(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202091811 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.11.02

(22) Дата подачи заявки
2019.02.07

(51) Int. Cl. ***A61K 31/565*** (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ КОНТРАЦЕПТИВА СО СНИЖЕННЫМИ ЭФФЕКТАМИ В ОТНОШЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

(31) **18155571.5; 18160586.6**
(32) **2018.02.07; 2018.03.07**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2019/052980**
(87) **WO 2019/154899 2019.08.15**

(71) Заявитель:
ЭСТЕТРА СПРЛ (BE)

(72) Изобретатель:
Йост Мод, Розэн Глуодиз (BE)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способу контрацепции со сниженными эффектами в отношении сердечно-сосудистой системы, такими как сниженный риск тромбоэмболии, например сниженный риск венозной тромбоэмболии (VTE) и сниженный риск аортальной тромбоэмболии (ATE). Способ в соответствии с настоящим изобретением предусматривает введение особи млекопитающего женского пола эффективного количества компонента на основе эстетрола в комбинации с прогестогенным компонентом. Способ обладает преимуществом благоприятного профиля тромбоэмболии по сравнению с доступными в настоящее время способами, в которых применяются контрацептивы так называемых второго, третьего или четвертого поколения.

202091811 A1

202091811 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563938EA/042

КОМПОЗИЦИЯ КОНТРАЦЕПТИВА СО СНИЖЕННЫМИ ЭФФЕКТАМИ В ОТНОШЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способу контрацепции со сниженными эффектами в отношении сердечно-сосудистой системы, такими как сниженный риск тромбоэмболии, например сниженный риск венозной тромбоэмболии (VTE) и сниженный риск аортальной тромбоэмболии (ATE).

Способ в соответствии с настоящим изобретением предусматривает введение особи млекопитающего женского пола эффективного количества компонента на основе эстетрола в комбинации с прогестогенным компонентом.

Как дополнительно описано в данном документе, способ обладает преимуществом благоприятного профиля тромбоэмболии по сравнению с доступными в настоящее время способами, в которых применяются контрацептивы так называемых второго, третьего или четвертого поколения.

Уровень техники

Первые комбинированные гормональные контрацептивы (CHC) содержали дозу эстрогена, составляющую более 50 мкг. Однако исследования вскоре показали, что такие препараты были ассоциированы с неприемлемым увеличением риска эффектов в отношении сердечно-сосудистой системы, и что он зависел от дозы компонента на основе эстрогена. Последующие исследования показали, что риск значительно снижался путем уменьшения дозы эстрогена, и это привело к появлению более новых препаратов, содержащих <50 мкг эстрогена. Однако с уменьшением доз эстрогена стало понятно, что свойства прогестогена также могут оказывать влияние на риск тромбоэмболии.

Первые прогестогены были все получены из тестостерона, и опасения по поводу возможного наличия опосредуемого ими риска в отношении сердечно-сосудистой системы привели к развитию более нового ряда прогестогенов, которые были разработаны с целью снижения их отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему.

В результате их поэтапного выведения на рынок разные типы CHC подразделили на «поколения».

Первое поколение (эстроны) означает первые CHC, которые содержали эстрогены, отличные от этинилэстрадиола (EE), и прогестогены, такие как норэтистерон и норэтиндрон.

Второе поколение (гонаны) означает продукты, разработанные в 1970-х годах, в которых комбинировали этинилэстрадиол с прогестогенами, полученными из тестостерона (чаще всего с левоноргестрелом (LNG) и норгестрелом). Они обладали более высокой аффинностью в отношении рецепторов прогестерона и андрогена по сравнению с CHC первого поколения.

Третье поколение означает продукты, разработанные в 1980-х годах, содержащие

прогестогены, полученные из левоноргестрела (гестоден, дезогестрел и норгестимат). Ожидалось, что они будут иметь меньше метаболических побочных эффектов;

Четвертое поколение означает продукты, содержащие антиандрогенные прогестогены, как правило, ципротерона ацетат, дроспиренон (DRSP), диеногест и хлормадинон.

Важно отметить, что COC четвертого поколения были разработаны для обеспечения лучшего качества жизни. COC с применением, например, DRSP действительно демонстрируют ослабление ряда побочных эффектов по сравнению с более ранними поколениями COC.

Несмотря на то, что VTE является редким побочным эффектом для всех комбинированных пероральных контрацептивов (COC), было показано следующее.

У женщин, применяющих COC 3-го поколения с 30 мкг этинилэстрадиола риск VTE увеличен в меньшей степени по сравнению с женщинами, применяющими COC 2-го поколения.

В случае COC 3-го поколения с 20 мкг этинилэстрадиола, эпидемиологические данные не указывают на меньший риск VTE по сравнению с таковыми, содержащими 30 мкг этинилэстрадиола.

Существует избыточный риск VTE в течение первого года, когда женщина впервые применяет какой-либо COC. Следовательно, влияние относительного риска VTE для COC 3-го поколения по сравнению со 2-м поколением на количество дополнительных случаев будет наибольшим в первый год, когда женщина впервые применяет COC. Это следует учитывать при назначении COC женщине и применении его ею в первый раз.

Расчетный риск возникновения тромба у лиц, применяющих CHC на основе LNG, норэтистерон или норгестимат, составляет от 5 до 7 на 10000 женщин в течение одного года. Для лиц, применяющих CHC, который содержит дроспиренон, примерный риск возникновения тромба составляет от 9 до 12 на 10000 женщин в течение одного года.

Для сравнения, расчетный риск возникновения тромба у лиц, не применяющих CHC, которые не беременны, составляет около 2 на 10000 женщин в течение одного года.

Таким образом, применение комбинированных контрацептивов было ассоциировано с увеличенным риском венозных тромбоэмболических осложнений (VTE). Общепринятым является, что применение COC второго поколения увеличивает риск VTE в 2 раза, и что применение COC 3-го и 4-го поколений увеличивает риск в 4 раза по сравнению с риском у лиц, не применяющих таковых. Абсолютный риск VTE, ассоциированный с применением конкретного комбинированного контрацептива, можно оценить только во время крупномасштабных эпидемиологических испытаний. Однако, и по требованию Европейского агентства лекарственных средств несколько суррогатных маркеров риска VTE можно измерить с применением схем клинических испытаний с меньшим масштабом для предварительной оценки риска.

Другим способом представить эволюцию зависимости риска тромбоза вен от применяемого поколения COC является обращение к относительному риску, при котором

сравнение осуществляют с отсутствием применения перорального контрацептива (относительный риск, составляющий 1,0). Данная задача рассматривалась в ряде публикаций (WHO (1995) Lancet 346, 1575-1588; Jick et al. (1995) Lancet 346, 1589-1593; Spitzer et al. (1996) BMJ 312, 127-132; Vlieg et al. (2009) BMJ 339:b2921; Lidegaard et al. (2009) BMJ 339:b2890; Lidegaard et al. (2011) BMJ 343:d6423), и их результаты кратко изложены в таблице ниже.

	Относительный риск
Отсутствие COC	1,0
COC 2-го поколения (левоноргестрел)	3,2-3,5
COC 3-го поколения (дезогестрел/гестоден)	4,8-9,1
COC 4-го поколения (дроспиренон)	4,0-6,3

Тем не менее, все подходы, описанные выше, были основаны на COC, в которых использовались синтетические эстрогены, такие как этинилэстрадиол (EE).

Особое значение представляет тот факт, что эстрогены участвуют в регуляции синтеза различных белков в печени, таких как ангиотензиноген, глобулин, связывающий половые гормоны (SHBG), церулоплазмин, кортикостероид-связывающий глобулин (CBG), некоторые факторы свертывания крови, ингибиторы свертывания крови или маркеры фибринолиза. Изменения в таких маркерах гемостаза под влиянием сильных эстрогенов, таких как EE, могут в совокупности способствовать возникновению дисбаланса между факторами, способствующими свертыванию крови, и факторами, противодействующими свертыванию крови, что может усиливать риски осложнений в виде венозной тромбоэмболии (VTE).

Уровни SHBG в плазме крови являются надежным маркером влияния эстрогена на синтез таких белков клетками печени. Это значит, что может существовать корреляция между уровнем SHBG, индуцированного конкретным COC, и риском VTE, ассоциированного с данным COC (Odlind V, et al.; Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81:482).

Хотя для оценки риска VTE при конкретном COC требуются когортные исследования, проводимые с участием достаточного количества субъектов, для предварительной оценки риска уровни различных маркеров гемостаза и белков-носителей (таких как SHBG) можно измерять на ограниченном количестве субъектов.

Что касается эффекта прогестогенного компонента, в значительном количестве исследований, а также в двух качественных мета-анализах к настоящему времени уже оценили риск тромбообразования для CHC, содержащих дроспиренон. В них используется ряд различных источников данных из разных стран, и, за исключением исследования, проведенного Dinger (Dinger J, Assmann A, Möhner S, Minh TD. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. J Fam Plann Reprod Health Care. 2010; 36(3):123-9), во всех согласованно показан повышенный риск VTE у лиц, применяющих дроспиренон, относительно такового у лиц, применяющих левоноргестрел, который был в большинстве

случаев статистически значимым. По предварительным оценкам, риск чаще всего находится в диапазоне от приблизительно 1,5-кратного до 2-кратного относительно такового в случае левоноргестрела. Хотя для наблюдательных исследований всегда можно идентифицировать ограничения, маловероятно, что систематической ошибкой и остаточным искажением можно объяснить все наблюдаемое увеличение риска. В частности, считается, что исследование, проведенное Sidney (Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Davis D, Sorel M, Quesenberry CP Jr, Cooper WO. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. Contraception 2013, 87(1): 93-100), обеспечивает убедительное доказательство, поскольку данный анализ был ограничен лицами, впервые применяющими препарат (которых было почти 140000 в данном когортном исследовании).

В целом, согласованные результаты указывают на избыточный риск VTE при DRSP по сравнению с LNG.

В недавно опубликованном исследовании Kluft et al. сообщают о наблюдении сниженных гемостатических эффектов в случае COC, в которых применяют эстетрол в качестве эстрогена, по сравнению с COC, в котором применяют EE в качестве эстрогена (Kluft et al., Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol, Contraception, 95 (2017), p. 140-147).

В данной публикации как в новом COC на основе эстетрола, так и в препарате сравнения (коммерческий продукт YAZ®) в качестве прогестогена применяли дроспиренон. Из данного исследования можно сделать вывод, что эстроген, представляющий собой эстетрол, обеспечивает более безопасный профиль показателей гемостаза, чем эстроген, представляющий собой этинилэстрадиол, если они оба ассоциированы с дроспиреноном.

Что касается эффекта прогестогена в отношении профиля безопасности, как рассмотрено выше и как сообщают сами Kluft et al. (с. 141, левая колонка, начало 4-го абзаца), «*маркеры и переменные являются значительно менее модифицированными в случае LNG по сравнению с [...] DRSP.*»

По этой причине и несмотря на то, что в публикации Kluft et al. описан лучший профиль безопасности в случае заменены EE на эстетрол в COC, в которых применяют DRSP в качестве прогестогена, до настоящего изобретения было неожиданно, что COC, в котором применяют эстетрол и DRSP, будет выгодно отличаться от COC 2-го поколения, такого как тот, в котором применяют LNG в качестве прогестогена. В частности, в публикации Kluft et al. не раскрывается и не подразумевается, что композиция, содержащая компонент на основе эстетрола и DRSP в качестве прогестогенного компонента, снижает риск образования тромбов до уровня ниже, чем нижний предел риска образования тромбов, ассоциированного с COC на основе DRSP. Учитывая общеизвестные знания, что COC четвертого поколения (на основе DRSP), несмотря на то, что он обладает рядом преимуществ в отношении снижения побочных эффектов,

представляет намного больший риск образования тромбов, чем COC предыдущих поколений, до настоящего изобретения нельзя было предположить, что COC на основе DRSP может представлять риск образования тромбов вне диапазона риска, ассоциированного с COC на основе DRSP из уровня техники.

В WO 2018/024912 и WO 2018/065076 раскрыто применение эстетрола для облегчения симптомов дисменореи. В данных заявках на патент ничего не сообщается о снижении риска образования тромбов. В таблице 7 в данных заявках на патент представлены те же клинические данные, что и в таблице 1 в публикации Kluft et al., хотя в немного другом виде: тогда как в публикации Kluft et al. представлены медианные значения (выраженные в виде доли в процентах от исходного значения, принятого за 100%), в заявках на патент представлены средние значения (изменение, выраженное в процентах).

Таким образом, остается необходимость в подходе для осуществления контрацепции, который обеспечивает лучший профиль безопасности, чем доступные в настоящее время COC, и, в частности, который демонстрирует меньший риск тромбоэмболических осложнений. Это является особенно критичным для популяций, подвергающихся риску, таких как лица, применяющие препарат впервые; лица, меняющие/возобновляющие прием препарата после перерыва >4 недель; и женщины с повышенным начальным риском VTE вследствие одного или более основных факторов риска (таких как без ограничения BMI>30, старший возраст и положительный личный и/или семейный анамнез).

Краткое описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к способу контрацепции со сниженными эффектами в отношении сердечно-сосудистой системы, который предусматривает введение особи млекопитающего женского пола эффективного количества компонента на основе эстетрола в комбинации с прогестогенным компонентом.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения количество, частота и/или тяжесть осложнений в виде VTE являются сниженными по сравнению с таковыми при других способах контрацепции.

В конкретном варианте осуществления риск VTE во время применения способа контрацепции в соответствии с настоящим изобретением является подобным риску VTE во время применения CHC на основе левоноргестрела, норгестимата или норэтистерона.

В предпочтительном варианте осуществления риск VTE во время применения способа контрацепции в соответствии с настоящим изобретением ниже, чем риск VTE во время применения CHC на основе левоноргестрела, норгестимата или норэтистерона.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения количество, частота и/или тяжесть осложнений эмболии легочной артерии являются сниженными по сравнению с таковыми при других способах контрацепции.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения количество, частота и/или тяжесть осложнений в виде тромбоза глубоких вен (DVT) являются сниженными по

сравнению с таковыми при других способах контрацепции.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения при введении композиций в соответствии с настоящим изобретением не происходит никакого гемостатического изменения, которое бы выходило за рамки нормального диапазона, определенного ниже в данном документе.

В еще одном варианте осуществления способ в соответствии с настоящим изобретением демонстрирует меньшие «гемостатические изменения» (определенные ниже в данном документе), чем способ контрацепции, в котором используют СНС 2-го, 3-го или 4-го поколения. В особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение демонстрирует меньшие «гемостатические изменения», чем способ контрацепции, в котором используют СНС 2-го поколения.

В дополнительном варианте осуществления маркеры свертывания крови и/или маркеры фибринолиза демонстрируют изменения (по сравнению с их уровнями перед введением любой композиции контрацептива) во время применения способа контрацепции в соответствии с настоящим изобретением, которые являются меньшими, чем изменения, наблюдаемые при другом способе контрацепции.

В конкретном варианте осуществления маркеры свертывания крови и/или маркеры фибринолиза демонстрируют меньшие изменения во время применения способа контрацепции в соответствии с настоящим изобретением, чем во время применения способа контрацепции с применением СНС 2-го, 3-го или 4-го поколения. В предпочтительном варианте осуществления маркеры свертывания крови и/или маркеры фибринолиза демонстрируют меньшие изменения во время применения способа контрацепции в соответствии с настоящим изобретением, чем во время применения способа контрацепции с применением СНС 2-го поколения.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения в композиции комбинированного перорального контрацептива, в которой применяют дроспиренон в качестве прогестогенного компонента, применяют эффективное количество компонента на основе эстетрола с целью снижения риска возникновения тромбов, ассоциированного с применением дроспиренона.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения в композиции комбинированного перорального контрацептива, в которой применяют дроспиренон в качестве прогестогенного компонента, применяют эффективное количество компонента на основе эстетрола с целью снижения риска возникновения тромбов, ассоциированного с применением композиции комбинированного перорального контрацептива, которая включает дроспиренон.

Во всех таких вышеуказанных вариантах осуществления риск возникновения тромбов преимущественно снижен до менее 8, предпочтительно менее 7, более предпочтительно менее 6, еще более предпочтительно менее 5, даже еще более предпочтительно менее 4 на 10000 женщин, применяющих указанный контрацептив, в течение одного года.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения способ включает введение эффективного количества компонента на основе эстетрола и прогестогенного компонента.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эстетрол и прогестогенные компоненты включены в одинарную единицу дозирования. В дополнительных вариантах осуществления единица дозирования представляет собой суточную единицу дозирования.

В дополнительных вариантах осуществления прогестогенный компонент представляет собой дроспиренон, и данный компонент применяют в суточной дозе, составляющей от 0,5 мг до 10 мг, предпочтительно в суточной дозе, составляющей от 1 мг до 4 мг.

В других дополнительных вариантах осуществления компонент на основе эстетрола применяется в суточной дозе, составляющей от 1 мг до 40 мг, предпочтительно в суточной дозе, составляющей от 5 мг до 25 мг, еще более предпочтительно в суточной дозе, составляющей от 10 мг до 20 мг. В конкретных вариантах осуществления компонент на основе эстетрола представляет собой эстетрола моногидрат.

В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения компонент на основе эстетрола представляет собой эстетрола моногидрат в суточной дозе, составляющей приблизительно 15 мг, и прогестогенный компонент представляет собой дроспиренон в суточной дозе, составляющей приблизительно 3 мг.

В следующих пронумерованных абзацах 1-22 описаны дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения.

1. Композиция для применения в способе контрацепции у особи млекопитающего женского пола, где указанная композиция содержит эффективное количество компонента на основе эстетрола.

2. Композиция для применения в соответствии с абзацем 1, где указанная композиция дополнительно содержит прогестогенный компонент.

3. Композиция для применения в соответствии с абзацем 1 или 2, где указанный способ приводит к снижению одного или более из количества, частоты и тяжести осложнений в виде VTE по сравнению с таковыми при других способах контрацепции.

4. Композиция для применения в соответствии с абзацем 3, где указанный прогестогенный компонент представляет собой дроспиренон.

5. Композиция для применения в соответствии с любым из абзацев 1-4, где компонент на основе эстетрола применяется в суточной дозе, составляющей от 1 мг до 40 мг, предпочтительно в суточной дозе, составляющей от 5 мг до 25 мг.

6. Композиция для применения в соответствии с абзацем 4, где дроспиренон применяется в суточной дозе, составляющей от 0,5 мг до 10 мг, предпочтительно в суточной дозе, составляющей от 1 мг до 4 мг.

7. Композиция для применения в соответствии с любым из абзацев 1-6, где способ введения представляет собой комбинированный способ с интервалом без введения,

составляющим приблизительно 7 дней, предпочтительно с интервалом без введения, составляющим приблизительно 4 дня.

8. Композиция для применения в соответствии с любым из абзацев 1-7, где компонент на основе эстетрола представляет собой эстетрол, предпочтительно эстетрола моногидрат.

9. Композиция для применения в соответствии с абзацем 8, где компонент на основе эстетрола применяется в суточной дозе, составляющей приблизительно 15 мг эстетрола.

10. Композиция для применения в соответствии с абзацем 9, где дроспиренон применяется в суточной дозе, составляющей приблизительно 3 мг.

11. Композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где композиция составлена в виде единицы дозирования для перорального применения.

12. Композиция для применения в соответствии с абзацем 11, где единица дозирования для перорального применения составлена так, чтобы соответствовать суточной единице дозирования.

13. Композиция для применения в соответствии с любым из абзацев 3-12, где риск возникновения тромбов составляет менее 12, предпочтительно менее 11, более предпочтительно менее 10, еще более предпочтительно менее 9 на 10000 женщин, применяющих указанную композицию, в течение одного года.

14. Композиция для применения в соответствии с абзацем 13, где риск возникновения тромбов составляет менее 8, предпочтительно менее 7, более предпочтительно менее 6, еще более предпочтительно менее 5, даже еще более предпочтительно менее 4 на 10000 женщин, применяющих указанную композицию, в течение одного года.

15. Композиция для применения в соответствии с любым из абзацев 1-12, где количество случаев VTE составляет менее 15-20 VTE на 10000 женщин в течение одного года.

16. Композиция для применения в соответствии с абзацем 15, где количество случаев VTE составляет менее 15, предпочтительно менее 13, более предпочтительно менее 11, еще более предпочтительно менее 10 VTE на 10000 женщин в течение одного года.

17. Композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где риск VTE ниже, чем риск VTE, ассоциированный с COC 3-го поколения или 4-го поколения.

18. Композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где риск VTE ниже, чем риск VTE, ассоциированный с COC 2-го поколения.

19. Композиция для применения в соответствии с абзацем 17 или 18, где профиль побочных эффектов, отличных от VTE, улучшен по сравнению с профилем побочных эффектов, ассоциированных с COC 2-го поколения.

20. Композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих абзацев,

где относительный риск тромбоза вен при сравнении с таковым у женщины, не применяющей СОС, ниже 4,5, предпочтительно ниже 4,0, более предпочтительно ниже 3,5, еще более предпочтительно ниже 3,2, даже еще более предпочтительно ниже 3,0.

21. Композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где доля в процентах субъектов в категории высокого риска в отношении тромбоза, определенных как субъекты, у которых риск тромбоза превышает в 2 раза или больше таковой для субъектов, не применяющих СОС, составляет менее 40%, предпочтительно менее 35%, более предпочтительно менее 30%, еще более предпочтительно менее 25%, даже еще более предпочтительно менее 20% от всей популяции лиц, применяющих указанную композицию.

22. Композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где композиция вводится женщине, которая применяет препарат впервые, или женщине, которая меняет или возобновляет прием препарата после перерыва >4 недель, или женщине с повышенным начальным риском VTE вследствие одного или более основных факторов риска, выбранных из BMI>30, старшего возраста и положительного личного и/или семейного анамнеза.

В следующих пронумерованных абзацах 31-52 описаны дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения.

31. Способ контрацепции для особи млекопитающего женского пола, который предусматривает введение композиции, содержащей эффективное количество компонента на основе эстетрола.

32. Способ контрацепции в соответствии с абзацем 31, где указанная композиция дополнительно содержит прогестогенный компонент.

33. Способ контрацепции в соответствии с абзацем 31 или 32, где указанный способ приводит к снижению одного или более из количества, частоты и тяжести осложнений в виде VTE по сравнению с таковыми при других способах контрацепции.

34. Способ контрацепции в соответствии с абзацем 33, где указанный прогестогенный компонент представляет собой дроспиренон.

35. Способ контрацепции в соответствии с любым из абзацев 31-34, где компонент на основе эстетрола применяют в суточной дозе, составляющей от 1 мг до 40 мг, предпочтительно в суточной дозе, составляющей от 5 мг до 25 мг.

36. Способ контрацепции в соответствии с абзацем 34, где дроспиренон применяют в суточной дозе, составляющей от 0,5 мг до 10 мг, предпочтительно в суточной дозе, составляющей от 1 мг до 4 мг.

37. Способ контрацепции в соответствии с любым из абзацев 31-36, где способ введения представляет собой комбинированный способ с интервалом без введения, составляющим приблизительно 7 дней, предпочтительно с интервалом без введения, составляющим приблизительно 4 дня.

38. Способ контрацепции в соответствии с любым из абзацев 31-37, где компонент на основе эстетрола представляет собой эстетрол, предпочтительно эстетрола моногидрат.

39. Способ контрацепции в соответствии с абзацем 38, где компонент на основе эстетрола применяют в суточной дозе, составляющей приблизительно 15 мг эстетрола.

40. Способ контрацепции в соответствии с абзацем 39, где дроспиренон применяют в суточной дозе, составляющей приблизительно 3 мг.

41. Способ контрацепции в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где композиция составлена в виде единицы дозирования для перорального применения.

42. Способ контрацепции в соответствии с абзацем 41, где единица дозирования для перорального применения составлена так, чтобы соответствовать суточной единице дозирования.

43. Способ контрацепции в соответствии с любым из абзацев 33-42, где риск возникновения тромбов составляет менее 12, предпочтительно менее 11, более предпочтительно менее 10, еще более предпочтительно менее 9 на 10000 женщин, применяющих указанную композицию, в течение одного года.

44. Способ контрацепции в соответствии с абзацем 43, где риск возникновения тромбов составляет менее 8, предпочтительно менее 7, более предпочтительно менее 6, еще более предпочтительно менее 5, даже еще более предпочтительно менее 4 на 10000 женщин, применяющих указанную композицию, в течение одного года.

45. Способ контрацепции в соответствии с любым из абзацев 31-42, где количество случаев VTE составляет менее 15-20 VTE на 10000 женщин в течение одного года.

46. Способ контрацепции в соответствии с абзацем 45, где количество случаев VTE составляет менее 15, предпочтительно менее 13, более предпочтительно менее 11, еще более предпочтительно менее 10 VTE на 10000 женщин в течение одного года.

47. Способ контрацепции в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где риск VTE ниже, чем риск VTE, ассоциированный с COC 3-го поколения или 4-го поколения.

48. Способ контрацепции в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где риск VTE ниже, чем риск VTE, ассоциированный с COC 2-го поколения.

49. Способ контрацепции в соответствии с абзацем 47 или 48, где профиль побочных эффектов, отличных от VTE, улучшен по сравнению с профилем побочных эффектов, ассоциированных с COC 2-го поколения.

50. Способ контрацепции в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где относительный риск тромбоза вен при сравнении с таковым у женщины, не применяющей COC, ниже 4,5, предпочтительно ниже 4,0, более предпочтительно ниже 3,5, еще более предпочтительно ниже 3,2, даже еще более предпочтительно ниже 3,0.

51. Способ контрацепции в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где доля в процентах субъектов в категории высокого риска в отношении тромбоза, определенных как субъекты, у которых риск тромбоза превышает в 2 раза или больше таковой для субъектов, не применяющих COC, составляет менее 40%, предпочтительно менее 35%, более предпочтительно менее 30%, еще более предпочтительно менее 25%, даже еще более предпочтительно менее 20% от всей популяции лиц, применяющих

указанную композицию.

52. Способ контрацепции в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где композицию вводят женщине, которая применяет препарат впервые, или женщине, которая меняет или возобновляет прием препарата после перерыва >4 недель, или женщине с повышенным начальным риском VTE вследствие одного или более основных факторов риска, выбранных из BMI>30, старшего возраста и положительного личного и/или семейного анамнеза.

В следующих пронумерованных абзацах 61-82 описаны дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения.

61. Применение эффективного количества компонента на основе эстетрола в изготовлении композиции для способа контрацепции у особи млекопитающего женского пола.

62. Применение в соответствии с абзацем 61, где указанная композиция дополнительно содержит прогестогенный компонент.

63. Применение в соответствии с абзацем 61 или 62, где указанный способ приводит к снижению одного или более из количества, частоты и тяжести осложнений в виде VTE по сравнению с другими способами контрацепции.

64. Применение в соответствии с абзацем 63, где указанный прогестогенный компонент представляет собой дроспиренон.

65. Применение в соответствии с любым из абзацев 61-64, где компонент на основе эстетрола применяется в суточной дозе, составляющей от 1 мг до 40 мг, предпочтительно в суточной дозе, составляющей от 5 мг до 25 мг.

66. Применение в соответствии с абзацем 64, где дроспиренон применяется в суточной дозе, составляющей от 0,5 мг до 10 мг, предпочтительно в суточной дозе, составляющей от 1 мг до 4 мг.

67. Применение в соответствии с любым из абзацев 61-66, где способ представляет собой комбинированный способ с интервалом без введения, составляющим приблизительно 7 дней, предпочтительно с интервалом без введения, составляющим приблизительно 4 дня.

68. Применение в соответствии с любым из абзацев 61-67, где компонент на основе эстетрола представляет собой эстетрол, предпочтительно эстетрола моногидрат.

69. Применение в соответствии с абзацем 68, где компонент на основе эстетрола применяется в суточной дозе, составляющей приблизительно 15 мг эстетрола.

70. Применение в соответствии с абзацем 69, где дроспиренон применяется в суточной дозе, составляющей приблизительно 3 мг.

71. Применение в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где композиция составлена в виде единицы дозирования для перорального применения.

72. Применение в соответствии с абзацем 71, где единица дозирования для перорального применения составлена так, чтобы соответствовать суточной единице дозирования.

73. Применение в соответствии с любым из абзацев 63-72, где риск возникновения тромбов составляет менее 12, предпочтительно менее 11, более предпочтительно менее 10, еще более предпочтительно менее 9 на 10000 женщин, применяющих указанную композицию, в течение одного года.

74. Применение в соответствии с абзацем 73, где риск возникновения тромбов составляет менее 8, предпочтительно менее 7, более предпочтительно менее 6, еще более предпочтительно менее 5, даже еще более предпочтительно менее 4 на 10000 женщин, применяющих указанную композицию, в течение одного года.

75. Применение в соответствии с любым из абзацев 61-72, где количество случаев VTE составляет менее 15-20 VTE на 10000 женщин в течение одного года.

76. Применение в соответствии с абзацем 75, где количество случаев VTE составляет менее 15, предпочтительно менее 13, более предпочтительно менее 11, еще более предпочтительно менее 10 VTE на 10000 женщин в течение одного года.

77. Применение в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где риск VTE ниже, чем риск VTE, ассоциированный с COC 3-го поколения или 4-го поколения.

78. Применение в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где риск VTE ниже, чем риск VTE, ассоциированный с COC 2-го поколения.

79. Применение в соответствии с абзацем 77 или 78, где профиль побочных эффектов, отличных от VTE, улучшен по сравнению с профилем побочных эффектов, ассоциированных с COC 2-го поколения.

80. Применение в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где относительный риск тромбоза вен при сравнении с таковым у женщины, не применяющей COC, ниже 4,5, предпочтительно ниже 4,0, более предпочтительно ниже 3,5, еще более предпочтительно ниже 3,2, даже еще более предпочтительно ниже 3,0.

81. Применение в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где доля в процентах субъектов в категории высокого риска в отношении тромбоза, определенных как субъекты, у которых риск тромбоза превышает в 2 раза или больше таковой для субъектов, не применяющих COC, составляет менее 40%, предпочтительно менее 35%, более предпочтительно менее 30%, еще более предпочтительно менее 25%, даже еще более предпочтительно менее 20% от всей популяции лиц, применяющих указанную композицию.

82. Применение в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где композиция вводится женщине, которая применяет препарат впервые, или женщине, которая меняет или возобновляет прием препарата после перерыва >4 недель, или женщине с повышенным начальным риском VTE вследствие одного или более основных факторов риска, выбранных из BMI>30, старшего возраста и положительного личного и/или семейного анамнеза.

В следующих пронумерованных абзацах 91-105 описаны дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения.

91. Способ контрацепции для особи млекопитающего женского пола, который

предусматривает введение комбинированного перорального контрацептива, содержащего эффективное количество компонента на основе эстетрола в качестве эстрогенного компонента и эффективное количество дроспиренона в качестве прогестогенного компонента, где компонент на основе эстетрола снижает риск тромбоэмболии, ассоциированный с применением дроспиренона.

92. Способ контрацепции в соответствии с абзацем 91, где указанный риск тромбоэмболии снижен до менее 8, предпочтительно менее 7, более предпочтительно менее 6, еще более предпочтительно менее 5, даже еще более предпочтительно менее 4 на 10000 женщин, применяющих указанный контрацептив, в течение одного года.

93. Способ контрацепции в соответствии с любым из абзацев 91 или 92, где компонент на основе эстетрола применяют в суточной дозе, составляющей от 1 мг до 40 мг, предпочтительно в суточной дозе, составляющей от 5 мг до 25 мг.

94. Способ контрацепции в соответствии с любым из абзацев 91-93, где дроспиренон применяют в суточной дозе, составляющей от 0,5 мг до 10 мг, предпочтительно в суточной дозе, составляющей от 1 мг до 4 мг.

95. Способ контрацепции в соответствии с любым из абзацев 91-94, где способ введения представляет собой комбинированный способ с интервалом без введения, составляющим приблизительно 7 дней, предпочтительно с интервалом без введения, составляющим приблизительно 4 дня.

96. Способ контрацепции в соответствии с любым из абзацев 91-95, где компонент на основе эстетрола представляет собой эстетрол, предпочтительно эстетрола моногидрат.

97. Способ контрацепции в соответствии с абзацем 96, где эстетрол применяют в суточной дозе, составляющей приблизительно 15 мг эстетрола.

98. Способ контрацепции в соответствии с абзацем 97, где дроспиренон применяют в суточной дозе, составляющей приблизительно 3 мг.

99. Способ контрацепции в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где контрацептив составлен в виде единицы дозирования для перорального применения.

100. Способ контрацепции в соответствии с абзацем 99, где единица дозирования для перорального применения составлена так, чтобы соответствовать суточной единице дозирования.

101. Способ контрацепции в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где риск VTE ниже, чем риск VTE, ассоциированный с COC 2-го поколения.

102. Способ контрацепции в соответствии с абзацем 100 или 101, где профиль побочных эффектов, отличных от VTE, улучшен по сравнению с профилем побочных эффектов, ассоциированных с COC 2-го поколения.

103. Способ контрацепции в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где относительный риск тромбоза вен при сравнении с таковым у женщины, не применяющей COC, ниже 3,5, предпочтительно ниже 3,2, более предпочтительно ниже 3,0, еще более предпочтительно ниже 2,5, даже еще более предпочтительно ниже 2,0.

104. Способ контрацепции в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где

доля в процентах субъектов в категории высокого риска в отношении тромбоза, определенных как субъекты, у которых риск тромбоза превышает в 2 раза или больше таковой для субъектов, не применяющих COC, составляет менее 40%, предпочтительно менее 35%, более предпочтительно менее 30%, еще более предпочтительно менее 25%, даже еще более предпочтительно менее 20% от всей популяции лиц, применяющих указанную композицию.

105. Способ контрацепции в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где композицию вводят женщине, которая применяет препарат впервые, или женщине, которая меняет или возобновляет прием препарата после перерыва >4 недель, или женщине с повышенным начальным риском VTE вследствие одного или более основных факторов риска, выбранных из BMI>30, старшего возраста и положительного личного и/или семейного анамнеза.

В следующих пронумерованных абзацах 111-125 описаны дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения.

111. Применение эффективного количества компонента на основе эстетрола в качестве эстрогенного компонента в изготовлении комбинированного перорального контрацептива для способа контрацепции у особи млекопитающего женского пола, где эффективное количество дроспиренона представляет собой прогестогенный компонент, и где компонент на основе эстетрола снижает риск тромбоэмболии, ассоциированной с применением дроспиренона.

112. Применение в соответствии с абзацем 111, где указанный риск тромбоэмболии снижен до менее 8, предпочтительно менее 7, более предпочтительно менее 6, еще более предпочтительно менее 5, даже еще более предпочтительно менее 4 на 10000 женщин, применяющих указанный контрацептив, в течение одного года.

113. Применение в соответствии с любым из абзацев 111 или 112, где компонент на основе эстетрола применяется в суточной дозе, составляющей от 1 мг до 40 мг, предпочтительно в суточной дозе, составляющей от 5 мг до 25 мг.

114. Применение в соответствии с любым из абзацев 111-113, где дроспиренон применяется в суточной дозе, составляющей от 0,5 мг до 10 мг, предпочтительно в суточной дозе, составляющей от 1 мг до 4 мг.

115. Применение в соответствии с любым из абзацев 111-114, где способ введения представляет собой комбинированный способ с интервалом без введения, составляющим приблизительно 7 дней, предпочтительно с интервалом без введения, составляющим приблизительно 4 дня.

116. Применение в соответствии с любым из абзацев 111-115, где компонент на основе эстетрола представляет собой эстетрол, предпочтительно эстетрола моногидрат.

117. Применение в соответствии с абзацем 116, где эстетрол применяется в суточной дозе, составляющей приблизительно 15 мг эстетрола.

118. Применение в соответствии с абзацем 117, где дроспиренон применяется в суточной дозе, составляющей приблизительно 3 мг.

119. Применение в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где контрацептив составлен в виде единицы дозирования для перорального применения.

120. Применение в соответствии с абзацем 119, где единица дозирования для перорального применения составлена так, чтобы соответствовать суточной единице дозирования.

121. Применение в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где риск VTE ниже, чем риск VTE, ассоциированный с COC 2-го поколения.

122. Применение в соответствии с абзацем 120 или 121, где профиль побочных эффектов, отличных от VTE, улучшен по сравнению с профилем побочных эффектов, ассоциированных с COC 2-го поколения.

123. Применение в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где относительный риск тромбоза вен при сравнении с таковым у женщины, не применяющей COC, ниже 3,5, предпочтительно ниже 3,2, более предпочтительно ниже 3,0, еще более предпочтительно ниже 2,5, даже еще более предпочтительно ниже 2,0.

124. Применение в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где доля в процентах субъектов в категории высокого риска в отношении тромбоза, определенных как субъекты, у которых риск тромбоза превышает в 2 раза или больше таковой для субъектов, не применяющих COC, составляет менее 40%, предпочтительно менее 35%, более предпочтительно менее 30%, еще более предпочтительно менее 25%, даже еще более предпочтительно менее 20% от всей популяции лиц, применяющих указанную композицию.

125. Применение в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где композиция вводится женщине, которая применяет препарат впервые, или женщине, которая меняет или возобновляет прием препарата после перерыва >4 недель, или женщине с повышенным начальным риском VTE вследствие одного или более основных факторов риска, выбранных из BMI>30, старшего возраста и положительного личного и/или семейного анамнеза.

В способе в соответствии с настоящим изобретением используется компонент на основе эстетрола, который представляет собой природный эстроген (т. е. обнаруживаемый в природе) и биогенный эстроген (т. е. встречающийся в организме человека в естественных условиях).

Поскольку биогенные эстрогены присутствуют внутри плода и женского организма в естественных условиях, наблюдаются надлежащие переносимость и профиль безопасности, в частности, если уровни в сыворотке крови, полученные в результате экзогенного введения таких эстрогенов, значительно не превышают значений концентрации, встречающихся в естественных условиях.

Описание графических материалов

На фиг. 1A - 1F представлены изменения, наблюдаемые для 20 параметров гемостаза в цикле 6. Для каждого параметра среднее относительное изменение от исходного уровня до цикла 6, в долях в процентах, продемонстрировано для группы

E4/DRSP (черные прямоугольники), для группы EE/LNG (заштрихованные наклонными линиями) и для группы EE/DRSP (заштрихованные горизонтальными линиями). Данные также представлены в таблице 3 в примере ниже. На фиг. 1A представлены пять параметров, которые представляют собой факторы свертывания крови. На фиг. 1B представлены пять параметров, которые представляют собой белки, противодействующие свертыванию крови. На фиг. 1C представлены четыре параметра, которые относятся к функциональным тестам тромбообразования. На фиг. 1D представлены три параметра, которые представляют собой белки фибринолиза. На фиг. 1E представлены два параметра, которые представляют собой маркеры активного свертывания крови. При этом на фиг. 1F представлены наблюдаемые уровни SHBG.

На фиг. 2 продемонстрировано изменение резистентности к APC (ETP) от исходного уровня до цикла 6. Данные также представлены в таблице 1 в примере ниже.

На фиг. 3 продемонстрировано изменение содержания D-димера и фрагмента протромбина 1+2 от исходного уровня до цикла 6. Данные также представлены в таблице 1 в примере ниже.

Подробное описание изобретения

Определения

Термин «компонент на основе эстетрола», используемый по всему данному документу, охватывает вещества, выбранные из группы, состоящей из эстетрола, сложных эфиров эстетрола, где атом водорода из по меньшей мере одной из гидроксильных групп был замещен ацильным радикалом углеводорода карбоновой, сульфоновой кислоты или сульфаминовой кислоты с 1-25 атомами углерода; и их комбинации. Еще более предпочтительно компонент на основе эстетрола представляет собой эстетрол (в том числе гидраты эстетрола). Наиболее предпочтительно компонент на основе эстетрола, содержащийся в единице дозирования, представляет собой эстетрола моногидрат.

Термин «прогестогенный компонент» определен как вещество, которое способно запускать прогестогенный ответ in vivo, или предшественник, который способен высвобождать такое вещество in vivo. Обычно прогестогенные компоненты способны связываться с рецептором прогестогена.

Подразумевается, что термин «приблизительно», используемый в данном документе в отношении измеряемого значения, такого как параметр, количество, продолжительность во времени и т. п., охватывает отклонения +/−10% или меньше, более предпочтительно +/−5% или меньше, еще более предпочтительно +/−1% или меньше выше и ниже указанного значения в такой степени, что такие отклонения являются подходящими для осуществления в раскрытом изобретении. Однако следует понимать, что значение, к которому относится модификатор «приблизительно», само по себе также конкретно раскрыто.

Термин «эффективное количество» означает количество, необходимое для получения физиологического эффекта. Физиологический эффект может достигаться с помощью одной дозы или повторяющихся доз.

При использовании в данном документе термин «риск образования тромбов» считается эквивалентным «риску тромбоэмболии» и «риску венозной тромбоэмболии».

Термин «СОС 2-го поколения», используемый в данном документе, означает СОС, в котором комбинируют этинилэстрадиол в качестве эстрогена с левоноргестрелом (LNG) или норгестрелом в качестве прогестогенного компонента.

Термин «СОС 3-го поколения», используемый в данном документе, означает СОС, в котором применяют гестоден, дезогестрел или норгестимат в качестве прогестогенного компонента.

Термин «СОС 4-го поколения», используемый в данном документе, означает СОС, в котором применяют ципротерона ацетат, дроспиренон, диеногест, номегестрол или хлормадинон в качестве прогестогенного компонента.

При использовании в данном документе, «положительный семейный анамнез», если используется в контексте факторов риска, означает семейный анамнез венозной или артериальной тромбоэмболии или эмболии легочной артерии, известных тромбогенных мутаций (в качестве неограничивающего примера: фактор V Лейдена; мутация протромбина; дефицит белка S, белка C и антитромбина), которые считаются факторами риска для венозной тромбоэмболии у лиц, применяющих комбинированный пероральный контрацептив.

При использовании в данном документе, «положительный личный анамнез», если используется в контексте факторов риска, означает личный анамнез венозной или артериальной тромбоэмболии или эмболии легочной артерии, которые считаются фактором риска для венозной тромбоэмболии у лиц, применяющих комбинированный пероральный контрацептив.

При использовании в данном документе «старший возраст», если используется в контексте факторов риска, означает возраст старше 35 лет.

При использовании в данном документе, женщина «применяет препарат впервые», если она проживает первый год применения СНС впервые. Это обычно понимают как период повышенного риска VTE.

При использовании в данном документе, женщина «возобновляет прием препарата» после перерыва >4 недель, если она прекращала применение СНС на 4 недели или больше. Существуют сведения, что риск VTE повышается, если прием СНС возобновляют после перерыва в применении, составляющего 4 недели или больше.

При использовании в данном документе, женщина «меняет препарат», если она прекращает применение одного типа СНС и начинает применение другого типа СНС. Необязательно данная смена предусматривает перерыв в применении, составляющий 4 недели или больше.

При использовании в данном документе «BMI» обозначает индекс массы тела, и определяется как масса тела, деленная на квадрат высоты тела, и выражается в единицах кг/м^2, полученных из массы в килограммах и высоты в метрах.

При использовании в данном документе «СОС» обозначает комбинированный

пероральный контрацептив, и «СНС» обозначает комбинированный гормональный контрацептив. По всей данной заявке на патент данные два термина применяют взаимозаменяемо, так что варианты осуществления, в которых описаны СОС, следует рассматривать как варианты осуществления, в которых описаны СНС, и наоборот. В частности, СОС 2-го, 3-го и 4-го поколения являются эквивалентными СНС 2-го, 3-го и 4-го поколения соответственно.

Как проиллюстрировано в примере, было доказано, что способ контрацепции в соответствии с настоящим изобретением характеризуется неожиданно выгодным профилем безопасности, особенно при прямом сравнении со способами контрацепции, в которых используют СОС либо 4-го поколения, либо 2-го поколения.

Другое важное преимущество компонента на основе эстетрола в соответствии с настоящим изобретением следует из его относительной нечувствительности к взаимодействиям с другими лекарственными средствами (взаимодействиям лекарственное средство-лекарственное средство). Общеизвестно, что некоторые лекарственные средства могут уменьшать эффективность эстрогенов, таких как этинилэстрадиол, а другие лекарственные средства могут усиливать их активность, что приводит к возможным увеличенным побочным эффектам. Подобным образом, эстрогены могут нарушать метаболизм других лекарственных средств. В целом, эффект других лекарственных средств на эстрогены обусловлен нарушением абсорбции, метаболизма или экскреции таких эстрогенов, при этом эффект эстрогенов на другие лекарственные средства обусловлен конкуренцией за метаболические пути.

Взаимодействия эстроген-лекарственное средство наиболее клинически значимой группы происходят с лекарственными средствами, которые могут индуцировать микросомальные ферменты печени, которые могут уменьшать уровни эстрогена в плазме крови ниже терапевтического уровня (например, антиконвульсивные средства; фенитоин, примидон, барбитураты, карбамазепин, этосуксимид и метосуксимид; противотуберкулезные лекарственные средства, такие как рифампицин; противогрибковые лекарственные средства, такие как гризеофульвин). Эстрогенные вещества в соответствии с настоящим изобретением не зависят от положительной и отрицательной регуляции микросомальных ферментов печени (например, Р450), а также не являются чувствительными к конкуренции с другими субстратами Р450. Подобным образом, они в значительной степени не нарушают метаболизм других лекарственных средств.

В частности, эстетрол при высокой концентрации, составляющей 10 мкмоль/л, не подавляет (менее 10%) основные ферменты группы цитохрома Р450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4) в отличие от эстрадиола. В самом деле, эстрадиол оказывает значительный ингибирующий эффект в отношении CYP2C19 и CYP1A2, составляющий 63% и 19% соответственно. Подобным образом, этинилэстрадиол, который представляет собой эстроген, применяемый в большом количестве СОС, оказывает значительный ингибирующий эффект в отношении CYP2C19 и CYP3A4, составляющий

82% и 45% соответственно.

Представленные выше наблюдения помогают объяснить, почему компонент на основе эстетрола в соответствии с настоящим изобретением почти не подвергается негативному воздействию взаимодействий лекарственное средство-лекарственное средство и, таким образом, обеспечивает очень стабильный, т. е. предсказуемый, эффект. Таким образом, эффективность веществ на основе эстетрола в соответствии с настоящим изобретением является крайне надежной.

Дополнительно, конечный период полувыведения эстрогенов, встречающихся в естественных условиях, находится в диапазоне от 2 до 14 часов, тогда как эстетрол характеризуется конечным периодом полувыведения 31,7 часа. Следовательно, применение эстетрола в способе в соответствии с настоящим изобретением обеспечивает более чем 24-часовое действие на рецепторы при лечении. Данное фармакокинетическое свойство усиливает эффективность продукта даже в случае слабого соблюдения режима лечения лицами, применяющими препарат.

Следует отметить, что если эстетрол (E4) ассоциирован с 3 мг дроспиренона (DRSP), профиль кровотечений и контроль цикла являются улучшенными по сравнению с таковыми в случае других комбинированных пероральных контрацептивов с применением физиологического эстрогена, а именно эстрадиол-валерата (E2V) или эстрадиола (E2).

В исследовании, в котором оценивали динамику кровотечений и контроль цикла для разных комбинаций E4/DRSP по сравнению с представленным на рынке четырехфазным комбинированным пероральным контрацептивом, содержащим E2V и дезогестрел (DSG), комбинация 15 мг E4/DRSP была ассоциирована с меньшей частотой возникновения дней с внеочередными кровотечением/кровяными выделениями, чем препарат сравнения. Кроме того, отсутствие кровотечения отмены (также называемое аменореей) встречалось намного реже в случае препаратов, содержащих E4, в частности, E4, ассоциированного с DRSP, чем в случае препарата сравнения. Наконец, среднее количество дней с внеочередными кровотечением/кровяными выделениями за цикл также было меньше в случае комбинации 15 мг E4/DRSP по сравнению с таковым в случае препарата E2V/DNG. Это также было верно при сравнении с общедоступными данными о представленном на рынке комбинированном пероральном контрацептиве, содержащем E2 в качестве эстрогена в ассоциации с номегестрола ацетатом (NOMAC).

Кроме того, ежедневное применение представленных в настоящее время на рынке эстрогенов (этинилэстрадиола (EE), E2, E2V, конъюгированных лошадиных эстрогенов) ассоциировано с пропорциональным дозе увеличением уровней триглицеридов. В организме человека высокие уровни триглицеридов в кровотоке связаны с атеросклерозом и, соответственно, с риском заболевания сердца и инсульта. В отличие от доступных в настоящее время эстрогенов, E4 обуславливает минимальное повышение уровней триглицеридов даже при высоких дозах.

Как проиллюстрировано в примере, изменения в суррогатных маркерах VTE были минимальными по сравнению с изменениями, наблюдаемыми для Yaz® (комбинации 20

мкг EE и 3 мг DRSP). DRSP представляет собой прогестин четвертого поколения, ассоциированный с наибольшим риском VTE, если его комбинируют с синтетическим эстрогеном EE. Соответственно, изменения в суррогатных маркерах VTE, наблюдаемые для комбинации EE и DRSP, являются значительными. Для сравнения, изменения, наблюдаемые для комбинации с компонентом на основе эстетрола, являются минимальными, несмотря на то, что DRSP ассоциирован с компонентом на основе эстетрола.

Более важно, в примере можно видеть, что комбинация эстетрола и DRSP в соответствии с настоящим изобретением выгодно отличается от препарата сравнения, представляющего собой COC 2-го поколения, состоящего из 30 мкг EE и 150 мкг LNG (Melleva®). Учитывая ранее упомянутое удвоение риска VTE, если LNG замещен DRSP, крайне неожиданно обнаружить такой результат.

В частности, параметры, такие как резистентность к APC (например, резистентность к APC на основе ETP), в большинстве случаев на порядок ниже (среднее изменение, выраженное в процентах, в таблицах 2 и 3 ниже и в таблице 5) в случае схемы приема на основе эстетрола по сравнению с таковыми в случае схем приема на основе этинилэстрадиола.

Было показано, что приобретенная резистентность к активированному белку C (в отличие от связанной с мутацией) является независимым фактором риска тромбоза вен, который увеличивается в популяции лиц, применяющих COC (Rosing et al., 1997, Br. J. Haematol. 97, 233-8). Резистентность к APC, определенная с помощью анализа на основе ETP (как в данной заявке) является превосходным маркером тромбогенности COC.

Кроме того, как можно видеть в таблицах 1 и 4 ниже, была обнаружена статистическая значимость (для изменения от исходного уровня до цикла 6) при сравнении COC в соответствии с настоящим изобретением и COC как 2-го поколения (Melleva®), так и 4-го поколения (Yaz®) для следующих параметров: плазминоген (%), t-PA (нг/мл), резистентность к APC на основе ETP, фрагмент протромбина 1+2 (нмоль/л) и растворимый E-селектин (нг/мл).

Была обнаружена статистическая значимость (для изменения от исходного уровня до цикла 6) при сравнении COC в соответствии с настоящим изобретением и COC 4-го поколения (Yaz®) для следующих параметров: активность фактора VII (%), белка S (%), свободного белка S (%), активность белка C (%), aPTT-APC (c) и SHBG (нмоль/л).

Способы лечения

В способах в соответствии с настоящим изобретением обычно используют непрерываемое пероральное введение компонента на основе эстетрола и прогестогенного компонента в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 10 дней, предпочтительно по меньшей мере 20 дней.

Термин «непрерываемое», используемый в данном документе, означает, что компоненты вводят с относительно регулярными интервалами, без каких-либо (терапевтически) значимых перерывов. Естественно, могут происходить незначительные

перерывы, которые не влияют на общую эффективность способа в соответствии с настоящим изобретением, и по сути такие отклонения охватываются настоящим изобретением. В предпочтительном варианте осуществления и с обеспечением большего соответствия арифметическим правилам, схема введения считается непрерывной, если наиболее продолжительный интервал между 2 последовательными введениями является не более чем в 3,5 раза более продолжительным, чем средний интервал. Еще более предпочтительно указанный наиболее продолжительный интервал является не более чем в 2,5 раза, наиболее предпочтительно не более чем в 1,5 раза более продолжительным, чем средний интервал.

В способе в соответствии с настоящим изобретением компонент на основе эстетрола и прогестогенный компонент можно вводить в отдельных единицах дозирования. Однако, также возможно и даже весьма удобно комбинировать данные два компонента в одинарную единицу дозирования.

В способе в соответствии с настоящим изобретением комбинацию прогестогенного компонента и компонента на основе эстетрола соответствующим образом вводят непрерывно в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 10 дней.

Настоящее изобретение можно соответствующим образом реализовывать на практике в форме различных способов введения, которые известны специалисту в данной области техники. Среди таких способов есть так называемые «комбинированные» способы. В комбинированных способах применяются однофазные препараты, которые содержат единицы дозирования с постоянным количеством эстрогена и прогестогена, или двух- или трехфазные препараты, которые содержат различные уровни эстрогена и прогестогена; в большинстве случаев состоящие из относительно постоянных уровней эстрогена со ступенчатым увеличением прогестогена на протяжении цикла. Комбинированные способы объединяет то, что они основаны на схеме приема, которая включает интервал без введения, составляющий приблизительно 7 дней, в который происходит кровотечение отмены, которое имитирует естественную менструацию. Таким образом, интервалы введения гормонов длительностью 21 день чередуются с 7 днями, в течение которых не вводят никаких гормонов.

В предпочтительном варианте осуществления способа в соответствии с настоящим изобретением используют интервал без введения, составляющий приблизительно 4 дня. В данном варианте осуществления интервал введения гормонов длительностью 24 дня чередуется с 4 днями, в течение которых не вводят никаких гормонов.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления способа в соответствии с настоящим изобретением интервал введения гормонов длительностью 24 дня, во время которого вводят компонент на основе эстетрола и прогестогенный компонент, чередуется с 4 днями, во время которых вводят только компонент на основе эстетрола (со дня 25 по день 28).

В качестве альтернативы вышеуказанным комбинированным способам был предложен «последовательный» способ. Типичным для последовательного способа

является то, что он предусматривает две последовательные фазы, т. е. одну фазу, во время которой вводят эстроген и не вводят прогестогена, и другую фазу, во время которой вводят комбинацию эстрогена и прогестогена. В первых последовательных способах, как в вышеуказанных комбинированных способах, использовался интервал без введения, составляющий приблизительно 7 дней. В последнее время были предложены последовательные способы, которые не включают периода без введения (или плацебо), что значит, что эстроген вводят в течение всего цикла, и что прогестоген вводят совместно только во время части такого цикла. В WO 95/17895 (Ehrlich et al.) описан такой непрерываемый последовательный способ.

В еще одном примере способа, который охватывается настоящим изобретением, является так называемый «непрерывный комбинированный» способ, который является отдельной версией комбинированного способа, в которой применяют непрерываемое комбинированное введение прогестогенного и эстрогенного компонентов в течение продолжительного периода времени, например более 50 дней. В отличие от стандартных комбинированных и последовательных способов, при непрерывном комбинированном способе не происходит регулярная менструация, поскольку непрерывное введение прогестогена в указанных количествах вызывает аменорею.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, который относится к непрерывному комбинированному способу, способ в соответствии с настоящим изобретением предусматривает непрерываемое введение комбинации компонента на основе эстетрола и прогестогенного компонента в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 28, предпочтительно по меньшей мере 60 дней.

В одном конкретном варианте осуществления непрерывного комбинированного способа в соответствии с настоящим изобретением одну таблетку, содержащую комбинацию компонента на основе эстетрола и прогестогенного компонента, сначала принимают ежедневно в течение по меньшей мере 24 последовательных дней. Затем, в течение дней 25-120 пациент может решить сделать перерыв без таблеток длительностью 4 дня. Указанный перерыв без таблеток не может быть дольше 4 дней. В любом случае, перерыв без таблеток длительностью 4 дня необходимо сделать после 120 дней непрерывного введения таблеток. После каждого перерыва без таблеток длительностью 4 дня начинается новый цикл из минимум 24 дней и максимум 120 дней непрерывного введения.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, который относится к последовательным и комбинированным способам, в которых используется значительный интервал без введения, способ в соответствии с настоящим изобретением предусматривает интервал, составляющий по меньшей мере 2 дня, предпочтительно 3-9 дней, наиболее предпочтительно 5-8 дней, во время которого не вводят ни прогестогенный компонент, ни компонент на основе эстетрола, и где полученное в результате уменьшение концентрации прогестогенного компонента и компонента на основе эстетрола в сыворотке крови вызывает менструацию.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения, который касается последовательного способа без значительной паузы, характеризуется тем, что он предусматривает непрерываемое пероральное введение компонента на основе эстетрола в течение периода, составляющего по меньшей мере 28 дней, предпочтительно по меньшей мере 60 дней, и тем, что после комбинированного введения компонента на основе эстетрола и прогестогенного компонента вводят компонент на основе эстетрола без прогестогенного компонента в течение 3-18 последовательных дней, предпочтительно в течение 5-16 последовательных дней, и полученное в результате понижение концентрации прогестогенного компонента в сыворотке крови обычно должно быть достаточным, чтобы вызывать менструацию.

В соответствии с настоящим изобретением композиция контрацептива способна снижать количество, частоту и/или тяжесть отрицательных побочных эффектов, в том числе VTE, ATE.

В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения способ не вызывает гемостатического изменения, которое выходит за рамки нормального диапазона. При использовании в данном документе «гемостатические изменения» определено как отклонение при введении композиций в соответствии с настоящим изобретением уровня в плазме крови одного или более маркеров, выбранных из глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG), свободного ингибитора пути тканевого фактора (свободного TFPI), свободного и общего белка-S, активности белка-S, кортикостероид-связывающего глобулина (CBG), церулоплазмина, антитромбина III, маркера резистентности к активированному белку C (APC) (например, APCr на основании APTT или APCr на основании ETP), активности белка-C, D-димера, протромбина, активности протромбина, фрагмента протромбина 1+2, фактора VII, фактора VIII, фактора фон Виллебранда, фактора II, PAI-1, тканевого плазминогена (t-PA), плазминогена, E-селектина и фибриногена.

Вышеперечисленные маркеры являются общеизвестными для специалиста в данной области техники, и способы определения их уровня находятся в пределах общих знаний специалиста в данной области техники.

При использовании в данном документе «нормальный диапазон», если речь идет об уровнях маркеров гемостаза, означает интервал прогнозирования, в который попадает 95% популяции.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения способ не вызывает гемостатического изменения, выходящего за рамки нормального диапазона после одного цикла лечения, предпочтительно способ не вызывает гемостатического изменения, выходящего за рамки нормального диапазона после двух циклов лечения, еще более предпочтительно способ не вызывает гемостатического изменения, выходящего за рамки нормального диапазона после трех циклов лечения.

В другом конкретном варианте осуществления настоящего изобретения способ не обуславливает изменение уровня белка-S, которое выходит за рамки нормального

диапазона.

В другом конкретном варианте осуществления настоящего изобретения способ не обуславливает изменение уровня свободного TFPI, которое выходит за рамки нормального диапазона.

В предпочтительном варианте осуществления способ контрацепции в соответствии с настоящим изобретением, который обеспечивает лучший профиль безопасности, чем доступные в настоящее время COC, и, в частности, который демонстрирует меньший риск тромбоэмболических осложнений, применяют в популяциях в категории риска, таких как лица, применяющие препарат впервые; лица, меняющие/возобновляющие прием препарата после перерыва >4 недель; и женщины с повышенным начальным риском VTE вследствие одного или более основных факторов риска (таких как без ограничения BMI>30, старший возраст, положительный личный и/или семейный анамнез и факторов риска, таких как идентифицированные в работе Anderson and Spencer, 2003, Circulation, 107:I-9 - I-16, «Risk factors for venous thromboembolism», которые включают в качестве неограничивающего примера тяжелую операцию, длительную иммобилизацию, роды, послеродовые симптомы).

Что касается популяции в категории риска, характеризующейся старшим возрастом, важно отметить, что, как сообщается в Lidegaard et al. (2011) BMJ 343:d6423 («Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9»), в частности, в таблице 1 на странице 9 указанного источника, риск VTE у лиц, не применяющих препарат, увеличивается от 0,7 на 10000 женщин за год в популяции 15-19 лет до 5,8 на 10000 женщин за год в популяции 45-49 лет. В случае данной последней популяции, применение COC увеличивает риск VTE в 3,6 раза (таблица 1 в Lidegaard et al. 2011). Преимущественное применение COC в соответствии с настоящим изобретением является благоприятным среди всех возрастных групп, но в большей степени для старших возрастных групп (например, возраста более 35 лет), которые характеризуются наибольшей частотой возникновения при отсутствии применения COC, и у которых частота возникновения дополнительно сильнее всего подвержена эффекту от применения COC из уровня техники.

Композиции

Компонент на основе эстетрола в соответствии с настоящим изобретением охватывает вещества, выбранные из группы, состоящей из эстетрола, сложных эфиров эстетрола, где атом водорода из по меньшей мере одной из гидроксильных групп был замещен ацильным радикалом углеводорода карбоновой, сульфоновой кислоты или сульфаминовой кислоты с 1-25 атомами углерода; и их комбинации. Более предпочтительно компонент на основе эстетрола представляет собой эстетрол (в том числе гидраты эстетрола). Наиболее предпочтительно компонент на основе эстетрола, содержащийся в единице дозирования, представляет собой эстетрола моногидрат.

Компонент на основе эстетрола в соответствии с настоящим изобретением может

применяться в суточной дозе, составляющей от 0,1 мг до 100 мг. Предпочтительно компонент на основе эстетрола в соответствии с настоящим изобретением применяют в суточной дозе, составляющей от 1 мг до 40 мг. Еще более предпочтительно компонент на основе эстетрола в соответствии с настоящим изобретением применяют в суточной дозе, составляющей от 5 мг до 25 мг. Еще более предпочтительно компонент на основе эстетрола в соответствии с настоящим изобретением применяют в суточной дозе, составляющей от 10 мг до 20 мг.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления компонент на основе эстетрола в соответствии с настоящим изобретением применяют в суточной дозе, составляющей приблизительно 15 мг.

В других вариантах осуществления дозировки могут меняться на протяжении цикла (двухфазное, трехфазное или четырехфазное введение).

В особенно предпочтительном варианте осуществления в соответствии с настоящим изобретением фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением разработана для ежедневного введения, т. е. она представляет собой суточную единицу дозирования.

В случае перорального введения единица дозирования для перорального применения в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно представляет собой твердую или полутвердую лекарственную форму, такую как таблетки, капсулы, саше, пеллеты, пилюли, порошки и гранулы. Термин «твердая или полутвердая лекарственная форма» также охватывает капсулы, которые содержат жидкость, например масло, в которой растворен или диспергирован компонент на основе эстетрола в соответствии с настоящим изобретением. Таблетки и эквивалентные твердые и полутвердые лекарственные формы могут соответствующим образом содержать материалы, такие как связующие (например, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, другие целлюлозные материалы и крахмал), разбавители (например, лактозу и другие сахара, крахмал, фосфат дикальция и целлюлозные материалы), разрыхлители (например, полимеры крахмала и целлюлозные материалы) и смазывающие средства (например, стеараты и тальк). Такие таблетки и эквивалентные твердые и полутвердые лекарственные формы можно получать с помощью влажной грануляции, например с применением водного раствора или органического раствора, а также с помощью прямого прессования.

Примеры прогестогенных компонентов, которые можно соответствующим образом применять в соответствии с настоящим изобретением, включают: левоноргестрел, норгестимат, норэтистерон, дидрогестерон, дроспиренон, 3-бета-гидроксидезогестрел, 3-кетодезогестрел, 17-деацетилноргестимат, 19-норпрогестерон, ацетоксипрегненолон, аллилэстренол, амгестон, хлормадинон, ципротерон, демегестон, дезогестрел, диеногест, дигидрогестерон, диметистерон, этистерон, этинодиола диацетат, фторгестона ацетат, гастринон, гестоден, гестринон, гидроксиметилпрогестерон, гидроксипрогестерон, линестрол, медрогестон, медроксипрогестерон, мегестрол, меленгестрол, номегестрол,

норэтиндрон, норэтинодрел, норгестрел (в том числе d-норгестрел и dl-норгестрел), норгестриенон, норметистерон, прогестерон, квингестанол, (17-альфа)-17-гидрокси-11-метилен-19-норпрегна-4,15-диен-20-ин-3-он, тиболон, тримегестон, альгестон-ацетофенид, несторон, промегестон, сложные эфиры 17-гидроксипрогестерона, 19-нор-17-гидроксипрогестерон, 17-альфа-этинилтестостерон, 17-альфа-этинил-19-нортестостерон, d-17-бета-ацетокси-13-бета-этил-17-альфа-этинилгон-4-ен-3-он-оксим, 6-бета, 7-бета; 15-бета,16-бета-диметилен-3-оксо-17-прегна-4,9(11)-диен-21, 17-бета-карболактон или танапрогет и предшественники таких соединений, которые способны высвобождать такие прогестогены in vivo при применении в способе в соответствии с настоящим изобретением.

Предпочтительно прогестогенный компонент, применяемый в способе в соответствии с настоящим изобретением, выбран из группы, состоящей из прогестерона, дезогестрела, гестодена, диеногеста, левоноргестрела, норгестимата, норэтистерона, дроспиренона, тримегестона, дидрогестерона, предшественников таких прогестогенов и их смесей.

Если прогестогенный компонент в соответствии с настоящим изобретением представляет собой дроспиренон, то его предпочтительно применяют в суточной дозе, составляющей от 0,5 мг до 10 мг, еще более предпочтительно от 1 мг до 4 мг. В наиболее предпочтительном варианте осуществления прогестогенный компонент в соответствии с настоящим изобретением представляет собой дроспиренон, и его применяют в суточной дозе, составляющей приблизительно 3 мг.

Если применяют другой прогестогенный компонент, то суточную дозу регулируют так, чтобы обеспечить такой же фармакологический эффект, как при дозе от 0,5 мг до 10 мг дроспиренона, предпочтительно чтобы обеспечить такой же фармакологический эффект, как при дозе от 1 мг до 4 мг дроспиренона.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, в композиции комбинируют эстетрол в суточной дозе, составляющей от 5 мг до 25 мг, и дроспиренон в суточной дозе, составляющей от 0,5 мг до 10 мг. В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в композиции комбинируют эстетрол в суточной дозе, составляющей от 10 мг до 20 мг, и дроспиренон в суточной дозе, составляющей от 1 мг до 4 мг. В еще более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения в композиции комбинируют эстетрол в суточной дозе, составляющей приблизительно 15 мг, и дроспиренон в суточной дозе, составляющей приблизительно 3 мг. В другом варианте осуществления в композиции комбинируют эстетрол в суточной дозе, составляющей приблизительно 5 мг, и дроспиренон в суточной дозе, составляющей приблизительно 3 мг. В еще одном варианте осуществления в композиции комбинируют эстетрол в суточной дозе, составляющей приблизительно 10 мг, и дроспиренон в суточной дозе, составляющей приблизительно 3 мг.

Настоящее изобретение было описано выше со ссылкой на ряд иллюстративных вариантов осуществления. Модификации и альтернативные варианты реализации

некоторых частей или элементов являются возможными и включены в объем защиты, определенный прилагаемой формулой изобретения.

Пример

Протокол исследования

Проводили одноцентровое рандомизированное открытое контролируемое исследование с тремя группами для оценки эффекта комбинированного перорального контрацептива (COC), содержащего 15 мг эстетрола (E4) и 3 мг дроспиренона (DRSP), и двух контрольных COC, содержащих либо 30 мкг этинилэстрадиола (EE) и 150 мкг левоноргестрела (LNG), либо 20 мкг EE и 3 мг DRSP, в отношении эндокринной функции, регуляции обмена и гемостаза в течение 6 циклов лечения.

Тип исследования: интервенционное (клиническое испытание)

Фактический набор: 101 участник

Распределение: рандомизированное

Модель вмешательства: параллельное назначение

Маскировка: отсутствует (открытое)

Первичная цель: предохранение

Группа	**Вмешательство/лечение**
Экспериментальная: комбинированный пероральный контрацептив 15 мг E4/3 мг DRSP	15 мг E4 в комбинации с 3 мг DRSP, вводимые по схеме 24/4 дня (т. е. 24 дня розовых таблеток с действующим веществом с последующими 4 днями белых таблеток с плацебо). Одна таблетка в день перорально в течение 6 циклов лечения.
Активный препарат сравнения: комбинированный пероральный контрацептив 30 мкг EE/150 мкг LNG	30 мкг EE в комбинации с 150 мкг LNG, вводимые по схеме 21/7- дней (т. е. 21 день желтых таблеток с действующим веществом с последующими 7 днями белых таблеток с плацебо). Одна таблетка в день перорально в течение 6 циклов лечения.
Активный препарат сравнения: комбинированный пероральный контрацептив 20 мкг EE/3 мг DRSP	20 мкг EE в комбинации с 3 мг DRSP, вводимые по схеме 24/4- (т. е. 24 дня розовых таблеток с действующим веществом с последующими 4 днями белых таблеток с плацебо). Одна таблетка в день перорально в течение 6 циклов лечения.

Первичные критерии эффективности

Для каждого из параметров 1-16, приведенных ниже, применимо следующее:

[интервал времени: со дня 18 до дня 21 для предварительного цикла лечения, и со

дня 18 до дня 21 для циклов 3 и 6 (1 цикл=28 дней).]

1. Концентрация фрагмента протромбина 1+2 в плазме крови.

2. Концентрация маркера резистентности к APC (на основе ETP, на основе APTT) в плазме крови.

3. Концентрация D-димера в плазме крови.

4. Концентрация фактора VII в плазме крови.

5. Концентрация фактора VIII в плазме крови.

6. Концентрация фактора фон Виллебранда в плазме крови.

7. Концентрация фактора II в плазме крови.

8. Концентрация антитромбина в плазме крови.

9. Концентрация свободного и общего белка-S в плазме крови.

10. Концентрация белка C в плазме крови.

11. Концентрация ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1) в плазме крови.

12. Концентрация активатора плазминогена тканевого типа (t-PA) в плазме крови.

13. Концентрация плазминогена в плазме крови.

14. Концентрация свободного ингибитора пути тканевого фактора (TPFI) в плазме крови.

15. Концентрация E-селектина в плазме крови.

16. Концентрация фибриногена в плазме крови.

Для каждого из параметров 17 -21, приведенных ниже, применимо следующее:

[интервал времени: при скрининге, со дня 18 до дня 21 для предварительного цикла лечения, и со дня 18 до дня 21 для циклов 3 и 6 (1 цикл=28 дней).]

17. Концентрация инсулина в сыворотке крови.

18. Концентрация глюкозы в сыворотке крови.

19. Концентрация C-пептида в сыворотке крови.

20. Концентрация гликированного гемоглобина (HbA1c) в плазме крови.

21. Оценка модели гомеостаза - резистентность к инсулину (HOMA-IR).

22. Пероральный тест на толерантность к глюкозе (OGTT) [интервал времени: через 0 (до введения глюкозы), 30, 60, 90, 120 и 180 минут после введения глюкозы во время цикла предварительного лечения; через 0 (до введения глюкозы), через 30, 60, 90, 120 и 180 минут после введения глюкозы во время циклов 3 и 6 (1 цикл=28 дней).]

Для каждого из параметров 23-35, приведенных ниже, применимо следующее:

[интервал времени: со дня 18 до дня 21 для предварительного цикла лечения, и со дня 18 до дня 21 для циклов 3 и 6 (1 цикл=28 дней).]

23. Концентрация пролактина в сыворотке крови.

24. Концентрация фолликулостимулирующего гормона (FSH) в сыворотке крови.

25. Концентрация лютеинизирующего гормона (LH) в сыворотке крови.

26. Концентрация эстрадиола (E2) в сыворотке крови.

27. Концентрация прогестерона (P) в сыворотке крови.

28. Концентрация тиреостимулирующего гормона (TSH) в сыворотке крови.

29. Концентрация свободного тироксина (fT3)/свободного трийодтиронина (fT4) в сыворотке крови.

30. Концентрация дигидроэпиандростендиона (DHEAS) в сыворотке крови.

31. Концентрация андростендиона в сыворотке крови.

32. Концентрация общего тестостерона (T) в сыворотке крови.

33. Концентрация дигидротестостерона (DHT) в сыворотке крови.

34. Концентрация общего кортизола в сыворотке крови.

35. Концентрация альдостерона в сыворотке крови.

Для каждого из параметров 36-39, приведенных ниже, применимо следующее:

[интервал времени: при скрининге, со дня 18 до дня 21 для предварительного цикла лечения, и со дня 18 до дня 21 для циклов 3 и 6 (1 цикл=28 дней).]

36. Концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL) в сыворотке крови.

37. Концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL) в сыворотке крови.

38. Концентрация общего холестерина в сыворотке крови.

39. Концентрация триглицеридов в сыворотке крови.

Для каждого из параметров 40-47, приведенных ниже, применимо следующее:

[Интервал времени: со дня 18 до дня 21 для предварительного цикла лечения, и со дня 18 до дня 21 для циклов 3 и 6 (1 цикл=28 дней).]

40. Концентрация липопротеина (a) в сыворотке крови.

41. Концентрация аполипопротеина A1 в сыворотке крови.

42. Концентрация аполипопротеина B в сыворотке крови.

43. Концентрация C-реактивного белка в сыворотке крови.

44. Концентрация кортикостероид-связывающего глобулин (CBG) в сыворотке крови.

45. Концентрация глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG), в сыворотке крови.

46. Концентрация глобулина, связывающего тироксин (TBG), в сыворотке крови.

47. Концентрация ангиотензиногена в сыворотке крови.

Вторичные критерии эффективности

1. Количество субъектов с побочными явлениями, как критерий безопасности и переносимости [интервал времени: от не более 28 дней до рандомизации до максимум дня 4 цикла 7 (1 цикл=28 дней).]

2. Концентрация лактатдегидрогеназы (LDH) 1 и 2 в сыворотке крови [интервал времени: со дня 18 до дня 21 для предварительного цикла лечения, и со дня 18 до дня 21 для цикла 6 (1 цикл=28 дней).

3. Концентрация тропонина T и I в сыворотке крови [интервал времени: со дня 18 до дня 21 для предварительного цикла лечения, и со дня 18 до дня 21 для цикла 6 (1

цикл=28 дней).

4. Параметры электрокардиограммы (ECG)[интервал времени: при скрининге и со дня 18 до дня 21 для цикла 6 (1 цикл=28 дней).]

Будут записаны следующие параметры ECG: частота сердечных сокращений, интервал PR, продолжительность QRS, интервал QT, интервал QTc (по формуле Фридеричиа)

5. Параметры эхокардиограммы [интервал времени: при скрининге и со дня 18 до дня 21 для цикла 6 (1 цикл=28 дней).]

6. Изменение от исходного уровня до конца лечения в различных пунктах опросников о менструальном расстройстве (MDQ) формы C [интервал времени: при предварительном цикле лечения и со дня 18 до дня 21 для цикла 6 (1 цикл=28 дней).]

Критерии пригодности для участия в исследовании

Возраст, подходящий для исследования:	от 18 лет до 50 лет (взрослый)
Пол, подходящий для исследования:	женский
Принимаются здоровые добровольцы:	да

Критерии

Критерии включения:

здоровая взрослая женщина;

отрицательный тест на беременность у субъекта при скрининге и рандомизации;

возраст 18-50 лет (включительно) на момент подписания ICF;

хорошее физическое и психическое здоровье на основе медицинского, хирургического и гинекологического анамнеза, физического обследования, гинекологического обследования, данных клинической лаборатории, ECG, эхокардиографии и показателей жизнедеятельности;

BMI от 18,0 до 30,0 кг/м² включительно на момент скринингового визита;

способность выполнять требования протокола и заявление о готовности участвовать в исследовании посредством предоставления письменного информированного согласия.

Критерии исключения:

имеющаяся гиперчувствительность к любому из исследуемых ингредиентов продукта;

курение при возрасте > 35 лет;

дислипопротеинемия или применение антилипидемического средства;

имеющийся сахарный диабет;

текущее использование противодиабетических препаратов, в том числе инсулина;

артериальная гипертензия;

любое состояние, связанное с повышенным риском венозной тромбоэмболии и/или артериальной тромбоэмболии;

любое состояние, связанное с аномальным маточным/вагинальным кровотечением;

наличие недиагностированного объемного образования в молочной железе;

текущее симптоматическое заболевание желчного пузыря;

наличие в анамнезе холестаза, связанного с беременностью или СОС;

наличие или наличие в анамнезе тяжелой болезни печени;

наличие или наличие в анамнезе панкреатита, если он связан с гипертриглицеридемией;

порфирия;

наличие или наличие в анамнезе доброкачественных опухолей печени (очаговой узловой гиперплазии и гепатоцеллюлярной аденомы);

наличие почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации [GFR] <60 мл/мин./1,73 м^2);

гиперкалиемия или наличие состояний, которые обуславливают предрасположенность к гиперкалиемии;

наличие или наличие в анамнезе злокачественного новообразования, связанного с гормонами;

наличие в анамнезе злокачественного новообразования, не связанного с гормонами, в пределах 5 лет до скрининга; в исследование допускаются субъекты с немеланомным раком кожи;

применение лекарственных средств, потенциально инициирующих взаимодействия с СОС;

наличие в анамнезе алкогольной или наркотической зависимости в пределах 12 месяцев до скрининга;

наличие или наличие в анамнезе заболеваний щитовидной железы;

участие в клиническом исследовании другого экспериментального лекарственного средства в пределах 1 месяца (30 дней) до рандомизации или получение исследуемого лекарственного средства в пределах последних 3 месяцев (90 дней) до рандомизации; субъекты, которые участвовали в клиническом исследовании перорального контрацептива с использованием активных ингредиентов, утвержденных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA)/Европейским союзом (EU), допускаются к рандомизации через 2 месяца (60 дней) после завершения предыдущего исследования;

персонал заказчика, контрактной исследовательской организации (CRO) или центра главного исследователя (PI), непосредственно связанный с этим исследованием;

лицо, определенное PI как неподходящее по любой причине.

Результаты

Следующие параметры гемостаза были определены на начальном уровне (без использования СОС) и после 3 циклов и 6 циклов использования СОС.

Факторы свертывания крови: фибриноген, протромбин, фактор VII, фактор VIII и фактор фон Виллебранда (примечание: хотя этот фактор определен к этой группе для удобства поиска, фактор фон Виллебранда per se не является фактором свертывания крови).

Белки, противодействующие свертыванию крови: антитромбин, белок S (ELISA и

активность), фактор XIV=белок C и TFPI.

Белки, участвующие в фибринолизе: плазминоген, тканевый активатор плазминогена (tPA), ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1).

Функциональные тесты тромбообразования: резистентность к активированному белку C (APCr) на основе aPTT, резистентность к активированному белку C на основе ETP, время активированного свертывания крови - APC, время активированного свертывания крови+APC.

Маркеры активного свертывания крови: фрагмент протромбина 1+2 и D-димер.

Прочее: растворимый E-селектин и глобулин, связывающий половые гормоны (SHBG).

По отношению к тромбогенности COC, параметры гемостаза, которые связаны с повышенным риском венозного тромбоза или являются так называемыми (суррогатными) маркерами риска венозного тромбоза, представляют собой:

Факторы свертывания крови: фибриноген, протромбин и фактор VIII

Белки, противодействующие свертыванию крови: антитромбин, белок S (ELISA и активность), фактор XIV=белок C и TFPI.

Белки, участвующие в фибринолизе: как правило, не считаются факторами риска VTE.

Функциональные тесты тромбообразования: резистентность к активированному белку C (APCr) на основе aPTT, резистентность к активированному белку C на основе ETP.

Маркеры активного свертывания крови: фрагмент протромбина 1+2 и D-димер.

Прочее: глобулин, связывающий половые гормоны (SHBG), представляет собой суррогатный маркер риска VTE в случае применения гормона.

В контексте протромбина особый интерес представляет публикация под авторством Poort et al. (A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis, Blood, Vol. 88, N°10, 1996, страницы 3698-3703). Таблица 2 на странице 3701 этой публикации устанавливает взаимосвязь между уровнями активности протромбина и отношением шансов для риска тромбоза. Из этой таблицы, например, можно увидеть, что в случае увеличения активности протромбина на уровень от 5% до 15% выше нормы (которая принимается за 100%), отношение шансов риска тромбоза составляет 1,4. Когда уровень активности протромбина поднимается выше 115%, отношение шансов изменяется до 2,1.

Поскольку фактические значения популяции фактически распределяются вокруг среднего значения в виде распределения Гаусса, кажущиеся небольшими изменения в положении центра функции Гаусса (средний уровень протромбина) подразумевают значительные изменения в количестве субъектов в категории высокого риска (категория, появляющаяся последней в таблице 2 у Poort et al., т. е. субъекты, для которых продемонстрирован уровень протромбина 115% и более, и соответственно

характеризующиеся отношением шансов 2,1). Например, в то время как в группе субъектов, не принимающих СОС (и, следовательно, демонстрирующих средний уровень протромбина 100%), «хвост» гауссовой кривой, соответствующий субъектам с высоким риском (с отношением шансов 2,1), составляет 14% от всей популяции, в группе субъектов, принимающих СОС, в которой средний уровень протромбина смещается до 111% (как в случае с данными из примера в отношении лечения с помощью EE/LNG, пожалуйста, обратитесь к записи «активность протромбина» в таблице 3 в цикле 6), популяция пациентов с высоким риском (с отношением шансов 2,1) увеличится очень значительно, до 38% от всей популяции.

Из этого иллюстративного расчета можно легко понять, что небольшое изменение среднего уровня параметра тромбообразования фактически может иметь очень большое влияние с точки зрения количества субъектов, попадающих в категорию с высоким риском.

Для обобщения влияния различных СОС на параметры гемостаза в случае каждого параметра применяли ряд разных подходов. В первом способе изменения средних измеренных уровней среди субъектов в данной группе были рассчитаны в цикле 3 и цикле 6 путем сравнения со средними уровнями на исходном уровне. Соответствующие значения продемонстрированы в таблице 1 ниже.

Во втором подходе изменения в циклах 3 и 6 по сравнению с исходным уровнем первоначально рассчитывали для каждого пациента, а затем рассчитывали средние значения этих изменений. Соответствующие результаты представлены в процентах в таблице 2 ниже.

В-третьих, средние измеренные уровни на исходном уровне и в циклах 3 и 6 использовали для расчета процента изменений от исходного уровня к циклам 3 и 6, которые представлены в таблице 3 ниже.

В настоящем исследовании эффект EE/DRSP на параметры гемостаза более выражен, чем таковой EE/LNG. Однако очень удивительно, что эффекты E4/DRSP сопоставимы с эффектами EE/LNG (СОС второго поколения). Фактически, для большинства параметров эффект E4/DRSP даже меньше, чем эффект EE/LNG, что предполагает, что E4/DRSP может являться менее тромбогенным, чем EE/LNG.

Касательно отношения шансов из статьи Poort et al., рассмотренной выше, в таблице 3 важно отметить, что обнаружено, что активность протромбина увеличивается только на 5,9% после 6 циклов при использовании способа по настоящему изобретению, тогда как обнаружено, что она увеличивается на 11,2% и 10,4% при применении EE/LNG и EE/DRSP соответственно. С этой точки зрения показано, что при способе по настоящему изобретению намного меньше субъектов попадают в категорию «подверженных риску» (определенную, как лица, имеющие отношение шансов 2,1).

Подобным образом, из работы Odlind et al. (Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills?, Acta Obstet Gynecol Scand, 2002; 81; страницы 482-490) известно, что частота VTE

напрямую связана со степенью увеличения уровней SHBG, наблюдаемой после введения COC. На основе уровней, наблюдаемых в таблице 3, можно видеть, что согласно оценкам способ по настоящему изобретению вызывает немного более низкий риск, чем COC EE/LNG, и вызывающий значительно более низкий риск, чем COC EE/DRSP. Другими словами, способ контрацепции по настоящему изобретению находился бы на фиг. 1 из работы Odlind et al. в левом нижнем углу графика, рядом с точкой данных «LNG», и очень далеко от точек данных «DSG/GST» и «CPA».

Таблица 1. Изменение от исходного уровня (далее в данном документе, «BL») к циклам 3 и 6 в уровнях различных параметров гемостаза (популяция в соответствии с протоколом)

Таблица 1 - параметры гемостаза **Среднее значение (SD)** **Медианное значение (min-max)**		**E4/DRSP**			**EE/LNG**			**EE/DRSP**		
		Исходный уровень	**Изменение от BL к циклу 3**	**Изменение от BL к циклу 6**	**Исходный уровень**	**Изменение от BL к циклу 3**	**Изменение от BL к циклу 6**	**Исходный уровень**	**Изменение от BL к циклу 3**	**Изменение от BL к циклу 6**
Факторы свертывания крови										
Фибриноген (мг/дл)	**Среднее изменение (SD)**	246,1 (42,24)	11,0 (48,27)	19,9 (40,62)	254,9 (77,32)	27,1 (71,74)	19,9 (73,45)	241,3 (47,63)	44,2 (60,06)	37,8 (59,86)
	Медианное изменение (min-max)	240,0 (173-355)	9,0 (-77-162)	27,0 (-63 - 93)	239 (144-472)	22,0 (-179 - 205)	12,0 (-167-199)	228,5 (176-409)	57,5 (-107-159)	36,5 (-182-152)
Активность протромбина (%)	**Среднее изменение (SD)**	85,7 (7,40)	5,2 (7,06)	5,1 (7,86)	89,0 (11,42)	11,7 (7,15)	9,5 (8,55)	90,0 (9,44)	12,9 (7,97)	9,4 (9,58)
	Медианное изменение (min-max)	86,0 (67 - 106)	7,0 (-10 - 18)	5,0 (-10 - 20)	87,0 (72 - 112)	11,0 (-1 - 25)	10,0 (-8 - 31)	89,0 (77 - 112)	14,0 (1 - 27)	6,5 (-3 - 38)
Активность фактора VII (%)	**Среднее изменение (SD)**	97,2 (22,80)	-5,1 (11,32)	-1,3 (15,78)	93,1 (18,26)	-7,1 (14,89)	-8,0 (14,07)	95,5 (17,59)	19,9 (19,27)	17,7 (15,84)
	Медианное изменение (min-max)	94,0 (61 - 166)	-4,0 (-33 - 22)	-3,0 (-34 - 38)	93,0 (53 - 127)	-7,0 (-46 - 23)	-4,0 (-43 - 25)	93,5 (64 - 130)	18,0 (-12 - 68)	17,5 (-13 - 56)
	p-значение*						0,3711			0,0001
Активность фактора VIII (%)	**Среднее изменение (SD)**	135,4 (47,62)	10,2 (28,16)	0,3 (28,91)	120,9 (34,88)	8,7 (29,47)	0,3 (35,79)	118,0 (33,49)	20,7 (25,10)	9,9 (30,56)
	Медианное изменение (min-max)	114,0 (85 - 255)	11,0 (-62 - 68)	6,0 (-69 - 65)	115,0 (74 - 217)	9,0 (-77 - 72)	3,0 (-83 - 92)	110,0 (72 - 203)	19,0 (-19 - 56)	7,0 (-53 - 79)
vWF (%)	**Среднее изменение (SD)**	109,9 (38,31)	4,9 (17,14)	6,0 (20,66)	105,1 (46,84)	-1,7 (18,94)	-3,6 (20,15)	93,8 (24,48)	10,1 (14,32)	12,9 (19,10)
	Медианное изменение (min-max)	103,0 (60 - 240)	4,0 (-50 - 38)	6,0 (-39 - 55)	96,0 (56 - 295)	-2,0 (-60 - 30)	-2,0 (-60 - 37)	88,0 (55 - 154)	8,0 (-13 - 40)	10,0 (-29 - 58)
	p-значение*						0,1673			0,4016
Белки, противодействующие свертыванию крови										

Таблица 1 - параметры гемостаза **Среднее значение (SD)** **Медианное значение (min-max)**		**E4/DRSP**			**EE/LNG**			**EE/DRSP**		
		Исходный уровень	**Изменение от BL к циклу 3**	**Изменение от BL к циклу 6**	**Исходный уровень**	**Изменение от BL к циклу 3**	**Изменение от BL к циклу 6**	**Исходный уровень**	**Изменение от BL к циклу 3**	**Изменение от BL к циклу 6**
Антитромбин (%)	**Среднее изменение (SD)**	97,4 (6,75)	-0,1 (5,41)	0,2 (5,09)	98,1 (11,71)	-2,8 (6,33)	-3,9 (6,43)	98,9 (6,66)	-2,1 (7,06)	-2,2 (8,43)
	Медианное изменение (min-max)	96,0 (87 - 110)	0,0 (-11 - 12)	-1,0 (-9 - 11)	99,0 (64 - 124)	-2,0 (-21 - 12)	-5,0 (-13 - 11)	96,5 (88 - 114)	-2,5 (-13 - 13)	-3,5 (-17 - 15)
Белок S (%)	**Среднее изменение (SD)**	94,5 (13,08)	0,6 (13,77)	-2,3 (12,16)	104,1 (16,89)	-1,2 (18,26)	-7,4 (15,62)	104,9 (17,07)	-25,0 (12,16)	-31,8 (13,42)
	Медианное изменение (min-max)	93,0 (74 - 134)	1,0 (-29 - 36)	-5,0 (-22 - 26)	105,0 (82 - 142)	-2,0 (-30 - 50)	-5,0 (-41 - 29)	104,0 (65 - 149)	-26,0 (-57 - -6)	-30,5 (--67 - -8)
	p-значение*						0,4564			<0,0001
Свободный белок S (%)	**Среднее изменение (SD)**	85,2 (11,57)	6,5 (8,96)	3,7 (10,23)	95,6 (13,14)	2,3 (16,58)	-1,1 (14,77)	91,0 (14,77)	20,0 (8,67)	-23,3 (14,22)
	Медианное изменение (min-max)	84,0 (59 - 111)	7,0 (-8 - 27)	4,0 (-21 - 25)	94,0 (76 - 121)	2,0 (-26 - 50)	-3,0 (-23 - 26)	88,0 (69 - 134)	-20,0 (-34 - 0)	-20,0 (-60 - 1)
	p-значение*						0,5045			<0,0001
Активность белка C (%)	**Среднее изменение (SD)**	95,0 (15,42)	1,5 (9,81)	1,6 (10,46)	96,7 (14,84)	10,6 (11,47)	9,4 (13,79)	97,7 (15,19)	17,7 (12,18)	18,5 (13,69)
	Медианное изменение (min-max)	95,0 (73 - 141)	1,0 (-15 – 32)	2,0 (-19 – 26)	98,0 (71 – 135)	12 (-11 – 31)	8,0 (-14 – 36)	97,5 (69 - 122)	19,5 (-11 – 54)	18,0 (0 – 66)
	p-значение*						0,0794			<0,0001
TFPI (МЕ/мл)	**Среднее изменение (SD)**	1,108 (0,30)	0,032 (0,47)	0,079 (0,27)	0,141 (0,292)	0,005 (0,407)	-0,067 (0,3588)	0,18 (0,328)	-0,133 (0,49)	-0,212 (0,278)
	Медианное изменение (min-max)	1,060 (0,50 – 1,60)	0,070 (-0,89 – 0,68)	-0,095 (0,84 – 0,55)	1,030 (0,69 – 1,60)	0,020 (-0,57 – 0,80)	-0,090 (-0,90- 0,62)	1,025 (0,69 – 1,60)	-0,190 (-0,92 – 0,79)	-0,205 (-0,67 – 0,24)
Белки фибринолиза										
Плазминоген (%)	**Среднее изменение (SD)**	93,5 (10,70)	10,2 (8,96)	12,2 (9,15)	97,8 (13,17)	39,3 (10,81)	39,1 (13,20)	98,2 (11,69)	35,2 (14,86)	35,5 (12,78)
	Медианное изменение (min-max)	94,0 (68 - 123)	12,0 (-12 - 29)	12,0 (-5 - 33)	96,0 (78 - 127)	39,0 (17 - 54)	39,0 (19 - 77)	98,5 (78 - 123)	32,5 (9 - 67)	37,0 (6 - 68)

Таблица 1 - параметры гемостаза **Среднее значение (SD)** **Медианное значение (min-max)**		**E4/DRSP**			**EE/LNG**			**EE/DRSP**		
		Исходный уровень	**Изменение от BL к циклу 3**	**Изменение от BL к циклу 6**	**Исходный уровень**	**Изменение от BL к циклу 3**	**Изменение от BL к циклу 6**	**Исходный уровень**	**Изменение от BL к циклу 3**	**Изменение от BL к циклу 6**
	p-значение*						<0,0001			<0,0001
t-PA (нг/мл)	**Среднее изменение (SD)**	4,89 (2,118)	-0,92 (1,674)	-0,39 (1,756)	5,06 (2,599)	-2,19 (2,395)	-2,18 (2,496)	5,08 (2,395)	-1,77 (1,843)	-2,23 (1,819)
	Медианное изменение (min-max)	4,50 (2,0 - 10,6)	-0,75 (-4,4 - 2,4)	-0,30 (-5,5 - 3,4)	4,30 (1,9 - 12,7)	-1,70 (-9,3 - 1,0)	-1,70 (-9,8 - 1,0)	4,40 (1,5 - 13,1)	-1,40 (-5,9 - 1,4)	-1,65 (-6,1 - 1,2)
	p-значение*						0,0046			0,0004
PAI-1 (МЕ/мл)	**Среднее изменение (SD)**	1,41 (1,282)	- 0,12 (1,284)	0,04 (1,152)	1,29 (1,620)	-0,50 (1,783)	-0,68 (1,634)	1,49 (1,484)	-0,64 (1,344)	-0,61 (1,671)
	Медианное изменение (min-max)	0,90 (0,5 - 5,5)	0,00 (-3,5 - 2,8)	0,10 (-2,6 - 2,1)	0,50 (0,5 - 6,2)	0,00 (-5,7 - 2,0)	0,00 (-5,7 - 1,0)	0,70 (0,5 - 6,2)	0,00 (-5,5 - 0,9)	0,00 (-5,2 - 3,3)
	p-значение*						0,0751			0,0816
Функциональные тесты тромбообразования										
Резистентность к APC на основе ETP	**Среднее изменение (SD)**	0,881 (0,2184)	0,089 (0,2073)	0,076 (0,2499)	0,745 (0,2294)	0,555 (0,2865)	0,624 (0,3425)	0,724 (0,1494)	0,734 (0,2716)	0,864 (0,3575)
	Медианное изменение (min-max)	0,830 (0,55 - 1,63)	0,110 (-0,32 - 0,51)	0,030 (-0,61 - 0,69)	0,760 (0,33 - 1,47)	0,500 (0,20 - 1,47)	0,560 (0,06 - 1,55)	0,705 (0,44 - 1,06)	0,725 (0,36 - 1,37)	0,820 (0,34 - 1,43)
	p-значение*						<0,0001			<0,0001
Резистентность к APC на основе aPTT	**Среднее изменение (SD)**	0,49 (0,576)	0,06 (0,666)	0,08 (0,720)	4,47 (1,264)	-0,00 (0,815)	0,43 (0,816)	5,08 (0,598)	-0,15 (0,704)	-0,02 (0,668)
	Медианное изменение (min-max)	4,90 (3,8 - 6,3)	0,10 (-1,5 - 1,3)	0,00 (-1,1 - 1,6)	4,50 (1,4 - 6,9)	0,20 (-2,1 - 1,4)	0,10 (-0,5 - 2,4)	5,00 (3,9 - 6,2)	-0,15 (-2,1 - 1,3)	-0,05 (-1,1 - 1,7)
aPTT-APC (c)	**Среднее изменение (SD)**	20,0 (1,40)	-0,1 (0,93)	-0,4 (1,03)	19,9 (2,07)	-0,6 (0,84)	-0,3 (1,06)	19,7 (1,63)	0,2 (1,10)	0,4 (1,16)
	Медианное изменение (min-max)	20,0 (17 - 23)	0,0 (-2 - 2)	0,0 (-3 - 1)	20,0 (16-25)	-1,0 (-2 - 1)	-1,0 (-2 - 2)	20,0 (17 - 23)	0,0 (-2 - 2)	1,0 (-2 - 2)
	p-значение*						0,9836			0,0329
aPTT+APC (c)	**Среднее изменение (SD)**	99,7 (16,98)	0,4 (16,07)	-0,2 (15,98)	89,4 (31,51)	-3,9 (19,07)	6,4 (19,74)	99,9 (17,22)	-1,8 (16,26)	2,0 (15,45)

Таблица 1 - параметры гемостаза **Среднее значение (SD)** **Медианное значение (min-max)**		**E4/DRSP**			**EE/LNG**			**EE/DRSP**		
		Исходный уровень	**Изменение от BL к циклу 3**	**Изменение от BL к циклу 6**	**Исходный уровень**	**Изменение от BL к циклу 3**	**Изменение от BL к циклу 6**	**Исходный уровень**	**Изменение от BL к циклу 3**	**Изменение от BL к циклу 6**
	Медианное изменение (min-max)	98,0 (69 - 145)	0,0 (-39 - 29)	-1,0 (-26 - 37)	86,0 (29 - 176)	0,0 (-56 - 29)	2,0 (-16 - 54)	97,0 (67 - 130)	-0,5 (-50-31)	2,0 (-22 - 35)
Маркеры активного свертывания крови										
Фрагмент протромбина 1+2 (нмоль/л)	**Среднее изменение (SD)**	0,1374 (0,0522)	0,0082 (0,0387)	0,0300 (0,0506)	0,1265 (0,0520)	0,0670 (0,0423)	0,0948 (0,1272)	0,1260 (0,0460)	0,0696 (0,0527)	0,0793 (0,0484)
	Медианное изменение (min-max)	0,1325 (0,060 - 0,261)	0,0065 (-0,075 - 0,095)	0,0290 (-0,064 - 0,173)	0,1110 (0,060 - 0,332)	0,0650 (0,003 - 0,165)	0,0640 (-0,091 - 0,639)	0,1135 (0,073 - 0,260)	0,0500 (-0,016 - 0,201)	0,0745 (0,001 - 0,208)
	p-значение*						0,0021			0,0005
D-димер (мкг/мл FEU)	**Среднее изменение (SD)**	0,300 (0,0529)	0,014 (0,1272)	0,039 (0,0866)	0,439 (0,4473)	-0,027 (0,1733)	-0,065 (0,4206)	0,351 (0,1849)	0,021 (0,1033)	0,024 (0,0934)
	Медианное изменение (min-max)	0,270 (0,27 - 0,43)	0,000 (-0,15 - 0,59)	0,010 (-0,14 - 0,29)	0,270 (0,27 - 2,28)	0,000 (-0,57 - 0,16)	0,020 (-1,92 - 0,29)	0,270 (0,27-1,14)	0,000 (-0,27 - 0,29)	0,000 (-0,21 - 0,25)
Прочее										
SHBG (нмоль/л)	**Среднее изменение (SD)**	68,02 (21,137)	37,71 (29,523)	39,39 (31,290)	73,16 (28,950)	46,91 (35,855)	47,41 (36,496)	73,13 (23,086)	183,27 (51,167)	187,49 (59,528)
	Медианное изменение (min-max)	64,75 (25,3 - 117,9)	30,30 (-21,3 - 102,7)	30,30 (-20,4 - 108,0)	67,30 (27,1 - 144,4)	51,40 (-11,8 - 135,9)	49,40 (-24,6 - 135,1)	70,55 (36,2 - 125,6)	173,95 (112,3 - 301,2)	204,40 (89,3 - 335,4)
	p-значение*						0,7045			<0,0001
Растворимый E-селектин (нг/мл)	**Среднее изменение (SD)**	29,7 (11,827)	0,90 (7,775)	0,31 (6,857)	37,10 (13,513)	-8,81 (6,114)	-11,02 (7,029)	30,42 (10,822)	-6,24 (7,711)	-7,31 (5,150)
	Медианное изменение (min-max)	30,10 (11,6 - 58,9)	2,20 (-16,0 - 27,0)	0,95 (-10,4 - 30,4)	37,90 (11,3 - 64,0)	-7,80 (-23,2 - 4,6)	-11,20 (-33,5 - 2,3)	30,55 (13,8 - 63,4)	-6,75 (-26,2 - 14,7)	-6,85 (-22,1 - -0,1)
	p-значение*						<0,0001			<0,0001

APC - активированный белок C; TFPI - свободный ингибитор пути тканевого фактора; t-PA - ингибитор плазминогена тканевого типа; PAI-1 - ингибитор активатора плазминогена типа 1; SD - стандартное отклонение; SHBG - глобулин, связывающий половые гормоны; vWF - фактор фон Виллебранда.

* Дополнительный исследовательский непараметрический анализ проводили по абсолютному изменению от исходного уровня для гемостатических, эндокринных параметров, параметров профиля белка и липидов печени. Для изучения возможной разницы между вариантами лечения в отношении изменения от исходного уровня к циклу 6 использовали тест Краскела-Уоллиса. При обнаружении возможной разницы проводили парные сравнения вариантов лечения EE/LNG с E4/DRSP и EE/DRSP с E4/DRSP с применением процедуры Двасса-Стила-Критчлоу-Флингера (без корректировки на множественность). Этот тест применяли в отношении абсолютного изменения от исходного уровня до цикла 6. В случае обнаружения возможной разницы, соответствующее p-значение указывали в строке «p-значение» соответствующего параметра в столбце EE/LNG для сравнения EE/LNG с E4/DRSP и в столбце EE/DRSP для сравнения EE/DRSP с E4/DRSP. p-значение $\leq$ 0,05 указывает на то, что отличие было статистически значимым.

Таблица 2. Относительное изменение от исходного уровня (далее «BL») к циклам 3 и 6 (среднее значение и медианное значение, %) у отдельного индивидуума (популяция в соответствии с протоколом)

Таблица 2 - параметры гемостаза **Среднее значение % (+/- SD)** **Медианное значение %**		**E4/DRSP**		**EE/LNG**		**EE/DRSP**	
		Изменение от BL к циклу 3	**Изменение от BL к циклу 6**	**Изменение от BL к циклу 3**	**Изменение от BL к циклу 6**	**Изменение от BL к циклу 3**	**Изменение от BL к циклу 6**
Факторы свертывания крови							
Фибриноген	**Среднее значение**	10,0 (21,6)	9,8 (18,0)	15,7 (28,8)	13,7 (31,3)	21,1 (24,9)	18,6 (22,1)
	Медианное значение	3,8	10,2	7,9	4,6	22,0	15,7
Активность протромбина	**Среднее значение**	6,2 (8,2)	6,3 (9,3)	13,9 (9,2)	11,3 (9,8)	14,7 (9,4)	11,0 (12,0)
	Медианное значение	9,2	6,6	13,0	13,0	14,4	6,9
Активность фактора VII	**Среднее значение**	-4,7 (10,3)	0,5 (16,3)	-6,1 (16,5)	-6,9 (16,4)	20,7 (19,3)	18,8 (16,3)
	Медианное значение	-4,3	-3,2	-7,2	-4,7	18,2	19,8
Активность фактора VIII	**Среднее значение**	10,1 (20,2)	3,5 (22,8)	10,2 (21,8)	2,4 (27,8)	19,2 (21,9)	9,6 (25,2)
	Медианное значение	11,3	4,9	8,6	2,9	20,6	8,6
vWF	**Среднее значение**	6,3 (14,6)	7,2 (18,6)	0,5 (17,0)	-1,3 (18,6)	11,6 (15,9)	13,8 (18,1)
	Медианное значение	5,1	4,8	-1,9	-2,1	7,9	13,4
Белки, противодействующие свертыванию крови							
Антитромбин	**Среднее значение**	0,0 (5,6)	0,3 (5,4)	-2,4 (6,3)	-3,7 (6,7)	-1,8 (7,2)	-1,9 (8,6)
	Медианное значение	0,0	-0,9	-2,1	-5,0	-2,3	-3,5
Белок S	**Среднее значение**	-2,1 (13,5)	-2,1 (12,7)	0,4 (17,8)	-5,7 (14,4)	-23,3 (8,9)	-29,2 (9,8)
	Медианное значение	1,0	-4,3	-2,4	-5,1	-26,1	-30,6

Таблица 2 - параметры гемостаза **Среднее значение % (+/- SD)** **Медианное значение %**		**E4/DRSP**		**EE/LNG**		**EE/DRSP**	
		Изменение от BL к циклу 3	**Изменение от BL к циклу 6**	**Изменение от BL к циклу 3**	**Изменение от BL к циклу 6**	**Изменение от BL к циклу 3**	**Изменение от BL к циклу 6**
Свободный белок S	**Среднее значение**	4,5 (10,8)	4,5 (11,6)	3,8 (19,0)	-0,0 (15,6)	-21,7 (8,3)	-24,3 (11,9)
	Медианное значение	7,8	4,9	2,5	-3,4	-21,1	-22,2
Активность белка С	**Среднее значение**	1,9 (10,2)	2,0 (11,0)	11,9 (12,8)	10,7 (15,0)	18,8 (12,5)	19,4 (13,9)
	Медианное значение	1,2	2,3	12,4	7,1	20	17,8
TFPI	**Среднее значение**	-4,7 (38,8)	-3,7 (24,2)	5,7 (38,6)	-1,7 (30,2)	-3,3 (45,5)	-14,2 (23,3)
	Медианное значение	9,0	-8,4	-2,6	-6,2	-18,9	-20,4
Белки фибринолиза							
Плазминоген	**Среднее значение**	11,4 (10,0)	13,4 (10,0)	41,3 (13,6)	40,5 (14,4)	37,0 (17,7)	36,9 (14,9)
	Медианное значение	11,9	12,2	45,3	40,4	32,0	35,3
t-PA	**Среднее значение**	-8,4 (0,3)	-0,0 (0,3)	-33,7 (25,9)	-34,5 (27,1)	-26,7 (33,7)	-35,6 (29,9)
	Медианное значение	-15,7	-6,9	-34,9	-33,3	-35,7	-39,7
PAI-1	**Среднее значение**	46,1 (136,5)	39,8 (92,9)	17,0 (108,1)	-4,2 (67,4)	-16,9 (50,5)	-0,6 (80,6)
	Медианное значение	0,0	20,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Функциональные тесты тромбообразования							
Резистентность к APC на основе ETP	**Среднее значение**	11,0 (22,5)	9,9 (27,9)	82,1 (49,8)	92,0 (57,9)	108,8 (49,5)	125,1 (57,5)
	Медианное значение	11,9	2,9	69,8	77,9	95,9	121,8
Резистентность к APC на основе aPTT	**Среднее значение**	2,0 (13,2)	2,8 (15,3)	1,8 (15,5)	10,9 (18,5)	-2,3 (13,3)	1,1 (13,5)
	Медианное значение	2,1	0,0	4,5	5,0	-3	-1,0

Таблица 2 - параметры гемостаза **Среднее значение % (+/- SD)** **Медианное значение %**		**E4/DRSP**		**EE/LNG**		**EE/DRSP**	
		Изменение от BL к циклу 3	**Изменение от BL к циклу 6**	**Изменение от BL к циклу 3**	**Изменение от BL к циклу 6**	**Изменение от BL к циклу 3**	**Изменение от BL к циклу 6**
aPTT-APC	**Среднее значение**	-0,4 (4,6)	-1,7 (4,9)	-3,0 (4,2)	-1,1 (5,5)	1,4 (5,6)	2,0 (5,9)
	Медианное значение	0,0	0,0	-4,2	-4,0	0,0	4,8
aPTT+APC	**Среднее значение**	1,8 (15,5)	1,3 (16,8)	-1,5 (16,8)	9,7 (23,0)	-0,7 (15,8)	3,2 (16,0)
	Медианное значение	0,0	-1,1	0,0	4,5	-0,4	2,5
Маркеры активного свертывания крови							
Фрагмент протромбина 1+2	**Среднее значение**	9,6 (25,4)	26,2 (37,5)	58,8 (36,4)	80,0 (73,7)	57,6 (39,1)	65,5 (38,4)
	Медианное значение	6,7	23,1	62,2	71,1	47,6	64,3
D-димер	**Среднее значение**	7,8 (44,1)	14,3 (27,8)	4,7 (26,2)	11,0 (42,7)	6,4 (25,9)	11,5 (27,7)
	Медианное значение	0	3,7	0,0	7,4	0,0	0,0
Прочее							
SHBG	**Среднее значение**	57,9 (40,67)	61,3 (44,23)	82,4 (76,92)	80,0 (68,3)	269,3 (105,3)	274,7 (117,6)
	Медианное значение	51,4	55,1	66,9	73,8	239,5	251,5
APC - активированный бслок С; TFPI - свободный ингибитор пути ткансвого фактора; t-PA - ингибитор плазминогсна ткансвого типа; PAI-1 - ингибитор активатора плазминогена типа 1; SD - стандартное отклонение; SHBG - глобулин, связывающий половые гормоны; vWF - фактор фон Виллебранда.							

Таблица 3. Среднее относительное изменение от исходного уровня к циклу 3 и 6 (%) (в соответствии с протоколом)

Параметры гемостаза Среднее значение (%)	**E4/DRSP**		**EE/LNG**		**EE/DRSP**	
	Цикл 3	Цикл 6	Цикл 3	Цикл 6	Цикл 3	Цикл 6
Факторы свертывания крови						
Фибриноген	4,5	8,1	10,6	10,3	18,3	16,4
Активность протромбина	6,0	5,9	13,2	11,2	14,3	10,4
Активность фактора VII	-5,3	-1,4	-7,7	-8,8	20,9	18,5
Активность фактора VIII	7,5	0,2	7,2	0,2	17,5	8,4
vWF	4,4	5,5	-1,6	-3,3	10,7	13,4
Белки, противодействующие свертыванию крови						
Антитромбин	-0,1	0,2	-2,8	-4,4	-2,1	-2,3
Белок S	0,6	-2,5	-1,2	-7,0	-23,7	-29,6
Свободный белок S	7,6	4,4	2,4	-0,2	-22,0	-25,3
Активность белка C	1,6	1,7	11,0	9,7	18,1	18,7
TFPI	-2,9	-7,1	0,4	-7,9	-11,3	-18,1
Белки фибринолиза						
Плазминоген	10,9	13,1	40,1	40,7	35,8	36,1
t-PA	-18,8	-8,0	-43,2	-42,9	-34,8	-42,5
PAI-1	-8,5	2,8	-38,5	-51,3	-43,3	-39,8
Функциональные тесты тромбообразования						
Резистентность к APC на основе ETP	10,1	8,7	74,4	81,4	102,6	120,7
Резистентность к APC на основе aPTT	1,1	1,6	-0,0	9,9	-3,0	-0,2
aPTT-APC	-0,6	-1,8	-3,2	-1,7	-1,2	1,9
aPTT+APC	-0,4	-0,2	-4,4	7,0	-1,8	1,5

Маркеры активного свертывания крови						
Фрагмент протромбина 1+2	5,9	21,8	53,0	74,8	55,2	61,0
D-димер	4,7	12,9	-6,1	-13,6	6,1	7,7
Прочее						
SHBG	55,4	57,9	64,1	63,6	250,6	255,3
APC - активированный белок C; TFPI - свободный ингибитор пути тканевого фактора; t-PA - ингибитор плазминогена тканевого типа; PAI-1 - ингибитор активатора плазминогена типа 1; SHBG - глобулин, связывающий половые гормоны; vWF - фактор фон Виллебранда.						

Расчет риска VTE

Клиническая программа, параллельная той, которая описана выше, оценивала эффективность, контроль цикла, общую безопасность и приемлемость E4/DRSP у здоровых женщин в возрасте 16-50 лет и предусматривала участие субъекта в течение 12 месяцев (13 циклов, 1 цикл=28 дней). В исследование были включены женщины с индексом массы тела (BMI) не более 35,0 кг/м². В этом клиническом испытании, которое включало 3417 субъектов, имел место единственный случай VTE. Исходя из количества субъектов в испытании и продолжительности введения COC для каждого субъекта, это значение частоты возникновения можно преобразовать в расчетный риск VTE для COC по настоящему изобретению, составляющий 3,7 VTE/10000 женщин в год.

Как сообщалось выше в разделе «Уровень техники», расчетный риск возникновения тромба у лиц, применяющих CHC на основе LNG, норэтистерона или норгестимата, составляет от 5 до 7 на 10000 женщин в течение одного года. Для лиц, применяющих CHC, который содержит дроспиренон, примерный риск возникновения тромба составляет от 9 до 12 на 10000 женщин в течение одного года.

Таким образом, можно видеть, что COC по настоящему изобретению выгодно отличается от более ранних продуктов 2-го, 3-го и 4-го поколения. Для справки, расчетный риск возникновения тромба у лиц, не применяющих CHC, которые не являются беременными, составляет около 2 на 10000 женщин в течение одного года (более подробно в статье de Bastos et al., «Combined oral contraceptives: venous thrombosis.»; Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 3; (3) сообщаются значения частоты возникновения в когортах лиц, не применяющих CHC, составляющие 1,9 и 3,7 на 10000 человек в год, вместе с ранее полученными результатами, составляющими 1,6 на 10000 человек в год).

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что при частоте возникновения VTE, составляющей 3,7 на 10000 женщин в год, COC по настоящему изобретению находится на верхнем пределе значений для лиц, не применяющих CHC (3,7 на 10000 женщин в год, как сообщалось в работе Lidegaard et al. (2011) BMJ 343:d6423, -

см. таблицу 2 на странице 10 в указанной статье), и далеко от нижнего предела значений наиболее безопасного поколения СОС из предшествующего уровня техники (для СОС второго поколения сообщается риск, составляющий по меньшей мере 5 на 10000 женщин в год).

Второе определение резистентности к APC на основе ETP

В попытке подтвердить данные, представленные выше, авторы настоящего изобретения решили провести второй анализ образцов плазмы крови, собранных во время клинического испытания, описанного выше, и, в частности, измерение резистентности к APC на основе ETP.

Лабораторный протокол анализа образцов плазмы крови улучшили и использовали новую процедуру калибровки. Следующие результаты получены после выполнения этих новых измерений, где в таблице 4 и таблице 5 представлены результаты с тем же форматированием, что и в таблице 1 и таблице 2 выше соответственно.

Таблица 4. Изменение от исходного уровня (в дальнейшем «BL») к циклам 3 и 6 уровней резистентности к активированному белку С – на основе ETP (популяция в соответствии с протоколом)

Таблица 4 APC-r (на основе ETP)	**E4/DRSP**			**EE/LNG**			**EE/DRSP**		
	Исходный уровень	**Изменение от BL к циклу 3**	**Изменение от BL к циклу 6**	**Исходный уровень**	**Изменение от BL к циклу 3**	**Изменение от BL к циклу 6**	**Исходный уровень**	**Изменение от BL к циклу 3**	**Изменение от BL к циклу 6**
Среднее изменение +/- SD	1,803 (0,7770)	0,618 (0,4889)	0,472 (0,6360)	1,496 (0,9739)	2,229 (0,7831)	2,042 (0,8805)	1,375 (0,5951)	2,970 (0,7936)	3,014 (0,8506)
Медианное изменение (min-max)	1,665 (0,53 – 3,35)	0,570 (-0,47 – 2,22)	0,460 (-0,93 – 1,80)	1,490 (0,00-5,03)	2,250 (1,15 – 3,77)	1,910 (0,17-3,43)	1,370 (0,46-3,06)	2,960 (1,64 – 4,53)	3,055 (1,57 - 4,58)
p-значение*						< 0,0001			< 0,0001

* Дополнительный исследовательский непараметрический анализ проводили по абсолютному изменению от исходного уровня. Для изучения возможной разницы между вариантами лечения в отношении изменения от исходного уровня к циклу 6 использовали тест Краскела-Уоллиса. При обнаружении возможной разницы проводили парные сравнения вариантов лечения EE/LNG с E4/DRSP и EE/DRSP с E4/DRSP с применением процедуры Двасса-Стила-Критчлоу-Флингера (без корректировки на множественность). В таком случае соответствующее p-значение указывают в строке «p-значение», в столбце «EE/LNG» для сравнения EE/LNG с E4/DRSP и в столбце «EE/DRSP» для сравнения EE/DRSP с E4/DRSP. p-значение ≤ 0,05 указывает на то, что отличие было статистически значимым.

Таблица 5. Относительное изменение от исходного уровня (далее «BL») к циклам 3 и 6 (среднее значение и медианное значение, %) у отдельного индивидуума (популяция в соответствии с протоколом)

Таблица 5 APC-r (на основе ETP)	**E4/DRSP**		**EE/LNG**		**EE/DRSP**	
	Изменение от BL к циклу 3	**Изменение от BL к циклу 6**	**Изменение от BL к циклу 3**	**Изменение от BL к циклу 6**	**Изменение от BL к циклу 3**	**Изменение от BL к циклу 6**
Среднее значение % (+/- SD)	42,0 (34,6)	36,7 (52,6)	182,7 (114,3)	165,8 (98,6)	266,3 (162,1)	268,1 (170,7)
Медианное значение % (min-max)	39,5 (-19,0 – 117,0)	30,0 (-53,0 – 233,0)	165,0 (33,0 – 496,0)	164,5 (30,0 – 424,0)	229,0 (91,0 – 781,0)	218,5 (99,0 – 763,0)

Несмотря на модификации протокола и полный повторный анализ всех образцов плазмы крови, тенденция, указанная в таблицах 1-3 выше, для резистентности к APC на основе ETP полностью подтверждается в таблицах 4 и 5 выше. В частности, преимущества COC по настоящему изобретению очевидны при сравнении с COC 4-го поколения (Yaz®), а также, что более важно, COC 2-го поколения (Melleva®).

В статистических анализах дополнительно выявлены очень существенные отличия от исходного уровня, и особенно в случае COC сравнения Yaz® и Melleva®. Что еще более важно, как показано с помощью p-значений, показанных в таблицах 1 и 4, различия между COC по настоящему изобретению и обоими препаратами сравнения являлись очень существенными, в то время как оба препарата сравнения отличались друг от друга в меньшей степени.

Из вышесказанного очевидно, что COC по настоящему изобретению значительно отличается от COC 2-го и 4-го поколений предшествующего уровня техники. В целом, измеренные параметры демонстрируют, что гемостатический профиль COC по настоящему изобретению по меньшей мере сопоставим с таковым наиболее безопасного COC 2-го поколения, содержащего LNG, и для него показан более благоприятный эффект в отношении параметров гемостаза, чем для COC 4-го поколения, содержащего DRSP.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения в качестве эстрогенного компонента в комбинированном пероральном контрацептиве, содержащем эффективное количество дроспиренона в качестве прогестогенного компонента, для снижения риска тромбоэмболии, ассоциированного с применением дроспиренона.

2. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по п. 1, где указанный риск тромбоэмболии снижен до менее 8, предпочтительно менее 7, более предпочтительно менее 6, еще более предпочтительно менее 5, даже еще более предпочтительно менее 4 на 10000 женщин, применяющих указанный контрацептив, в течение одного года.

3. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по п. 1 или п. 2, где компонент на основе эстетрола применяется в суточной дозе, составляющей от 1 мг до 40 мг, предпочтительно в суточной дозе, составляющей от 5 мг до 25 мг.

4. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по любому из пп. 1-3, где дроспиренон применяется в суточной дозе, составляющей от 0,5 мг до 10 мг, предпочтительно в суточной дозе, составляющей от 1 мг до 4 мг.

5. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по любому из пп. 1-4, где способ введения представляет собой комбинированный способ с интервалом без введения, составляющим приблизительно 7 дней, предпочтительно с интервалом без введения, составляющим приблизительно 4 дня.

6. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по любому из пп. 1-5, где компонент на основе эстетрола представляет собой эстетрол, предпочтительно эстетрола моногидрат.

7. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по п. 6, где эстетрол применяется в суточной дозе, составляющей приблизительно 15 мг эстетрола.

8. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по п. 7, где дроспиренон применяется в суточной дозе, составляющей приблизительно 3 мг.

9. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по любому из предыдущих пунктов, где контрацептив составлен в виде единицы дозирования для перорального применения.

10. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по п. 9, где единица дозирования для перорального применения составлена так, чтобы соответствовать суточной единице дозирования.

11. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по любому из предыдущих пунктов, где риск VTE ниже, чем риск VTE, ассоциированный с COC 2-го поколения.

12. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по п. 10 или п. 11, где профиль побочных эффектов, отличных от VTE, улучшен по сравнению с

профилем побочных эффектов, ассоциированных с COC 2-го поколения.

13. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по любому из предыдущих пунктов, где относительный риск тромбоза вен при сравнении с таковым у женщины, не применяющей COC, ниже 3,5, предпочтительно ниже 3,2, более предпочтительно ниже 3,0, еще более предпочтительно ниже 2,5, даже еще более предпочтительно ниже 2,0.

14. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по любому из предыдущих пунктов, где доля в процентах субъектов в категории высокого риска в отношении тромбоза, определенных как субъекты, у которых риск тромбоза превышает в 2 раза или больше таковой для субъектов, не применяющих COC, составляет менее 40%, предпочтительно менее 35%, более предпочтительно менее 30%, еще более предпочтительно менее 25%, даже еще более предпочтительно менее 20% от всей популяции лиц, применяющих указанную композицию.

15. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по любому из предыдущих пунктов, где композиция вводится женщине, которая применяет препарат впервые, или женщине, которая меняет или возобновляет прием препарата после перерыва более 4 недель, или женщине с повышенным начальным риском VTE вследствие одного или более основных факторов риска, выбранных из BMI более 30, старшего возраста и положительного личного и/или семейного анамнеза.

По доверенности

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ по ст. 34 PCT
(ДЛЯ СВЕДЕНИЯ)

1. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения в качестве эстрогенного компонента в комбинированном пероральном контрацептиве (COC), содержащем эффективное количество дроспиренона в качестве прогестогенного компонента, где риск венозной тромбоэмболии (VTE) является подобным риску VTE при применении COC на основе левоноргестрела.

2. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по п. 1, где количество случаев VTE составляет менее 10 на 10000 женщин в течение одного года.

3. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по п. 1 или п. 2, где компонент на основе эстетрола применяется в суточной дозе, составляющей от 1 мг до 40 мг, предпочтительно в суточной дозе, составляющей от 5 мг до 25 мг, более предпочтительно в суточной дозе, составляющей от 10 мг до 20 мг, еще более предпочтительно в суточной дозе, составляющей приблизительно 15 мг.

4. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по любому из пп. 1-3, где дроспиренон применяется в суточной дозе, составляющей от 0,5 мг до 10 мг, предпочтительно в суточной дозе, составляющей от 1 мг до 4 мг.

5. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по любому из пп. 1-4, где способ введения представляет собой комбинированный способ с интервалом без введения, составляющим приблизительно 7 дней, предпочтительно с интервалом без введения, составляющим приблизительно 4 дня.

6. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по любому из пп. 1-5, где компонент на основе эстетрола представляет собой эстетрол, предпочтительно эстетрола моногидрат.

7. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по п. 6, где эстетрол применяется в суточной дозе, составляющей приблизительно 15 мг эстетрола.

8. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по п. 7, где дроспиренон применяется в суточной дозе, составляющей приблизительно 3 мг.

9. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по любому из предыдущих пунктов, где контрацептив составлен в виде единицы дозирования для перорального применения.

10. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по п. 9, где единица дозирования для перорального применения составлена так, чтобы соответствовать суточной единице дозирования.

11. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по любому из предыдущих пунктов, где риск VTE ниже, чем риск VTE, ассоциированный с COC 2-го поколения.

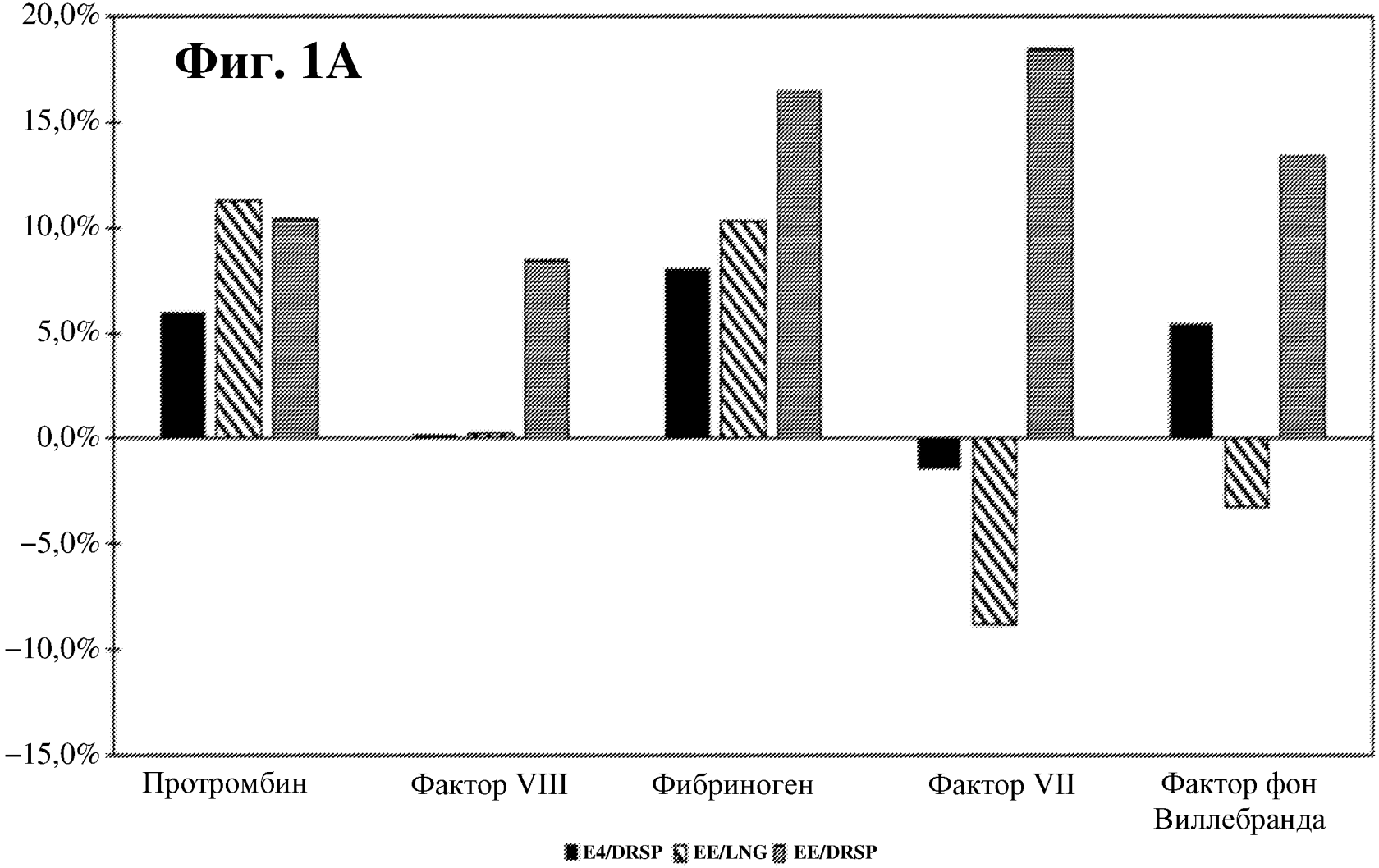
12. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по п. 10 или п. 11, где профиль побочных эффектов, отличных от VTE, улучшен по сравнению с

профилем побочных эффектов, ассоциированных с COC 2-го поколения.

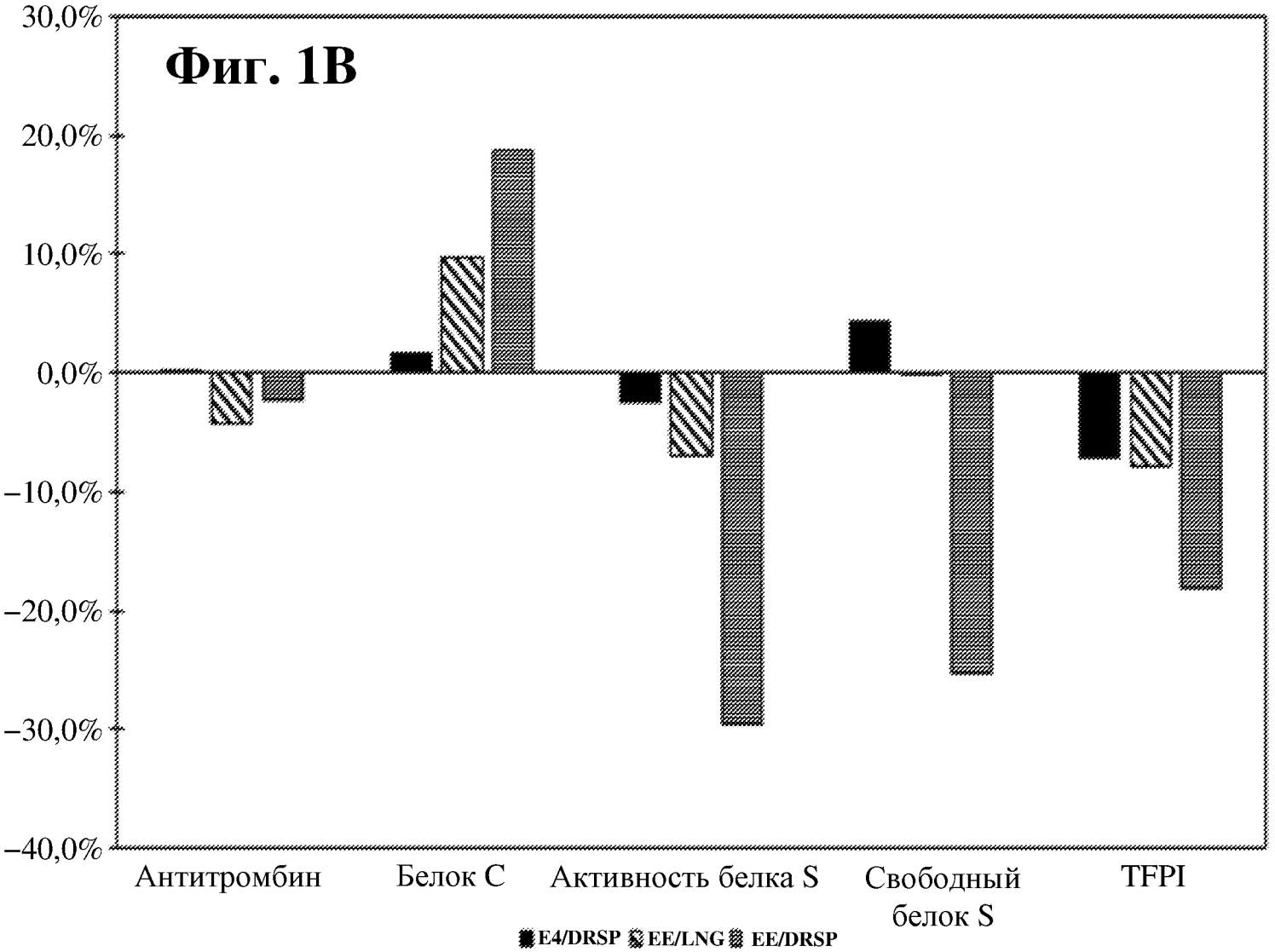
13. Эффективное количество компонента на основе эстетрола для применения по любому из предыдущих пунктов, где композиция вводится женщине, которая применяет препарат впервые, или женщине, которая меняет или возобновляет прием препарата после перерыва более 4 недель, или женщине с повышенным начальным риском VTE вследствие одного или более основных факторов риска, выбранных из BMI более 30, старшего возраста и положительного личного и/или семейного анамнеза.

По доверенности

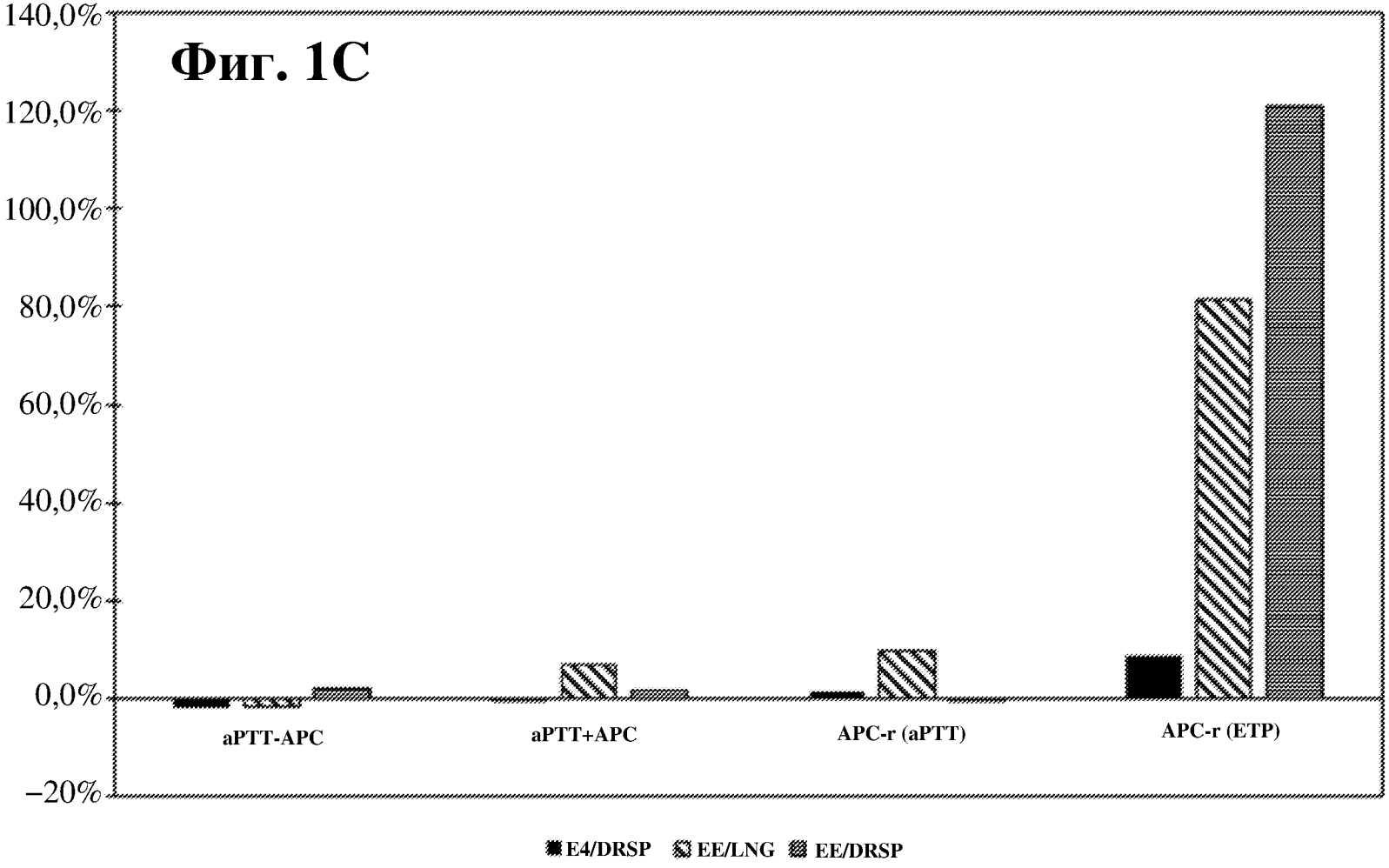
Фиг. 1A

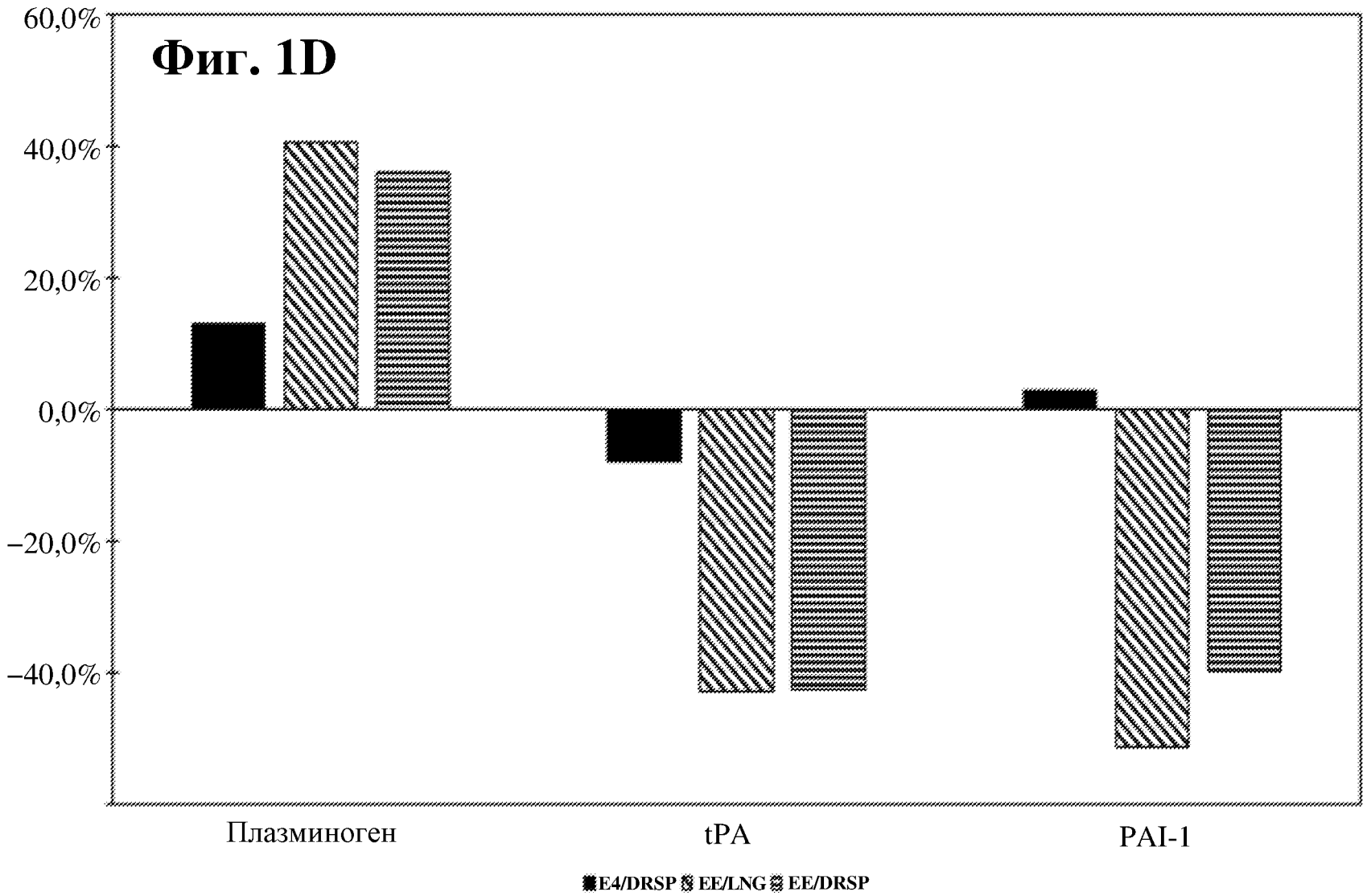

20,0%
15,0%
10,0%
5,0%
0,0%
−5,0%
−10,0%
−15,0%
Протромбин
Фактор VIII
Фибриноген
Фактор VII
Фактор фон Виллебранда
E4/DRSP
EE/LNG
EE/DRSP

Фиг. 1B

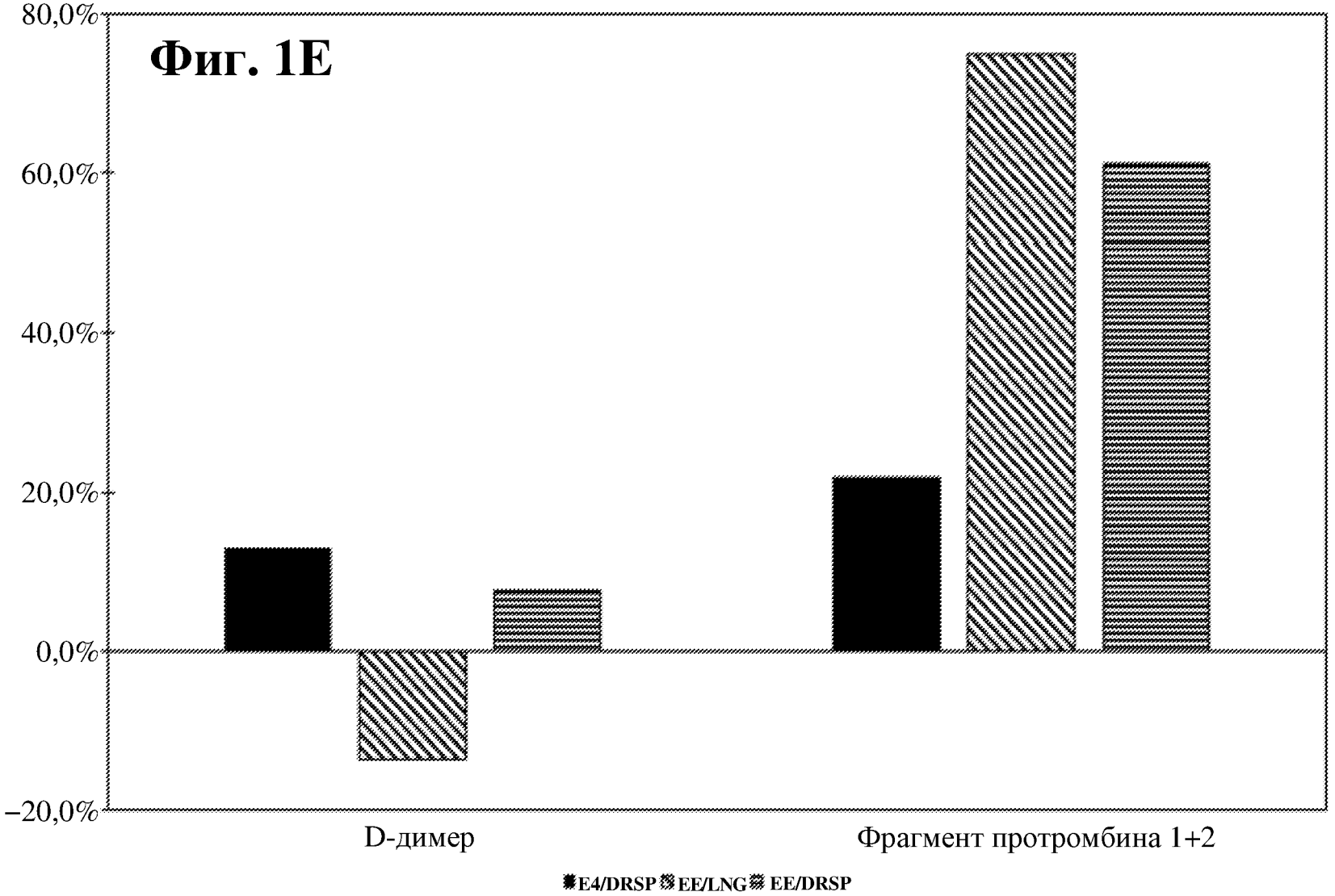

30,0%
20,0%
10,0%
0,0%
–10,0%
–20,0%
–30,0%
–40,0%
Антитромбин
Белок C
Активность белка S
Свободный белок S
TFPI
E4/DRSP
EE/LNG
EE/DRSP

Фиг. 1C

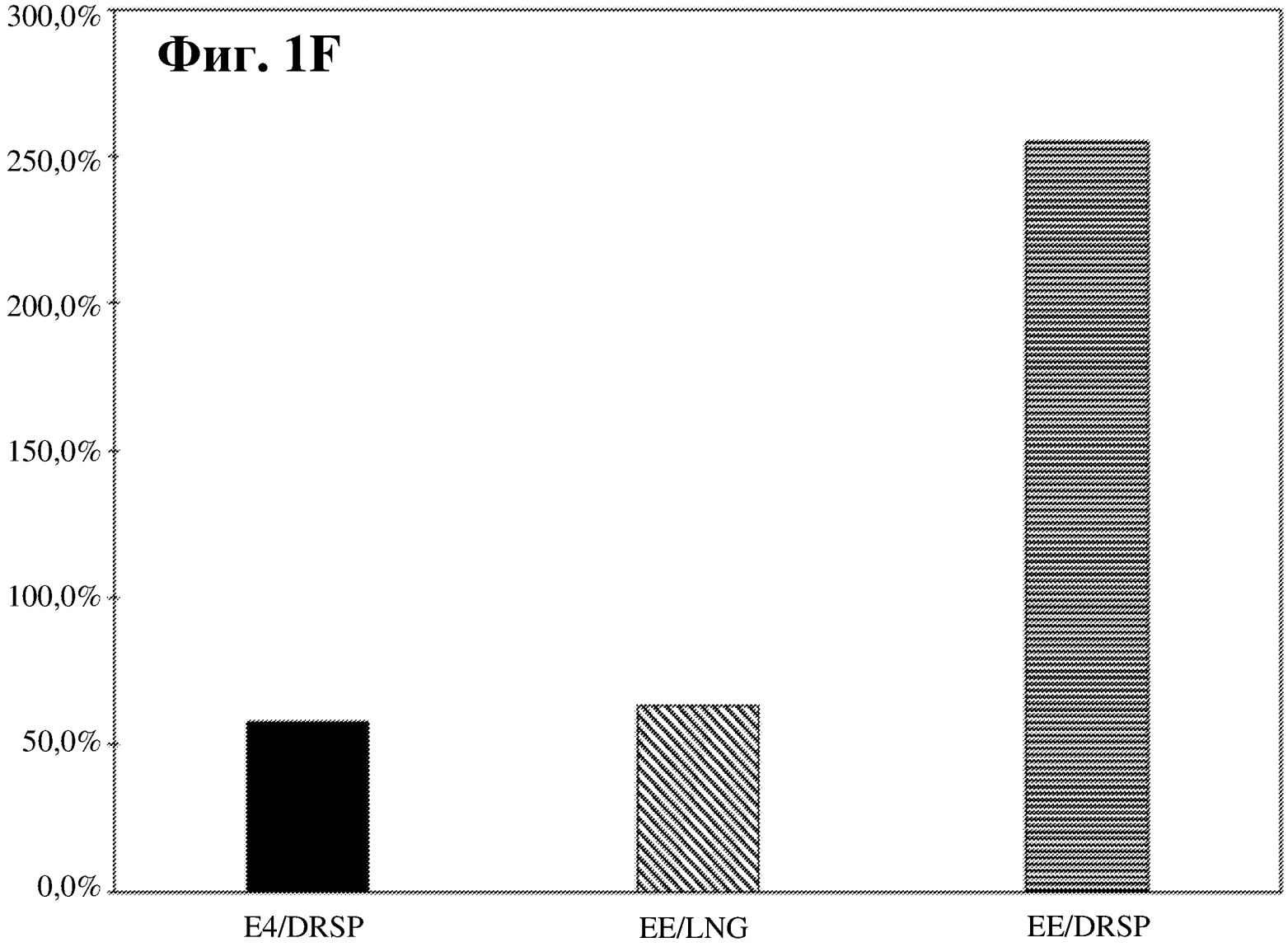

140,0%
120,0%
100,0%
80,0%
60,0%
40,0%
20,0%
0,0%
−20%
aPTT-APC
aPTT+APC
APC-r (aPTT)
APC-r (ETP)
E4/DRSP
EE/LNG
EE/DRSP

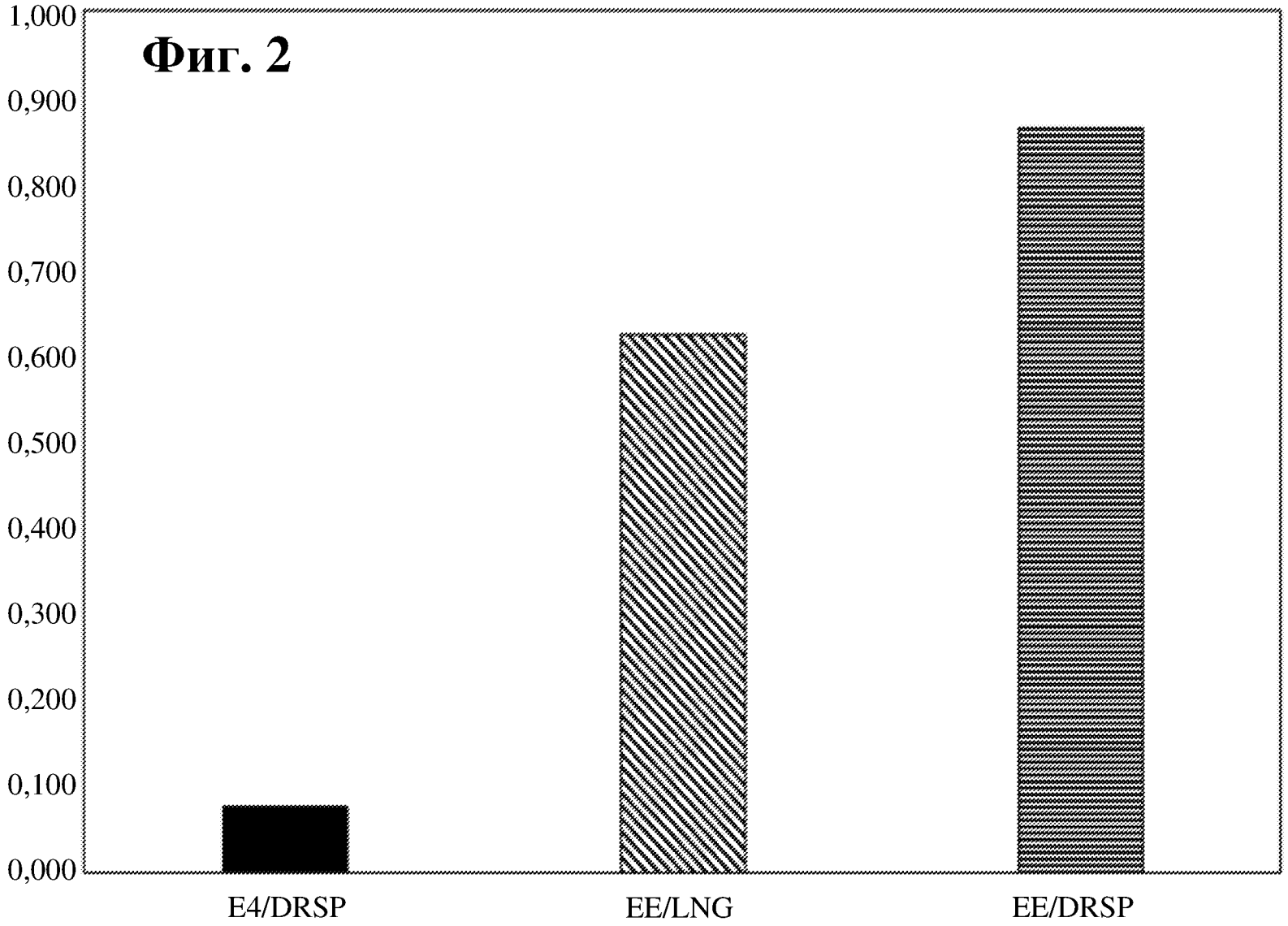

Фиг. 1D
60,0%
40,0%
20,0%
0,0%
−20,0%
−40,0%
Плазминоген
tPA
PAI-1
E4/DRSP
EE/LNG
EE/DRSP

Фиг. 1E

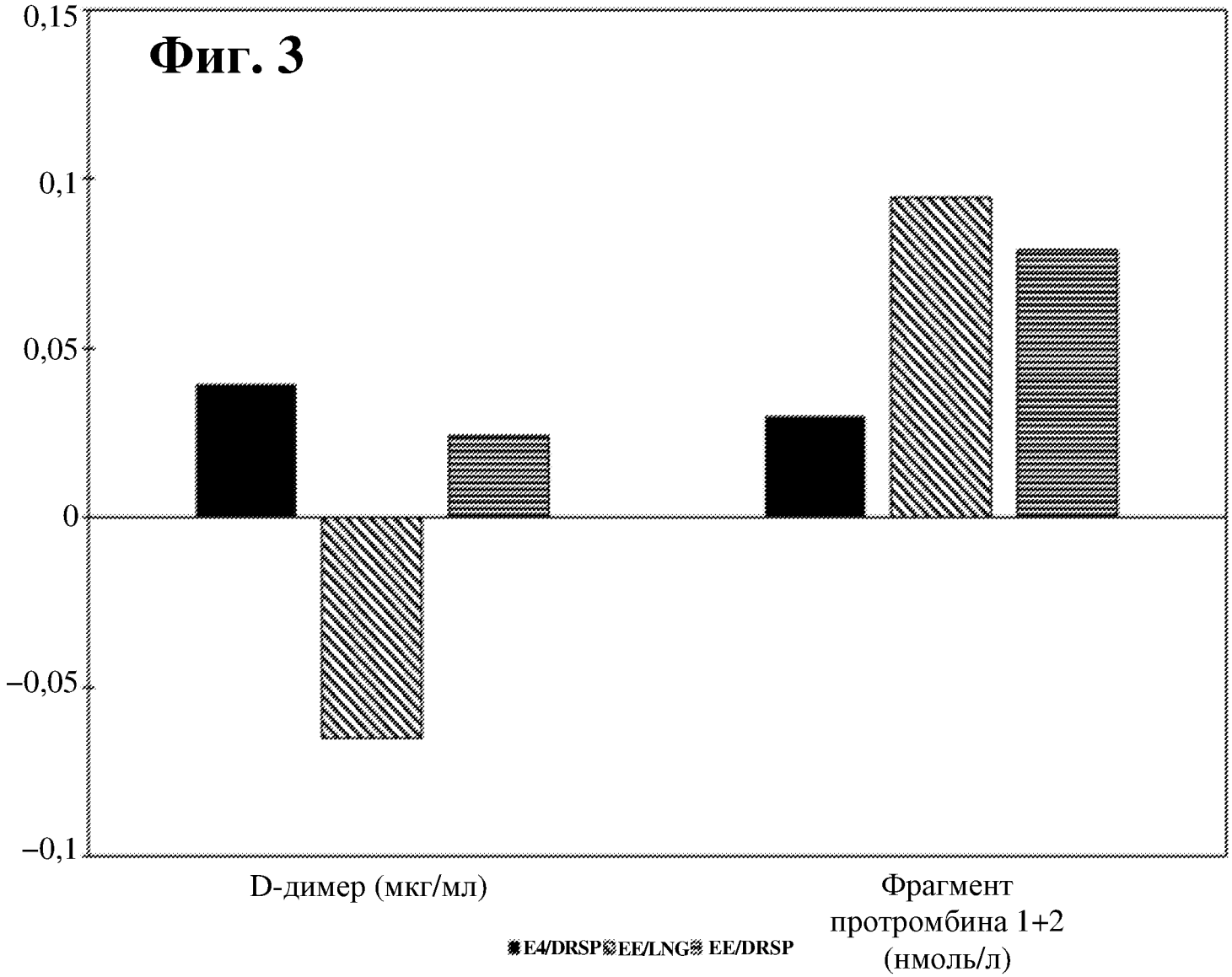

80,0%
60,0%
40,0%
20,0%
0,0%
–20,0%
D-димер
Фрагмент протромбина 1+2
E4/DRSP
EE/LNG
EE/DRSP

Фиг. 1F




Фиг. 2
1,000
0,900
0,800
0,700
0,600
0,500
0,400
0,300
0,200
0,100
0,000
E4/DRSP
EE/LNG
EE/DRSP

Фиг. 3


0,15
0,1
0,05
0
−0,05
−0,1
D-димер (мкг/мл)
Фрагмент протромбина 1+2 (нмоль/л)
E4/DRSP
EE/LNG
EE/DRSP