
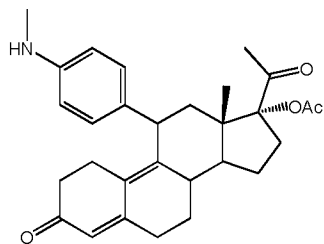
În unele realizări SPMR este selectat dintre compușii cu formula (Ia), în care R₆ reprezintă -CH=N-O-R₉. Asemenea compuși includ:

- Asoprisnil (R₉ reprezintă H, R₂ reprezintă OMe și R₃ reprezintă -CH₂OMe),
- J912 (R₉ reprezintă H, R₂ reprezintă H și R₃ reprezintă -CH₂OMe),
- J956 (numit, de asemenea, Asoprisnil ecamat) (R₉ reprezintă -C(O)-NH-C₂H₅, R₂ reprezintă OMe și R₃ reprezintă -CH₂OMe), și
- J1042 (R₉ reprezintă -C(O)-S-C₂H₅, R₂ reprezintă -OCH₃ și R₃ reprezintă -CH₂OMe).

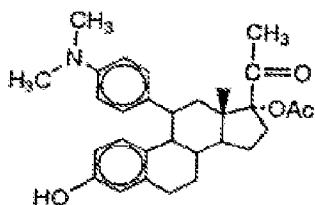
În alte realizări SPMR este selectat dintre compușii cu formula (Ia), în care R₆ reprezintă -NH₂, -NHCH₃ sau -N(CH₃)₂.

35 Intr-o variantă preferată ingredientul activ, prezent în dispersia solidă, este selectat din grupa constând din acetat de ulipristal, metaboliți ai ulipristal acetatului și amestecuri ale acestora.

Metaboliții UPA sunt descriși în literatura de specialitate (Attardi et al. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2004, 88, p. 277-288) și prezentați în continuare:



Derivat de UPA monodemetilat. Derivat de UPA didemetilat. Derivat de UPA 17 α -hidroxi.



5

Derivat de UPA conținând un inel aromatic.

De preferință, metabolitul ulipristal acetatului este selectat dintre:

- 17 α -acetoxi-11 β -[4-N-metilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionă (derivat monodemetilat) și

10 - 17 α -acetoxi-11 β -[4-aminofenil]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionă (derivat didemetilat).

Intr-o variantă preferată de realizare ingredientul activ, prezent în dispersia solidă, este selectat din grupa constând din 17 α -acetoxi-11 β -[4-N-metilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionă, 17 α -acetoxi-11 β -[4-aminofenil]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionă, ulipristal acetat și amestecuri ale acestora.

15

Intr-o altă variantă de realizare dispersia solidă conține:

- un ingredient activ selectat din grupa constând din 17 α -acetoxi-11 β -[4-N-metilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionă, 17 α -acetoxi-11 β -[4-aminofenil]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionă, ulipristal acetat și amestecuri ale acestora, de preferință acetat de ulipristal, și

20

- un excipient polimeric selectat din grupa constând din polietilenglicoli, polimeri și copolimeri ai N-vinilpirolidonei, acid poliacrilic, acidul polimetacrilic, copolimeri pe bază de acid acrilic, acid metacrilic sau esteri ai acestora, celuloză și derivați de celuloză, și combinații ale acestora.

25

De preferință, excipientul polimeric este selectat din grupa constând din polivinilpirolidone, copolimeri ai N-vinilpirolidonei, cum ar fi copovidone, și combinații ale acestora.

Raportul de greutate dintre excipientul polimeric și ingredientul activ în dispersia solidă, conform prezentei invenții, este, în general, într-un interval de la 1 până la 100, de preferință între 1 și 80, mai preferabil fiind de la 1 până la 60, și mai preferabil - de la 1 până la 50. Un raport de greutate în intervalul de la 1 până la 50 cuprinde un raport de greutate într-un interval de la 1 până la 10, de la 10 până la 20, de la 20 până la 25, de la 25 până la 30, de la 30 până la 40, de la 40 până la 50. În particular, raportul de greutate poate fi într-un interval de la 1 până la 30.

30

În unele realizări raportul de greutate "excipient polimeric/ingredient activ" se află în intervalul de la 1 până la 20, de preferință de la 1,5 până la 10 sau de la 1,5 până la 5. Asemenea rapoarte de greutate pot fi obținute, de exemplu, pentru o dispersie solidă preparată prin metoda evaporării solventului.

35

În alte realizări raportul în greutate "excipient polimeric/ingredient activ" se află într-un interval de la 20 până la 50, de preferință de la 20 până la 30. Un asemenea raport de greutate poate fi obținut, de exemplu, pentru o dispersie solidă preparată prin metoda numită "fuziune".

- 5 Metodele de preparare a dispersiilor solide prin fuziune și prin evaporarea solventului sunt descrise în continuare în această descriere.

Raportul de greutate "excipient polimeric/ingredient activ" poate fi selectat în funcție de utilizarea finală. De exemplu, atunci când dispersia solidă este încorporată într-o tabletă orală, raportul de greutate "excipient polimeric/ingredient activ" este selectat astfel, încât dimensiunea tabletei finale să permită administrarea ei pe cale orală de către pacient.

- 10 În unele realizări dispersia solidă, conform prezentei invenții, poate conține un excipient suplimentar. Acest excipient suplimentar poate fi utilizat pentru a potența acțiunea excipientului polimeric asupra proprietăților de dizolvare sau de ameliorare a biodisponibilității ulipristal acetatului. Acest excipient suplimentar poate fi un constituent al matricei dispersiei solide sau poate fi dispersat. În unele realizări excipientul este selectat
- 15 dintre agenții activi de suprafață farmaceutic acceptabili. Acești agenți activi de suprafață includ, dar nefiind exhaustivi, Simeticon, trietanolamină, derivați de polisorbit, cum ar fi Tween® 20 sau Tween® 40, poloxameri, alcooli grași, cum ar fi alcool laurilic sau alcool cetilic, sau alchilsulfati.

- 20 Agentul activ de suprafață poate fi, în particular, selectat dintre săruri de C₈-C₂₀ alchil sulfati, de preferință săruri de C₁₀-C₁₄ alchil sulfati și amestecuri ale acestora. De preferință, agentul activ de suprafață este selectat dintre săruri de dodecil sulfat, de preferință săruri de metale alcaline sau alcalino-pământoase ale acestora, cum ar fi sarea de sodiu, magneziu sau calciu. O substanță activă de suprafață preferată în mod special este SDS, numit dodecil sulfatul de sodiu.
- 25

De exemplu, dispersia solidă, conform prezentei invenții, poate conține:

- un ingredient activ selectat din grupa constând din ulipristal acetat, 17 α -acetoxi-11 β -[4-N-metilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionă, 17 α -acetoxi-11 β -[4-aminofenil]-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dionă și amestecuri ale acestora, de preferință acetat de ulipristal,
- 30 ▪ un excipient polimeric selectat dintre povidone, copovidone și amestecuri ale acestora, și
- un agent activ de suprafață solid, de preferință SDS.

- Raportul de greutate dintre ingredientul activ și agentul activ de suprafață este în general în intervalul de la 0,5 până la 10, de preferință de la 0,5 până la 4. Raportul de greutate
- 35 "ingredient activ/agent active de suprafață" potrivit este, de exemplu, un raport de greutate de circa 3.

În alte realizări dispersia solidă nu conține agent activ de suprafață și, în general, nici excipient adițional la excipientul polimeric. Astfel, în unele exemple de realizare, dispersia solidă poate fi constituită numai din ingredient activ și excipient polimeric.

- 40 În unele realizări ingredientul activ este prezent predominant într-o formă amorfă în dispersia solidă, conform prezentei invenții.

- Termenul "ingredient activ prezent predominant într-o formă amorfă" înseamnă, că cel puțin 80% din ingredientul activ prezent în dispersia solidă este în formă amorfă. Adică, dispersia solidă conține 20% de ingredient activ în formă cristalină, procentele referindu-se la cantitatea totală de ingredient activ prezent în dispersia solidă.
- 45

- Ingredientul activ poate fi prezent în mod esențial într-o formă amorfă în dispersia solidă, conform prezentei invenții. Adică, cel puțin 95% din ingredientul activ prezent în dispersia solidă poate fi în formă amorfă. "Ingredient activ cel puțin 95% în formă amorfă" conține cel puțin 96%, cel puțin 97%, cel puțin 98%, cel puțin 98,5%, cel puțin 99%, cel puțin 99,2%,
- 50 cel puțin 99,4%, cel puțin 99,6%, cel puțin 99,8%, cel puțin 99,9% de ingredient activ în formă amorfă.

- Astfel, când ingredientul activ este prezent predominant într-o formă amorfă, de preferință dispersia solidă conține mai puțin de 20% din greutate de substanță activă de suprafață, de preferință mai puțin de 15% din greutate de substanță activă de suprafață sau
- 55 chiar cel mult 10% din greutate de substanță activă de suprafață.

În funcție de modul de preparare, dispersia solidă, conform prezentei invenții, poate fi sub formă de pulbere, eventual micronizată, sau sub formă de depunere pe un vehicul farmaceutic acceptabil. Vehiculul farmaceutic acceptabil poate fi un diluant, cum ar fi celuloza

microcristalină, sau monozaharide, cum ar fi lactoză sau manitol. Alte exemple de diluanți sunt prezentate în continuare în această descriere.

"Pulbere micronizată" înseamnă o pulbere cu dimensiunea particulelor caracterizată prin d_{90} sub 50 μm , ceea ce înseamnă că cel puțin 90% dintre particulele de pulbere au o dimensiune sub 50 μm , dimensiunea particulelor se referă la dimensiunea cea mai mare a acestora.

Așa cum se arată în exemple, dispersia solidă, conform prezentei invenții, are proprietăți ameliorate de dizolvare *in vitro* a ingredientului activ. În unele realizări dispersia solidă, conform prezentei invenției, se caracterizează prin aceea, că cel puțin 60% din ingredientul activ conținut în aceasta se eliberează în 45 min, când dispersia solidă menționată este supusă unui test de dizolvare *in vitro*.

Testul de dizolvare *in vitro* poate fi realizat folosind orice dispozitiv de dizolvare cu palete comercial disponibil. Exemplul 1, prezentat în continuare, prezintă condițiile de implementare pentru determinarea vitezei de dizolvare *in vitro* a unei dispersii solide, conform prezentei invenții. Succint, o cantitate de dispersie solidă, reprezentând 30 mg de ingredient activ, se plasează într-o capsulă de gelatină. Această capsulă de gelatină se plasează apoi în 900 ml de un mediu tamponat la pH gastric, conținând 0,1% SDS, la $37\pm 0,5^\circ\text{C}$ și se agită cu 50 turații pe minut (rpm) (viteza de rotație a paletelor dispozitivului de dizolvare). Dizolvarea ingredientului activ în mediu poate fi urmărită spectrofotometric, de preferință la lungimea de undă de absorbție maximă. Un pH gastric este de obicei un pH de la 1 până la 3.

"Cel puțin 60% de ingredient activ eliberat în 45 min" înseamnă cel puțin 65%, cel puțin 70%, cel puțin 75% de ingredient activ eliberat în 45 min.

De preferință cel puțin 65% din ingredientul activ este eliberat în 45 min.

Dispersia solidă poate fi caracterizată suplimentar prin aceea, că cel puțin 55% din ingredientul activ conținut în aceasta este eliberat în 30 min atunci, când este supus la un test de dizolvare *in vitro*, așa cum a fost descris mai sus.

Dispersia solidă poate fi obținută prin oricare dintre metodele descrise în literatura de specialitate. În particular, dispersia solidă poate fi obținută printr-o primă metodă cunoscută, numită "metoda evaporării solventului", cuprinzând prepararea unei soluții, care conține excipient polimeric, ingredient activ și opțional un excipient farmaceutic suplimentar, într-un solvent și apoi eliminarea solventului pentru a obține dispersia solidă.

Solventul este selectat pentru a solubiliza atât excipientul polimeric, ingredientul active, dar și orice excipient suplimentar. Eliminarea solventului poate fi realizată prin orice metodă cunoscută, de exemplu, prin evaporare prin încălzire, evaporare sub presiune redusă sau sub vid, prin liofilizare sau prin atomizare (uscarea prin pulverizare engleză). Atomizarea constă în dispersarea soluției în formă de picături fine în aer cald prin duze. Dimensiunea finală a particulei de dispersie solidă depinde de mărimea picăturilor formate. În unele cazuri soluția este pulverizată pe particulele unui vehicul farmaceutic acceptabil, de obicei, un diluant, particulele de vehicul respective fiind suspendate în aer fierbinte într-un pat fluidizat. Dispersia solidă finală se prezintă apoi sub formă de depunere pe suprafața particulelor de diluant.

Liofilizarea prevede, la rândul său, congelarea soluției și apoi eliminarea solventului prin sublimare.

În mod alternativ, dispersia solidă poate fi obținută printr-o a doua metodă cunoscută, numită "metoda de fuziune", în care un amestec conținând excipientul polimeric și ingredientul activ se prepară în stare topită și apoi se solidifică, astfel încât se obține dispersia solidă. Amestecul mai poate conține un excipient farmaceutic adițional. Amestecul poate fi format prin diferite metode. De exemplu, un amestec se prepară conținând un excipient polimeric, un ingredient activ (și eventual un excipient suplimentar) și, apoi acest amestec se încălzește cu agitare, astfel încât să se realizeze fuziunea excipientului polimeric. În mod alternativ, poate fi încălzit, în primul rând, excipientul polimeric, astfel încât să se topească, apoi se adaugă sub agitare ingredientul activ și excipientul farmaceutic opțional adițional. Temperatura de încălzire depășește, în general, temperatura de tranziție vitrosă (T_g) a excipientului polimeric. De preferință, ingredientul activ și excipientul adițional opțional sunt solubili în excipientul polimeric topit.

Amestecul poate fi preparat într-un reactor uzual echipat cu un mijloc de încălzire și opțional cu un mijloc de răcire. Cu titlu de alternativă, poate fi utilizat un extruder echipat cu

un mijloc de încălzire. Utilizarea unui extruder, cuplat la un mijloc pentru tăiere în bucăți sau pentru turnarea extrudatului, face posibilă obținerea formelor de dozare, de exemplu, a tabletelor, direct la ieșirea din proces, fără o etapă de formare ulterioară.

- 5 Solidificarea dispersiei solide poate fi realizată prin lăsarea amestecului cu conținut de excipient polimeric topit și ingredient activ să revină la temperatura ambiantă, sau prin răcirea acesteia. Solidificarea poate fi, de asemenea, obținută prin uscare prin pulverizare, în cazul, în care vâscozitatea amestecului permite aceasta.

- 10 In cele din urmă, dispersia solidă poate fi preparată printr-o metodă bazată pe utilizarea unui fluid supercritic, de exemplu CO₂ supercritic. Dispersia solidă poate fi preparată printr-un procedeu cunoscut sub denumirea de "expansiune rapidă a soluției supercritice (abrevierea RESS din engleză – Rapid Expansion of Supercritical Solution)". În acest procedeu fluidul supercritic se utilizează ca solvent pentru solubilizarea ingredientului activ și excipientului polimeric (și opțional a excipientului adițional). Această soluție supercritică se usucă prin pulverizare într-o cameră de expansiune la presiune redusă. Presiunea redusă, prezentă în camera de expansiune, conduce la formarea de particule de dispersie solidă. Aceasta tehnică este conceptual aproape de metoda cu "solvent", fluidul supercritic înlocuind solventul lichid.

- 15 Într-o cale alternativă fluidul supercritic poate fi utilizat ca un anti-solvent. În acest caz o soluție care conține excipient polimeric și ingredient activ (și opțional excipient adițional) este pulverizată într-o cameră care conține un fluid supercritic. Difuzia fluidului supercritic în picături provoacă precipitarea dispersiei solide. Un astfel de procedeu este, în general, cunoscut sub denumirea de "Precipitare cu anti-solvent comprimat" (în engleză fiind cunoscut ca Precipitation with Compressed Anti-solvent - PCA).

- 20 Într-o variantă preferată de realizare dispersia solidă se prepară prin metoda de evaporare a solventului sau prin metoda de topire, așa cum este descris mai sus. Astfel, prezenta invenție se referă, de asemenea, la o metodă de preparare a unei dispersii solide care prevede etapele de:

- a) preparare a unei soluții care conține excipientul polimeric și ingredientul activ într-un solvent și apoi eliminarea solventului pentru a obține dispersia solidă; sau
30 b) preparare a unui amestec conținând un excipient polimeric în stare topită și un ingredient active, apoi solidificarea amestecului menționat pentru a obține o dispersie solidă.

Alternativ a) corespunde metodei de preparare cu solvent, în timp ce alternativa b) corespunde metodei de preparare prin fuziune.

- 35 Metoda de evaporare a solventului (alternativa a) este utilizată, în general, în cazul, în care există un solvent capabil să dizolve atât ingredientul activ, cât și excipientul polimeric, iar dacă este prezent, și excipientul adițional.

- În acest caz excipientul polimeric poate fi selectat din grupa, care constă din polivinilpirolidone, copolimeri ai N-vinilpirolidonei (de exemplu copovidone) și combinații ale acestora. Solventul poate fi acetonă, un alcool, de exemplu metanol, etanol, izopropanol, 40 2-metil-2-propanol, izobutanol și terț-butanol, diclormetan, cloroform sau un ester, cum ar fi acetatul de etil, sau un amestec al acestora. Raportul de greutate "excipient polimeric/ingredient activ" într-o dispersie solidă obținută prin metoda de evaporare a solventului este, în general, de la 1 până la 20.

- 45 Metoda de fuziune (alternativa b) este, la rândul său, utilizată, de preferință, în cazul, în care excipientul polimeric are o temperatură de tranziție vitroasă de bază - de obicei sub 100°C. De exemplu, se poate prepara dispersia solidă prin metoda numită de fuziune în cazul, în care excipientul polimeric este un polietilenglicol. Raportul de greutate "excipient polimeric/ingredient activ" într-o dispersie solidă obținută prin metoda de fuziune poate fi de la 20 până la 50, de preferință de la 20 până la 30. Metoda de preparare a dispersiei solide, conform prezentei invenții, poate prevedea etape suplimentare, cum ar fi etapa de măcinare, 50 cernere sau de turnare a dispersiei solide.

Compoziție farmaceutică, conform prezentei invenții

- 55 Dispersia solidă, conform prezentei invenții, este destinată, în general, pentru uz terapeutic sau contraceptiv. În acest scop, aceasta poate fi administrată direct sau introdusă într-un dispozitiv de administrare, cum ar fi un inel vaginal, un plasture, un sterilet sau un implant.

Dispersia solidă, conform prezentei invenții, poate fi încorporată într-o compoziție farmaceutică. Astfel, un alt obiect al prezentei invenții este o compoziție farmaceutică conținând o dispersie solidă, cum este definită mai sus, și cel puțin un excipient farmaceutic

acceptabil. Specialiștii în domeniu vor fi abili să selecteze excipientul (excipienții) pentru a (ai) combina cu dispersia solidă în funcție de forma finală a compoziției farmaceutice, calea dezirabilă de administrare și profilul de eliberare dezirabil al ingredientului activ. (Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Lippincott Williams & Wilkins.

- 5 Twenty first Edition, 2005; Handbook of Pharmaceuticals Excipients, American Pharmaceutical Association. Pharmaceutical Press, 6th revised edition, 2009). Compoziția farmaceutică și dispersia solidă, conform prezentei invenții, pot fi administrate pe orice cale, în particular, pe cale orală, bucală, nazală, sublinguală, vaginală, intrauterină, rectală, transdermică sau parenterală, de exemplu prin injecție intravenoasă. Căile preferate de
10 administrare sunt: bucală, orală, vaginală și intrauterină. Compoziția farmaceutică, conform prezentei invenții, poate fi sub orice formă, de exemplu, sub formă de tabletă, pulbere, capsule, pilule, supozitoare, pesar, suspensie, sirop, gel, unguent, emulsie, liofilizată sau ca peliculă orodispersabilă. Calea de administrare și forma galenică a compoziției farmaceutice va depinde de efectul terapeutic sau contraceptiv dezirabil.

- 15 În unele realizări compoziția farmaceutică, conform prezentei invenții, poate fi încorporată într-un dispozitiv pentru administrare prelungită a ingredientului activ. Compoziția farmaceutică poate fi, în particular, integrată într-un inel vaginal, într-un platură, de exemplu, un platură transdermic sau mucoadeziv, într-un sterilet sau într-un implant, de exemplu, într-un tip de implant contraceptiv (WO 2006/10097 A2 2006.01.26).

- 20 În alte variante de realizare suplimentare compoziția farmaceutică, conform prezentei invenții, este în formă solidă. De preferință, compoziția farmaceutică, conform invenției, este solidă și destinată administrării orale.

- In unele realizări compoziția farmaceutică, conform prezentei invenții, se caracterizează prin aceea, că excipientul farmaceutic acceptabil se selectează din grupa constând dintr-un
25 diluant, un liant, un agent de fluidizare, un lubrifiant, un agent dezintegrare și amestecuri ale acestora.

- Un solvent pentru scopurile prezentei invenții poate fi unul sau mai mulți compuși capabili să densifice ingredientul activ (aici dispersia solidă), pentru a obține masa dezirabilă. Diluanții includ fosfați anorganici, monozaharide și polioli, cum ar fi xilitol,
30 sorbitol, lactoză, galactoză, xiloză sau manitol, dizaharide, cum ar fi zaharoză, oligozaharide, polizaharide, cum ar fi celuloză, și derivați ai acestora, amidon și amestecuri ale acestora. Diluantul poate fi în formă anhidră sau hidratată.

De exemplu, diluantul poate fi selectat dintre celuloză microcristalină, manitol, lactoză și amestecuri ale acestora.

- 35 Liantul poate fi unul sau mai mulți compuși capabili de a ameliora agregarea ingredientului activ cu diluantul. Pot fi menționate, cu titlu de exemplu, hidroxipropil celuloză, hidroxipropilmetil celuloză, povidonă (polivinilpirolidonă), copolimeri ai N-vinil-2-pirolidonei și acetatului de vinil (copovidonă) și amestecuri ale acestora.

- Lubrifiantul poate fi unul sau mai mulți compuși, care sunt capabili să prevină problemele
40 asociate cu prepararea formelor galenice uscate, cum ar fi problemele de aderență și/sau de captare, care apar în mașini în timpul comprimării sau umplerii. Lubrifianții preferați sunt acizi grași sau derivații acizilor grași, cum ar fi stearat de calciu, gliceril monostearat, gliceril palmitostearat, stearat de magneziu, stearat de zinc, sau acidul stearic, polialchilen glicoli, în special polietilenglicoli, benzoat de sodiu sau talcul. Lubrifianții preferați, conform prezentei
45 invenții, sunt sărurile de stearați și amestecurile acestora. Un lubrifiant potrivit este, de exemplu, stearatul de magneziu.

Agentul de fluidizare opțional utilizat poate fi selectat dintre compușii, care conțin siliciu, de exemplu, talc, dioxid de siliciu coloidal anhidru sau silice precipitat.

- Dezintegrantul poate fi utilizat pentru a ameliora eliberarea ingredientului activ. Poate fi
50 selectat dintre polivinilpirolidonă reticulată (crospovidonă), carboximetilceluloză reticulată (cum ar fi croscarmeloză de sodiu) sau nereticulată, amidon și amestecuri ale acestora. Dezintegrantul este, de preferință, selectat din grupa constând din croscarmeloză de sodiu, crospovidonă și amestecuri ale acestora.

- În unele realizări compoziția, conform prezentei invenții, conține:

- 55 - 0,5% până la 95% de dispersie solidă, definită anterior,
- 5% până la 95% de diluant și
- 0% până la 5% de lubrifiant,

procentele fiind exprimate în greutate raportate la greutatea totală de compoziție. Compoziția, conform prezentei invenții, poate fi caracterizată suplimentar prin

aceea, că aceasta conține de la 0% până la 20% din greutate de un liant, de la 0% până la 10% de un agent de dezintegrare și de la 0% până la 5% din greutate de un agent de fluidizare.

De preferință compoziția, conform prezentei invenții, conține:

- 10% până la 95% din greutate de dispersie solidă, cum este definită mai sus,
- 5% până la 90% din greutate de diluant și
- 0% până la 5% din greutate de lubrifiant.

De exemplu, compoziția farmaceutică, conform prezentei invenții, poate conține:

- 4% până la 25% din greutate de dispersie solidă,
- 70% până la 90% din greutate de diluant,
- 0,5% până la 8% din greutate de dezintegrant și
- 0, 1% până la 5% de un lubrifiant,

procentele fiind exprimate în greutate raportate la greutatea totală a compoziției.

Un alt exemplu este o compoziție farmaceutică care conține:

- 35% până la 60% din greutate de dispersie solidă,
- 35% până la 60% din greutate de diluant,
- 0,5% până la 8% din greutate de dezintegrant și
- 0, 1% până la 5% de un lubrifiant,

procentele fiind exprimate în greutate raportate la greutatea totală a compoziției.

Compoziția farmaceutică, conform prezentei invenții, poate conține unul sau mai mulți excipienți adiționali la excipienții menționați anterior. Excipienții adiționali pot fi selectați din grupa constând din agenți activi de suprafață, cum ar fi SDS, agenți de acoperire, cum ar fi agenți de acoperire pe bază de alcool polivinilic sau hidroxipropilmetilceluloza, pigmenți, cum ar fi oxid aluminiu sau oxid de fier, arome, agenți de umezire, ceruri, agenți de dispersare, stabilizatori și conservanți.

Compoziția farmaceutică, conform prezentei invenții, poate fi preparată prin orice metode utilizate de obicei pentru obținerea formelor galenice. Aceste metode prevăd, în mod obișnuit, amestecarea dispersiei solide, conform prezentei invenții, cu unul sau mai mulți excipienți și apoi formarea amestecului rezultat. De exemplu, când este prezentă în formă de tabletă, compoziția farmaceutică, conform prezentei invenții, poate fi preparată prin comprimare directă sau prin comprimare după granulare uscată sau umedă.

Ca alternativă, compoziția farmaceutică poate fi preparată printr-un procedeu care cuprinde o etapă de formare a unui înveliș de dispersie solidă, conform prezentei invenții, pe particule diluant, de regulă, prin pulverizare.

Dispersia solidă, prezentă în compoziția farmaceutică, conform prezentei invenții, poate avea oricare dintre caracteristicile descrise. În particular, dispersia solidă în compoziția farmaceutică prezentă are una sau mai multe (1, 2, 3, 4, 5, sau 6) din următoarele caracteristici:

- i. ingredientul activ este ulipristal acetat sau metaboliții acestuia;
- ii. excipientul polimeric este selectat din grupa constând din polivinilpirolidone, copolimeri ai N-vinilpirolidonei, cum ar fi copovidone, și combinații ale acestora;
- iii. raportul de greutate "excipient polimeric/ingredient activ" este în intervalul de la 1 până la 50, de preferință de la 1 până la 30 sau de la 1 până la 20 și chiar de la 1,5 până la 10;
- iv. dispersia solidă conține, printre altele, un agent activ de suprafață, de preferință SDS, de preferință la un conținut sub 10% din greutate, raportat la greutatea totală a dispersiei solide;
- v. ingredientul activ este prezent în dispersia solidă în general în formă amorfă;
- vi. cel puțin 60% din ingredientul activ conținut în dispersia solidă este eliberat în 45 minute, când dispersia solidă menționată este supusă unui test de dizolvare *in vitro*, de preferință în următoarele condiții:
 - dispozitivul: dispozitiv de dizolvare cu palete,
 - eșantion: capsulă de gelatină rigidă cu conținut de o cantitate de dispersie solidă, corespunzătoare la 30 mg de ingredient activ,
 - mediu de dizolvare: 900 ml de o soluție apoasă tamponată la pH gastric conținând 0,1% SDS,
 - temperatura: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, și
 - viteza de rotație a paletelor: 50 rotații pe min (rpm)

Așa cum s-a menționat anterior, compoziția, conform prezentei invenții, poate fi sub formă de pulbere, granule, tabletă acoperită sau neacoperită, sau capsulă, fiind, de preferință,

pentru administrare orală. În unele realizări, compoziția farmaceutică, conform prezentei invenții, este sub formă de tabletă fără înveliș pentru administrare orală.

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

- 5 Termenul "formulare cu eliberare imediată" înseamnă o compoziție farmaceutică caracterizată prin aceea, că cel puțin 60%, de preferință cel puțin 75% din ingredientul activ conținut inițial într-o unitate de doză de compoziție farmaceutică este eliberat în 45 min, când unitate de doză menționată este supusă unui test de dizolvare *in vitro*, de exemplu, conform
- 10 Farmacopeii Europene § 2.9.3, de preferință, în următoarele condiții:

- dispozitiv de dizolvare cu paletă,
- mediu de dizolvare: soluție apoasă tamponată la pH gastric conținând 0,1% SDS,
- temperatura: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, și
- viteza de rotație: 50 rpm.

- 15 Volumul de mediu de dizolvare depinde de cantitatea de ingredient activ în unitatea de doză. Pentru o unitate de doză conținând 5 mg de ingredient activ se utilizează 500 ml de mediu de dizolvare. Pentru o unitate de doză care conține 30 mg de ingredient activ se folosesc 900 ml de mediu de dizolvare.

- 20 În general, compoziția farmaceutică conține de la 1 mg până la 100 mg de ingredient activ per doză unitară, de preferință 1 mg până la 40 mg, sau de la 2 mg până la 30 mg de ingredient activ într-o doză unitară. Doza de ingredient activ depinde de efectul terapeutic sau contraceptiv și regimul de administrare dezirabil. De exemplu, pentru anumite aplicații, cantitatea de ingredient activ într-o doză unitară poate fi în intervalul de la 1 mg până la 5 mg.

- 25 În contracepția de urgență ingredientul activ, de preferință UPA, poate fi prezent de la 20 mg până la 40 mg într-o unitate de doză. În contracepție regulată ingredientul activ, de preferință UPA, poate fi prezent de la 1 mg până la 5 mg într-o unitate de doză.

- Pentru utilizări terapeutice, cum ar fi tratamentul fibromului uterin, ingredientul activ, de preferință UPA, poate fi prezent de la 3 mg până la 15 mg într-o unitate de doză. Doza de
- 30 ingredient activ și schema de administrare va depinde, de asemenea, de parametrii personali ai pacientului, în particular, de greutate, vârstă, sex, starea generală de sănătate, dietă, de patologiile de care suferă, etc.

- În final, compoziția farmaceutică, conform prezentei invenții, poate conține un ingredient activ suplimentar. Acest ingredient activ suplimentar poate avea o acțiune diferită de cea a
- 35 modulatorului selectiv al receptorului de progesteron, de preferință ulipristal acetatului sau metaboliților acestuia. Se poate ameliora, de asemenea efectul terapeutic al modulatorului selectiv al receptorului de progesteron, de preferință al ulipristal acetatului sau metaboliților acestuia.

- 40 Utilizări terapeutice sau contraceptive ale dispersiei solide și compoziției farmaceutice, conform prezentei invenții

- Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă, de asemenea, la o dispersie solidă sau la o compoziție farmaceutică, așa cum s-a descris mai sus, pentru utilizare ca
- 45 medicament. Dispersia solidă sau compoziția, conform prezentei invenții, sunt deosebit de potrivite pentru utilizare în calitate de contraceptiv de urgență sau de contraceptiv regulat. Ele pot fi, de asemenea, utilizate pentru tratamentul sau prevenirea tulburărilor hormonale, ginecologice și endocrine, cum ar fi boala Cushing. Compoziția sau dispersia solidă, conform prezentei invenții, pot fi folosite în particular, în tratamentul sau prevenirea unei tulburări ginecologice, de preferință cu afectarea uterului, inclusiv a afecțiunilor ginecologice
- 50 benigne. Tulburările ginecologice includ, dar nefiind exhaustive, fibrom uterin și simptomele acestuia, adenomioză, endometrioză, durere asociată cu dislocarea endometriului, sângerări uterine excesive.

- Un alt obiectiv al invenției este utilizarea unei dispersii solide, conform prezentei invenții, de preferință cu conținut de ulipristal acetat ca ingredient activ pentru prepararea unui
- 55 contraceptiv sau pentru prepararea unui medicament pentru tratamentul sau prevenirea oricărei dintre patologiile menționate.

Invenția se referă, de asemenea, la o metodă de contracepție care prevede administrarea la un pacient a unei doze de contraceptiv de dispersie solidă sau compoziție farmaceutică, de preferință cu conținut de ulipristal acetat ca ingredient activ.

Termenul "metodă de contracepție" se referă la o metodă care permite de a evita sarcina care poate apare la un pacient de vârstă fertilă. În acest caz, ar putea fi o metodă de contracepție de urgență. În acest caz, o singură doză este, de preferință, administrată pacientului într-un interval de timp potrivit după un raport neprotejat sau protejat insuficient, de obicei, în termen de 120 de ore de la raportul neprotejat sau protejat insuficient. Metoda de contracepție poate fi, de asemenea, o metodă regulată de contracepție, în care compoziția sau dispersia solidă sunt administrate cronic și ciclic la pacient sau în mod continuu cu ajutorul unui dispozitiv, cum ar fi un implant sau un inel vaginal. În mod alternativ, metoda de contracepție poate fi o metodă de contracepție numită "la cerere" (WO 2010/119029 A1 2010.10.21). În final, invenția se referă, de asemenea, la o metodă de tratare a unei boli sau tulburări la un pacient, care prevede administrarea unei doze terapeutic eficiente de dispersie solidă sau de compoziție farmaceutică, de preferință cu conținut de ulipristal acetat ca ingredient activ la un pacient, de preferință de sex feminin. Metoda terapeutică, conform prezentei invenții, de preferință, prevede oricare dintre bolile sau tulburările menționate.

Se va înțelege, că pentru aplicarea metodelor și utilizărilor menționate, dispersia solidă și compoziția farmaceutică, conform prezentei invenții, pot conține una sau mai multe din caracteristicile detaliate în prezenta descriere.

Următoarele exemple au rolul de a ilustra mai complet invenția, fără a limita volumul acesteia.

EXEMPLE

Exemplul 1: Prepararea și evaluarea diferitor dispersii solide

1. Prepararea dispersiilor solide, conform prezentei invenții

a) Prepararea unei dispersii solide prin metoda de fuziune

O dispersie solidă cu conținut de ulipristal acetat ca ingredient activ și polietilen glicol (PEG-4000) ca excipient polimeric în raport de greutate "excipient polimeric/USP" de 960/40 se prepară în modul ce urmează:

- polietilen glicolul se încălzește până la o topire completă;

- UPA micronizat se adaugă la PEG topit cu agitare. Amestecul se încălzește și se agită până la dizolvarea completă a UPA;

- amestecul se răcește la temperatura camerei cu agitare;

- dispersia solidă obținută opțional se macină sau se micronizează pentru a obține dimensiunea dezirabilă a particulelor.

Prin metoda de fuziune s-au mai preparat și alte dispersii solide:

- UPA/Gelucire® 50/13 (Gattefosse) într-un raport de greutate 40/960;

- UPA/PEG-1450/SDS într-un raport de greutate 40/910/50.

b) Prepararea unei dispersii solide prin metoda de evaporare a solventului

Următoarele dispersii solide au fost preparate prin metoda de evaporare a solventului:

- dispersia solidă UPA/copovidonă în raport de greutate 3/7,

- dispersia solidă UPA/copovidonă/SLS în raport de greutate 3/7/1 ,

- dispersia solidă UPA/povidonă în raport de greutate 3/7,

- dispersia solidă UPA/povidonă/SDS în raport de greutate 3/6/1,

- dispersia solidă UPA/povidonă/SDS în raport de greutate 3/5/2.

UPA este ulipristal acetat micronizat. Povidona corespunde produsului comercial Plasdone® K-29-32, comercializat de compania ISP. Copovidona, la rândul său, corespunde produsului Plasdone® S630, comercializat de ISP.

Aceste dispersii solide s-au preparat după cum urmează:

- excipientul polimeric se dizolvă în etanol la temperatura camerei;

- UPA, (și, eventual, dacă este prezent, SDS) se adaugă cu agitare la această soluție. Soluția se agită la temperatura camerei până la dizolvarea completă a UPA;

- solventul (etanolul) se evaporă apoi lent sub presiune redusă, utilizând un evaporator rotativ până la obținerea dispersiei solide.

2. Profilurile de dizolvare *in vitro* a dispersiilor solide preparate

a) Materiale și metode

Pentru fiecare dispersie solidă obținută prin metoda de evaporare a solventului (§ 1b) mai sus) se prepară capsule gelatinoase rigide, care conțin o cantitate de dispersie solidă echivalentă cu 30 mg de UPA per capsulă.

Profilurile de dizolvare se obțin după cum urmează:

Fiecare capsulă cu conținut de o dispersie solidă se plasează într-un vas al dispozitivului de dizolvare cu paletă, care conține 900 ml de mediu de dizolvare. Mediul de dizolvare reprezintă o soluție apoasă tamponată la pH gastric și conținând 0,1% din greutate de SDS.

Condițiile de dizolvare *in vitro* sunt următoarele:

- 5 - viteza de rotație a paletelor: 50 rotații pe min (rpm);
- temperatura: $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Dizolvarea UPA a fost urmată de spectrofotometrie.

- 10 Cu titlul de experiment de control se folosește o capsulă de gelatină cu conținut de 30 mg de ulipristal acetat micronizat. Pentru fiecare dispersie solidă evaluată experimentul de dizolvare s-a repetat de 3 ori.

b) Rezultate

Dispersii solide preparate prin fuziune

- 15 Tabelul 1, prezentat în continuare, și fig. 5 prezintă rezultatele dizolvării pentru aceste dispersii solide. Procentele de dizolvare sunt raportate la cantitatea inițială de UPA conținută în fiecare capsulă.

Rezultatele testelor de dizolvare *in vitro* pentru dispersiile solide preparate prin fuziune. Experimentul de control: UPA micronizat.

Tabelul 1

Procentele de UPA eliberat, exprimate în raport cu cantitatea inițială de UPA conținut în capsulă (valorile medii din 3 experimente)				
Timpul (min)	UPA micronizat	UPA/PEG-4000	UPA/Gelucire	UPA/PEG-1450/SDS
0	0	0,00	0,00	0,00
1	0,23	0,70	0,00	0,20
5	5,69	3,80	0,30	5,80
7.5	15,28	8,10	0,70	13,90
10	21,73	12,40	1,10	28,50
15	29,46	28,10	1,80	62,20
20	35,2	49,90	2,60	85,40
30	42,14	89,50	4,20	93,50
45	49,98	104,50	6,50	94,70
60	55,62	105,30	8,70	95,10

- 20 De remarcat, că dispersiile solide de UPA și excipient polimeric au o viteză de eliberare ce depășește viteza observată pentru capsulele cu conținut de UPA micronizat. Cu toate acestea, utilizarea unui alt tip de excipient în dispersia solidă (Gelucire®) are un impact foarte negativ asupra ratei de dizolvare. Aceasta ilustrează efectele specifice, eferente din
25 utilizarea unui excipient polimeric.

Dispersiile solide preparate prin metoda de evaporare a solventului

- 30 Tabelul 2, prezentat în continuare, și figura 1 prezintă rezultatele de dizolvare obținute pentru dispersiile solide care nu conțin SDS. Procentele de dizolvare sunt raportate la cantitatea inițială de UPA conținută în fiecare capsulă.

Rezultatele testelor de dizolvare *in vitro* pentru dispersiile solide preparate. Experimentul de control: UPA micronizat.

35

40

Tabelul 2

	Procentele de UPA eliberat, exprimate în raport cu cantitatea inițială de UPA conținut în capsulă (valorile medii din 3 experimente)		
Timpul (min)	Ulipristal micronizat	UPA/Povidonă 3/7	UPA/copovidonă 3/7
0	0	0,00	0,00
1	0,23	0,10	0,00
5	5,69	7,80	8,00
7,5	15,28	18,70	19,50
10	21,73	28,10	28,40
15	29,46	44,10	41,80
20	35,2	54,80	50,10
30	42,14	66,50	60,80
45	49,98	74,40	71,30
60	55,62	77,50	76,50

- 5 Aceste rezultate arată, că dispersiile solide de UPA și povidonă sau copovidonă au o rată de eliberare UPA ce depășește, cea observată pentru UPA micronizat. De remarcat, că procentul de ulipristal acetat eliberat în mediu la $t = 20$ min este de aproximativ 66% pentru o capsulă care conține dispersie solidă UPA/povidonă și de aproximativ 61% - pentru o capsulă care conține dispersie solidă UPA/copovidonă, în timp ce acesta constituie doar aproximativ 42% pentru o capsulă care conține ulipristal acetat micronizat.

- 10 A fost evaluat efectul unui vehicul adițional - și anume SDS – asupra vitezei de dizolvare *in vitro* a UPA. Tabelul 3, prezentat în continuare, și fig. 2 prezintă rezultatele de dizolvare obținute pentru dispersiile solide cu conținut de SDS. Procentele de dizolvare sunt raportate la cantitatea inițială de UPA conținută în fiecare capsulă.

- 15 Rezultatele testelor de dizolvare *in vitro* pentru dispersiile solide preparate. Experimentul de control: UPA micronizat.

Tabelul 3

	Procentele de UPA eliberat, exprimate în raport cu cantitatea inițială de UPA conținut în capsulă (valorile medii din 3 experimente)		
Timpul (min)	UPA micronizat	UPA/povidonă/SDS 3/6/1	UPA/povidonă/SDS 3/5/2
0	0	0,00	0
1	0,23	1,80	-
5	5,69	11,10	18,80
7,5	15,28	16,90	28,90
10	21,73	21,10	38,40
15	29,46	27,80	75,00
20	35,2	33,50	92,00
30	42,14	48,50	102,30
45	49,98	64,40	107,90
60	55,62	70,80	111,00

- 20 Dispersiile solide UPA/ povidonă/SDS prezintă o viteză de dizolvare *in vitro* a UPA ameliorată, comparativ cu UPA micronizat, în particular atunci când conținutul de SDS constituie 20% din greutate.

Cu toate acestea, oarecum surprinzător, dispersia solidă de UPA/povidonă/SDS 3/6/1 este mai puțin eficientă, decât dispersia solidă de UPA/povidonă 3/7.

3. Profilul de cristalizare a UPA prezent în dispersiile solide

Dispersiile solide obținute au fost analizate prin difractometria pulberii cu raze X, utilizând dispozitivul de difracție Phillips PW-1050 X-Ray.

- 5 Spectrul de difracție a dispersiei solide UPA/Povidonă/SDS 3/6/1 (fig. 3A) prezintă vârfuri de difracție de intensitate joasă, sugerând că în dispersia solidă UPA este prezent într-o formă predominant amorfă. Este necesar de remarcat, că această dispersie solidă este stabilă, deoarece peste o lună de depozitare la temperatura ambiantă nu se observă nici o conversie semnificativă a UPA amorf într-o formă cristalină (fig. 3B).

- 10 Cu toate acestea, o creștere a conținutului de SDS în dispersia solidă provoacă apariția de UPA în formă cristalină, după cum reiese din difracția dispersiei solide de UPA/Povidonă/SDS 3/5/2 (fig. 3B).

Exemplul 2: Compoziții farmaceutice cu conținut de o dispersie solidă, conform prezentei invenții.

- 15 Tabelele 3 și 4, prezentate în continuare, prezintă exemple de compoziții farmaceutice ale invenției. Aceste compoziții farmaceutice pot fi obținute prin amestecarea unei dispersii solide, conform prezentei invenții, cu diferiți excipienți și apoi modelarea amestecului menționat prin comprimare directă pentru a obține tablete.

Exemplu de compoziție, conform prezentei invenții, cu conținut de 5 mg UPA

Tabelul 3

Ingrediente	Funcția	% din greutate	mg/tabletă
Dispersie solidă UPA/povidonă 3/7	Ingredient activ matrice	11,1	16,7 (și anume 5 mg de UPA)
Celuloză microcristalină	Diluant	54,4	81,6
Manitol	Diluant	29,0	43,5
Crospovidonă	Dezintegrant	5,0	7,5
Stearat de magneziu	Lubrifiant	0,5	0,75
Total			150

20

Această compoziție poate fi utilizată, de exemplu, pentru tratamentul fibroamelor uterine.

Exemplu de compoziție, conform prezentei invenții, cu conținut de 30 mg UPA

Tabelul 4

Ingrediente	Funcția	% din greutate	mg/tabletă
Dispersie solidă UPA/povidonă 3/7	Ingredient activ matrice	48,0	100
Manitol	Diluant	48,0	100
Crospovidonă	Dezintegrant	3,6	7,5
Stearat de magneziu	Lubrifiant	0,4	0,75
Total			208,25

25

Această compoziție poate fi utilizată, de exemplu, în contracepție de urgență.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Glasier et al. Lancet. No.375, 9714, 2010, p. 555-562
2. Donnez et al. N. Engl. J.Med. No. 366, 5, 2012, p. 421-432
3. WO 2010066749 A2 2010.06.17

(57) Revendicări:

1. Dispersie solidă cu conținut de:
 - un ingredient activ, selectat din grupa, constând 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, ulipristal acetat și amestecuri ale acestora,
 - un excipient polimeric farmaceutic acceptabil, selectat din grupa, constând din polivinilpirolidonă, copolimeri ai N-vinil-2-pirolidonei și amestecuri ale acestora, și
 - un agent activ de suprafață, selectat din săruri de dodecilsulfat.
2. Dispersie solidă, conform revendicării 1, în care ingredientul activ este ulipristal acetat.
3. Dispersie solidă, conform revendicării 1 sau 2, în care excipientul polimeric farmaceutic acceptabil este selectat din grupa, constând polivinilpirolidonă, copovidonă și combinații ale acestora.
4. Dispersie solidă, conform oricăreia din revendicările 1-3, în care raportul masic "excipient polimeric/ingredient activ" se include în intervalul de la 1 până la 50, de preferință de la 1 până la 30.
5. Dispersie solidă, conform oricăreia din revendicările 1-4, în care raportul masic "ingredient activ/agent activ de suprafață" se include în intervalul de la 0,5 până la 10.
6. Dispersie solidă, conform oricăreia din revendicările 1-5, în care agentul activ de suprafață este selectat din sărurile metalelor alcaline sau alcalino-pământoase și de dodecilsulfat.
7. Dispersie solidă, conform revendicării 6, în care agentul activ de suprafață este dodecilsulfatul de sodiu.
8. Dispersie solidă, conform oricăreia din revendicările 1-7, care este în forma unei depuneri pe suprafața purtătorului farmaceutic acceptabil.
9. Metodă de preparare a dispersiei solide, conform oricăreia din revendicările 1-8, care include etapele în care:
 - a) se pregătește soluția, care conține excipientul polimeric, agentul activ de suprafață și ingredientul activ într-un solvent, apoi solventul este înlăturat pentru obținerea dispersiei solide; sau
 - b) se pregătește amestecul, care conține excipientul polimeric în stare topită, agentul activ de suprafață și ingredientul activ, apoi amestecul se solidifică pentru obținerea dispersiei solide.
10. Compoziție farmaceutică ce conține dispersie solidă conform oricăreia din revendicările 1-8 și excipient farmaceutic acceptabil, de preferință selectat din grupa, constând dintr-un diluant, un liant, un agent de fluidizare, un lubrifiant, un agent de dezintegrare și amestecuri ale acestora.
11. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 10, care conține de la 1 până la 100 mg, de preferință de la 1 până la 40 mg de ingredient activ într-o unitate de doză.
12. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 10 sau 11, care este destinată pentru administrare orală și este de preferință în formă de pulbere, granule, tabletă cu înveliș sau fără sau capsulă de gelatină.
13. Dispersie solidă, conform oricăreia din revendicările 1-8, sau compoziție farmaceutică, conform oricăreia din revendicările 10-12, pentru utilizare în calitate de contraceptiv.
14. Dispersie solidă, conform oricăreia din revendicările 1-8, sau compoziție farmaceutică, conform oricăreia din revendicările 10-12, pentru utilizare în tratamentul sau profilaxia tulburărilor ginecologice, predominant ale acelor, care afectează uterul.

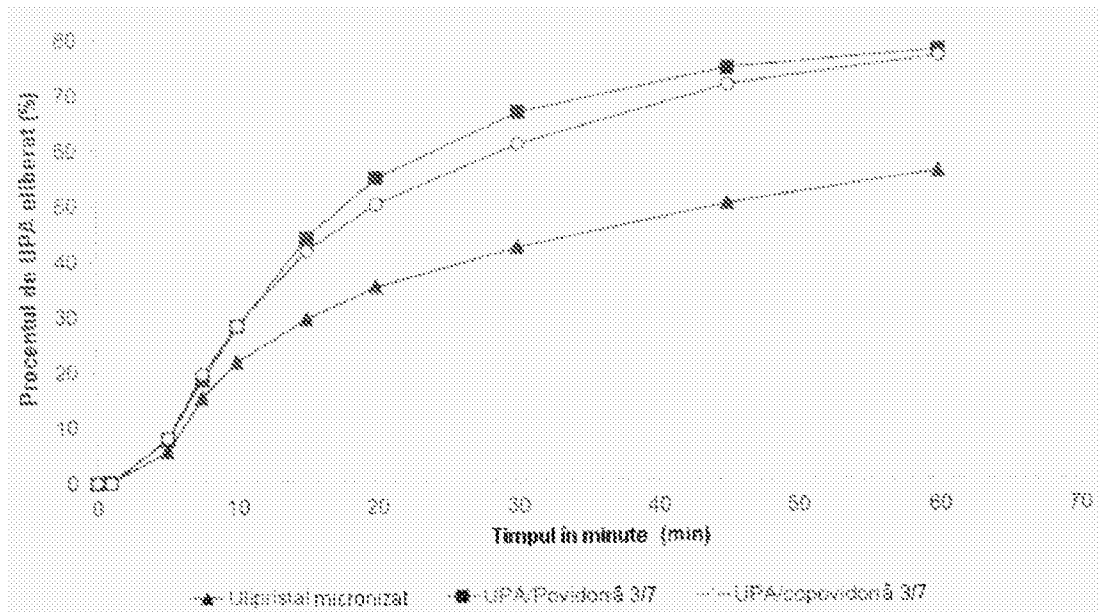


Fig. 1

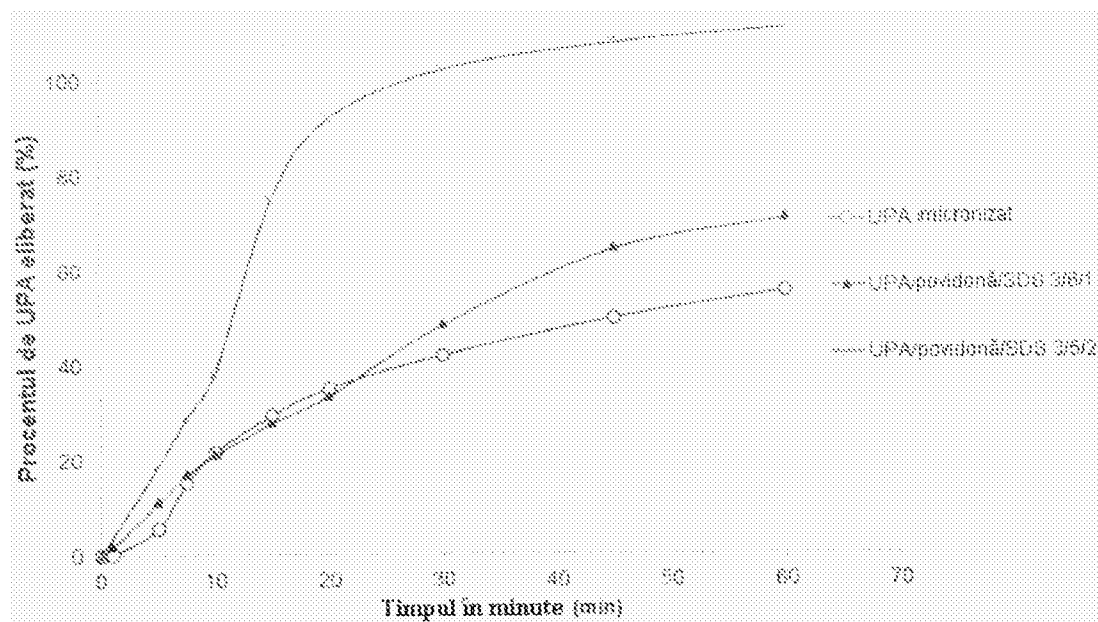


Fig. 2

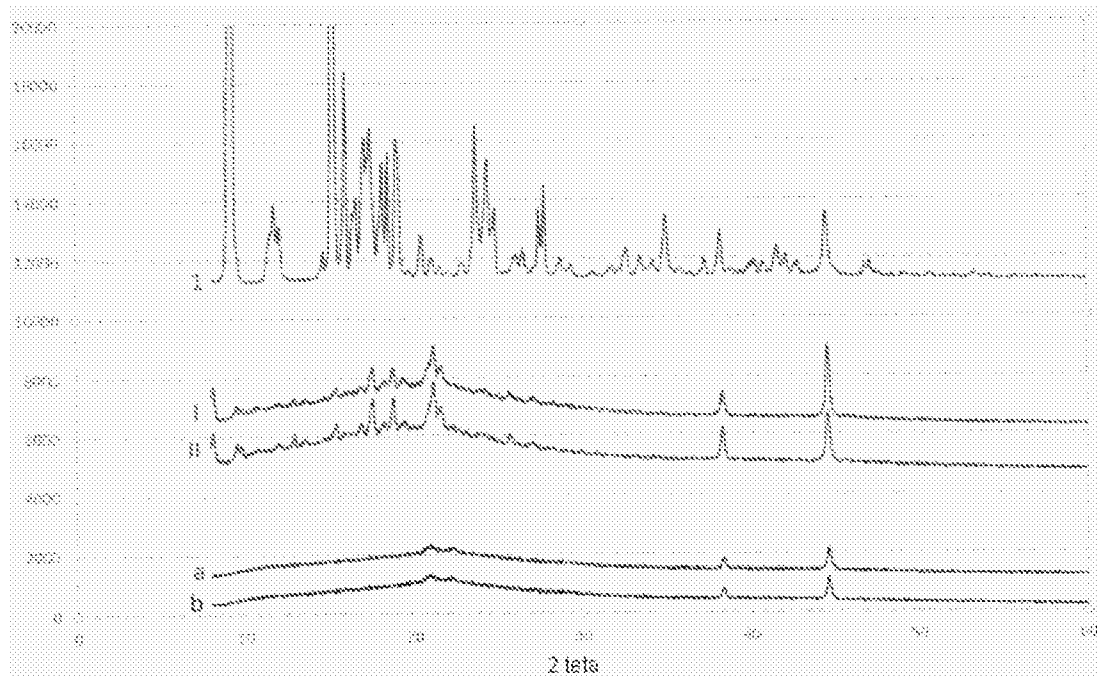


Fig. 3

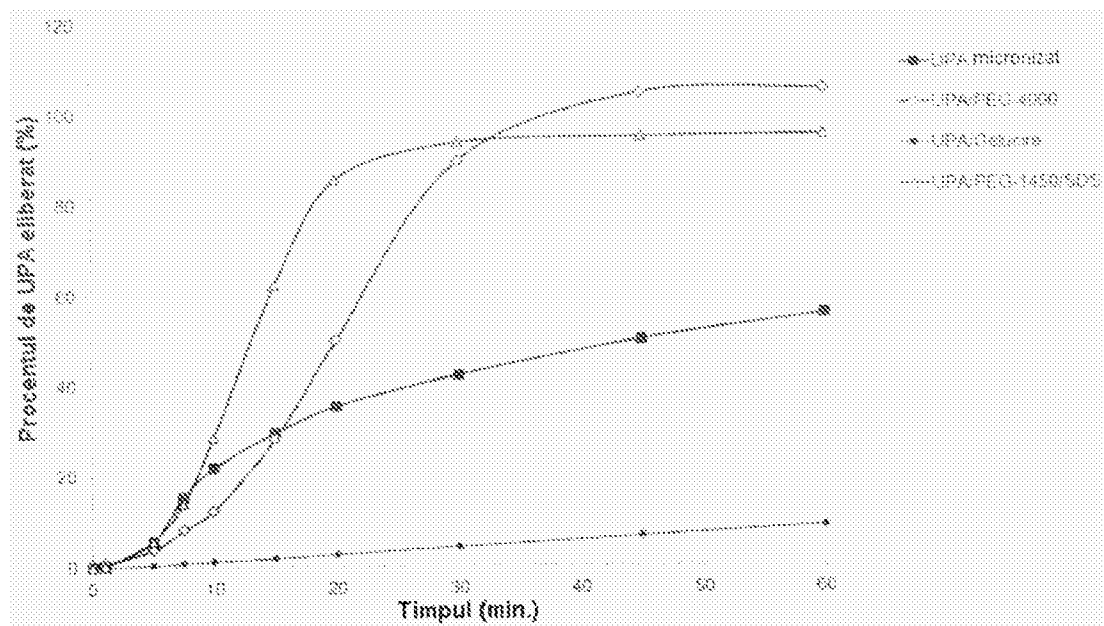


Fig. 4