

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036497**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.11.17

(51) Int. Cl. *A61K 31/585* (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)

(21) Номер заявки
201792595

(22) Дата подачи заявки
2016.06.23

(54) СПОСОБ КОНТРАЦЕПЦИИ У ПАЦИЕНТКИ, СТРАДАЮЩЕЙ ОЖИРЕНИЕМ

(31) 201510348953.1; 15305965.4

(32) 2015.06.23

(33) CN; EP

(43) 2018.06.29

(86) PCT/EP2016/064574

(87) WO 2016/207298 2016.12.29

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЛАБОРАТОРИОС ЛЕОН ФАРМА СА
(ES)**

(72) Изобретатель:
**Друэн Доминик, Буайе-Жубер Сесиль,
Перрен Филипп (FR)**

(74) Представитель:
**Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.
(RU)**

(56) WO-A1-2012000981

DINGER J.C. ET AL.: "Oral contraceptive effectiveness according to body mass index, weight, age, and other factors", AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS & GYNECOLOGY, MOSBY, ST LOUIS, MO, US, vol. 201, no. 3, 1 September 2009 (2009-09-01), pages 263.e1-263.e9, XP026557648, ISSN: 0002-9378, DOI: 10.1016/J.AJOG.2009.03.017 [retrieved on 2009-05-30] the whole document

BLANCO-MOLINA M.A. ET AL.: "Progestin-only contraception and venous thromboembolism", THROMBOSIS RESEARCH, TARRYTOWN, NY, US, vol. 129, no. 5, 22 February 2012 (2012-02-22), pages e257-e262, XP028419802, ISSN: 0049-3848, DOI: 10.1016/J.THROMRES.2012.02.042 [retrieved on 2012-02-29] the whole document

(57) Способ контрацепции у пациентки, страдающей ожирением, включающий введение дроспиренона в качестве единственного контрацептивного ингредиента, содержащегося в суточной активной единице дозирования в количестве от 3 до 6 мг.

036497 B1

036497 B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к области контрацептивных способов для пациентки, страдающей ожирением.

Предшествующий уровень техники

Избыточная масса тела среди взрослых людей, т.е. избыток массы тела и ожирение, у населения в целом значительно возрастает с течением времени.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) установила стандартные категории статуса массы тела на основании индекса массы тела (ИМТ), диапазоны которого для взрослых выглядят следующим образом:

- статус недостаточной массы тела характеризуется ИМТ менее $18,5 \text{ кг/м}^2$;
- статус нормальной массы тела характеризуется ИМТ от $18,5$ до $24,9 \text{ кг/м}^2$;
- статус избыточной массы тела характеризуется ИМТ от $25,0$ до $29,9 \text{ кг/м}^2$; и
- статус ожирения характеризуется ИМТ $30,0 \text{ кг/м}^2$ или более.

На основании последнего отчёта ОЭСР (Организации экономического сотрудничества и развития) по статистике здравоохранения, большинство взрослых (53%) страдают избытком массы тела или ожирением в странах ЕС (Европейского Союза), где взрослые с ожирением составляют приблизительно 17% от взрослого населения (OECD/European Union (2014), "Overweight and obesity among adults", in *Health at a Glance: Europe 2014*, OECD Publishing). В Соединенных Штатах 64% женщин страдают избытком массы тела или ожирением, среди которых 36% страдают ожирением (Flegal et al., *Journal of the American Medical Association*. 2012; 307(5):491-97). Ожирение является известным фактором риска для развития многих проблем со здоровьем, включая гипертонию, высокий уровень холестерина, диабет, сердечно-сосудистые заболевания и некоторые формы рака.

Частота возникновения незапланированной беременности соперничает с избытком массы тела или ожирением. Приблизительно 40% всех случаев беременности во всем мире были незапланированными: 43% в Европе и 51% в Северной Америке (Sedgh G. et al. *Studies in Family Planning* 2014; 45 (3):301-314). Женщины с ожирением и особенно те, у которых имеются сопутствующие заболевания, подвержены более высокому риску осложнений, связанных с беременностью. Таким образом, избегание незапланированной беременности у этих женщин является особенно важным (Cedergren M.I. *Obstet. Gynecol.* 2004; 103:219-24).

Лучшим способом предотвращения незапланированной беременности является обеспечение надежной контрацепции безопасными и хорошо переносимыми средствами.

Гормональные контрацептивные средства являются одним из наиболее широко применяемых способов контрацепции в мире и имеют самое широкое распространение по географическому признаку среди всех способов. Гормональные контрацептивные средства также являются самой популярной формой обратимой контрацепции для женщин в развитых странах (United Nations. Department of Economic and Social Affairs-Population Division. *World Contraceptive Patterns* 2013). Среди гормональных контрацептивных средств можно привести комбинированные контрацептивные средства (пилюли, вагинальные кольца или трансдермальные пластыри) или только прогестиновые контрацептивные средства (только прогестиновые таблетки, инъекции, имплантаты).

Комбинированные гормональные контрацептивные средства включают комбинацию прогестинового и эстрогенового компонентов.

Ряд фармакологических эффектов вносит вклад в контрацептивные действия прогестинов. К ним относятся ингибирование овуляции путем подавления функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси; модифицирования последующего гипофизарного всплеска лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона. Они включают также замедление перемещения яйцеклетки через фаллопиевы трубы, что ограничивает время, имеющееся для оплодотворения; сгущение цервикальной слизи, что затрудняет перемещение спермы; и ингибирование активации сперматических ферментов, необходимых для проникновения в яйцеклетку. Основная цель эстрогена заключается в обеспечении надлежащего контроля цикла (кровотечения); он также ингибирует высвобождение фолликулостимулирующего гормона и, следовательно, предотвращает развитие фолликула.

Одним из нежелательных действий комбинированных пероральных контрацептивных средств является повышенный риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) в двух клинических характеристиках: тромбоз глубоких вен или эмболия легочной артерии. Каждый год 10000 женщин репродуктивного возраста страдают венозной тромбоэмболической болезнью, и количество случаев ее возникновения увеличивается от трех до пяти раз у женщин, применявших комбинированные гормональные контрацептивные средства. У женщин в фертильном возрасте комбинированные гормональные контрацептивные средства остаются важнейшим фактором развития ВТЭ и остаются в большинстве случаев единственным фактором, вызывающим болезнь (Blanco-Molina M.A. et al., *Progestin-only contraception and venous thromboembolism*. *Thrombosis Research*.2012; 129:e257-e262).

Ожирение является независимым фактором риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ). (Abdollahi M. et al. *Thromb. Haemost.* 2003; 89 (3):493-498). Применение комбинированных пероральных контрацептивных средств связано с повышенным риском ВТЭ у пациентов с ожирением. Популяционное

исследование методом "случай-контроль", проведенное в Нидерландах, выявило этот повышенный риск. Среди женщин, не применявших пероральные контрацептивные средства, риск увеличился в 2,5 раза для женщин с избытком массы тела и в 3,0 раза для женщин с ожирением по сравнению с женщинами с нормальной массой тела, не применявших пероральные контрацептивные средства. По сравнению с потребителями, не применявшими пероральные контрацептивные средства, имевшими нормальный ИМТ, у применявших пероральные контрацептивные средства потребителей, имевших избыток массы тела, риск ВТЭ увеличился в 11,6 раз, а у тех, кто страдал ожирением, риск ВТЭ увеличился в 23,8 раз. (Murthy A.S. *Semin Reprod Med.* 2010 Mar; 28(2):156-63; Pomp E.R. et al. *Br. J. Haematol* 2007; 139:289-296).

Эстрогенный компонент контрацептивных составов считался главным образом ответственным за протромботическое действие комбинированных гормональных контрацептивных средств.

Согласно руководящим принципам Всемирной организации здравоохранения и Центров по контролю и профилактике заболеваний США (нормы "Медицинские критерии приемлемости применения контрацептивных средств"), применение комбинированных контрацептивных средств не рекомендуется женщинам в возрасте 35 лет и старше, страдающим ожирением, гипертонией, курящим или страдающим диабетом. Все виды контрацепции на основе только прогестина рекомендованы даже для женщин с более высоким риском развития ВТЭ, например страдающих наследственной тромбофилией, венозной тромбоэмболией, вызванной эстрогеном, в анамнезе, или рецидивирующей венозной тромбоэмболией в анамнезе (Centers for Disease Control and Prevention. *US medical eligibility criteria for contraceptive use.* MMWR Early Release 2010; 59:1-86. Department of Reproductive Health WHO. *Medical eligibility criteria for contraceptive use.* 4th ed. WHO Press, 2009).

Следует вспомнить, что контрацепция на основе только прогестина (РОС) основана на поддержании высокого уровня прогестерона в женском организме, что ингибирует секрецию фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона. Лечение посредством РОС приводит к отсутствию развития любых новых фолликулов в яичниках.

Можно перечислить множество прогестагеновых молекул в контрацептивных РОС составах, таких как норэтиндрон, этинодиола диацетат, левоноргестрел, дезогестрел, линестрел, дроспиренон или депомедоксипрогестерона ацетат (ДМРА), для которых была доказана эффективность в качестве контрацептивных активных ингредиентов.

Что касается контрацепции, основанной только на прогестине, систематический обзор и метаанализ, проведенный Mantha, по оценке риска ВТЭ у потребителей, применяющих контрацептивные средства, основанные только на прогестине, не выявили значительного риска венозной тромбоэмболии, связанной с применением контрацептивных средств, содержащих только прогестин. (Mantha S. et al. *BMJ* 2012; 345:e4944). В недавнем исследовании Lidegaard проанализировал более 29000 применений женщинами таблеток третьего поколения, содержащих только прогестин (дезогестрел), и не продемонстрировал наличие сколько-нибудь повышенного риска ВТЭ, связанного с их применением (скорректированная частота венозного тромбоэмболического события 0,64 (95% доверительный интервал от 0,29 до 1,42)) (Lidegaard O. et al., 2001-9. *BMJ* 2011; 343:d6423).

Таким образом, контрацептивные средства, содержащие только прогестин, должны быть наилучшим вариантом для женщин с риском развития ВТЭ и, следовательно, должны быть безопасным вариантом для женщин с избытком массы тела или ожирением.

Однако основным известным недостатком контрацептивных средств, содержащих только прогестин, является изменение профиля кровотечения, что приводит к прорывному кровотечению или мажущим кровянистым выделениям во время гормонального лечения.

Хорошо известно, что нарушения кровотечений являются одной из значимых причин прекращения контрацепции, что увеличивает риск незапланированной беременности. Женщины, прекращающие прием пероральных контрацептивных средств, часто не могут подобрать замену другим контрацептивным средством или выбирают менее эффективный метод. Действительно, исследование показало, что среди 6% потребителей, которые прекратили прием пероральных контрацептивных средств из-за нерегулярного кровотечения, у 23% возникла незапланированная беременность (Rosenberg M.J. et al., *J. Reprod. Med.* 1995; 40(5):355-360).

Распространенность прорывного кровотечения у женщин с избытком массы тела или ожирением при применении гормональной контрацепции неизвестна.

Ретроспективный анализ данных исследования, в котором оценивали 2893 женщин (613 из них имели избыток массы тела или ожирение) с применением двух разных составов низкодозированного перорального контрацептивного средства, показал, что частота прорывного кровотечения не различалась между весовыми категориями (Hampton R.M. et al., *Contraception* 2008; 77 (6): 415-419). Другое исследование показало, что во время применения контрацептивного вагинального кольца Nuvaring (этоноргестрел/этинилэстрадиол) в целом не было различий в общем количестве дней кровотечения или мажущих кровянистых выделений, сообщенных группой женщин с нормальным ИМТ и женщин с ожирением (нормальный ИМТ: 8,7±СКО 7,3 дней, ожирение: 7,7±СКО 6,0 дней, p=0,64) (Dragoman M. et al., *Contraception.* 2013 Apr; 87(4): 432-436).

Нерегулярность количества и частоты менструации и увеличение массы тела являются хорошо под-

твержденными результатами исследований побочными действиями терапии посредством РОС, например DMPA, представляющего собой обратимое контрацептивное средство, содержащее только прогестин, длительного действия для предупреждения беременности, которое вводится каждые 3 месяца (Harel Z. et al., Adolescents' reasons for and experience after discontinuation of the long-acting contraceptives Depo-Provera and Norplant. *J. Adolesc Health* 1996; 19(2):118-23; Kaunitz A.M. Injectable depot medroxyprogesterone acetate contraception: an update for U.S. clinicians. *Int. J. Fertil Womens Med.* 1998; 43(2):73-83; Keder L.M. et al., Compliance with depot medroxyprogesterone acetate: a randomized, controlled trial of intensive reminders. *Am J. Obstet Gynecol* 1998; 179(3 Pt 1):583-5; Fraser I.S. et al., Depo-Provera use in an Australian metropolitan practice. *Med. J. Australia* 1994; 160(9):553-6; Nutley T. et al., Treatment of bleeding problems associated with progestin-only contraceptives: survey results. *Adv Contracept* 1997; 13(4):419-28; Hill D.A. Gynecology case challenge: vaginal bleeding in a woman taking an injectable contraceptive. *Medscape Womens Health* 1998; 3(1):4).

Единственное экспериментальное исследование, связанное с контрацепцией РОС на основе DMPA, показало, по-видимому, более низкий риск чрезмерного кровотечения у женщин с избытком массы тела (Connor et al.; *J. Am. Borad Fam. Pract.*; 2002, vol. 15(1):7-10) или у женщин с ожирением (Belsey et al.; *Contraception.* 1988 Aug; 38(2):243-57). Connor et al. (2002) показали, что у женщин с избыточной массой тела или ожирением при лечении посредством РОС с помощью DMPA продемонстрирован более низкий риск увеличенного или чрезмерного кровотечения по сравнению с пропорциональными аналогами по росту и массе тела. Connor et al. (2002) были сосредоточены на физиологических эффектах, включающих чрезмерные менструации, чрезмерное кровотечение, непрерывное кровотечение и непрерывные менструации (в целом называемые "чрезмерным кровотечением" в этом источнике) вместе с эффектами, включающими увеличение мажущих кровянистых выделений, увеличение менструаций, более тяжелые менструации и увеличение продолжительности менструаций (в целом называемые "повышенное кровотечение" в этом источнике). Сравнительные результаты, раскрытые Connor et al. (2002), относятся исключительно к уникальному и глобальному параметру кровотечения, включающему как "чрезмерное кровотечение", так и "повышенное кровотечение".

Однако Connor et al. не упоминают о возможном влиянии DMPA на продолжительность явлений кровотечения и особенно на количество дней, в течение которых происходит кровотечение или мажущие кровянистые выделения.

Тем не менее, из исследования Connor et al. следует, что у женщин с избыточной массой тела или ожирением по-прежнему возникают нежелательные мажущие кровянистые выделения и кровотечения.

Кроме того, можно также сослаться на исследование, опубликованное Casey et al. (2013, *Contraception*, Vol. 87: 370-374), которое относится к РОС контрацептивному средству на основе этоноргестрела в форме подкожного имплантата (ESI). Casey et al. (2013) показали, что женщины с ожирением с меньшей вероятностью удаляют имплантат ESI из-за нарушений кровотечений по сравнению с женщинами, не имеющими ожирения.

Из описанных выше сведений уровня техники вытекает, что каждая известная прогестагеновая молекула, представляющая интерес для включения в РОС контрацептивные составы, адаптированные к конкретному способу введения, может вести себя по-разному, в том числе в отношении их влияния на различные виды явлений кровотечения.

Наконец, в данной области техники в целом известно, что лечение посредством РОС также часто коррелирует с увеличением массы тела, что может стать проблемой для женщин с избыточной массой тела, в частности для женщин с избытком массы тела и особенно для женщин с ожирением, у которых эффект увеличения массы тела может усилить возникновение заболеваний, связанных с избытком массы тела и/или ожирением, таких как, например, ишемическая болезнь сердца, высокое кровяное давление, инсульт, диабет 2 типа, не соответствующий норме уровень жиров в крови, метаболический синдром, рак, остеоартрит, апноэ во сне, синдром гиповентиляции при ожирении, бесплодие, камни в желчном пузыре, подагра.

В частности, в систематическом обзоре от Curtis, рассматривающем применение только прогестинных контрацептивных средств у женщин с ожирением, выдвинуто предположение, что подростки, применяющие DMPA, страдающие ожирением или избытком массы тела, наберут больше массы тела, чем потребители с нормальной массой тела (Curtis K.M. et al. Progestogen-only contraceptive use in obese women. *Contraception* 2009; 80(4):346-354). Женщины часто вносят контрацепцию в увеличении массы тела. Многие женщины прекращают контрацепцию из-за этого кажущегося побочного действия. Действительно, исследования пользователей, применяющих пероральные контрацептивные средства, показали, что кажущееся увеличение массы тела является одной из главных причин прекращения приема у женщин в США (Rosenberg M. Weight change with oral contraceptive use and during the menstrual cycle: results of daily measurements. *Contraception* 1998; 58:345-9).

Поэтому вследствие недостатков, упомянутых выше, возникновения нежелательного кровотечения или мажущих кровянистых выделений, увеличения массы тела женщины с избыточной массой тела, в частности женщины с избытком массы тела и особенно женщины с ожирением, с большей вероятностью прекращают лечение посредством РОС, что увеличивает их шансы на возникновение незапланированной

беременности.

Поэтому необходимо обеспечить женщин с избыточной массой тела, что включает женщин с избытком массы тела и ожирением, безопасными и эффективными контрацептивными составами, особенно контрацептивными составами с лучшей переносимостью, которые обеспечивают улучшенное соблюдение пациентами режима лечения.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способу контрацепции у пациентки, страдающей ожирением, включающему введение дроспиренона (DRSP) в качестве единственного контрацептивного ингредиента, содержащегося в суточной активной единице дозирования в количестве от 3 до 6 мг.

В способе по изобретению может использоваться контрацептивный состав, который приводит к сокращению количества дней с явлениями кровотечения у пациенток, страдающих ожирением. Общее и существенное сокращение количества дней с явлениями кровотечения по сравнению с пациентками, не страдающими избыточной массой тела, раскрыто в настоящем описании. Указанный контрацептивный состав, содержащий дроспиренон в качестве единственного контрацептивного ингредиента, подробно описан в различных вариантах его осуществления в настоящем описании.

Настоящее изобретение относится к способу, включающему введение фармацевтической композиции, содержащей дроспиренон в количестве по меньшей мере 3 мг, пациентке, страдающей ожирением, где указанная фармацевтическая композиция подходит для 28-дневной схемы ежедневного применения, и где после того, как первоначальное введение указанного дроспиренона обеспечило контрацептивное действие у пациентки, указанная пациентка может пропустить до 4 доз за 28-дневную схему ежедневного применения.

В способе по изобретению может использоваться контрацептивный набор, приводящий к общему существенному сокращению количества дней с явлениями кровотечения у пациенток, где указанный контрацептивный набор содержит одну или более упаковочных единиц, где каждая упаковочная единица содержит от 21 до 28 суточных активных единиц дозирования, и где

а) каждая суточная активная единица дозирования содержит дроспиренон в количестве по меньшей мере 3 мг без эстрогена, и

б) однократная суточная активная единица дозирования при пероральном введении натошак способна обеспечить фармакокинетический профиль для дроспиренона, имеющий:

(i) среднее t_{max} , составляющее от 2,2 до 6 ч,

(ii) среднюю C_{max} , составляющую менее чем приблизительно 30 нг/мл,

(iii) необязательно среднюю $AUC_{0h-tlast}$, составляющую по меньшей мере приблизительно 300 нг·ч/мл.

Значения C_{max} и t_{max} относятся к максимальной концентрации DRSP в плазме и времени ее достижения, соответственно, после перорального введения однократной суточной единицы дозирования исследуемой композиции, содержащей DRSP. Другими словами, C_{max} и t_{max} относятся к характеристикам пика концентрации дроспиренона в плазме, наблюдаемого после перорального приема однократной суточной единицы дозирования исследуемой композиции.

$AUC_{0h-tlast}$ соответствует области, полученной путем интегрирования концентрации дроспиренона в плазме в зависимости от времени в интервале [0h-tlast], точка "0h" относится к пероральному приему однократной суточной единицы дозирования исследуемой композиции, и точка "tlast" относится к последнему моменту времени, когда концентрация DRSP в плазме может быть количественно определена.

Концентрация DRSP в плазме может быть определена хорошо известными способами. Например, подходящий способ количественного определения включает

экстракцию DRSP из плазмы человека и затем ее количественное определение с помощью жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией.

В одном варианте осуществления специалист в данной области техники может адаптировать аналитический способ, описанный Kirk et al (Rapid Communication in Mass Spectrometry, 2006; 20:1247-1252). Такой способ включает стадию дериватизации дроспиренона с гидразиновым раствором Жирара Р для увеличения ответа DRSP во время последующего анализа посредством МС (масс-спектрометрии). Этот способ обычно подходит для количественного определения DRSP в ЭДТА-плазме человека в диапазоне концентраций от приблизительно 0,25 до приблизительно 100 нг/мл.

В настоящем документе средняя $AUC_{0h-tlast}$, средняя C_{max} и среднее t_{max} относятся к средним арифметическим значениям, определенным из отдельных фармакокинетических данных, полученных для группы здоровых добровольцев женского пола репродуктивного возраста, подвергнутых однократному пероральному введению одной суточной единицы дозирования композиции, содержащей дроспиренон. Группа здоровых добровольцев женского пола может включать достаточное количество женщин для обеспечения статистически достоверных результатов фармакокинетики. Предпочтительно указанная группа включает по меньшей мере десять здоровых женщин репродуктивного возраста.

В настоящем документе здоровая женщина репродуктивного возраста относится к европеоидной женщине до менопаузы в возрасте от 18 до 40 лет с нормальной массой тела и без проблем со здоровьем, в частности без расстройств метаболизма, почек, печени или гинекологических расстройств.

Настоящее изобретение также относится к способу контрацепции, где суточная активная единица дозирования дроспиренона содержится в контрацептивном наборе, приводящем к сокращению количества дней с явлениями кровотечения у пациенток, где указанный контрацептивный набор содержит одну или более упаковочных единиц, где каждая упаковочная единица содержит от 21 до 28 суточных активных единиц дозирования, и где

(a) количество дроспиренона в каждой суточной активной единице дозирования составляет по меньшей мере 3 мг без эстрогена, и

(b) каждая суточная активная единица дозирования содержит дроспиренон в такой форме, что

(i) не более 50% дроспиренона, первоначально присутствующего в указанной суточной активной единице дозирования, растворяется в течение 30 мин, и

(ii) по меньшей мере 50% указанного дроспиренона растворяется в течение периода времени от 3 до 4 ч, когда суточную активную дозу подвергают тесту на растворение *in vitro* в способе с использованием лопастной мешалки согласно Фармакопее США XXIII (USP XXIII Paddle Method), где процентные доли дроспиренона рассчитаны относительно количества дроспиренона, первоначально присутствующего в указанной суточной активной единице дозирования.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 - график, иллюстрирующий корреляцию между индексом массы тела (ИМТ) женщин, получающих контрацептивное лечение на основе DRSP, относительно изменения массы тела (кг). Изменение массы тела измеряют путем вычитания массы тела при 6 визите (24 ± 2 день 13-го цикла) из массы тела при скрининге. Любой отрицательный результат указывает на потерю массы тела. У женщин с ИМТ менее 30 кг/м^2 (слева) не присутствует никакого среднего изменения массы тела, тогда как у женщин с ИМТ 30 кг/м^2 или выше (справа) присутствует небольшое, но значимое изменение массы тела в течение курса контрацептивного лечения.

Фиг. 2 - график, иллюстрирующий корреляцию между индексом массы тела (ИМТ) женщин, получающих контрацептивное лечение на основе DRSP, относительно изменения частоты сердечных сокращений. Изменение частоты сердечных сокращений измеряют путем вычитания частоты сердечных сокращений при 6 визите (24 ± 2 день 13-го цикла) из частоты сердечных сокращений при скрининге. Любой положительный результат указывает на более высокую частоту сердечных сокращений в течение курса контрацептивного лечения. У женщин с ИМТ менее 30 кг/м^2 (слева) присутствует небольшое, но значимое увеличение частоты сердечных сокращений в течение курса контрацептивного лечения, тогда как у женщин с ИМТ 30 кг/м^2 или выше (справа) не присутствует никакого изменения частоты сердечных сокращений в течение курса контрацептивного лечения.

Подробное описание изобретения

Авторы настоящего изобретения недавно разработали новый контрацептивный набор и новую контрацептивную фармацевтическую композицию на основе дроспиренона (DRSP) в кристаллизованной и немикронизированной форме (WO 2012/000981). DRSP представляет собой прогестаген четвертого поколения, который происходит от спиронолактона и имеет фармакологический профиль, который имитирует естественный прогестерон.

DRSP не имеет андрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активности, но обладает мощными антиминералокортикоидными и антиандрогенными свойствами. Показано, что пероральные суточные дозы по меньшей мере 3 мг DRSP способны ингибировать овуляцию в течение однократного 21-дневного цикла лечения. Комбинация 3 мг DRSP/30 мкг этинилэстрадиола обеспечивает приемлемую терапевтическую широту контрацептивного действия путем ингибирования овуляции с низкой частотой созревания фолликулов (Rosenbaum et al, 2000, The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, 5, 16-24).

В противоположность другим контрацептивным составам на основе DRSP, доступным на рынке, контрацептивный состав на основе DRSP согласно WO 2012/000981 основан на медленной скорости растворения DRSP *in vitro*.

Кроме того, контрацептивный состав на основе DRSP согласно WO 2012/000981 демонстрирует особый фармакокинетический профиль. В частности, однократная суточная активная единица дозирования, содержащая DRSP в количестве по меньшей мере 3 мг, при пероральном введении натошак способна обеспечить фармакокинетический профиль для DRSP, имеющий

среднее t_{\max} , составляющее от 2,2 до 6 ч, и

среднюю C_{\max} , составляющую менее чем приблизительно 30 нг/мл.

Контрацептивную фармацевтическую композицию на основе дроспиренона (DRSP) в кристаллизованной и немикронизированной форме, раскрытую в WO 2012/000981, рекомендуют как подходящую для применения пациентками с ИМТ менее 30 кг/м^2 .

Следующая терминология используется для стандартизованного описания кровотечения и/или мажущих кровянистых выделений у пациенток, получающих контрацептивное лечение (Mishell et al., 2007, Contraception, 75(1):11).

Подразумевается, что термин "кровотечение" или выражение "явление кровотечения" обозначают

кровопотерю, которая требует использования тампона, прокладки или ежедневных прокладок.

Подразумевается, что термин "мажущие кровянистые выделения" или выражение "явление мажущих кровянистых выделений" обозначает минимальную кровопотерю, которая не требует применения какого-либо типа защиты.

Подразумевается, что выражение "эпизод кровотечения и/или мажущих кровянистых выделений" обозначает дни кровотечения и/или мажущих кровянистых выделений, ограниченные с обоих концов двумя днями без кровотечения или мажущих кровянистых выделений.

В некоторых вариантах осуществления термин "кровотечение" также может включать "мажущие кровянистые выделения".

В настоящем документе термин "цикл лечения" охватывает 28-дневный период лечения, где указанное лечение включает введение от 21 до 28 последовательных суточных доз таблеток активного исследуемого препарата и может включать, самое большее, введение 7 суточных доз таблеток плацебо.

В предпочтительном варианте осуществления цикл лечения включает введение 24 последовательных суточных доз таблеток активного исследуемого препарата и затем 4 последовательных дня введения таблеток плацебо.

В настоящем документе термин "количество дней с явлениями кровотечения за цикл лечения" включает количество дней с одним или более эпизодами кровотечения в течение цикла лечения, вне зависимости от времени цикла, т.е. активного исследуемого препарата или плацебо.

Как показано в примерах, приведенных в настоящем документе, количество дней с явлениями кровотечения за цикл лечения у женщин с ожирением, т.е. у женщин с ИМТ 30 кг/м^2 или более, получающих лечение РОС составом на основе DRSP, описанным в настоящем документе, (i) снижается на приблизительно 60,1% по сравнению с женщинами, не имеющими ожирения, получающими такое же контрацептивное лечение, т.е. женщинами, имеющими ИМТ $29,9 \text{ кг/м}^2$ или менее, в течение циклов лечения со 2 по 4, (ii) снижается на приблизительно 67,9% по сравнению с женщинами, не имеющими ожирения, получающими такое же контрацептивное лечение, т.е. женщинами, имеющими ИМТ $29,9 \text{ кг/м}^2$ или менее, в течение циклов лечения со 2 по 6, (iii) снижается на приблизительно 69,7% по сравнению с женщинами, не имеющими ожирения, получающими такое же контрацептивное лечение, т.е. женщинами, имеющими ИМТ $29,9 \text{ кг/м}^2$ или менее, в течение циклов лечения со 2 по 9, (iv) снижается на приблизительно 48,1% по сравнению с женщинами, не имеющими ожирения, получающими такое же контрацептивное лечение, т.е. женщинами, имеющими ИМТ $29,9 \text{ кг/м}^2$ или менее, в течение циклов лечения с 5 по 7, и (v) снижается на приблизительно 62,0% по сравнению с женщинами, не имеющими ожирения, получающими такое же контрацептивное лечение, т.е. женщинами, имеющими ИМТ $29,9 \text{ кг/м}^2$ или менее, в течение циклов лечения с 7 по 9.

Наблюдаемая разница является статистически значимой (p менее 0,05) с применением критерия суммы рангов Уилкоксона.

Как дополнительно показано в приведенных в настоящем документе примерах, среднее количество дней с явлениями кровотечения у женщин с ожирением, т.е. у женщин с ИМТ 30 кг/м^2 или более, (i) не превышает приблизительно 7% в течение циклов лечения с 2 по 4, в течение циклов лечения с 5 по 7; (ii) не превышает приблизительно 5% в течение циклов лечения с 2 по 6, в течение циклов лечения с 2 по 9, в течение циклов лечения с 7 по 9.

Кроме того, как дополнительно показано в приведенных в настоящем документе примерах, по сравнению с другими контрацептивными композициями на основе РОС композиция на основе дроспирона может принести пользу женщинам с ожирением, поскольку наблюдалось значительное сокращение числа явлений кровотечения или мажущих кровянистых выделений в течение циклов.

Таким образом, как показано в приведенных в настоящем документе примерах, количество дней с явлениями кровотечения за цикл лечения у женщин с ожирением, т.е. у женщин с ИМТ 30 кг/м^2 или более, получающих лечение РОС композицией на основе DRSP, описанной в настоящем документе, всегда снижалось на приблизительно 10,0% или более по сравнению с женщинами, не страдающими ожирением, получавшими такое же контрацептивное лечение, т.е. женщинами, имеющими ИМТ $29,9 \text{ кг/м}^2$ или менее, в течение любых изученных циклов лечения.

В настоящем документе сокращение количества дней с явлениями кровотечения за цикл лечения на "по меньшей мере 10%" включает сокращение по меньшей мере на 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 и 50%.

Можно дополнительно оценить средний процент сокращения количества дней с явлениями кровотечения за один цикл лечения у женщин с ожирением, получающих лечение РОС составом на основе DRSP, по сравнению с женщинами, не страдающими ожирением, получающими такое же контрацептивное лечение, для 3 последовательных циклов лечения, и он может составлять от 30 до 75%, предпочтительно от 40 до 75%, более предпочтительно от 45 до 65%.

Сокращение количества дней с кровотечением или мажущими кровянистыми выделениями, показанное авторами настоящего изобретения, может принести пользу женщинам с ожирением, а также значительно улучшить комфортность их жизни, обеспечивая при этом приемлемое контрацептивное лечение и, следовательно, увеличенную эффективность контрацептивного лечения.

В дополнение к сокращению количества дней с кровотечением или мажущими кровянистыми выделениями пероральное введение РОС средства на основе DRSP согласно WO 2012/000981 женщинам с ожирением также может оказать благоприятное воздействие на изменение массы тела совместно с благоприятным воздействием на изменение частоты сердечных сокращений в состоянии покоя, как показано в приведенных в настоящем документе примерах.

Эти неожиданные наблюдения не могли быть ожидаемыми из предшествующей клинической оценки, раскрытой в WO 2012/000981.

Действительно, такая контрацептивная композиция на основе DRSP при введении женщинам с ожирением приводит к средней значимой потере массы тела и не вызывает изменений частоты сердечных сокращений в состоянии покоя по сравнению с женщинами из общей популяции, для которых не наблюдалось никакого влияния на изменение массы тела и наблюдалось небольшое значимое увеличение частоты сердечных сокращений в состоянии покоя, наблюдаемое в течение курса этого лечения.

Поэтому контрацептивное лечение на основе DRSP согласно изобретению позволяет женщинам с ожирением, что включает женщин с индексом массы тела (ИМТ) 30 кг/м^2 или более, лучшим образом соблюдать режим назначенного контрацептивного лечения, тем самым снижая риск прекращения указанного контрацептивного лечения и, следовательно, увеличения риска незапланированной беременности.

Настоящее изобретение относится к способу контрацепции у женщин с ожирением, включающему введение дроспиренона в качестве единственного активного ингредиента, содержащегося в суточной активной единице дозирования в количестве от 3 до 6 мг, для сокращения количества дней с явлениями кровотечения у женщин с ожирением на 10% или более, по сравнению с женщинами, не имеющими ожирения, получающими такое же контрацептивное лечение. Как раскрыто в приведенных в настоящем документе примерах, снижение дней с явлениями кровотечения более чем на 45% происходит у женщин с ожирением в течение периода времени циклов лечения с 2 по 9.

Как дополнительно показано в приведенных в настоящем документе примерах, количество дней с явлениями кровотечения у пациентки с ожирением не превышает приблизительно 20, 15, 10, 8 или 5% в любом цикле лечения после первоначального цикла лечения.

1. Суточная активная дозировка дроспиренона.

В одном конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу контрацепции у пациентки, страдающей ожирением, включающий введение DRSP в качестве единственного контрацептивного ингредиента, содержащегося в суточной активной единице дозирования в количестве от 3 до 6 мг.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу контрацепции у пациентки с ИМТ 30 кг/м^2 или более, включающий введение DRSP в качестве единственного контрацептивного ингредиента, содержащегося в суточной активной единице дозирования в количестве от 3 до 6 мг.

В настоящем документе термин "контрацептивный ингредиент" означает ингредиент, который может предотвратить беременность при ежедневном введении в эффективном количестве пациентке в течение периода от 21 до 28 дней подряд. Контрацептивный ингредиент может предотвратить наступление беременности посредством различных биологических действий. Например, беременность может быть предотвращена подавлением овуляции, сгущением цервикальной слизи (что снижает жизнеспособность и проникновение спермы) и/или посредством предотвращения имплантации эмбриона.

В настоящем документе подразумевается, что выражение "единственный контрацептивный ингредиент" означает, что DRSP является уникальным ингредиентом, который способствует контрацепции. Другими словами, контрацептивный ингредиент не содержит эстроген.

Дроспиренон или DRSP, а именно $6\beta,7\beta,15\beta,16\beta$ -диметилен-3-оксо-17 α -прег-4-ен-21,17-карболактон, также идентифицируемый по регистрационному номеру CAS 67392-87-4, представляет собой синтетический прогестаген с фармакологическим профилем, очень схожим с фармакологическим профилем естественного прогестерона.

В настоящем документе термин "дроспиренон" относится к самому дроспиренону, сольвату дроспиренона и производному или пролекарству дроспиренона.

DRSP может быть получен хорошо известными способами, описанными в уровне техники, например описанными в US 4129564, WO 9806738, EP 11746101 или WO 2006061309. Способ, описанный в WO 2006061309, может быть особенно подходящим для получения DRSP.

Разумеется, способ получения DRSP может быть проведен таким образом, чтобы соответствовать требованиям надлежащей производственной практики (GMP).

Чтобы обеспечить хорошую биодоступность DRSP, значительное количество DRSP, первоначально содержащегося в контрацептивной композиции, должно быть высвобождено в приемлемом временном диапазоне.

Хорошая биодоступность DRSP может быть достигнута в случае композиций, содержащих DRSP, которые имели такую скорость растворения DRSP in vitro, что по меньшей мере 50% DRSP, первоначально присутствующего в указанных композициях, растворялось в течение периода времени от 3 до 4 ч.

В настоящем документе термин "активная суточная единица дозирования" означает единицу дози-

рования, которая способна предотвращать беременность при ежедневном введении пациентке. В предпочтительных вариантах осуществления активная суточная единица дозирования может ингибировать овуляцию.

В настоящем документе термин "пациентка" относится к индивидууму женского пола репродуктивного возраста, т.е. от полового созревания до менопаузы. Индивидуум женского пола репродуктивного возраста также включает женщин в перименопаузе.

Индекс массы тела (ИМТ) представляет собой простой показатель массы тела относительно роста, который обычно применяют для классификации избытка массы тела и ожирения у взрослых. Его определяют как массу тела человека в килограммах, деленную на квадрат его роста в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$).

Принятые ВОЗ (Всемирной организацией здравоохранения) стандартные категории статуса массы тела, связанные с диапазонами ИМТ для взрослых, выглядят следующим образом:

ИМТ менее $18,5 \text{ кг}/\text{м}^2$ указывает на статус недостаточной массы тела;

ИМТ от $18,5$ до $24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ указывает на статус нормальной массы тела;

ИМТ от 25 до $29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ указывает на статус избытка массы тела; и

ИМТ $30,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ и выше указывает на статус ожирения.

В настоящем документе пациентка с ожирением или пациентка, страдающая ожирением, включает пациентку с ИМТ $30,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ или более.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления пациентка имеет ИМТ $30,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ или более.

В некоторых вариантах осуществления указанная суточная активная единица дозирования содержится в контрацептивном наборе, содержащем одну или более упаковочных единиц, где каждая упаковочная единица содержит от 21 до 28 суточных активных единиц дозирования, и где

(a) количество DRSP в каждой суточной активной единице дозирования составляет по меньшей мере 3 мг без эстрогена, и

(b) каждая суточная активная единица дозирования содержит DRSP в такой форме, что

(i) не более 50% DRSP, первоначально присутствующего в указанной суточной активной единице дозирования, растворяется в течение 30 мин, и

(ii) по меньшей мере 50% указанного DRSP растворяется в течение периода времени от 3 до 4 ч,

когда суточную активную единицу дозирования подвергают тесту на растворение *in vitro* в способе с использованием лопастной мешалки согласно Фармакопее США XXIII, где процентные доли DRSP рассчитаны относительно количества DRSP, первоначально присутствующего в указанной суточной активной единице дозирования.

Суточная активная единица дозирования, содержащая DRSP, характеризуется медленной скоростью растворения DRSP *in vitro*.

В настоящем документе термин "медленная скорость растворения DRSP *in vitro*" означает, что высвобождение DRSP представляет собой такое, что не более 50% DRSP, первоначально присутствующего в указанной суточной активной единице дозирования, растворяется в течение 30 мин, когда указанную суточную активную единицу дозирования подвергают испытанию на растворение.

Как подразумевается в настоящем документе, не более 50% DRSP включает не более 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10% DRSP, первоначально присутствующего в суточной активной единице дозирования.

В некоторых вариантах осуществления не более 40% DRSP, первоначально присутствующего в суточной активной единице дозирования, растворяется в течение 30 мин.

В настоящем документе процентная доля DRSP рассчитана относительно количества DRSP, первоначально присутствующего в указанной суточной активной единице дозирования.

Скорость растворения DRSP *in vitro* можно оценить любым из хорошо известных способов, описанных в уровне техники.

Скорость растворения DRSP *in vitro* предпочтительно оценивают способом с использованием лопастной мешалки согласно Фармакопее США XXIII. Вкратце, тестируемую таблетку, состоящую из контрацептивной композиции, содержащей DRSP, помещают в 900 мл воды при 37°C ($\pm 0,5^\circ\text{C}$). Тест на растворимость проводят при помощи аппарата 2 для испытания на растворимость согласно Фармакопее США со скоростью перемешивания 50 об/мин.

В предпочтительном варианте осуществления количество DRSP в каждой суточной активной единице дозирования составляет по меньшей мере 3 мг DRSP. По меньшей мере 3 мг DRSP включает по меньшей мере 3,5 мг, по меньшей мере 4 мг DRSP, по меньшей мере 4,5 мг DRSP, по меньшей мере 5 мг или по меньшей мере 5,5 мг DRSP.

В некоторых вариантах осуществления активная суточная единица дозирования, состоящая из контрацептивной композиции, как описано выше, может содержать количество DRSP, составляющее от приблизительно 3 мг до приблизительно 6 мг. Суточная доза, составляющая от приблизительно 3 мг до приблизительно 6 мг, включает суточные дозы, составляющие 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5 и 6 мг.

В некоторых вариантах осуществления количество DRSP в каждой суточной активной единице дозирования составляет от приблизительно 3,5 до 4,5 мг.

В настоящем документе термин "приблизительно" перед "конкретным значением" определяет диа-

пазон от "конкретного значения минус 10% от конкретного значения" до "конкретного значения плюс 10% от конкретного значения". Например, "приблизительно 50" определяет диапазон от 45 до 55.

В некоторых вариантах осуществления одна или более упаковочных единиц дополнительно содержат от 1 до 7 суточных единиц дозирования фармацевтически приемлемого плацебо.

В объеме настоящего изобретения подразумевается, что термин "плацебо" обозначает фармакологически инертное или безвредное вещество.

В некоторых вариантах осуществления каждая упаковочная единица содержит 24 суточные активные единицы дозирования.

В некоторых вариантах осуществления каждая упаковочная единица содержит 4 суточные единицы дозирования плацебо.

В некоторых вариантах осуществления DRSP находится в кристаллической форме.

В некоторых вариантах осуществления DRSP находится в немикронизированной форме.

Как уже упоминалось, DRSP в кристаллической и немикронизированной форме обеспечивает медленную скорость растворения DRSP *in vitro*.

В некоторых вариантах осуществления DRSP находится в форме частиц и имеет удельную площадь поверхности от приблизительно 2000 см²/г до приблизительно 8500 см²/г. Удельную площадь поверхности можно экспериментально определить с помощью метода БЭТ (метод газовой адсорбции).

Такой диапазон удельной площади поверхности включает значения, составляющие приблизительно 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6100, 6200, 6300, 6400, 6500, 6600, 6700, 6800, 6900, 7000, 7500, 8000 и 8500 см²/г.

Что касается распределения частиц по размерам, следует избегать частиц DRSP диаметром более 200 мкм, чтобы не ухудшить в значительной степени скорость растворения *in vitro* и, следовательно, биодоступность *in vivo*, поскольку такие частицы являются плохо растворимыми.

В некоторых вариантах осуществления DRSP имеет d_{50} менее 70 мкм. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления d_{50} частиц DRSP составляет от 10 до 60 мкм. d_{50} , который составляет от приблизительно 10 до приблизительно 60 мкм, включает d_{50} , составляющий 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 и 60 мкм.

В некоторых вариантах осуществления распределение по размерам частиц DRSP, присутствующего в композиции, используемой в способе согласно настоящему изобретению, характеризуется

(i) размером частиц d_{90} менее чем приблизительно 100 мкм, и/или

(ii) размером частиц d_{50} , составляющим от приблизительно 10 мкм до приблизительно 60 мкм, и/или

(iii) размером частиц d_{10} более чем приблизительно 3 мкм.

В некоторых других вариантах осуществления d_{50} частиц DRSP составляет от приблизительно 10 мкм до приблизительно 30 мкм. В таких вариантах осуществления распределение по размерам частиц DRSP, присутствующего в композиции согласно настоящему изобретению, характеризуется по меньшей мере одной из следующих характеристик:

(i) размером частиц d_{90} менее чем приблизительно 100 мкм,

(ii) размером частиц d_{50} , составляющим от приблизительно 10 мкм до приблизительно 30 мкм, и

(iii) размером частиц d_{10} более чем приблизительно 3 мкм.

В настоящем документе под "размером частиц d_{90} " подразумевается, что распределение частиц по размерам является таким, что по меньшей мере 90% частиц имеют диаметр частиц менее указанного значения.

В настоящем документе под «размером частиц d_{50} » подразумевается, что распределение частиц по размерам является таким, что по меньшей мере 50% частиц имеют диаметр частиц менее указанного значения.

В настоящем документе под "размером частиц d_{10} " подразумевается, что распределение частиц по размерам является таким, что по меньшей мере 10% частиц имеют диаметр частиц менее указанного значения.

Размер частиц d_{90} менее чем приблизительно 100 мкм включает размеры частиц d_{90} , составляющие менее чем приблизительно 90, 80, 70, 60, 55, 50, 45, 40, 38, 36, 34, 32, 30, 28, 26, 24, 22, 20 мкм.

Значения размера частиц d_{50} , составляющие от приблизительно 10 мкм до приблизительно 30 мкм, включают значения, составляющие приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 29, 30 мкм.

Значения размера частиц d_{10} более чем приблизительно 3 мкм включают значения размера частиц d_{10} , составляющие более чем приблизительно 3, 3,5, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 мкм.

Разумеется, значение размера частиц d_{10} меньше, чем значение размера частиц d_{50} , которое меньше, чем значение размера частиц d_{90} .

Распределение частиц DRSP по размерам, в частности значения d_{90} , d_{10} и d_{50} , может быть определено хорошо известными в уровне техники способами, такими как ситовой анализ, способы лазерной дифракции, способы фотоанализа или оптического подсчета. Особенно предпочтительными являются способы лазерной дифракции. Распределение частиц по размерам можно определить с помощью лазерной

дифракции во влажной дисперсии. Диспергирующее вещество предпочтительно представляет собой воду.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, используемая в способе согласно настоящему изобретению, содержит DRSP в форме частиц, имеющих распределение частиц по размерам, обладающее комбинацией двух характеристик, выбранных из

- (i) размера частиц d_{90} менее чем приблизительно 100 мкм,
- (ii) размера частиц d_{50} , составляющего от приблизительно 10 мкм до приблизительно 30 мкм, и
- (iii) размера частиц d_{10} более чем приблизительно 3 мкм.

Другими словами, распределение частиц DRSP по размерам отображает комбинацию характеристик, выбранных из характеристики (i) и характеристики (ii), характеристики (i) и характеристики (iii), характеристики (ii) и характеристики (iii).

В некоторых других вариантах осуществления фармацевтическая композиция, используемая в способе согласно настоящему изобретению, содержит DRSP в немикронизированной форме, имеющей распределение частиц по размерам, характеризующееся тем, что

- (i) размер частиц d_{90} составляет менее чем приблизительно 100 мкм,
- (ii) размер частиц d_{50} составляет от приблизительно 10 мкм до приблизительно 30 мкм, и
- (iii) размер частиц d_{10} составляет более чем приблизительно 3 мкм.

В предпочтительном варианте осуществления распределение частиц DRSP по размерам дополнительно характеризуется тем, что значение размера частиц d_{90} составляет менее 50 мкм, и что ни одна из частиц не имеет размер более 80 мкм.

В некоторых вариантах осуществления контрацептивная композиция, используемая в способе согласно настоящему изобретению, содержит DRSP в форме частиц, имеющих размер частиц d_{90} , составляющий от приблизительно 20 мкм до приблизительно 40 мкм, размер частиц d_{50} , составляющий от приблизительно 10 мкм до приблизительно 30 мкм, и d_{10} , составляющий от приблизительно 3 мкм до приблизительно 9 мкм, причем ни одна из частиц не имеет размер более 80 мкм, более предпочтительно ни одна из частиц не имеет размер более 60 мкм.

В некоторых других вариантах осуществления контрацептивная композиция, используемая в способе согласно настоящему изобретению, содержит дроспиренон в форме частиц, имеющих

- (i) размер частиц d_{90} , составляющий от приблизительно 30 мкм до приблизительно 40 мкм,
- (ii) размер частиц d_{50} , составляющий от приблизительно 15 мкм до приблизительно 25 мкм, и
- (iii) d_{10} , составляющий от приблизительно 5 мкм до приблизительно 9 мкм,

и где ни одна из частиц не имеет размер более 80 мкм, более предпочтительно ни одна из частиц не имеет размер более 60 мкм.

В некоторых других вариантах осуществления контрацептивный ингредиент, используемый в способе согласно настоящему изобретению, представляет собой DRSP в форме частиц, имеющих удельную площадь поверхности от приблизительно 2000 см²/г до приблизительно 8000 см²/г и имеющих размер частиц d_{50} , составляющий от 10 до 60 мкм.

Для получения DRSP в форме частиц, имеющих удельную площадь поверхности и/или распределение частиц по размерам, как описано выше, специалист в данной области техники может применять хорошо известные из уровня техники способы, такие как способ измельчения, необязательно в сочетании с ситовым способом.

Например, DRSP, полученный любым из способов синтеза, описанных в уровне техники, может быть подвергнут стадии измельчения в шаровой мельнице или молотковой мельнице, необязательно сопровождаемой стадиями отсева на вибрационном сите. На последующих стадиях отсева на вибрационном сите можно удалять самые мелкие и самые крупные частицы DRSP, которые ухудшают фармакокинетический профиль и профиль растворения DRSP *in vitro*.

Специалист в данной области техники может регулировать параметры стадий измельчения и отсева с помощью обычных экспериментов для получения соответствующей формы частиц DRSP. Подходящие мельницы, которые можно применять, включают струйную мельницу, шаровую мельницу или стержневую мельницу, молотковую мельницу, режущую мельницу и осциллирующий гранулятор.

Подходящую форму частиц DRSP также можно получать путем процесса кристаллизации или осаждения, необязательно в сочетании со стадией отсева, чтобы полностью контролировать размер частиц DRSP. Процесс осаждения может включать стадии (i) растворения DRSP в смешивающемся с водой растворителе и затем (ii) диспергирования полученного раствора в холодной воде при перемешивании, чтобы индуцировать осаждение DRSP. Частицы DRSP затем могут быть выделены путем фильтрации.

Смешивающиеся с водой растворители могут представлять собой растворитель, обычно применяемый в процессе кристаллизации или осаждения, такой как метанол, этанол, изопропанол, диметилформамид, тетрагидрофуран, диоксан или диметилсульфоксид, диметилацетамид или ацетон.

Такой способ позволяет получить DRSP, по существу, в кристаллизованной форме.

С помощью обычных экспериментов специалист в данной области техники может определить параметры процесса осаждения, используемого для получения подходящей формы DRSP.

Специалист в данной области техники может регулировать параметры указанного процесса осаж-

дения (например, количество растворителя, воды и, необязательно, применяемого поверхностно-активного вещества) с помощью обычных экспериментов.

2. Способ контрацепции.

Настоящее изобретение также относится к способу, включающему введение фармацевтической композиции, содержащей DRSP в количестве по меньшей мере 3 мг, пациентке, страдающей ожирением, где указанная фармацевтическая композиция подходит для 28-дневной схемы ежедневного применения, и где после того, как первоначальное введение указанного DRSP обеспечило контрацептивное действие у пациентки, указанная пациентка может пропустить до 4 доз за 28-дневную схему ежедневного применения.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение также относится к способу, включающему введение фармацевтической композиции, содержащей DRSP в количестве по меньшей мере 3 мг, пациентке, имеющей ИМТ 30 кг/м² или более, где указанная фармацевтическая композиция подходит для 28-дневной схемы ежедневного применения, и где после того, как первоначальное введение указанного DRSP обеспечило контрацептивное действие у пациентки, указанная пациентка может пропустить до 4 доз за 28-дневную схему ежедневного применения.

В настоящем документе термин "схема ежедневного применения" означает, что способ контрацепции для пациентки, страдающей ожирением, включает стадию введения активных суточных единиц дозирования, состоящих из фармацевтической композиции, полностью описанной в настоящем документе, указанной пациентке в течение нескольких дней подряд в течение 28 дней, т.е. периода, соответствующего средней длительности менструального цикла.

В настоящем документе термин "активная суточная единица дозирования" означает единицу дозирования, которая способна предотвращать беременность при ежедневном введении пациентке в течение 28 дней подряд.

После обеспечения DRSP контрацептивного действия способ может включать вторую фазу, которая представляет собой период без введения контрацептивного средства, т.е. фазу, в течение которой никакие контрацептивные ингредиенты не вводят пациентке. Во время указанной второй фазы пациентке могут быть введены суточные единицы дозирования плацебо. В некоторых других случаях пациентке не вводят никаких таблеток.

Под "суточной единицей дозирования плацебо" понимается, что ингредиент, содержащийся в указанной единице дозирования, является фармацевтически инертным или безвредным. Другими словами, суточная единица дозирования плацебо не содержит какого-либо контрацептивного ингредиента, как определено в настоящем документе.

Такая вторая фаза может приводить к возникновению регулярных менструальных кровотечений и, таким образом, может имитировать естественный менструальный цикл.

Более того, считается, что указанная вторая фаза позволяет секретировать эндогенный эстрадиол, который может оказывать определенные положительные воздействия на костный метаболизм пациентки.

В некоторых вариантах осуществления указанная фармацевтическая композиция дополнительно позволяет указанной пациентке в течение указанной 28-дневной схемы ежедневного применения пропускать до двух не последовательных дней приема указанного DRSP, при условии что указанную пропущенную дозу DRSP принимают в пределах приблизительно 24 ч после указанных до двух пропущенных не последовательных дней приема.

В некоторых вариантах осуществления указанные до 4 пропущенных доз пропущены не в последовательные дни.

В некоторых вариантах осуществления указанные до 4 пропущенных доз пропущены в последовательные дни.

В общем аспекте для получения фармацевтической композиции, используемой в способе согласно настоящему изобретению, предпочтительно применяют немикронизированную и кристаллизованную форму DRSP.

Схема ежедневного применения DRSP для введения пациентке, страдающей ожирением, также может быть скорректирована в зависимости от индивидуальных факторов, таких как возраст, масса тела, общее состояние здоровья и рацион пациентки. Указанная схема ежедневного применения может также варьировать в зависимости от лекарственного взаимодействия, которое может возникать. Указанная схема ежедневного применения может также варьировать в зависимости от дополнительного биологического действия (действий), кроме предотвращения беременности, которых необходимо достичь при введении DRSP.

Схема ежедневного применения DRSP для ежедневного введения пациентке может быть ниже или выше, чем ранее упомянутые дозы. Например, пациентке в перименопаузе может потребоваться более высокая или более низкая суточная доза DRSP для улучшения ее общего состояния и, например, для улучшения регулярности ее менструальных циклов.

Практикующие врачи могут в ходе обычной практики корректировать ежедневную схему применения.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, используемая в спо-

собе согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Фармацевтическая композиция, используемая в способе согласно настоящему изобретению, может быть приготовлена в соответствии со стандартными способами, такими как описанные в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Lippincott Williams & Wilkins; Twenty first Edition, 2005).

Фармацевтически приемлемые эксципиенты, которые можно применять для приготовления контрацептивной композиции, используемой в способе согласно настоящему изобретению, описаны, в частности, в Handbook of Pharmaceuticals Excipients, American Pharmaceutical Association (Pharmaceutical Press; 6th Revised edition, 2009).

Примеры подходящих эксципиентов включают, но не ограничиваются ими, наполнители, носители, разбавители, связующие вещества, агенты против слеживания, пластификаторы, разрыхлители, смазывающие вещества, вкусовые добавки, буферные агенты, стабилизаторы, красители, подкрашивающие вещества, антиоксиданты, антиадгезивные вещества, смягчители, консерванты и скользящие вещества.

В некоторых вариантах осуществления контрацептивная композиция, используемая в способе согласно настоящему изобретению, содержит один или более эксципиентов, выбранных из группы, состоящей из связующих веществ, наполнителей, скользящих веществ и смазывающих веществ.

Примеры наполнителей включают, но не ограничиваясь ими, безводную лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал, прежелатинизированный крахмал, модифицированный крахмал, двухосновный дигидрат фосфата кальция, тригидрат сульфата кальция, дигидрат сульфата кальция, карбонат кальция, лактозу, декстрозу, сахарозу, маннит и сорбит и их комбинации.

Примеры смазывающих веществ включают, но не ограничиваясь ими, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, тальк, пропиленгликоль, ПЭГ, стеариновую кислоту, растительное масло, бензоат натрия, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, полиоксиэтиленмоностеарат минерального масла и их комбинации.

Примеры связующих веществ включают, но не ограничиваясь ими, крахмалы, например, картофельный крахмал, пшеничный крахмал, кукурузный крахмал; камеди, такие как трагакантовая камедь, аравийская камедь, и желатин; микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу; поливинилпирролидон и их комбинации.

Примеры скользящих веществ включают диоксид кремния, трисиликат магния, порошкообразную целлюлозу, крахмал, тальк и трехосновный фосфат кальция.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, используемая в способе согласно настоящему изобретению, не содержит значительного количества поверхностно-активного вещества. Значительное количество поверхностно-активного вещества может нарушать профиль растворения DRSP *in vitro* путем увеличения его начальной скорости растворения. Поверхностно-активные вещества включают неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как сложные эфиры полиоксиэтилсorbitана и жирных кислот, и ионногенные поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия.

Разумеется, используемый DRSP может иметь форму частиц, имеющих удельную площадь поверхности и/или размеры частиц d_{90} , d_{10} и d_{50} , которые полностью описаны в настоящем описании.

Указанная контрацептивная композиция может необязательно содержать дополнительные эксципиенты, которые могут составлять от приблизительно 0,1 до 10 мас. %.

Контрацептивная композиция, используемая в способе согласно настоящему изобретению, может быть приготовлена в виде лекарственной формы, подходящей для перорального введения. Такие формы включают, не ограничиваясь ими, таблетки, капсуловидные таблетки, гранулы, пилюли, капсулы, порошки и суспензию.

В предпочтительных вариантах осуществления контрацептивная композиция приготовлена в твердой форме для перорального введения, такой как таблетки, капсулы, гранулы, капсуловидные таблетки и пилюли.

Такие твердые формы особенно подходят для применения в качестве суточной активной единицы дозирования в контрацептивном наборе, который используется в способе согласно настоящему изобретению.

Когда фармацевтическую композицию готовят в твердых формах, таких как таблетки или пилюли, указанные твердые формы могут быть общепринятым способом покрыты подходящим пленкообразующим агентом, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или этилцеллюлоза, к которым необязательно может быть добавлен подходящий эксципиент, например смягчающий агент, такой как глицерин, пропиленгликоль, диэтилфталат или триацетат глицерина, наполнитель, такой как сахароза, сорбит, ксилит, глюкоза или лактоза, или краситель, такой как гидроксид титана и т.д.

Фармацевтическая композиция в форме таблеток, пилюль или гранул может быть получена общепринятыми способами, такими как прямое прессование, сухое гранулирование и влажное гранулирование.

В некоторых вариантах осуществления твердые формы получают прямым прессованием.

Как полностью описано выше, композиция, содержащая DRSP, находится в такой форме, что

(i) не более 50% DRSP, первоначально присутствующего в указанной композиции, растворяется в течение 30 мин, и

(ii) по меньшей мере 50% указанного DRSP растворяется в течение периода времени от 3 до 4 ч, когда композицию подвергают тесту на растворение *in vitro*, где процентные доли DRSP рассчитаны относительно количества DRSP, первоначально присутствующего в указанной композиции.

Композиция, содержащая DRSP с таким профилем растворения *in vitro* или фармакокинетическим профилем *in vivo*, как полностью описано выше, может быть получена различными другими способами.

С помощью обычных экспериментов и с учетом его общих знаний специалист в данной области техники может модифицировать (i) распределение частиц DRSP по размерам и (ii) количества и характер эксципиентов для получения других альтернативных композиций, демонстрирующих профиль растворения *in vitro* и фармакокинетический профиль *in vivo*, описанные в настоящей заявке.

Например, специалист в данной области техники может создать композицию, содержащую (i) микронизированный DRSP совместно с (ii) агентом для замедления высвобождения, чтобы уменьшить скорость растворения указанного DRSP.

Специалист в данной области техники может также рассмотреть возможность комбинирования (i) крупных частиц DRSP совместно с (ii) поверхностно-активным веществом и/или смачивающим агентом для обеспечения растворения указанного DRSP.

В некоторых вариантах осуществления в способе по изобретению используется указанная фармацевтическая композиция, которая содержит контрацептивный набор, содержащий одну или более упаковочных единиц, где каждая упаковочная единица содержит от 21 до 28 суточных активных единиц дозирования, и где

(a) количество дроспиренона в каждой суточной активной единице дозирования составляет по меньшей мере 3 мг без эстрогена, и

(b) каждая суточная активная единица дозирования содержит дроспиренон в такой форме, что

(i) не более 50% дроспиренона, первоначально присутствующего в указанной суточной активной единице дозирования, растворяется в течение 30 мин, и

(ii) по меньшей мере 50% указанного дроспиренона растворяется в течение периода времени от 3 до 4 ч,

когда суточную активную дозу подвергают тесту на растворение *in vitro* в способе с использованием лопастной мешалки согласно Фармакопее США XXIII, где процентные доли дроспиренона рассчитаны относительно количества дроспиренона, первоначально присутствующего в указанной суточной активной единице дозирования.

Указанный контрацептивный набор содержит одну или более упаковочных единиц.

Одна или более упаковочных единиц включают, не ограничиваясь ими, 1 упаковочную единицу, 2 упаковочные единицы, 3 упаковочные единицы, 4 упаковочные единицы, 5 упаковочных единиц и 6 упаковочных единиц.

Каждая упаковочная единица содержит от 21 до 28 суточных активных единиц дозирования. Как полностью описано выше, каждая суточная активная единица дозирования состоит из контрацептивной композиции согласно настоящему изобретению.

Как полностью описано выше, суточные активные единицы дозирования предпочтительно не содержат никакого эстрогена или производного эстрогена, такого как этинилэстрадиол, местранол или 8-пренилнарингенин. Другими словами, DRSP предпочтительно присутствует в суточных активных единицах дозирования без эстрогена.

В более предпочтительных вариантах осуществления DRSP является единственным контрацептивным ингредиентом, содержащимся в суточных активных единицах дозирования.

Каждая упаковочная единица необязательно содержит от 1 до 7 суточных единиц дозирования фармацевтически приемлемого плацебо.

В некоторых вариантах осуществления контрацептивный набор характеризуется тем, что каждая упаковочная единица содержит 28 суточных единиц дозирования и не содержит суточной единицы дозирования фармацевтически приемлемого плацебо. Такой контрацептивный набор особенно подходит для осуществления способа контрацепции согласно настоящему изобретению, состоящего в введении DRSP "непрерывно" без периода без контрацепции.

В других вариантах осуществления каждая упаковочная единица содержит: от 21 до 27 активных суточных единиц дозирования, состоящих из контрацептивной композиции, полностью описанной в настоящей заявке, и необязательно, от 1 до 7 суточных единиц дозирования фармацевтически приемлемого плацебо.

Такой набор контрацептивных средств особенно подходит для осуществления способа контрацепции согласно настоящему изобретению, включающего

первую фазу, в которой активные суточные единицы дозирования согласно настоящему изобретению, не содержащие эстроген, вводят пациентке, страдающей ожирением, в течение периода от 21 до 27 дней подряд; с последующей

второй фазой, в которой пациентке не вводят никакую контрацептивную композицию в течение пе-

риода от 1 до 7 дней подряд.

В некоторых других вариантах осуществления каждая упаковочная единица набора содержит 24 суточные единицы дозирования, содержащие эффективное количество контрацептивной композиции, как описано в настоящем документе, и необязательно 4 суточные единицы дозирования фармацевтически приемлемого плацебо.

Упаковочная единица, как описано выше, может иметь одну из общепринятых форм, обычно применяемых для пероральных контрацептивных средств.

Например, упаковочная единица может представлять собой общепринятую блистерную упаковку, содержащую соответствующее количество единиц дозирования в герметичной блистерной упаковке с основой из картона, неогфрированного картона, фольги или пластика, и закрытую подходящим верхним слоем. Каждая блистерная емкость может быть удобным образом пронумерована или промаркирована для содействия соблюдению режима лечения.

Упаковочная единица может содержать суточные единицы дозирования в том порядке, в котором их следует принимать, т.е. начиная с первой из по меньшей мере 21 единицы дозирования, содержащих композицию DRSP, необязательно с последующими 7 или менее пустыми блистерами или 7 или менее единицами дозирования, содержащими фармацевтически приемлемое плацебо.

Набор согласно настоящему изобретению может содержать другие подходящие компоненты, такие как инструкции по применению.

Следующие примеры являются иллюстративными и не предназначены для ограничения объема заявленного изобретения.

Примеры

Пример 1. Лечение LF111 (DRSP) снижает количество дней с кровотечением и/или мажущими кровянистыми выделениями.

1) Задачи.

Приведенное ниже исследование CF111/302 представляет собой базовое, многоцентровое, двойное слепое, контролируемое с помощью двух плацебо, рандомизированное исследование контрацептивной эффективности, переносимости и безопасности LF111 (DRSP) в течение 9 циклов протяженностью 28 дней лечения (24 таблетки активного исследуемого препарата с последующими 4 днями таблеток плацебо).

Первой задачей является демонстрация контрацептивной эффективности LF111, а второй задачей является демонстрация безопасности и переносимости LF111, особенно в отношении картины кровотечений.

2) Материалы и способы.

а) Исследуемый препарат, дозы и способ введения.

В ходе данного исследования перорально вводили таблетки с пленочной оболочкой LF111 (исследуемый препарат, 24 таблетки, содержащие 4 мг DRSP, а затем 4 таблетки плацебо, León Farma). Таблетки LF111 имеют следующий состав:

	ингредиент	мг/таблетка
Активный ингредиент	Дроспиренон ¹	4,00
Экципиент	Микрокристаллическая целлюлоза	33,02
	Лактоза, безводная	17,50
	Диоксид кремния, коллоидный безводный	0,29
	Стеарат магния	0,29
	Система белой оболочки	1,65
Всего		56,75

¹ кристаллизованный и немикронизированный дроспиренон, полученный в соответствии со способом, аналогичным описанному в WO 2006/061309.

б) План исследования.

Данное проспективное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, контролируемое с помощью двух плацебо исследование проводили на 857 женщинах без неконтролируемых текущих заболеваний, подверженных риску беременности, в возрасте 18-45 лет, с систолическим артериальным давлением менее 140 мм рт.ст., диастолическим артериальным давлением менее 90 мм рт.ст., приблизительно в 73 центрах в Австрии, Чехии, Германии, Венгрии, Польше, Румынии, Словакии и Испании.

После предоставления информированного согласия при визите 1a (скрининг, V 1a) и получения исследуемого лекарственного средства при визите 1b субъекты будут осуществлять визиты с 2 по 4 в 24±2

день 1-го, 3-го и 6-го циклов, и 5 визит (V5) в 29+2 день 9-го цикла. Последующее наблюдение (6 визит; V6) состоится через 7-10 дней после последнего приема LF111.

Планируемая общая продолжительность исследования составила 16 месяцев: максимум 6 месяцев для процесса регистрации, максимум 9 месяцев непосредственно для приема контрацептивных средств и 10 дней для стадии последующего наблюдения. Продолжительность приема контрацептивных средств для отдельных женщин составляет 9×28 дней.

с) Критерии исключения.

Беременность субъекта; грудное вскармливание у субъекта; субъект известен или подозревается в невозможности соблюдения протокола исследования и применения ИМР (исследуемых лекарственных препаратов); выявленная на ультразвуковом исследовании органов малого таза, грудном или интравагинальном ультразвуковом исследовании патология, исключающая участие в исследовании; необъяснимая аменорея, известный синдром поликистоза яичников; субъект, имеющий ASC-US (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения) или более серьезное изменение на мазке Папаниколау; известное противопоказание или гиперчувствительность к активному ингредиенту (дроспиренон) или эксципиентам ИМР (целлюлоза, лактоза, диоксид кремния, стеарат магния, кукурузный крахмал, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, aquagius BT16035 cottage green, тальк, диоксид титана, диоксид кремния коллоидный безводный, полностью рацемический токоферол, лактозы моногидрат, маисовый крахмал, повидон, стеариновая кислота, гипромеллоза, макрогол 400); значимое сердечно-сосудистое заболевание, заболевание печени или почек, диабет с вовлечением сосудов, неконтролируемое расстройство щитовидной железы или текущий венозный тромбоз или эмболия; недиагностированное вагинальное кровотечение; известные или подозреваемые чувствительные к половым стероидам злокачественные опухоли; наличие или анамнез тяжелого заболевания печени при условии, что значения функции печени не возвратились к норме; свидетельства или анамнез злоупотребления алкоголем, лекарственных средств или употребления наркотиков (в течение последних 12 месяцев); известное расстройство кровотечения или анамнез необъяснимого кровотечения или появления синяков в течение последних 12 месяцев до V1a; запрещенные ранее лекарственные средства/контрацептивные средства (инъекционные гормональные методы контрацепции в течение последних 6 месяцев до V1a, прогестин-высвобождающее ВМС (внутриматочное устройство) или контрацептивный имплантат за последние 2 месяца до V1a, антиретровирусная терапия за последние 6 месяцев до V1a, микросомальные фермент-индуцирующие лекарственные средства за последние 28 дней до начала приема ИМР); зависимость от запрещенного совместного лечения (эстрогены, прогестагены, активированный уголь, микросомальные фермент-индуцирующие лекарственные средства, противосудорожные средства [например, гидантоины, фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин, топирамат, фелбарнат, примидон], барбитураты, антибиотики [такие как рифабутин или рифампицин], ритонавир, нелфинавир, аторвастатин, бозентан, гризеофульвин, фенилбутазон, зверобой [*hypericum perforatum*], лекарственные средства, которые могут увеличить содержание калия в сыворотке [ингибиторы АПФ (ангиотензинпревращающего фермента), антагонисты ангиотензин-Н-рецепторов, калийсберегающие диуретики, калиевые добавки, гепарин, антагонисты альдостерона и НПВП]); планируемая хирургическая операция в течение предполагаемого времени участия в данном исследовании, требующая отмены перорального контрацептивного средства; регулярное сопутствующее применение барьерных контрацептивных способов, спермицидов, ВМС или других способов контрацепции (за исключением случайного применения из-за риска заражения); свидетельство или анамнез невротической личности, психических заболеваний или попыток суицида; участие в другом исследовании экспериментальных препаратов или устройств, параллельно или менее чем за 90 дней до начала исследования, или участие ранее в данном исследовании; сотрудник исследовательского или испытательного центра, или член семьи сотрудников или исследователей; любое условие, которое, по мнению исследователя, может поставить под угрозу исследование в соответствии с протоколом.

d) Критерии оценки.

d.1) Эффективность.

Первичный: общий индекс Перля (общий PI);

вторичные: PI для ошибок способа; PI после коррекции резервной контрацепции; коэффициент беременности.

d.2) Безопасность/переносимость.

Доля субъектов с внеплановым кровотечением/мажущими кровянистыми выделениями в циклах с 2 по 6; доля субъектов с внеплановым кровотечением/мажущими кровянистыми выделениями в каждом цикле из циклов с 2 по 9 и совокупно в циклах с 2 по 6 и циклах с 2 по 9; количество дней кровотечения/мажущих кровянистых выделений в течение циклов с 2 по 4; количество дней кровотечения/мажущих кровянистых выделений в течение циклов с 7 по 9; количество дней кровотечения/мажущих кровянистых выделений в течение циклов с 2 по 9; количество эпизодов кровотечения/мажущих кровянистых выделений в течение циклов с 2 по 4; количество эпизодов кровотечения/мажущих кровянистых выделений в течение циклов с 7 по 9; количество эпизодов кровотечения/мажущих кровянистых выделений в течение циклов с 2 по 9; доля субъектов с аменореей; изменение массы тела от исходного уровня (V1a); изменение систолического и диастолического артериального дав-

ления от исходного уровня (V1a); нежелательные явления (AE); частота пульса; электрокардиограмма (ЭКГ) для подмножества субъектов; клинические лабораторные параметры; специальные клинические лабораторные параметры (гемостатические переменные, углеводный метаболизм и костный метаболизм) для подмножества субъектов.

d.3) Статистические методы.

d.3.1) Параметры эффективности.

Анализ первичной переменной эффективности, определяемой как общий PI, будет выполнен для полной выборки субъектов анализа (FAS) и выборки субъектов без нарушений протокола (PPS). Первичная оценка эффективности будет основана на FAS. Двусторонний 95% доверительный интервал (CI) для общего PI будет рассчитан при условии, что события беременности имеют распределение Пуассона. Анализ вторичной эффективности будет основан на FAS. Для PI для ошибок способа будут рассчитаны двухсторонние 95% CI. 95% доверительный интервал по методу Клоппера-Пирсона будет рассчитан для соотношения беременностей. Совокупная частота возникновения беременности будет рассчитана с применением оценки Каплана-Мейера. Двусторонний 95% CI будет рассчитан для PI после коррекции резервной контрацепции.

d.3.2) Параметры безопасности и переносимости.

Анализ параметров артериального давления, массы тела и картины кровотечения будут основаны на FAS. Анализ конечных точек безопасности будет проведен только с применением выборки для оценки безопасности. Все нежелательные явления (AE) и нежелательные явления, возникающие при лечении (TEAE), будут обобщены путем вычисления количества и процента субъектов с AE по предпочтительным срокам и классу системных органов. Также TEAE будут суммированы по степени тяжести и отношению к лечению. Будут предоставлены количество и процент TEAE, ведущих к прекращению исследования. Лабораторные параметры, частота пульса и аномальные результаты ЭКГ (например, удлинение QT) будут суммированы путем вычисления сводной статистики по абсолютным значениям и изменению от V1a (специальные лабораторные параметры и ЭКГ: V1b) до V3, V4 и V5. Таблицы сдвигов будут предоставлены для иллюстрации изменений в отношении лабораторных нормальных диапазонов между V1a и V5 (или EDV). Будет суммировано количество и процент субъектов со значениями вне пределов клинической значимости.

2) Результаты.

Как показано в табл. 1 ниже, наблюдалось значительное сокращение количества дней с кровотечением и/или мажущими кровянистыми выделениями при лечении DRSP у женщин с избыточной массой тела (ИМТ 25 кг/м² или выше) по сравнению с женщинами, не имеющими избытка массы тела, получавших такое же контрацептивное лечение.

Таблица 1

Количество дней с мажущими кровянистыми выделениями и/или кровотечением по периодам циклов лечения для когорты женщин с избыточной массой тела по сравнению с когортой женщин, не имеющих избыточной массы тела, при лечении DRSP

Цикл		ИМТ<25 кг/м ² (N=660)	% за цикл лечения	ИМТ≥25 кг/м ² (N=198)	% за цикл лечения	Итого (N=858)	р-значение критерия суммы рангов Уилкоксона
Циклы 2-4	n	401		126		527	
	Среднее (СКО)	13,8 (12,84)	16,4%.	10,7 (13,46)	12,7%.	13,1 (13,05)	0,0007
	Медиана	11,0		6,0		10,0	
	Мин/ Макс	0/60		0/66		0/66	
Циклы 2-6	n	315		107		422	
	Среднее (СКО)	20,6 (18,62)	14,7%.	14,9 (18,64)	10,6%.	19,1 (18,77)	0,0005
	Медиана	17,0		7,0		14,0	
	Мин/ Макс	0/100		0/89		0/100	
Циклы 2-9	n	221		84		305	
	Среднее (СКО)	32,1 (27,85)	14,3%.	22,2 (26,65)	9,9%.	29,4 (27,84)	0,0010
Цикл		ИМТ<25 кг/м ² (N=660)	% за цикл лечения	ИМТ≥25 кг/м ² (N=198)	% за цикл лечения	Итого (N=858)	р-значение критерия суммы рангов Уилкоксона
	Медиана	26,0		13,5		21,0	
	Мин/ Макс	0/109		0/106		0/109	
Циклы 5-7	n	315		108		423	
	Среднее (СКО)	10,8 (11,13)	12,8%.	8,3 (10,98)	9,9%.	10,2 (11,13)	0,0053
	Медиана	7,0		4,0		6,0	
	Мин/ Макс	0/67		0/49		0/67	
Циклы 7-9	n	280		94		374	
	Среднее (СКО)	10,2 (10,10)	12,1%.	7,9 (11,09)	9,4%.	9,7 (10,39)	0,0040
	Медиана	8,0		3,5		6,0	
	Мин/ Макс	0/60		0/55		0/60	

N: Количество субъектов в тестовой группе в группе с определенным ИМТ.

n: Количество субъектов с доступными данными.

СКО: Среднеквадратическое отклонение.

Как показано в табл. 2 ниже, наблюдается значительное сокращение количества дней с кровотечением и/или мажущими кровянистыми выделениями при лечении DRSP у женщин с ожирением по сравнению с женщинами, не имеющими ожирения, при таком же контрацептивном лечении.

Таблица 2

Число дней с мажущими кровянистыми выделениями и/или кровотечением по периодам циклов лечения для когорты женщин с ожирением по сравнению с когортой женщин, не имеющих ожирения, при лечении DRSP

Цикл		ИМТ<30 кг/м ² (N=828)	% за цикл лечения	ИМТ≥30 кг/м ² (N=30)	% за цикл лечения	Итого (N=858)	р-значение критерия суммы рангов Уилкоксона
Циклы 2-4	n	511		16		527	
	Среднее (СКО)	13,3 (13,13)	15,8%.	5,3 (6,66)	6,3%.	13,1 (13,05)	0,0097
	Медиана	10,0		2,0		10,0	
	Мин/ Макс	0/66		0/22		0/66	
Циклы 2-6	n	408		14		422	
	Среднее (СКО)	19,6 (18,88)	14,0%.	6,3 (7,89)	4,5%.	19,1 (18,77)	0,0053
	Медиана	16,0		2,0		14,0	
	Мин/ Макс	0/100		0/24		0/100	
Циклы 2-9	n	291		14		305	
	Среднее (СКО)	30,4 (28,02)	13,6%.	9,2 (12,10)	4,1%.	29,4 (27,84)	0,0027
	Медиана	22,0		2,0		21,0	
	Мин/ Макс	0/109		0/36		0/109	
Цикл		ИМТ<30 кг/м ² (N=828)	% за цикл лечения	ИМТ≥30 кг/м ² (N=30)	% за цикл лечения	Итого (N=858)	р-значение критерия суммы рангов Уилкоксона
Циклы 5-7	n	405		18		423	
	Среднее (СКО)	10,4 (11,18)	12,4%.	5,4 (8,76)	6,4%.	10,2 (11,13)	0,0217
	Медиана	7,0		1,5		6,0	
	Мин/ Макс	0/67		0/29		0/67	
Циклы 7-9	n	356		18		374	
	Среднее (СКО)	10,0 (10,47)	11,9%.	3,8 (6,62)	4,5%.	9,7 (10,39)	0,0037
	Медиана	7,0		0,0		6,0	
	Мин/ Макс	0/60		0/20		0/60	

N: Количество субъектов в тестовой группе в группе с определенным ИМТ.

n: Количество субъектов с доступными данными.

СКО: Среднеквадратическое отклонение.

Пример 2. Корреляция между ИМТ и лечением на основе DRSP, с одной стороны, и изменением массы тела и изменением частоты сердечных сокращений, с другой стороны.

1) Способы.

В примере 2 использовали состав LF111, описанный в примере 1.

Протокол клинических испытаний CF111/301 включал 713 здоровых сексуально активных женщин, желающих применять пероральные контрацептивные средства, зарегистрированных приблизительно в 41 центре, расположенных в 5 странах (Венгрия, Польша, Чешская Республика, Германия и Румыния).

После подписания формы информированного согласия при визите 1a (скрининг) и получения исследуемого лекарственного средства при визите 1b субъекты, подходящие для участия в исследовании, осуществляли визиты с 2 по 6 в 24 ± 2 день 1-го, 3-го, 6-го, 9-го и 13-го циклов. Последующее наблюдение (7 визит) происходило через 10-28 дней после 6 визита. По меньшей мере 515 субъектов завершили исследование, по 13 циклов каждый.

В наборе данных была представлена информация о демографических и клинических параметрах, данных гинекологического и медицинского анамнеза, оценке лабораторных данных и показателей жизненно важных функций, предшествующих/сопутствующих лекарственным средствам/данным, связанных с контрацептивными устройствами.

Статистические р-значения рассчитывали с помощью точного критерия Фишера, и р-значение принимали значимым критерием при пороговом значении р, меньшем или равном 0,05.

2) Результаты.

Для женщин, страдающих ожирением (ИМТ больше или равен 30 кг/м^2), наблюдалась тенденция к снижению их массы и частоты сердечных сокращений от 1 визита (измерено на исходном уровне) до 6 визита (измерено в конце исследования).

Распределение изменения массы тела и частоты сердечных сокращений от 1 до 6 визита для женщин группы с ИМТ (ИМТ менее 30 и ИМТ больше или равен 30 кг/м^2) показано на фиг. 1 и 2 соответственно.

Анализ линейной модели показал, что эффект в группе с ИМТ был статистически значимым в изменении массы тела (F-статистика: 14,49 на 1 и 668 DF, р-значение: 0,0001541) и частоты сердечных сокращений (F-статистика: 4,947 на 1 и 666 DF, р-значение: 0,02647) от 1 до 6 визита.

Пример 3. Снижение нежелательных явлений лечения на основе DRSP у женщин с ожирением.

1) Способы.

В протокол клинических испытаний CF111/100 включали 1571 ($1500+71$) здоровых сексуально активных женщин, желающих применять пероральные контрацептивные средства, зарегистрированных приблизительно в 114 центрах, расположенных в Австрии, Чешской Республике, Германии, Венгрии, Польше, Румынии, Словакии и Испании. Группы женщин, не имеющих ожирения (ИМТ менее 30 кг/м^2), и женщин с ожирением (ИМТ больше или равен 30 кг/м^2) изучали отдельно.

2) Результаты.

В табл. 3 представлены результаты количественной оценки ТЕАЕ (нежелательных явлений, возникающих при лечении) в когорте женщин, принимавших контрацептивные средства с композицией, содержащей дроспиренон, согласно настоящему изобретению ("LF111"). Изучали женщин, не имеющих ожирения (ИМТ менее 30 кг/м^2), и женщин с ожирением (ИМТ больше или равен 30 кг/м^2) соответственно.

Результаты, приведенные в табл. 3, показывают, что процент ТЕАЕ был аналогичным у женщин, принимавших состав DRSP-РОС, независимо от того, имели ли эти женщины ожирение.

Таким образом, результаты показывают, что для состава, содержащего дроспиренон согласно настоящему изобретению, следует точно соблюдать режим приема женщинами с ожирением.

Таблица 3

Возникновение ТЕАЕ у подгруппы с ИМТ индивидуумов, получавших лечение LF111

	ИМТ < 30 кг/м ² (N=1500)	ИМТ ≥ 30 кг/м ² (N=71)
	n (%)	n (%)
Субъекты с по меньшей мере одним ТЕАЕ [a]	650 (43,3)	30 (42,3)

N: Количество субъектов в конкретной группе лечения.

n: Количество субъектов с нежелательными явлениями.

%: Процент на основе N.

[a] ТЕАЕ: Нежелательные явления, возникающие при лечении. ТЕАЕ определяют как АЕ, возникающие при или после первого введения ИМР, и они включают те явления, которые возникли до первого введения ИМР, но ухудшились после первого приема. Нежелательные явления, начинающиеся после последнего введения ИМР, но в течение периода последующего наблюдения после последнего ИМР, рассматривают как возникающие при лечении.

Частоту сердечных сокращений понимают как количество ударов сердца человека в минуту в состоянии покоя (например, вне физической нагрузки). Предпочтительно частоту сердечных сокращений

можно измерить после того, как пациент лежал в течение по меньшей мере 5 мин, предпочтительно в течение по меньшей мере 10 мин и наиболее предпочтительно в течение по меньшей мере 15 мин. В качестве альтернативы частоту сердечных сокращений можно измерять при пробуждении утром и перед подъемом с постели. Частота сердечных сокращений является важным показателем здоровья.

В то время как нормальная частота сердечных сокращений для взрослых может составлять от приблизительно 60 до приблизительно 100 ударов в минуту, более низкая частота сердечных сокращений указывает на более эффективную функцию сердца и хорошее состояние сердечно-сосудистой системы. В то время как у женщин с избытком массы тела и ожирением, в целом, наблюдают более высокую частоту сердечных сокращений, чем у женщин с нормальной массой тела, было также обнаружено, что более высокая частота сердечных сокращений является предупреждающим знаком возрастающих сердечно-сосудистых проблем, а также как прогнозирующим параметром ожирения в будущем. Было обнаружено, что женщины с более высокой частотой сердечных сокращений предрасположены к ожирению и сахарному диабету. Shigetoh, et al., *Am. J. Hypertension*, vol. 22, number 2, pp. 151-155, Feb. 2009. Полагают, что более высокая частота сердечных сокращений связана с метаболическим синдромом, диабетом, образованием тромбов, которые могут вызывать инсульт или сердечный приступ, сердечную недостаточность, падения в обморок, и даже внезапную смерть.

Таким образом, снижение частоты сердечных сокращений является крайне желательным, особенно для женщин с избытком массы тела или ожирением, поскольку снижение частоты сердечных сокращений может привести к снижению риска развития различных нежелательных нарушений здоровья. Полагают, что снижение частоты сердечных сокращений по меньшей мере на 5 ударов в минуту, по меньшей мере на 10 ударов в минуту и по меньшей мере на 15 ударов в минуту обеспечивает значительное снижение таких факторов риска.

Пример 4. Сравнение явлений кровотечения или мажущих кровянистых выделений, наблюдаемых у женщин с ожирением, при лечении на основе DRSP согласно настоящему изобретению и лечению на основе дезогестрела.

1) Задачи.

Приведенное ниже исследование CF111/302 представляет собой опорное, многоцентровое, двойное слепое, контролируемое с помощью двух плацебо, рандомизированное исследование контрацептивной эффективности, переносимости и безопасности LF111 (DRSP) в течение 9 циклов в сравнении с дезогестрелом 0,075 мг (Cerazette).

Первой задачей является демонстрация контрацептивной эффективности LF111, а второй задачей является демонстрация безопасности и переносимости LF111 в сравнении с дезогестрелом 0,075 мг, особенно в отношении картины кровотечений.

2) Материалы и способы.

а) Исследуемый и контрольный препараты, дозы и способ введения.

В течение данного исследования перорально вводили два вида таблеток: в ходе данного исследования перорально вводили таблетки с пленочной оболочкой LF111 (исследуемый препарат, 24 таблетки, содержащие 4 мг DRSP, а затем 4 таблетки плацебо, Leon Farma). Состав таблеток LF111 раскрыт в примере 1 (см. раздел 2, подраздел а)).

Таблетки дезогестрела 0,075 мг, покрытые пленочной оболочкой (контрольный препарат, 28 активных таблеток, NV Organon).

б) План исследования.

Данное проспективное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, контролируемое с помощью двух плацебо исследование проводили на 1200 женщинах без неконтролируемых текущих заболеваний, подверженных риску беременности, в возрасте 18-45 лет, с систолическим артериальным давлением менее 140 мм рт.ст., диастолическим артериальным давлением менее 90 мм рт.ст. (857 для LF111 и 343 для дезогестрела 0,075 мг; соотношение рандомизации 5:2), приблизительно в 88 центрах в Австрии, Чешской Республике, Германии, Венгрии, Польше, Румынии, Словакии и Испании.

После предоставления информированного согласия при визите 1a (скрининг, V1a) и получения исследуемого лекарственного средства при визите 1b субъекты будут осуществлять визиты с 2 по 4 в 24±2 день 1-го, 3-го и 6-го циклов, и 5 визит (V5) в 29+2 день 9-го цикла. Последующее наблюдение (6 визит; V6) состоится через 7-10 дней после последнего приема LF111.

Планируемая общая продолжительность исследования составила 16 месяцев: максимум 6 месяцев для процесса регистрации, максимум 9 месяцев непосредственно для приема контрацептивных средств и 10 дней для стадии последующего наблюдения. Продолжительность приема контрацептивных средств для отдельных женщин составляет 9-28 дней.

с) Критерии исключения.

См. соответствующий раздел примера 1 выше.

д) Критерии оценки.

См. соответствующий раздел примера 1 выше.

3) Результаты.

В табл. 4 и 5 показано сравнение явлений кровотечения или мажущих кровянистых выделений, наблюдаемых у женщин с ожирением при лечении на основе DRSP согласно настоящему изобретению (LF111) и лечению на основе дезогестрела (коммерчески доступный как таблетки Cerazette®).

Таблица 4

Явления кровотечения или мажущих кровянистых выделений, наблюдаемые у индивидуумов женского пола с ожирением (ИМТ больше или равен 30 кг/м²) относительно проведенного лечения

Кровотечение или мажущие кровянистые выделения Среднее количество дней	ИМТ ≥ 30 кг/м ²	
	Лечение на основе DRSP	дезогестрел
Менструальные циклы 2-4	5,3	21,8
Менструальные циклы 2-6	6,3	16,3
Менструальные циклы 2-9	9,2	33,9

Таблица 5

Явления кровотечения или мажущих кровянистых выделений, наблюдаемые у индивидуумов женского пола с нормальной массой тела или избытком массы тела (ИМТ менее 30 кг/м²) по отношению к проведенному лечению

Кровотечение или мажущие кровянистые выделения Среднее количество дней	ИМТ < 30 кг/м ²	
	Лечение на основе DRSP	дезогестрел
Менструальные циклы 2-4	13,3	16,6
Менструальные циклы 2-6	19,6	24,1
Менструальные циклы 2-9	30,4	34,7

Отмечено, что индивидуумы женского пола с ожирением, получающие лечение контрацептивным средством на основе дроспиренона, как раскрыто в настоящем документе, страдают значительно меньшим количеством явлений кровотечения или мажущих кровянистых выделений в течение всех менструальных циклов, которые были проанализированы, по сравнению с индивидуумами женского пола с ожирением, получающих лечение на основе контрацептивной композиции, содержащей дезогестрел.

Напротив, индивидуумы женского пола с ИМТ менее 30 кг/м², включая индивидуумов с нормальной массой тела или индивидуумов с избыточной массой тела, страдают от идентичных или эквивалентных явлений кровотечения или мажущих кровянистых выделений независимо от проводимого контрацептивного лечения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ контрацепции у пациентки, страдающей ожирением, включающий введение дроспиренона в качестве единственного контрацептивного ингредиента, содержащегося в суточной активной единице дозирования в количестве от 3 до 6 мг.

2. Способ по п.1, где пациентка имеет ИМТ 30 кг/м² или более.

3. Способ по п.1 или 2, где указанная суточная активная единица дозирования содержится в кон-

трацептивном наборе, содержащем одну или более упаковочных единиц, где каждая упаковочная единица содержит от 21 до 28 суточных активных единиц дозирования, и где

а) количество дроспиренона в каждой суточной активной единице дозирования составляет по меньшей мере 3 мг без эстрогена, и

б) каждая суточная активная единица дозирования содержит дроспиренон в такой форме, что

i) не более 50% дроспиренона, первоначально присутствующего в указанной суточной активной единице дозирования, растворяется в течение 30 мин, и

ii) по меньшей мере 50% указанного дроспиренона растворяется в течение периода времени от 3 до 4 ч,

когда суточную активную единицу дозирования подвергают тесту на растворение *in vitro* в способе с использованием лопастной мешалки согласно Фармакопее США XXIII, где процентные доли дроспиренона рассчитаны относительно количества дроспиренона, первоначально присутствующего в указанной суточной активной единице дозирования.

4. Способ по п.3, где количество дроспиренона в каждой суточной активной единице дозирования составляет от 3,5 до 4,5 мг.

5. Способ по п.3 или 4, где одна или более упаковочных единиц дополнительно содержат от 1 до 7 суточных единиц дозирования фармацевтически приемлемого плацебо.

6. Способ по п.3, где каждая упаковочная единица содержит 24 суточные активные единицы дозирования.

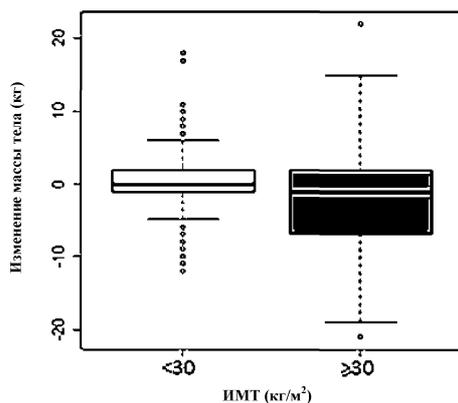
7. Способ по п.3, где каждая упаковочная единица содержит 4 суточные единицы дозирования плацебо.

8. Способ по любому из пп.1-7, где дроспиренон находится в кристаллической форме.

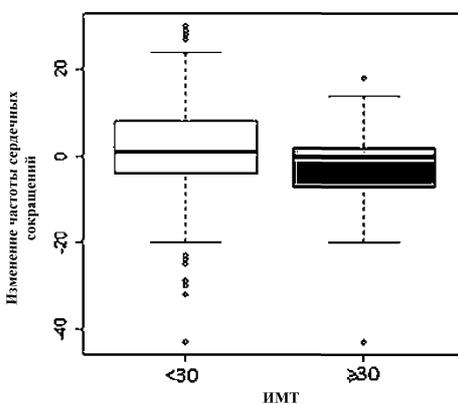
9. Способ по любому из пп.1-8, где дроспиренон находится в немикронизированной форме.

10. Способ по любому из пп.1-9, где дроспиренон имеет d_{50} менее чем 70 мкм.

11. Способ по любому из пп.1-10, где дроспиренон находится в форме частиц и имеет удельную площадь поверхности от приблизительно 2000 $\text{см}^2/\text{г}$ до приблизительно 8500 $\text{см}^2/\text{г}$.



Фиг. 1



Фиг. 2

