

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292768** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.03.13

(22) Дата подачи заявки
2021.04.16

(51) Int. Cl. *A61K 31/565* (2006.01)
A61K 31/585 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)

(54) **КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ КОМПОЗИЦИИ СО СНИЖЕННЫМИ ПОБОЧНЫМИ
ЭФФЕКТАМИ**

(31) 20169870.1

(32) 2020.04.16

(33) EP

(86) PCT/EP2021/059890

(87) WO 2021/209591 2021.10.21

(71) Заявитель:
ЭСТЕТРА СРЛ (BE)

(72) Изобретатель:
Фуадар Жан-Мишель (BE)

(74) Представитель:
Гизатуллина Е.М., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) Изобретение относится к комбинированному пероральному контрацептиву со сниженным риском побочных эффектов, включая сниженный риск удлинения интервала QT, сниженный риск снижения уровня тестостерона и сниженный риск повышенного уровня С-реактивного белка по сравнению с другими комбинированными пероральными контрацептивами. Эстетрол/дроспиренон комбинированный пероральный контрацептив, как определено в настоящем документе, имеет благоприятную фармакокинетику для прогестагенного компонента. Применение специфического эстрогенного компонента в комбинированном пероральном контрацептиве придает многочисленные преимущества по сравнению с доступными в настоящее время комбинированными пероральными контрацептивами.

A1

202292768

202292768

A1

КОНТРАЦЕПТИВНЫЕ КОМПОЗИЦИИ СО СНИЖЕННЫМИ ПОБОЧНЫМИ ЭФФЕКТАМИ

ОПИСАНИЕ

Область техники настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к пероральным контрацептивам. В частности, настоящее изобретение относится к комбинированным пероральным контрацептивам, содержащим эстетрол и прогестагенный компонент, такой как дроспиренон, которые проявляют благоприятный фармакокинетический прогестагенный профиль со сниженными побочными эффектами. Настоящее изобретение также относится к способам контрацепции и их применению.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

За прошедшие годы были разработаны многочисленные контрацептивы, которые позволили женщинам увеличить свободу и контроль над репродуктивной функцией (Liao and Dollin, Half a century of the oral contraceptive pill, Can Fam Physician. 2012). Одним из классов контрацептивов, который особенно популярен среди женщин во всем мире, является группа комбинированных пероральных контрацептивов (КОК). Эти КОК, как правило, содержат комбинацию эстрогена и прогестина и часто являются более предпочтительными, чем пилюли, содержащие только прогестин, которые характеризуются очень строгими временными интервалами ежедневного приема и непредсказуемым характером кровотечений. Первоначально КОК содержали высокую дозу эстрогена (>50 мкг) и прогестагена, такого как норэтиндрон, линестренол, этинодиола диацетат, норэтинодрел и норэтистерон (т.е. КОК первого поколения), что приводило к значительному риску побочных эффектов, включая сердечно-сосудистые эффекты. На основе продолжающихся исследований и постмаркетинговых оценок безопасности были разработаны более современные составы КОК, включая КОК, сочетающие этинилэстрадиол (как правило, <50 мкг) и прогестины, производные тестостерона, такие как норгестрел и левоноргестрел (т.е. КОК второго поколения), и КОК, сочетающие этинилэстрадиол с прогестинами, производными левоноргестрела, включая дезогестрел или гестоден (т.е. КОК третьего поколения). Совсем недавно было разработано четвертое поколение КОК, сочетающих дроспиренон в качестве прогестинового компонента с этинилэстрадиолом. Это недавно разработанное поколение прогестинов более специфически связывается с рецептором прогестерона, тем самым уменьшая побочные

эффекты, связанные с андрогенами, эстрогенами или глюкокортикоидами, демонстрируя более нейтральное влияние на метаболические параметры (Bastianelli *et al.*, Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 1. Effects on metabolism, Expert Rev Clin Pharmacol, 2017).

Тем не менее, сообщалось, что применение СОС четвертого поколения влечет за собой повышенный риск побочных эффектов, включая венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения, по сравнению с СОС второго поколения (Dinger *et al.*, 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). Кроме того, сообщалось о том, что СОС четвертого поколения, в частности, способствуют удлинению интервала QT у субъектов, вызванному как эффектом удлинения интервала QT эстрогенов, так и эффектом удлинения интервала QT дроспиренона (Sedlak *et al.*, Sex hormones and the QT interval: a review, J Womens Health, 2012). Удлинение интервала QT отражает задержку реполяризации желудочков и связано с развитием абберантных сердечных ритмов или даже с возникновением внезапной остановки сердца. Кроме того, общее антиандрогенное действие СОС является причиной снижения уровня свободного тестостерона, явление, которое в данной области техники приписывается главным образом включению в препарат сильнодействующих эстрогенов. Низкие уровни свободного тестостерона коррелирует с женской сексуальной дисфункцией, включая без ограничения ограничение или отсутствие полового влечения (de Castro Coelho and Barros, The Potential of Hormonal Contraception to Influence Female Sexuality, Int J Reprod Med, 2019). Также сообщалось, что свободный тестостерон оказывает общее укорачивающее действие на интервал QT (Sedlak *et al.*, Sex hormones and the QT interval: a review, J Womens Health, 2012). Наконец, у субъектов, принимающих СОС, наблюдалось увеличение С-реактивного белка, маркера воспаления. С-реактивный белок является наиболее широко изучаемым биомаркером воспаления при атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях (АСССЗ). Многочисленные эпидемиологические исследования подтверждают значительную связь между повышенными концентрациями С-реактивного белка в сыворотке или плазме и распространенностью основного атеросклероза, повышенным риском повторных сердечно-сосудистых событий среди пациентов с установленным заболеванием и повышенной частотой первых сердечно-сосудистых событий среди индивидуумов из группы риска атеросклероза (Crea and Morrow, C-reactive protein in cardiovascular disease, UpToDate, 2019). Является ли С-реактивный белок неспецифическим маркером, указывающим на острую фазу ответа на воспалительные стимулы, или же С-реактивный белок является

непосредственным участником клинической картины атеросклероза, до настоящего времени остается неясным.

Эстетрол представляет собой нативный эстроген, который вырабатывается во время беременности (Holinka *et al.*, Estetrol: a unique steroid in human pregnancy, *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008). Использование эстетрола в сочетании с прогестогеном дроспиреноном привело к хорошему ингибированию овуляции с благоприятным профилем вагинальных кровотечений, хорошей переносимостью и высокой удовлетворенностью пользователей (Apter *et al.*, Estetrol combined with drospirenone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control, *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2017).

В целом, несмотря на то, что разработки в области СОС привели к созданию СОС с меньшими побочными эффектами, в данной области техники остается неудовлетворенная потребность в устранении некоторых побочных эффектов, связанных с СОС, особенно с СОС четвертого поколения. В частности, необходимо устранять и избегать удлинения интервала QT, не допускать повышения уровня С-реактивного белка и не допускать снижения свободного тестостерона у субъектов.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что СОС эстетрол/дроспиренон (E4/DRSP), имеющие составы, как определено в настоящем документе, проявляют многочисленные ранее неизвестные преимущества по сравнению с доступными в настоящее время комбинированными пероральными контрацептивами, в частности, по сравнению с пероральными контрацептивами четвертого поколения, последние обычно рассматриваются в данной области техники как наиболее предпочтительное поколение СОС. Следовательно, СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, разработаны в ответ на явную неудовлетворенную потребность в данной области техники, заключающуюся в предоставлении СОС, содержащих дроспиренона, с минимальными неблагоприятными побочными эффектами. Таким образом, настоящее изобретение относится к следующим аспектам:

Аспект 1. Контрацептивный набор, содержащий одну или несколько упаковочных единиц, где каждая упаковочная единица содержит от 21 до 28 суточных активных единиц дозы комбинированного перорального контрацептива (СОС), и где каждая суточная активная единица дозы содержит:

(а) дроспиренон (DRSP) в качестве прогестагенного компонента в количестве от 1 мг до 5 мг и

(b) эстетрол (E4) в качестве эстрогенного компонента в количестве от 10 мг до 20 мг, где указанные единицы дозы, при пероральном введении ежедневно, приводят к следующему фармакокинетическому профилю для DRSP в плазме крови:

(i) средняя геометрическая AUC_{0-24} DRSP от приблизительно 150 нг.ч/мл до приблизительно 1000 нг.ч/мл, и/или

(ii) средняя геометрическая C_{max} DRSP от приблизительно 10 нг/мл до приблизительно 100 нг/мл.

Более конкретно, в таком наборе для типичной дозы DRSP приблизительно 3 мг (от 2,5 до 3,5 мг)

(i) средняя геометрическая AUC_{0-24} DRSP составляет от приблизительно 200 нг.ч/мл до приблизительно 600 нг.ч/мл, и/или

(ii) средняя геометрическая C_{max} DRSP составляет от 20 нг/мл до приблизительно 50 нг/мл.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к количеству от 10 мг до 20 мг эстетрола в качестве эстрогенного компонента суточной активной единицы дозы в контрацептивном наборе, содержащем одну или несколько упаковочных единиц, где каждая содержит от 21 до 28 суточных активных единиц дозы комбинированного перорального контрацептива (COC), содержащего дроспиренон (DRSP) в качестве прогестагенного компонента в количестве от 1 мг до 5 мг,

для применения для достижения следующего фармакокинетического профиля для дроспиренона в плазме крови при введении ежедневно:

(i) средняя геометрическая AUC_{0-24} дроспиренона от приблизительно 150 до приблизительно 1000 нг.ч/мл, и/или

(ii) средняя геометрическая C_{max} дроспиренона от приблизительно 10 нг/мл до 100 нг/мл, предпочтительно, где один или несколько побочных эффектов DRSP снижаются по сравнению с субъектом, принимающим COC, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и другой эстроген.

Более конкретно, при указанном применении для типичной дозы DRSP приблизительно 3 мг (от 2,5 до 3,5 мг)

(i) средняя геометрическая AUC_{0-24} DRSP составляет от приблизительно 200 нг.ч/мл до приблизительно 600 нг.ч/мл, и/или

(ii) средняя геометрическая C_{max} DRSP составляет от 20 нг/мл до приблизительно 50 нг/мл.

Аспект 2. Контрацептивный набор или количество от 10 мг до 20 мг эстетрола согласно аспекту 1 для применения для снижения побочных эффектов DRSP у субъекта, принимающего СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и другой эстроген, предпочтительно СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и этинилэстрадиол (ЕЕ).

Аспект 3. Контрацептивный набор или количество от 10 мг до 20 мг эстетрола согласно аспекту 1 или 2, где фармакокинетический профиль для DRSP в плазме крови представляет собой фармакокинетический профиль в равновесном состоянии, предпочтительно фармакокинетический профиль в равновесном состоянии после 10 суточных доз, более предпочтительно после 14 суточных доз.

Аспект 4. Контрацептивный набор или количество от 10 мг до 20 мг эстетрола согласно любому из аспектов 1 - 3, для применения для уменьшения снижения свободного тестостерона в сыворотке крови, связанного с применением СОС, содержащего эквивалентное эффективное количество DRSP и другой эстроген, предпочтительно СОС, содержащего эквивалентное эффективное количество DRSP и ЕЕ, у субъекта.

Аспект 5. Контрацептивный набор или количество от 10 мг до 20 мг эстетрола согласно аспекту 4, где указанное снижение уменьшается на 10%, предпочтительно на 15%, более предпочтительно на 20%, у указанного субъекта, принимающего СОС, как определено в аспекте 1, по сравнению с субъектом, принимающим СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и другой эстроген, предпочтительно СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и ЕЕ.

Аспект 6. Контрацептивный набор или количество от 10 мг до 20 мг эстетрола согласно аспектам 4 или 5, где уровень концентрации в сыворотке крови свободного тестостерона составляет по меньшей мере 25%, предпочтительно по меньшей мере 40%, более предпочтительно по меньшей мере 50% от исходного значения, где указанное исходное значение представляет собой уровень экспрессии свободного тестостерона в сыворотке крови у указанного субъекта до применения СОС, содержащего DRSP.

Аспект 7. Контрацептивный набор или количество от 10 мг до 20 мг эстетрола согласно любому из аспектов 4 - 6, где концентрация в сыворотке крови свободного тестостерона составляет по меньшей мере 0,09 нг/дл, предпочтительно по меньшей мере 0,20 нг/дл у указанного субъекта при применении СОС, содержащего DRSP и Е4, как определено в аспекте 1.

Аспект 8. Контрацептивный набор или количество от 10 мг до 20 мг эстетрола согласно любому из аспектов 1 - 3, для применения для уменьшения риска удлиненного интервала QT, связанного с применением СОС, содержащего DRSP, у субъекта, предпочтительно посредством уменьшения риска удлинения среднего и/или медианного интервала QT на более 5 мс.

Аспект 9. Контрацептивный набор или количество от 10 мг до 20 мг эстетрола согласно аспекту 8, где указанный риск для указанного субъекта возникновения удлинения интервала QT уменьшается на 10%, 25%, предпочтительно на 50%, более предпочтительно на 90% или 100%, у указанного субъекта, принимающего указанный СОС, по сравнению с субъектом, принимающим СОС, содержащий ЕЕ в качестве эстрогенного компонента и эквивалентное эффективное количество DRSP.

Аспект 10. Контрацептивный набор или количество от 10 мг до 20 мг эстетрола согласно аспектам 8 или 9, где интервал QT рассматривают как удлиненный, когда время между началом зубца Q и концом зубца T в электрокардиограмме субъекта удлинено на по меньшей мере 5 миллисекунд по сравнению с интервалом QT указанного субъекта до применения СОС, содержащего DRSP.

Аспект 11. Контрацептивный набор или количество от 10 мг до 20 мг эстетрола согласно любому из аспектов 8 - 10, где среднее удлинение интервала QT у субъекта, принимающего указанный СОС, на 20%, предпочтительно 35%, более предпочтительно 50% меньше, чем у субъекта, принимающего СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP в качестве прогестагенного компонента и ЕЕ в качестве эстрогенного компонента.

Аспект 12. Контрацептивный набор или количество от 10 мг до 20 мг эстетрола согласно любому из аспектов 8 - 11, где Е4 ингибирует удлинение интервала QT у субъекта, принимающего указанный СОС, как определено в аспекте 1, путем противодействия DRSP-индуцированному удлинению интервала QT.

Аспект 13. Контрацептивный набор или количество от 10 мг до 20 мг эстетрола согласно любому из аспектов 8 - 12, где указанный СОС обладает сниженными связанными с эстрогеном эффектами на интервал QT по сравнению с субъектом, принимающим СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP в качестве прогестагенного компонента и ЕЕ в качестве эстрогенного компонента.

Аспект 14. Контрацептивный набор или количество от 10 мг до 20 мг эстетрола согласно аспекту 13, где связанный с эстрогеном эффект представляет собой удлинение

интервала QT, предпочтительно удлинение интервала QT посредством опосредованного эстрогеном подавления I_{Kr} и/или I_{Ks} , и/или токов канала I_{K1} .

Аспект 15. Контрацептивный набор или количество от 10 мг до 20 мг эстетрола согласно любому из аспектов 1 - 3, для применения для снижения или предупреждения повышенных уровней концентрации в сыворотке крови С-реактивного белка, связанных с применением СОС, содержащего DRSP у субъекта.

Аспект 16. Контрацептивный набор или количество от 10 мг до 20 мг эстетрола согласно аспекту 15, где указанный уровень концентрации в сыворотке крови С-реактивного белка рассматривают как повышенный, когда указанный уровень на 10% выше, предпочтительно 20% выше, предпочтительно 30% выше исходного значения, где указанное исходное значение представляет собой уровень концентрации в сыворотке крови С-реактивного белка у указанного субъекта до применения СОС, содержащего DRSP.

Аспект 17. Контрацептивный набор или количество от 10 мг до 20 мг эстетрола согласно аспектам 15 или 16, где уровень концентрации в сыворотке крови С-реактивного белка составляет менее 2,00 мг/л, предпочтительно менее 1,75 мг/л, более предпочтительно менее 1,5 мг/л, у указанного субъекта при применении СОС, содержащего DRSP и E4, как определено в аспекте 1.

Аспект 18. Контрацептивный набор или количество от 10 мг до 20 мг эстетрола согласно любому из аспектов 1 - 17, где указанный СОС, содержащий DRSP и E4, как определено в аспекте 1, вводят периодическими циклами, где необязательно указанная схема введения включает период без введения от 4 до 7 дней, или содержит введение плацебо в ходе указанных 4 - 7 дней.

Аспект 19. Контрацептивный набор или количество от 10 мг до 20 мг эстетрола согласно любому из аспектов 1 - 18, где E4 присутствует в указанном СОС, как определено в аспекте 1, в количестве от 12 мг до 18 мг, предпочтительно от 14 до 16 мг, как например приблизительно 15 мг. Согласно другим вариантам осуществления и в отношении всех аспектов, определенных в настоящем документе, E4 может присутствовать в СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, в количестве от 14,2 до 15,5 мг. Согласно другим вариантам осуществления эстетрол (E4) может представлять собой моногидрат эстетрола, который присутствует в СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, в количестве от приблизительно 14,5 мг до приблизительно 15,5 мг, предпочтительно приблизительно 15 мг. Согласно альтернативным другим вариантам осуществления эстетрол (E4) может представлять собой безводный (т.е. не содержащий воду) эстетрол,

который присутствует в СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, в количестве от приблизительно 14 до 15 мг, предпочтительно приблизительно 14,2 мг.

Аспект 20. Контрацептивный набор или количество от 10 мг до 20 мг эстетрола согласно любому из аспектов 1 - 19, где DRSP присутствует в указанном СОС, как определено в аспекте 1, в количестве от 2,5 до 3,5 мг, более предпочтительно в количестве приблизительно 3 мг.

Аспект 21. Контрацептивный набор или количество от 10 мг до 20 мг эстетрола согласно любому из аспектов 1 - 20, где указанная единица дозы указанного СОС, как определено в аспекте 1, содержит приблизительно от 2,5 до 3,5 мг DRSP и приблизительно от 14 до 16 мг компонента E4.

Аспект 22. Композиция, содержащая E4, для применения для снижения биодоступности DRSP у субъекта, принимающего комбинированный пероральный контрацептив, содержащий DRSP.

Аспект 23. Композиция E4 для применения согласно аспекту 22, где указанный E4 действует в качестве эстрогенного компонента указанного комбинированного перорального контрацептива и DRSP действует в качестве прогестагенного компонента.

Аспект 24. Композиция E4 для применения согласно аспекту 22 или 23 для применения для снижения побочных эффектов DRSP у субъекта, непрерывно принимающего комбинированный пероральный контрацептив, содержащий DRSP.

Аспект 25. Композиция E4 для применения согласно любому из аспектов 22 - 24, для применения для уменьшения риска повышенных уровней концентрации в сыворотке крови С-реактивного белка (CRP), связанных с непрерывным применением комбинированного перорального контрацептива, содержащего DRSP.

Аспект 26. E4 для применения для снижения биодоступности DRSP в равновесном состоянии в СОС на по меньшей мере 15% по сравнению с СОС, содержащим эквивалентные количества DRSP и EE, предпочтительно на по меньшей мере 20%, более предпочтительно на по меньшей мере 25%, как например, приблизительно 30% или более.

Аспект 27. E4 для применения для снижения пиковой концентрации в плазме крови DRSP у субъектов, непрерывно принимающих СОС, содержащий DRSP.

Аспект 28. Способ снижения риска побочных эффектов DRSP у субъекта, непрерывно принимающего СОС, содержащий DRSP, предусматривающий стадию предоставления СОС, содержащего DRSP в качестве прогестагенного компонента и E4 в качестве эстрогенного компонента.

Аспект 29. СОС, содержащий E4 и DRSP, для применения для снижения побочных эффектов DRSP, связанных с непрерывным применением комбинированного перорального контрацептива, содержащего DRSP. Термин «непрерывное применение» означает, что режим дозирования применяют в течение множества периодических циклов. Как правило, один периодический цикл содержит применение от 21 до 28 суточных единиц дозы СОС, содержащих активные ингредиенты. Указанное применение может в некоторых случаях прерываться между различными периодическими циклами в течение от 4 до 7 дней, необязательно путем введения единиц дозы плацебо, не содержащих активные ингредиенты СОС, или просто путем отказа от приема каких-либо пилюль в течение этих 4 - 7 дней. Как правило, применяют режим введения 21-28 единиц дозы активных ингредиентов СОС, прерываемый на от 4 до 7 дней применением единиц дозы плацебо в целях соблюдения.

Аспект 30. Применение E4 для получения лекарственного средства для профилактики или лечения побочных эффектов, связанных с применением DRSP в СОС.

Аспект 31. Применение E4 для получения композиции (т.е. лекарственного средства или контрацептива) для профилактики или лечения удлинения интервала QT у субъектов, принимающих СОС, содержащий DRSP.

Аспект 32. Применение E4 для получения композиции (т.е. лекарственного средства или контрацептива) для профилактики или лечения снижения уровня в сыворотке крови свободного тестостерона у субъектов, принимающих СОС, содержащий DRSP.

Аспект 33. Применение E4 для получения композиции (т.е. лекарственного средства или контрацептива) для профилактики или лечения повышения уровня С-реактивного белка у субъектов, принимающих СОС, содержащий DRSP.

Согласно любому из перечисленных выше в настоящем документе аспектов или вариантов осуществления предпочтительное количество эстетрола в указанном СОС эквивалентно количеству от 14 до 16 мг эстетрола и может присутствовать в форме моногидрата эстетрола в интервале от 14 до 16 мг, предпочтительно в количестве 15 мг моногидрата эстетрола или его эквивалента 14,2 мг эстетрола.

Согласно любому из перечисленных выше аспектов или вариантов осуществления предпочтительное количество дроспиренона в указанном СОС эквивалентно приблизительно от 2 до 4 мг или от приблизительно 2,5 до 3,5 мг дроспиренона.

Вышеупомянутые и дополнительные аспекты и предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения описаны в следующих разделах и в прилагаемой

формуле изобретения. Тем самым объекты прилагаемой формулы изобретения специально включены в настоящее описание.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1. Стратификация субъектов. 98 субъектов включали в лечение E4/DRSP 15/3 мг (n=38), EE/LNG 0,03/0,15 мг (n= 29), EE/DRSP 0,02/3 мг (n=31). АЕ: побочные эффекты.

Фиг. 2. Изменения интервала QTcF в цикле лечения 3, день 24. Группа лечения: E4/DRSP 15/3 мг, контрольная группа: EE/DRSP 0,02/3 мг.

Фиг. 3. Изменения интервала QTcF в цикле лечения 3, день 27. Группа лечения: E4/DRSP 15/3 мг, контрольная группа: EE/DRSP 0,02/3 мг.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

В контексте настоящего изобретения форма единственного числа включает ссылки как на единственное, так и на множественное число, если из контекста явно не следует иное.

В контексте настоящего изобретения термины «содержащий», «содержит» и «состоит из» являются синонимами терминов «включающий», «включает» или «содержащий», «содержит», и являются включающими или открытыми и не исключают дополнительные, не перечисленные члены, элементы или стадии способа. Термины также охватывают «состоящий из» и «состоящий по существу из», значения которых устоялись в патентной терминологии.

Указание числовых диапазонов по конечным точкам включает все числа и дроби, входящие в соответствующие диапазоны, а также указанные конечные точки. Это относится к числовым диапазонам независимо от того, вводятся ли они выражением «от... до...», выражением «между... и...» или другим выражением.

В контексте настоящего изобретения термины «приблизительно» или «около» при ссылке на измеряемому значение, такое как параметр, величина, временная продолжительность и т.п., предназначены для охвата вариаций указанного значения и от него, таких как вариации +/-10 % или менее, предпочтительно +/-5 % или менее, более предпочтительно +/-1 % или менее и даже более предпочтительно +/-0,1 % или менее указанного значения и от него, насколько такие вариации возможны для осуществления раскрытого изобретения. Следует понимать, что значение, на которое указывает модификатор «приблизительно» или «около», также специально указано и предпочтительно раскрыто.

В то время как термины «один или несколько» или «по меньшей мере один», такие как один или несколько членов или по меньшей мере один член группы членов, очевидны сами по себе, в качестве дополнительных примеров этот термин охватывает среди прочего ссылку на любой из указанных членов или на любые два или более указанных членов, например, на любые ≥ 3 , ≥ 4 , ≥ 5 , ≥ 6 или ≥ 7 и т. д. указанных членов, и вплоть до всех указанных членов. В другом примере «один или несколько» или «по меньшей мере один» могут относиться к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или более.

Обсуждение предшествующего уровня техники настоящего изобретения включено в настоящий документ для пояснения контекста настоящего изобретения. Его не следует рассматривать как признание того, что любой из упомянутых материалов был опубликован, известен или является частью общеизвестных сведений в любой стране на дату приоритета любого из пунктов формулы изобретения.

В настоящем раскрытии ссылки на различные публикации, патенты и опубликованные описания патентов приведены посредством идентифицирующей цитаты. Все документы, цитируемые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. В частности, раскрытия или разделы таких документов, на которые конкретно приведена ссылка в настоящем документе, включены посредством ссылки.

Если не указано иное, все термины, используемые при описании настоящего изобретения, включая технические и научные термины, имеют значение, обычно понятное специалисту в области, к которой относится настоящее изобретение. В качестве дополнительного руководства включены определения терминов для того, чтобы облегчить понимание раскрытия настоящего изобретения. Когда определения конкретных терминов приведены в связи с конкретным аспектом настоящего изобретения или конкретным вариантом осуществления настоящего изобретения, подразумевается, что такая коннотация или значение применяются во всем этом описании, т.е. также в контексте других аспектов или вариантов осуществления настоящего изобретения, если не указано иное. Например, варианты осуществления, относящиеся к продуктам, также применимы к соответствующим признакам способов и применений.

В следующих частях различные аспекты или варианты осуществления настоящего изобретения определены более подробно. Каждый аспект или вариант осуществления, определенный таким образом, может быть объединен с любым другим аспектом (асpekтами) или вариантом (вариантами) осуществления, если явно не указано иное. В частности, любой признак, указанный как предпочтительный или преимущественный,

может быть объединен с любым другим признаком или признаками, указанными как предпочтительные или преимущественные.

Ссылка в настоящем описании на «один вариант осуществления», «вариант осуществления» означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом осуществления, включены по меньшей мере в один вариант осуществления настоящего изобретения. Таким образом, фразы «в одном варианте осуществления» или «в варианте осуществления» в различных местах настоящего описания не обязательно все относятся к одному и тому же варианту осуществления. Кроме того, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим образом, как будет очевидно специалисту в области техники настоящего раскрытия, в одном или нескольких вариантах осуществления. Кроме того, в то время как некоторые варианты осуществления, как определено в настоящем документе, включают некоторые, но не другие признаки, включенные в другие варианты осуществления, предполагается, что комбинации признаков различных вариантов осуществления входят в объем настоящего изобретения и образуют разные варианты осуществления, как понятно специалистам в данной области техники. Например, в прилагаемой формуле изобретения охватываются альтернативные комбинации заявленных вариантов осуществления, как это должно быть понятно специалистам в данной области техники.

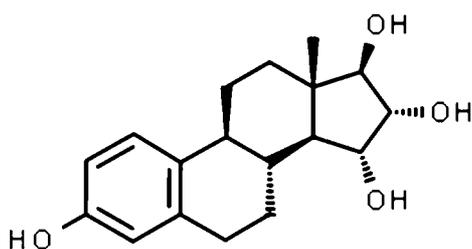
В контексте настоящего изобретения термин «субъект» или «пациент» относится к животным, предпочтительно теплокровным животным, более предпочтительно позвоночным, наиболее предпочтительно млекопитающим, таким как человек, и млекопитающие, не относящиеся к человеку. Особенно предпочтительными являются субъекты женского пола, более предпочтительно субъекты женского пола пре- и/или постменопаузального периода. Субъект женского пола, рассматриваемый в настоящем документе, может быть субъектом, нуждающимся или считающимся нуждающимся в контрацептиве, как определено в настоящем документе, или в композиции, содержащей эстетрол, как определено в настоящем документе, по причинам контрацепции, для улучшения картины кровотечения (т.е. достижение менее тяжелой или менее нерегулярной картины кровотечения), для улучшения вызванных гормонами психических или физических изменений или для любой их комбинации.

Квалифицированному специалисту известно, что такие термины как «количественный», «количество» и «уровень» являются синонимами и имеют четко определенное значение в данной области техники. В контексте настоящего изобретения термины могут, в частности, относиться к абсолютному количественному определению

молекулы, такой как стероид, у (в образце, взятом у) субъекта, или к относительному количественному определению молекулы или анализируемого вещества в образце, т.е., относительно другого значения, как например, относительно эталонного значения, как указано в настоящем документе, или к диапазону значений, указывающих исходную линию определенного параметра. Эти значения или диапазоны значений могут быть получены от одного субъекта или от группы субъектов (т.е. по меньшей мере двух субъектов). Кроме того, когда ссылка сделана на (абсолютные или относительные) количества параметров, таких как AUC или C_{max} , эти количества следует интерпретировать как количество, измеренное в (в образце) плазме крови одного или нескольких субъектов. В качестве альтернативы, когда ссылка сделана на (абсолютные или относительные) количества или концентрации таких параметров, как свободный тестостерон и С-реактивный белок, эти количества следует интерпретировать как количество, измеренное в (образце) сыворотке крови одного или нескольких субъектов. Как «плазма крови», так и «сывороточная плазма» являются общепринятыми терминами в медицинском и клиническом контексте и не оставляют двусмысленности в отношении их интерпретации специалистом в данной области техники (Matthew and Varacallo, Physiology, blood plasma, StatPearls, 2019).

«Эстетрол» или кратко «Е4» представляет собой эстрогенный стероид, вырабатываемый фетальной печенью человека (PubChem CID: 27125). Эстетрол можно описать как 3-гидроксистероид, соответствующий 17-бета-эстрадиолу, где положения 15 α и 16 α замещены двумя дополнительными гидроксильными группами. Известно, что эстетрол является агонистом эстрогеновых рецепторов (Coelingh Bennink *et al.*, Estetrol review: profile and potential clinical applications, Climacteric, 2008). Эстетрол, как указано в настоящем документе, может быть эндогенным эстетролом. Альтернативно, эстетрол может быть синтезирован химически, синтезирован с использованием (мутантных) рекомбинантных ферментов или синтезирован любой их комбинацией. В качестве альтернативы эстетрол может обозначаться в области техники его молекулярной формулой: C₁₈H₂₄O₄ или структурной формулой (I):

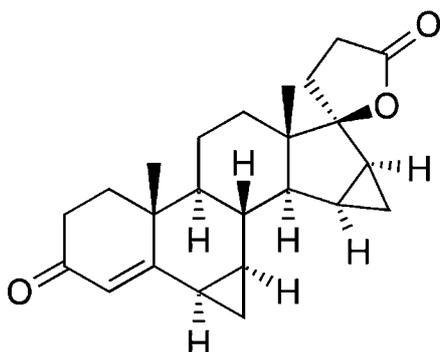
Формула (I)



Понятно, что когда эстетрол упоминается в любой части настоящего описания, также подразумевается любой эстетрол-содержащий компонент (т.е. соединение) и/или производное эстетрола. Неограничивающие примеры включают сложные эфиры эстетрола и гидраты эстетрола. Согласно предпочтительным вариантам осуществления, когда он присутствует, эстетрол, содержащийся в СОС, раскрытых в настоящем документе, представляет собой моногидрат эстетрола.

В контексте настоящего изобретения термины «прогестаген», «прогестоген», «гестаген» или «гестоген» и производные от них «прогестиногенные соединения», используемые как в настоящем документе, так и в данной области техники, относятся к любой молекуле, которая оказывает действие, подобное действию природного женского полового гормона прогестерона в организме субъекта. Прогестагены считаются агонистами рецепторов прогестерона, и их действие было тщательно изучено в данной области техники (среди прочего раскрыто в Kuhl, *Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration*, Climateric, 2005). Прогестины представляют собой подгруппу прогестагенов, в которую входят синтетические прогестагены. Хотя приведенные выше термины можно применять взаимозаменяемо в данной области техники, существует общее понимание того, что когда упоминается прогестин, подразумеваются синтетические прогестагены. «Дроспиренон» (сокращенно DRSP, PubChem CID: 68873) является примером прогестина и широко используется в составе СОС благодаря своей антиминералокортикоидной и антиандрогенной активности в сочетании с низкой общей нецелевой активностью. В целом СОС, содержащие дроспиренон, относятся к СОС четвертого поколения. Неограничивающие примеры коммерчески доступных СОС, содержащих дроспиренон, известны как «YazTM» и YasminTM. Иллюстративным примером пилюли прогестагена, содержащей только дроспиренон, является «SlyndTM», который также коммерчески доступен. В качестве альтернативы дроспиренон может обозначаться в данной области техники его молекулярной формулой $C_{24}H_{30}O_3$ или структурной формулой (II):

Формула (II)



Понятно, что в контексте настоящего изобретения термин «дроспиренон» также предусматривают любые производные дроспиренона. Кроме того, общепризнано, что в СОС доза дроспиренона от 2,5 до 3,5 мг в день, предпочтительно приблизительно 3 мг в день, необходима для подавления овуляции

В качестве иллюстрации и без ограничения, другие прогестагены или прогестины, которые использовали в СОС, включают норэтистерон, норэтиндрон, левоноргестрел (LNG), норгестрел, гестоден, дезогестрел, норгестимат, ципротерона ацетат, диенгест и хлормадион.

«Комбинированный пероральный контрацептив», сокращенно упоминаемый в настоящем документе как СОС, обозначает любой пероральный контрацептив, который содержит как эстрогенные, так и прогестагенные молекулы, и что СОС, таким образом, обеспечивает клинический эффект, основанный на комбинированной активности указанных эстрогена и прогестагена. СОС, как правило, классифицируются на основе содержащегося в них прогестагена. СОС 1-го поколения включают прогестагены, такие как норэтинодрел, норэтиндрон, линестренол, этинодиола диацетат или норэтистерон. СОС 2-го поколения включают прогестагены, такие как левоноргестрел или норгестрел. СОС 3-го поколения включают дезогестрел, гестоден или норгестоден. СОС 4-го поколения содержат дроспиренон в качестве прогестагенного компонента. Были разработаны и коммерчески доступны многочисленные СОС, такие как YazTM. Для специалиста в данной области техники очевидно, что во всем настоящем описании, когда делается ссылка на «СОС E4/DRSP» или «СОС, как определено в настоящем документе», в этом описании подразумевается СОС, который содержит в качестве эстрогенного соединения эстетрол и содержит в качестве прогестагенного соединения дроспиренон, если прямо не указано иное. В настоящем документе проводится сравнение СОС, имеющих в качестве эстрогенного компонента эстетрол и прогестагенный компонент дроспиренон, с СОС, содержащими дроспиренон или левоноргестрел (LNG) в качестве прогестагенного компонента и

этинилэстрадиол (EE) в качестве эстрогенного компонента. Их неограничивающими примерами являются продукты, доступные под торговыми наименованиями YazTM (0,02 мг EE/ 3 мг DRSP), YasminTM (0,03 мг EE/ 3 мг DRSP) или MellevaTM (0,03 мг EE/ 0,15 мг LNG). Наиболее предпочтительно СОС, как определено в настоящем документе, (т.е. содержащие как E4, так и DRSP) сравнивают с СОС, содержащими приблизительно 0,02 или приблизительно 0,03 мг этинилэстрадиола и приблизительно 3 мг дроспиренона, EE/DRSP.

«Контрацептивный набор» относится к любой упаковке, содержащей упаковочные единицы контрацептива, в контексте настоящего изобретения предпочтительно упаковочные единицы СОС. Квалифицированному специалисту известно, что могут быть разработаны контрацептивные наборы, которые различаются по размеру, форме и количеству упаковочных единиц и/или единиц дозы, которые они содержат. Контрацептивные наборы могут содержать информационный буклет и/или инструкции, напечатанные на указанном наборе. В контексте настоящего изобретения термин «активная единица дозы» может использоваться взаимозаменяемо с термином «лекарственные формы» и относиться к фармацевтическим лекарственным препаратам, содержащим определенную смесь активных ингредиентов (в контексте СОС, определенные количества эстрогена и прогестагена), которая содержится в конкретной конфигурации, не ограничивающими примерами которой являются капсулы и таблетки. Очевидно, что в контексте СОС активная единица дозы должна быть (считается) пригодной для перорального введения.

Поскольку раскрытый в настоящем документе СОС предназначен для перорального введения, предпочтительны конфигурации, обеспечивающие легкость перорального введения. Следовательно, суточная единица дозы, как определено в настоящем документе, может быть твердой или полутвердой лекарственной формой. Подходящими, но не ограничивающими примерами являются таблетки, (мягкие или твердые) капсулы, облатки, гранулы, пилюли, пеллеты, пастилки, трансбуккальные пленки, пасты, кристаллы, растворяющиеся пленки, каплеты, расплавы и т.п. Очевидно, что определенные пероральные лекарственные формы, такие как капсулы, могут содержать водный или масляный раствор, содержащий эстетрол и дроспиренон. Для каждой из этих лекарственных форм в данной области техники известны подходящие способы получения. Иллюстративными примерами способов получения таблеток, капсул и расплавов являются влажная грануляция (т.е. паровая грануляция, активируемая влагой сухая грануляция, влажная грануляция, грануляция с термоадгезией, грануляция из расплава, грануляция замораживанием, пенная грануляция или обратная влажная грануляция), сухая грануляция,

такая как пневматическая сухая грануляция или прессование (Shanmugam, *Granulation techniques and technologies: recent progresses*, Bioimpacts, 2015). Оболочки твердых капсул могут быть изготовлены способом формования окунанием или способом литья под давлением, в то время как типичным способом получения мягких капсул является формирование термосварки между двумя лентами желатина. Как твердые, так и мягкие капсулы были тщательно оценены и обсуждены в данной области техники (например, в справочнике Augsburger and Hoag, *Pharmaceutical dosage forms: Capsules*, CRC press, 2017).

Выражение «при использовании», «принимающий» и аналогичные выражения, которые используются в настоящем описании, используют для указания одного или нескольких субъектов, которые по меньшей мере однажды принимали СОС или активный ингредиент, на который делается ссылка в этом предложении или абзаце. Согласно предпочтительным вариантам осуществления применение может быть интерпретировано как «непрерывное применение» или «непрерывный последовательный период циклов введения». Согласно определенным вариантам осуществления, когда делается ссылка на субъекта, принимающего или использующего СОС, содержащий дроспиренон, субъект принимает СОС, содержащий дроспиренон, в течение по меньшей мере 1 цикла введения, предпочтительно по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6 или более 6 циклов введения.

Несколько удивительных и ценных результатов, как определено в настоящем документе, являются результатом нескольких исследований, проведенных авторами настоящего изобретения. По существу, авторы настоящего изобретения обнаружили, что некоторые из вышеупомянутых побочных эффектов СОС, имеющих в качестве прогестагенного компонента дроспиренон, могут быть опосредованы, частично или полностью, использованием эстреола (Е4) в качестве эстрогенного компонента СОС, а не этинилэстрадиола (ЕЕ). Следовательно, эти результаты имеют существенное значение для области СОС. Таким образом, достоинства СОС, как определено в настоящем документе, включают снижение риска побочных эффектов, что отражается в улучшении нескольких молекулярных параметров, которые указывают на указанные побочные эффекты. Таким образом, немедленный эффект можно резюмировать как улучшение состояния здоровья субъектов, принимающих СОС. Второй эффект снижения частоты побочных эффектов СОС заключается в том, что у субъектов, использующих СОС, будет достигнуто улучшенное соблюдение режима лечения. Со временем эти результаты станут значительным вкладом в контроль женской репродуктивной функции без рисков. Поскольку включение дроспиренона в СОС четвертого поколения является повсеместным,

промышленная применимость применений, способов и композиций, как определено в настоящем документе, очевидна.

Согласно первому результату авторы настоящего изобретения обнаружили, что у субъектов, принимающих СОС E4/DRSP, наблюдается значительно меньшее снижение уровней свободного тестостерона в сыворотке крови, что, как правило, наблюдается у субъектов, принимающих СОС, содержащие дроспиренон, такие как СОС EE/DRSP. Более конкретно, типичное снижение или «падение» в сыворотке крови свободного тестостерона, наблюдаемое у субъектов, принимающих СОС EE/DRSP, заметно снижается у субъектов, принимающих СОС E4/ DRSP. В данной области техники было описано, что дроспиренон отвечает за снижение уровня свободного тестостерона в сыворотке крови, поскольку дроспиренон является агонистом рецептора прогестерона, а активация рецептора прогестерона приводит к антигонадотропному и антиэстрогенному эффекту (Kuhl *et al.*, *Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration*, Climacteric, 2005). Одним из антигонадотропных эффектов дроспиренона является подавление продукции половых гормонов половыми железами, которая включает продукцию эстрадиола, прогестерона и тестостерона. Следовательно, снижение продукции тестостерона является прямым следствием дроспиренона, что также будет понятно квалифицированному специалисту. Однако неожиданно оказалось, что при замене этинилэстрадиола в СОС EE/DRSP на эстетрол, снижение уровня свободного тестостерона у субъекта, принимавшего СОС, значительно уменьшилось. Этот первый результат показывает, что эстетрол оказывает благоприятное (клиническое) влияние на концентрацию свободного тестостерона у субъектов, принимающих СОС, содержащий дроспиренон, при этом обеспечивая удовлетворительный контрацептивный эффект. Повышение уровня тестостерона способствует уменьшению часто сообщаемых побочных эффектов у указанных субъектов, таких как отсутствие полового влечения, низкое либидо и отсутствие возбуждения. Этот эффект СОС E4/DRSP не был описан в данной области техники. В соответствующем исследовании авторы настоящего изобретения обнаружили, что применение СОС E4/DRSP не увеличивает или не имеет тенденции к увеличению интервалов QT у субъектов, принимающих СОС, содержащие дроспиренон. Влияние известных СОС на удлинение интервала QT у субъекта обсуждалось в данной области техники (ссылка делается на Salem *et al.* (2016) и Sedlak *et al.* (2012), оба процитированы в настоящем документе). Общее влияние половых гормонов на удлинение интервала QT является результатом сложного взаимодействия между тестостеронами, прогестагенами и эстрогенами из-за противоположных эффектов на ионные (калиевые) каналы в миоцитах.

В целом, в данной области техники существует консенсус в отношении того, что как эндогенные, так и экзогенные половые гормоны влияют на интервал QT. Поскольку СОС содержат значительное количество прогестагенов и эстетрол, иногда могут наблюдаться значительные изменения интервала QT. В целом, тестостерон и прогестагены, по-видимому, укорачивают потенциал действия и, следовательно, оказывают благотворное влияние на удлинение интервала QT. Напротив, эстрогены, как оказалось, оказывают удлиняющий эффект на интервал QT. Кроме того, было сформулировано, что во время менструальных циклов прогестагены являются доминирующим фактором, влияющим на желудочковую реполяризацию у женщин. Однако дроспиренон не ведет себя как типичный прогестаген и вместо этого, по-видимому, провоцирует удлинение интервала QT, усиливая эффект эстрогенов на удлинение интервала QT вместо того, чтобы противодействовать ему (Salem *et al.*, Association of Oral Contraceptives With Drug-Induced QT Interval Prolongation in Healthy Nonmenopausal Women, JAMA Cardiol, 2018). Поэтому в данной области принято следующее обобщение воздействия различных контрацептивов (получено из Sedlak *et al.* (2012)):

	Эффект эстрогена на QT	Влияние прогестина на QT	Общее влияние на QT
СОС 1-го поколения	↑↑	↓↓↓	↓
СОС 2-го поколения	↑	↓	↔/↓
СОС 3-го поколения	↑	↓	↔
СОС 4-го поколения	↑	↑	↑↑

На основании этого можно сделать вывод, что СОС 4-го поколения (например, СОС EE/DRSP) оказывают общее удлиняющее действие на интервал QT. В последующем субъекты, принимающие СОС 4-го поколения, имеют значительный риск удлинения интервала QT. В общем, интервал QT рассматривают как удлиненный, когда интервал QT увеличивается по меньшей мере на 5 мс, что может быть вызвано любым вмешательством, таким как введение или использование фармацевтического активного ингредиента, и, в частности, в контексте настоящего раскрытия, (непрерывное) использование СОС 4-го поколения. Неожиданно авторы настоящего изобретения обнаружили, что риск удлинения интервала QT снижается при замене компонента этинилэстрадиола в СОС 4-го поколения на эстетрол. Без ограничения конкретной теорией полагают, что эстетрол гипотетически способствует этому удивительному эффекту благодаря двум молекулярным механизмам. Во-первых, эстетрол, по-видимому, является более мягким эстрогеном по сравнению с

этинилэстрадиолом и, следовательно, вероятно, оказывает менее выраженный связанный с эстрогеном эффект на удлинение интервала QT. Сообщалось, что эстрогены влияют на интервал QT на молекулярном уровне, уменьшая токи калиевых каналов (и/или их экспрессию), и, возможно, эстетрол оказывает менее выраженное влияние на эти каналы. Во-вторых, как указано выше, СОС E4/DRSP способны уменьшать степень снижения свободного тестостерона или степень подавления свободного тестостерона. Поскольку тестостерон оказывает укорачивающий эффект на интервал QT, что, вероятно, связано с положительным вкладом в токи ионных калиевых каналов и/или их экспрессию, эффект удлинения, опосредованный дроспиреноном, может быть сведен на нет. Таким образом, посредством предложенного выше механизма двойного действия эстетрол может предотвращать удлинение интервала QT, наблюдаемое для СОС 4-го поколения EE/DRSP. В данной области техники не сообщалось об этом эффекте эстетрола и, как следствие, СОС E4/DRSP.

Согласно третьему наблюдению авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что субъекты, принимающие контрацептивы E4/DRSP, менее склонны или менее подвержены риску вызванных СОС повышенных уровней в сыворотке крови С-реактивного белка, по сравнению с субъектами, принимающими обычные СОС 4-го поколения, такие как СОС EE/DRSP. В данной области техники сообщалось об увеличении уровней (концентрации) С-реактивного белка во время и после применения СОС (van Rooijen *et al.*, Treatment with combined oral contraceptives induces a rise in serum C-reactive protein in the absence of a general inflammatory response, J Thromb Haemost, 2006) и было высказано предположение, что повышенная концентрация С-реактивного белка, по-видимому, связана с прямым влиянием на синтез С-реактивного белка в гепатоцитах и не отражает опосредованное IL-6 воспаление, активацию эндотелия или индукцию резистентности к инсулину, хотя это остается спорным. Существует связь между повышенными уровнями С-реактивного белка в сыворотке и/или плазме с атеросклерозом и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АСССЗ). Хотя точный вклад С-реактивного белка остается неясным, ясно, что следует избегать любого повышения уровня С-реактивного белка ввиду его связи с атеросклерозом. В данной области техники не сообщалось о снижении влияния СОС E4/DRSP на повышение С-реактивного белка по сравнению СОС 4-го поколения (например, EE/DRSP).

Согласно первому аспекту настоящее изобретение относится к контрацептивному набору, содержащему одну или несколько упаковочных единиц, где каждая упаковочная единица содержит от 21 до 28 суточных активных единиц дозы комбинированного

перорального контрацептива (СОС), и где каждая суточная активная единица дозы содержит: (а) дроспиренон в качестве прогестагенного компонента в количестве от 1 мг до 5 мг и (б) эстетрол в качестве эстрогенного компонента в количестве от 10 мг до 20 мг, где указанные единицы дозы при пероральном введении ежедневно приводят к следующему фармакокинетическому профилю для дроспиренона в плазме крови:

(i) средняя геометрическая AUC_{0-24} дозы, соответствующей от 1 мг до 5 мг дроспиренона, от приблизительно 150 нг.ч/мл до приблизительно 1000 нг.ч/мл для DRSP, и/или

(ii) средняя геометрическая C_{max} дозы, соответствующей от 1 мг до 5 мг дроспиренона, от приблизительно 10 нг/мл до приблизительно 100 нг/мл.

Для типичной дозы DRSP приблизительно 3 мг (от 2,5 до 3,5 мг)

(iii) средняя геометрическая AUC_{0-24} дроспиренона составляет от приблизительно 200 нг.ч/мл до приблизительно 550 нг.ч/мл, и/или

(iv) средняя геометрическая C_{max} дроспиренона составляет от 20 нг/мл до приблизительно 50 нг/мл.

Понятно, что когда в настоящем документе используется аббревиатура «AUC», она относится к «площади под кривой» и должна интерпретироваться как общепринятое значение в данной области техники, т.е. определенный интеграл кривой, описывающей изменение концентрации лекарственного средства в плазме крови в зависимости от времени. В контексте настоящего изобретения AUC_{0-24} выражает AUC от момента времени «0», являющегося моментом введения СОС субъекту, до момента времени 24 часа. В контексте настоящего изобретения «AUC» можно интерпретировать как биодоступность. В соответствии с этим AUC_{inf} указывает на общую AUC (время от «0» до бесконечности).

« C_{max} » как упоминается в настоящем документе, представляет собой максимальную или пиковую концентрацию в плазме крови, которая достигается при применении лекарственного средства, например, дроспиренона. Если не указано иное, значения AUC и C_{max} могут быть измерены с помощью радиоиммуноанализа и/или ВЭЖХ и ЖХ-МС/МС, которые являются анализами, известными специалистам в данной области техники (например, в Jaffe, *Methods of Hormone Radioimmunoassay*, 2nd edition, Academic press, 1979, and Chen and Hsu, *Development of a LC-MS/MS-based method for determining metolazone concentrations in human plasma: Application to a pharmacokinetic study*, *J of Food and Drug Anal*, 2013).

Согласно определенным вариантам осуществления каждая суточная активная единица дозы содержит такие же или приблизительно такие же количества эстетрола и

дроспиренона, как определено в настоящем документе. Согласно альтернативным вариантам осуществления некоторые суточные активные единицы дозы могут содержать более высокую или более низкую дозу E4 и/или DRSP до тех пор, пока эквивалентный уровень E4 и/или DRSP сохраняется в течение периодического цикла. Согласно иллюстративным вариантам осуществления этой альтернативы различные суточные единицы дозы могут быть сконфигурированы для многофазового введения (например, двухфазового, трехфазового или четырехфазового введения), при этом каждая фаза позволяет достичь несколько отличающуюся концентрацию E4 и/или DRSP.

Согласно определенным вариантам осуществления фармакокинетический профиль для дроспиренона при введении при суточной дозе приблизительно 3 мг (например, от 2,5 до 3,5 мг) после одной дозы СОС характеризуется средней геометрической AUC_{0-24} дроспиренона, которая составляет менее 425 нг.ч/мл, предпочтительно менее 400 нг.ч/мл, предпочтительно менее 350 нг.ч/мл, более предпочтительно менее 325 нг.ч/мл, более предпочтительно менее 300 нг.ч/мл, более предпочтительно менее 275 нг.ч/мл, более предпочтительно менее 250 нг.ч/мл, более предпочтительно менее 225 нг.ч/мл. Согласно определенным вариантам осуществления фармакокинетический профиль для дроспиренона после одной дозы СОС характеризуется средней геометрической AUC_{0-24} дроспиренона от 450 нг.ч/мл до 200 нг.ч/мл, предпочтительно от 350 нг.ч/мл до 150 нг.ч/мл, более предпочтительно от 300 нг.ч/мл до 200 нг.ч/мл, наиболее предпочтительно от 260 нг.ч/мл до 220 нг.ч/мл. Согласно определенным вариантам осуществления фармакокинетический профиль для дроспиренона после одной дозы СОС характеризуется средней геометрической C_{max} дроспиренона, которая составляет менее приблизительно 45 нг/мл, предпочтительно менее 40 нг/мл, предпочтительно менее 35 нг/мл, предпочтительно менее 30 нг/мл. Согласно определенным вариантам осуществления фармакокинетический профиль для дроспиренона после одной дозы СОС характеризуется средней геометрической C_{max} дроспиренона, которая составляет от 20 нг/мл до 50 нг/мл, предпочтительно от 20 нг/мл до 45 нг/мл, предпочтительно от 24 нг/мл до 40 нг/мл, предпочтительно от 24 нг/мл до 35 нг/мл. Согласно определенным вариантам осуществления фармакокинетический профиль для дроспиренона после одной дозы СОС характеризуется средней геометрической AUC_{inf} дроспиренона, которая составляет менее 300 нг.ч/мл, предпочтительно менее 275 нг.ч/мл, предпочтительно менее 260 нг.ч/мл, предпочтительно менее 250 нг.ч/мл, предпочтительно менее 230 нг.ч/мл. Согласно определенным вариантам осуществления фармакокинетический профиль для дроспиренона после одной дозы СОС характеризуется средней геометрической AUC_{inf}

дроспиренона, которая составляет от приблизительно 300 нг.ч/мл до приблизительно 500 нг.ч/мл, предпочтительно от 350 нг.ч/мл до приблизительно 450 нг.ч/мл. Согласно определенным вариантам осуществления фармакокинетический профиль для дроспиренона после одной дозы СОС характеризуется средней геометрической AUC_{0-24} менее 250 нг.ч/мл, предпочтительно приблизительно 224 нг.ч/мл, и средней геометрической C_{max} менее 45 нг/мл, предпочтительно менее 40 нг/мл, предпочтительно менее 35 нг/мл, и необязательно средней геометрической AUC_{inf} менее 450 нг.ч/мл. Согласно определенным вариантам осуществления фармакокинетический профиль для дроспиренона после одной дозы СОС характеризуется средней геометрической AUC_{0-24} от приблизительно 200 нг.ч/мл и приблизительно 250 нг.ч/мл и C_{max} от приблизительно 20 нг/мл до приблизительно 30 нг/мл, и необязательно средней геометрической AUC_{inf} от 350 нг.ч/мл до 450 нг.ч/мл.

Согласно определенным вариантам осуществления фармакокинетический профиль для дроспиренона после множества суточных доз приблизительно 3 мг (например, от 2,5 до 3,5 мг), предпочтительно после 10, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 суточных доз СОС, характеризуется средней геометрической AUC_{0-24} дроспиренона, которая составляет менее 650 нг.ч/мл, предпочтительно менее 600 нг.ч/мл, предпочтительно менее 550 нг.ч/мл, предпочтительно менее 625 нг.ч/мл, и необязательно средней геометрической C_{max} менее 50 нг/мл. Согласно определенным вариантам осуществления фармакокинетический профиль для дроспиренона после множества суточных доз, предпочтительно после 10, 12, 14, 21 или 21 - 28 суточных доз СОС, характеризуется средней геометрической AUC_{0-24} дроспиренона от 400 нг.ч/мл до 625 нг.ч/мл, предпочтительно от 425 нг.ч/мл до 550 нг.ч/мл, предпочтительно от 425 нг.ч/мл до 525 нг.ч/мл, и необязательно средней геометрической C_{max} менее 50 нг/мл. Согласно определенным вариантам осуществления фармакокинетический профиль для дроспиренона после 10 суточных доз характеризуется средней геометрической AUC_{0-24} дроспиренона, которая составляет менее 450 нг.ч/мл, и C_{max} , которая составляет менее 40 нг/мл.

Согласно определенным вариантам осуществления фармакокинетический профиль для дроспиренона после 14 суточных доз характеризуется средней геометрической AUC_{0-24} дроспиренона, которая составляет менее 525 нг.ч/мл, и C_{max} , которая составляет менее 50 нг/мл. Понятно, что значения, как определено в настоящем документе, являются репрезентативными для субъектов, которые принимают или получают СОС, как определено в настоящем документе, через приблизительно регулярные интервалы времени, где предпочтительно каждый интервал между введениями составляет от 18 до 28 часов,

предпочтительно приблизительно 24 часа. Параметры, как определено в настоящем документе, могут наблюдаться после однократной дозы СОС. Эти параметры были подтверждены в многодозовом испытании в момент времени через 14 дней после начала ежедневного введения. Очевидно, что квалифицированному специалисту понятно, что другие моменты времени могут быть выбраны после достижения равновесного состояния дроспиренона в случае многодозового испытания. Для СОС средний конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) E4 составляет приблизительно от 20 до 30 часов. Для комбинации средний $t_{1/2}$ для дроспиренона составляет приблизительно от 30 до 40 часов. Снижение уровней E4 в плазме крови является двухфазным, поэтому часть AUC определяется более быстрым снижением, чем $t_{1/2}$, и равновесное состояние ожидается до 5 периодов полувыведения. Продолжительность достижения равновесного состояния в худшем случае составляет 5 раз по 56 часов (280 часов или 11,6 дня). Поэтому 12 дней ежедневного приема должно быть достаточно для достижения равновесного состояния, при условии линейной кинетики дозы. Равновесное состояние будет достигнуто, если минимальные уровни будут одинаковыми в течение последних нескольких дней дозирования. Следовательно, длительность многократного дозирования в течение 14 дней достаточна для достижения равновесного состояния эстетрола и/или дроспиренона в крови. По результатам многодозового испытания, поясненного в примерах, равновесное состояние эстетрола при приеме СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, было достигнуто приблизительно после 5 суточных доз, а равновесное состояние дроспиренона было достигнуто приблизительно через 10 суточных доз. Таким образом, согласно аспекту настоящего изобретения, фармакокинетический профиль, раскрытый в настоящем документе, представляет собой фармакокинетический профиль в равновесном состоянии. Согласно определенным вариантам осуществления фармакокинетический профиль в равновесном состоянии представляет собой фармакокинетический профиль, измеренный после введения 10 суточных доз. Согласно другим вариантам осуществления, фармакокинетический профиль в равновесном состоянии представляет собой фармакокинетический профиль после введения 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или более суточных доз.

Согласно определенным вариантам осуществления контрацептивный набор содержит одну упаковочную единицу. Согласно альтернативным вариантам осуществления контрацептивный набор содержит по меньшей мере две упаковочные единицы, предпочтительно по меньшей мере три, предпочтительно более чем три упаковочные единицы. Согласно определенным вариантам осуществления упаковочная единица

представляет собой блистер или полоску. Упаковочная единица контрацептивного набора, раскрытая в настоящем документе, может представлять собой «упаковку для соблюдения». Как известно из уровня техники, «упаковки для соблюдения» представляют собой упаковочные единицы различных размеров и форматов, которые, наряду с обеспечением подходящего средства хранения для одного или нескольких лекарственных средств, в данном контексте СОС, предназначены для оказания помощи и/или руководства субъекту соблюдать предполагаемое периодическое введение указанного СОС (Peck Gossel, *Packaging the Pill, Manifesting Medicine: Bodies and Machines*, New York: Taylor & Francis, 1999). В качестве неограничивающего примера упаковка может быть снабжена цифровыми обозначениями и/или символами, которые позволяют субъекту отслеживать менструальный цикл. В альтернативном неограничивающем примере упаковочная единица может содержать средства для отправки электронного сигнала субъекту, когда наступает заданное время введения (т.е. определенный день), а СОС на этот момент времени все еще содержится в упаковочной единице. В этих примерах электронный сигнал может быть отправлен на средство хранения данных и/или отправлен на определяемое пользователем электронное устройство, причем смартфоны и умные часы являются иллюстративными примерами. Согласно определенным вариантам осуществления отдельные части упаковочной единицы (единиц) обеспечивают субъекту различные сенсорные триггеры, неограничивающими примерами которых являются различные цвета или шероховатость.

Согласно определенным вариантам осуществления каждая упаковочная единица содержит 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или 28 суточных единиц дозы СОС. Согласно другим вариантам осуществления каждая упаковочная единица содержит 21 - 24 суточных единиц дозы СОС и одну или несколько единиц дозы плацебо, предпочтительно 4 - 7 единиц плацебо. Единицы плацебо предоставляют для повышения соблюдения пациентом, поскольку необходимость принимать одну пилюлю в день легче поддерживать, чем определенный интервал между приемами пилюль. Согласно определенным вариантам осуществления порядок суточных единиц дозы СОС и плацебо распределяют по группам (т.е. сначала от 21 до 24 суточных единиц дозы СОС, за которыми следуют от 4 до 7 единиц плацебо, или наоборот). Согласно другим вариантам осуществления, на упаковочной единице нет указаний, предоставляющих субъекту информацию какие суточные единицы дозы представляют собой единицы дозы СОС, а какие суточных единиц дозы представляют собой единицы дозы плацебо. Согласно определенным вариантам осуществления единицы дозы плацебо содержат лактозу, стеарат магния и крахмал. Согласно другим вариантам

осуществления единицы дозы содержат моногидрат лактозы, стеарат магния и кукурузный крахмал.

Согласно определенным вариантам осуществления контрацептивный набор, как определено в настоящем документе, вводят периодическими циклами, где указанный цикл содержит период без введения 7 дней. Согласно другим вариантам осуществления указанный цикл содержит период без введения 4 дня. «Период без введения» в контексте настоящего изобретения означает период времени 7 или 4 дня, где СОС не вводят субъекту. Следовательно, в период без введения, эстетрол или прогестаген не вводят субъекту. Согласно определенным вариантам осуществления в ходе периода без введения может иметь место введение состава плацебо, необязательно имеющего визуально неотличимый от активной единицы дозы внешний вид.

Состав плацебо, как предусмотрено настоящим изобретением, не содержит эстроген, такой как эстетрол, или прогестин, такой как дроспиренон. Период без введения может считаться безгормональным периодом в данной области техники. В ходе периода без введения могут возникать кровотечения отмены, которые могут длиться около 3, 4, 5, 6 или 7 дней. Согласно определенным вариантам осуществления состав плацебо содержит добавку железа и/или фолиевую кислоту.

Согласно определенным вариантам осуществления эстетрол присутствует в СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, в количестве от 12 до 18 мг. Согласно определенным вариантам осуществления эстетрол присутствует в СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, в количестве от 14 до 16 мг. Согласно другим вариантам осуществления, эстетрол присутствует в СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, в количестве от 14,2 до 15,5 мг. Согласно другим вариантам осуществления эстетрол представляет собой моногидрат эстетрола, который присутствует в СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, в количестве от приблизительно 14 мг до приблизительно 16 мг или от приблизительно 14,5 мг до приблизительно 15,5 мг, предпочтительно приблизительно 15 мг. Согласно альтернативным другим вариантам осуществления эстетрол является безводным (т.е. не содержащим воду) эстетролом, который присутствует в СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, в количестве от приблизительно 13,5 до приблизительно 15,5 мг, или от приблизительно 14 до приблизительно 15 мг, предпочтительно приблизительно 14,2 мг. Согласно определенным вариантам осуществления дроспиренон присутствует в СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, в количестве от 2 до 4 мг. Согласно другим вариантам осуществления, дроспиренон присутствует в СОС E4/DRSP, как определено в настоящем

документе, в количестве от 2,5 до 3,5 мг. Согласно другим вариантам осуществления дроспиренон присутствует в СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, в количестве от 2,75 мг до 3,25 мг. Согласно другим вариантам осуществления дроспиренон присутствует в количестве приблизительно 3 мг. Согласно определенным вариантам осуществления СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, указанная единица дозы СОС содержит приблизительно 3 мг дроспиренон и приблизительно 15 мг эстетрола.

Согласно определенным вариантам осуществления фармакокинетический профиль для дроспиренона после одной дозы СОС, содержащего приблизительно 3 мг дроспиренона и приблизительно 15 мг эстетрола, характеризуется средней геометрической AUC_{0-24} менее 250 нг.ч/мл, предпочтительно менее 230 нг.ч/мл, и средней геометрической C_{max} менее 45 нг/мл, предпочтительно менее 40 нг/мл, предпочтительно менее 35 нг/мл, и необязательно средней геометрической AUC_{inf} менее приблизительно 600 нг.ч/мл или менее приблизительно 550 нг.ч/мл.

Согласно определенным вариантам осуществления контрацептивный набор, как определено в настоящем документе, предназначен для применения для снижения побочных эффектов дроспиренона у субъекта, принимающего эталонный СОС, содержащий дроспиренон и другой эстроген, отличный от эстетрола. Согласно определенным вариантам осуществления указанный эталонный СОС, содержащий дроспиренон, представляет собой СОС, содержащий этинилэстрадиол и дроспиренон, предпочтительно эталонный СОС, содержащий приблизительно 0,02 или приблизительно 0,03 мг этинилэстрадиола и приблизительно 3 мг дроспиренона.

Побочными эффектами, как определено в настоящем документе, могут быть клинические проявления, т.е. нежелательные или вредные симптомы, но также может быть изменение молекулярных параметров, такое как уменьшение или увеличение определенной молекулы, такой как гормон или фермент, или даже трансмембранного канала. Специалисту известно, что многие изменения на молекулярном уровне могут не приводить к клиническим проявлениям, но, тем не менее, они могут свидетельствовать о клиническом событии, происходящем в более поздний момент времени, или вносить вклад в риск клинического события, происходящего в более поздний момент времени. Понятно, что отдельные изменения на молекулярном уровне могут привести к одному клиническому событию, эффекту или проявлению. Согласно определенным вариантам осуществления снижение побочных эффектов дроспиренона у субъектов, использующих СОС, содержащий эстетрол и дроспиренон, сравнивают с субъектами, использующими СОС, содержащий дроспиренон и эстроген, который не является эстетролом. Согласно другим

вариантам осуществления эстроген, не являющийся эстетролом, представляет собой эквивалентное эффективное количество этинилэстрадиола (EE). «Этинилэстрадиол» представляет собой молекулу, которая хорошо определена в данной области техники и может быть охарактеризована молекулярной формулой $C_{20}H_{24}O_2$ (PubChem CID: 5991). Специалисту известно, что наблюдения, гипотезы и выводы, сформулированные в настоящем документе, легко применимы к СОС, имеющим в качестве эстрогенного компонента альтернативные эстрогены, включая без ограничения эстрадиол (E2) (молекулярная формула $C_{18}H_{24}O_2$, PubChem CID: 5757).

Согласно определенным вариантам осуществления процент субъектов, у которых наблюдается или сообщается о снижении одного или нескольких побочных эффектов, связанных с дроспиреноном, составляет по меньшей мере 20%, предпочтительно по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 100%. Согласно определенным вариантам осуществления один или несколько побочных эффектов, связанных с дроспиреноном, независимо выбирают из группы, состоящей из удлинения интервала QT на по меньшей мере 5 миллисекунд (мс), снижения свободного тестостерона или подавления свободного тестостерона, повышения С-реактивного белка, снижения либидо, головной боли, тошноты, рвоты, вздутия живота, судорог, боли в молочных железах, болезненности молочных желез, набухания молочных желез, утомляемости, выпадения волос, повышения уровней калия и т.д.

Другой аспект относится к СОС, содержащему эстетрол и дроспиренон, для снижения побочных эффектов дроспиренона, связанных с непрерывным применением комбинированного перорального контрацептива, содержащего дроспиренон. Под «непрерывным применением» подразумевается применение режима дозирования в течение множества периодических циклов, например, в течение 2, 3, 4, 5, 6 или более периодических циклов. Согласно определенным вариантам осуществления один периодический цикл содержит применение от 21 до 28 суточных единиц дозы СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, с последующими 4-7 днями, когда субъект не принимает СОС и необязательно принимает продукт плацебо в целях соблюдения, т.е. предоставляется суточная пилюля на каждый день периода таким образом, чтобы субъекту не приходилось подсчитывать дни без СОС в режиме дозирования. Согласно определенным вариантам осуществления побочные эффекты дроспиренона возникают у субъекта при применении СОС, содержащего дроспиренон, который не содержит эстетрол. Согласно определенным вариантам осуществления субъект впервые принимает СОС. Под «впервые принимающим СОС» подразумевается субъект, не принимавший СОС, содержащий эстроген и

прогестаген, ранее в течение жизни. Согласно другому варианту осуществления субъект, впервые принимающий СОС, является членом семьи (т.е. биологической семьи, где члены семьи связаны генетическим наследием), где сообщалось о сердечно-сосудистых проблемах. Согласно альтернативным другим вариантам осуществления субъект, впервые принимающий СОС, является членом семьи, где сообщалось о женской сексуальной дисфункции.

Согласно определенным вариантам осуществления СОС, содержащий эстетрол и дроспиренон, дополнительно содержит одно или несколько вспомогательных веществ. В контексте настоящего изобретения термин «вспомогательное вещество» может указывать на любые растворители, разбавители, буферы (например, нейтральный буферизованный физиологический раствор, фосфатно-солевой буфер, трис-НСl, ацетатный, фосфатный буферы), солюбилизаторы (например, Tween 80, полисорбат 80), коллоиды, дисперсионные среды, носители (например, вазелин, диметилсульфоксид, минеральное масло), наполнители, антиадгезивы (например, стеарат магния, тальк), хелатирующие агенты (например, EDTA, глутатион), аминокислоты (например, глицин, (L-)глутамат, (L)аргинин, (L-)гистидин), белки, разрыхлители (например, кукурузный крахмал, натрия гликолят крахмал (тип А)), связующие вещества (например, желатин, синтетические полимеры, включая поливинилпирролидон (PVP, повидон) и полиэтиленгликоль, сахараиды, такие как сахароза, лактоза, (кукурузный) крахмал, целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, ксилит, сорбит, маннит), смазывающие вещества, смачивающие агенты, стабилизаторы, эмульгаторы, подсластители (например, сахара), красители, ароматизаторы (предусмотрены как натуральные ароматизаторы, такие как фруктовый экстракт, так и искусственные ароматизаторы), ароматизаторы, загустители, агенты для достижения эффекта депо, покрытия, противогрибковые агенты, консерванты (например, Thimerosal™, бензиловый спирт), антиоксиданты (аскорбиновая кислота, метабисульфит натрия, бутилированный гидроксианизол и/или толуол), агенты, контролирующие тоничность, агенты, замедляющие всасывание, адъюванты, наполнители (например, лактоза, маннит) и т.п. «Вспомогательное вещество» может обозначаться в данной области техники синонимами, включая без ограничения «носители». Кроме того, специалисту в данной области техники очевидно, что некоторые вспомогательные вещества могут выполнять несколько функций. В качестве альтернативы, некоторые вспомогательные вещества могут использоваться в процессе производства СОС, но они далее не обнаруживаются в конечном продукте, как например, (очищенная) вода.

Типичная композиция (одной) таблетки, иллюстративная для композиции, предусмотренной настоящим изобретением, может содержать моногидрат эстетрола, дроспиренон, моногидрат лактозы, натрия гликолят крахмал типа 1, маисовый или кукурузный крахмал, повидон К30 и стеарат магния, и необязательно покрыта AquaPolish Pink 044.08 MS. Для покрытия сначала может быть получена суспензия, которую затем наносят на таблетку любым подходящим способом покрытия. Способы нанесения покрытия подробно обсуждались в данной области техники и поэтому известны специалисту в данной области техники (например, Ankit *et al.*, Tablet Coating techniques: Concepts and recent trends, IRJP, 2012). Более конкретно, типичная композиция (одной) таблетки может содержать моногидрат эстетрола от приблизительно 10 мг до 20 мг, предпочтительно от приблизительно 12 мг до 18 мг, более предпочтительно от 14 мг до 16 мг, дроспиренон от приблизительно 1 мг до 5 мг, предпочтительно от приблизительно 2 мг до 4 мг, моногидрат лактозы от приблизительно 25 до 50 мг, предпочтительно от приблизительно 30 до 45 мг, натрия гликолят крахмал типа А от приблизительно 1 мг до 10 мг, предпочтительно от приблизительно 2 до 8 мг, маисовый или кукурузный крахмал от приблизительно 5 мг до 20 мг, предпочтительно от приблизительно 10 мг до 20 мг, повидон К30 от приблизительно 0,5 мг до 5 мг, и стеарат магния от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 5 мг, предпочтительно от приблизительно 0,2 мг до приблизительно 3 мг. Необязательная суспензия для покрытия после сушки может добавлять от приблизительно 1 мг до 10 мг, предпочтительно от приблизительно 1 мг до 5 мг к массе таблетки. Согласно определенным вариантам осуществления состав может содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, необходимые для приближения к физиологическим условиям, такие как агенты, регулирующие значение рН, и буферные агенты, консерванты, комплексообразующие агенты, агенты, регулирующие тоничность, смачивающие агенты и т.п., неограничивающие примеры включают ацетат натрия, лактат натрия, фосфат натрия, гидроксид натрия, хлорид водорода 20, бензиловый спирт, парабены, EDTA, олеат натрия, хлорид натрия, хлорид калия, хлорид кальция, монолаурат сорбитана и олеат триэтаноламина. Применение таких сред и агентов для составления фармацевтических композиций хорошо известно в данной области техники (см., например, Kalasz and Antal, Drug excipients, Curr Med Chem, 2006). Кроме того, методологии и информация о составлении и введении фармацевтических композиций были раскрыты в данной области техники (например, справочник: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, periodically revised).

Настоящее изобретение также относится к способу снижения риска (или облегчения) неблагоприятных (побочных) эффектов дроспиренона у субъекта, непрерывно принимающего СОС, содержащего дроспиренон, предусматривающий стадию введения субъекту СОС, содержащего дроспиренон в качестве прогестагенного компонента и эстетрол в качестве эстрогенного компонента. Согласно определенным вариантам осуществления у субъекта диагностированы или подозреваются побочные эффекты, связанные с использованием СОС, содержащего дроспиренон. Согласно определенным вариантам осуществления субъект испытывал побочные эффекты из-за предшествующего применения СОС, содержащих дроспиренон. Согласно определенным вариантам осуществления побочные эффекты выбраны из группы, состоящей из снижения концентрации в сыворотке крови свободного тестостерона на по меньшей мере 0,25 нг/дл или более 50%, предпочтительно более 60% или более 70% относительно исходной концентрации, удлинения интервала QT на по меньшей мере 5 мс, увеличение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови, приводящее к значению, равному или превышающему 1,5, например, равному или превышающему 2 мг/л сыворотки крови. Согласно определенным вариантам осуществления СОС вводят субъекту посредством ежедневного перорального введения, предпочтительно посредством ежедневного перорального введения в течение по меньшей мере 21 или до 28 дней. Согласно определенным вариантам осуществления субъект является впервые применяющим СОС. Согласно альтернативным вариантам осуществления субъектом является субъект, который ранее принимал СОС, содержащий дроспиренон, субъект, который изменил тип СОС, или субъект, прервавший прием СОС более чем на 4 недели.

Без ограничения, «прогнозирование» или «прогноз» в общем относится к утверждению, заявлению, указанию или прогнозированию заболевания или состояния у субъекта, который не показывает (пока) каких-либо или ограниченных клинических проявлений указанного заболевания, состояния или (нежелательных) побочных эффектов. Прогноз заболевания, состояния или побочного эффекта у субъекта может указывать на вероятность, шанс или риск того, что у указанного субъекта разовьется указанное заболевание, состояние или (нежелательный) побочный эффект, например, в течение определенного периода времени, в определенном возрасте, в определенный период времени приема определенного лекарственного средства или, в контексте настоящего изобретения, контрацептива. Указанная вероятность, шанс или риск могут быть указаны в виде любого подходящего качественного или количественного выражения, где неограничивающие примеры количественного выражения включают абсолютные значения, диапазоны или

статистические данные. В качестве альтернативы, вероятности, шансы или риски могут быть указаны относительно подходящего контрольного субъекта или группы контрольных субъектов (т.е. контрольной популяции субъектов (например, относительно общего, нормального или здорового субъекта или популяции субъектов)). Таким образом, любая вероятность, шанс или риск того, что у субъекта разовьется заболевание, состояние или (нежелательный) побочный эффект, может быть предпочтительно указана как повышенная или пониженная, повышающая или понижающая, кратно повышенная или кратно пониженная относительно подходящего контрольного субъекта или популяции субъектов, или относительно исходного значения, которое может быть получено либо от контрольного субъекта (популяции), либо из эталонных значений учебника. Очевидно, что когда популяцию субъектов используют для определения исходного значения, указанное исходное значение представляет собой значение в центре одного или нескольких значений (параметров) популяции, как например, среднее значение или медиана указанного значения. Термин «прогноз» состояний, заболеваний или (нежелательных) побочных эффектов, как определено в настоящем документе, может также, в частности, означать, что субъект имеет их «положительный» прогноз, т.е. что субъект подвержен их риску (например, риск значительно повышен по сравнению с контрольным субъектом или контрольной или общей популяцией субъектов).

«Диагностирован», «диагностика» и диагноз указывают на процесс распознавания, решения или заключения о заболевании, состоянии или (нежелательном побочном эффекте) у субъекта на основании симптомов и признаков и/или результатов различных диагностических процедур (таких как, например, знание о наличии, отсутствии и/или количестве одного или нескольких биомаркеров или клинических симптомов, характерных для диагностированного заболевания или состояния). «Диагностика» заболеваний, состояний или (нежелательных) побочных эффектов, как указано в настоящем документе, у субъекта может, в частности, означать наличие у субъекта такого заболевания или состояния. У субъекта может быть диагностировано отсутствие такого заболевания или состояния, несмотря на наличие одного или нескольких обычных симптомов или признаков, напоминающих такое заболевание или состояние.

Специалисту в данной области техники понятно, что мониторинг заболевания, состояния или (нежелательного) побочного эффекта может позволить прогнозировать возникновение указанного заболевания, состояния или (нежелательного) побочного эффекта или контролировать прогрессирование, обострение, облегчение или рецидив заболевания, состояния или (нежелательного) побочного эффекта или ответ на лечение или

на другие внешние или внутренние факторы, ситуации или стрессоры и т.д. Кроме того, мониторинг может применяться в ходе лечения. Такой мониторинг может включать, например, принятие решения о том, может ли пациент быть выписан из контролируемой клинической или медицинской практики, нуждается ли он в изменении лечения или терапии или требуется ли (дальнейшая) госпитализация.

Согласно определенным вариантам осуществления контрацептивный набор, как определено в настоящем документе, предназначен для применения для уменьшения снижения в сыворотке крови концентрации свободного тестостерона, связанного с применением СОС, содержащего дроспиренон, у субъекта. Согласно другим вариантам осуществления, контрацептивный набор и СОС применяют в течение по меньшей мере 6 циклов. В контексте настоящего изобретения «снижение концентрации свободного тестостерона» относится к снижению уровней концентрации в сыворотке крови свободного тестостерона, или среднему снижению уровней концентрации в сыворотке крови свободного тестостерона при рассмотрении множества субъектов. Согласно другим вариантам осуществления, указанное снижение концентрации в сыворотке крови свободного тестостерона уменьшается на 10% у указанного субъекта, принимающего СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, по сравнению с субъектом, принимающим СОС, содержащим этинилэстрадиол в качестве эстрогенного компонента и эквивалентное эффективное количество дроспиренона. Согласно другим вариантам осуществления указанное снижение концентрации в сыворотке крови свободного тестостерона уменьшается на 12%, предпочтительно на 14%, предпочтительно на 15%, предпочтительно на 16%, предпочтительно на 18%, предпочтительно на 20%, у указанного субъекта, принимающего СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, в течение по меньшей мере 6 циклов, по сравнению с субъектом, принимающим СОС, содержащим этинилэстрадиол в качестве эстрогенного компонента и эквивалентное эффективное количество дроспиренона в течение идентичного количества циклов.

Согласно определенным вариантам осуществления концентрация в сыворотке крови свободного тестостерона субъектов, принимающих СОС в течение по меньшей мере 6 циклов, содержащий этинилэстрадиол в качестве эстрогенного компонента и эквивалентное эффективное количество дроспиренона, составляет от приблизительно 0,09 нг/дл до 0,20 нг/дл для субъектов, имеющих концентрацию в сыворотке крови свободного тестостерона от 0,20 нг/дл до 0,80 нг/дл до применения указанного СОС. Согласно определенным вариантам осуществления снижение концентрации в сыворотке крови свободного тестостерона у субъекта, принимающего СОС E4/DRSP, как определено в

настоящем документе, в течение по меньшей мере 6 циклов, составляет от приблизительно 0,09 нг/дл до 0,60 нг/дл для субъектов, имеющих концентрацию свободного тестостерона от 0,100 нг/дл до 1,0 нг/дл до применения указанного СОС. Согласно определенным вариантам осуществления медианная концентрация в сыворотке крови свободного тестостерона у субъектов, принимающих в течение по меньшей мере 6 циклов СОС, содержащих эстрогенный компонент этинилэстрадиол, составляет приблизительно 0,086 нг/дл, и медианная концентрация в сыворотке крови свободного тестостерона у субъектов, принимающих в течение по меньшей мере 6 циклов СОС, как определено в настоящем документе, составляет приблизительно 0,20 нг/дл.

Согласно определенным вариантам осуществления концентрация свободного тестостерона составляет по меньшей мере 25%, предпочтительно по меньшей мере 30%, предпочтительно по меньшей мере 35%, предпочтительно по меньшей мере 40%, более предпочтительно по меньшей мере 50% от исходного значения, где указанное исходное значение представляет собой уровень экспрессии свободного тестостерона в сыворотке крови у указанного субъекта до применения СОС, содержащего дроспиренон. Согласно определенным вариантам осуществления снижение концентрации в сыворотке крови свободного тестостерона субъекта, принимающего СОС, содержащий этинилэстрадиол в качестве эстрогенного компонента и эквивалентное эффективное количество дроспиренона, в течение по меньшей мере 6 циклов, составляет от 89% до 50% от исходного значения. Согласно другим вариантам осуществления, когда рассматривают множество субъектов, снижение концентрации в сыворотке крови свободного тестостерона СОС, содержащим этинилэстрадиол в качестве эстрогенного компонента и эквивалентное эффективное количество дроспиренон, имеет медианное значение 71% от исходного значения. Согласно определенным вариантам осуществления снижение концентрации в сыворотке крови свободного тестостерона у субъекта, принимающего СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, в течение по меньшей мере 6 циклов, составляет от 80% до 0% от исходного значения. Согласно другим вариантам осуществления, когда рассматривают множество субъектов, снижение концентрации в сыворотке крови свободного тестостерона СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, имеет медианное значение 50% от исходного значения. Согласно определенным вариантам осуществления исходное значение представляет собой медианную концентрацию свободного тестостерона до применения какого-либо СОС, и специалисту в данной области техники очевидно, что исходное значение будет варьироваться из-за вариабельности между субъектами. В качестве рекомендаций и без ограничения подходящие исходные значения

концентрации тестостерона в сыворотке крови могут быть любыми значениями от приблизительно 0,10 нг/дл до приблизительно 1,20 нг/дл, как например, приблизительно 0,10 нг/дл, приблизительно 0,20 нг/дл, приблизительно 0,35 нг/дл, 0,50 нг/дл, 0,80 нг/дл, 1,00 нг/дл. Согласно определенным вариантам осуществления концентрация в сыворотке крови свободного тестостерона составляет по меньшей мере 0,09 нг/дл, предпочтительно по меньшей мере 0,20 нг/дл у указанного субъекта при применении СОС Е4/DRSP, как определено в настоящем документе. Согласно определенным вариантам осуществления концентрация в сыворотке крови свободного тестостерона составляет по меньшей мере 0,09 нг/дл, предпочтительно по меньшей мере 0,20 нг/дл, у указанного субъекта при применении СОС Е4/DRSP, как определено в настоящем документе, в течение по меньшей мере 6 циклов.

В контексте настоящего изобретения термин «свободный тестостерон» или «свободный Т» относится к тестостерону, не связанному с белками, включая альбумин и глобулин, связывающий половые гормоны (SHBG). Свободный тестостерон транспортируется в цитоплазму клеток ткани-мишени, где он может связываться с рецептором андрогена или восстанавливаться до 5 α -дигидротестостерона (DHT) цитоплазматическим ферментом 5 α -редуктазой (Goldman *et al.*, A Reappraisal of Testosterone's Binding in Circulation: Physiological and Clinical Implications, Endocrine Reviews, 2017). В данной области техники было раскрыто, что СОС снижают уровни андрогенов, в частности тестостерона (свободного тестостерона и общего тестостерона). Было установлено, что у субъектов женского пола приблизительно от 65% до 70% циркулирующего тестостерона связано и инактивировано SHBG, приблизительно от 30% до 35% связано с альбумином, и поэтому свободный тестостерон присутствует при приблизительно от 0,5% до 3%. В данной области техники описаны многочисленные способы, подходящие для измерения свободного тестостерона у (в образце) субъекта, и включают без ограничения жидкостную хроматографию с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС), равновесный диализ, иммуноанализы. В качестве альтернативы уровни свободного тестостерона у (в образце) субъектов женского пола могут быть получены из общего тестостерона, SHBG и концентраций альбумина.

В контексте настоящего изобретения термин «исходное значение» следует интерпретировать как общепринятое значение в данной области техники. Исходное значение в области медицины представляет собой значение до начала эксперимента или исследования у (в образце) субъекта или даже может быть эталонным значением, известным в данной области техники для популяции субъектов. Использование исходных

значений позволяет квалифицированному специалисту выражать изменения с течением времени из-за одного или нескольких вмешательств, влияющих на параметр, для которого было установлено исходное значение (Chiolero *et al.*, Assessing the Relationship between the Исходный уровень Value of a Continuous Variable and Subsequent Change Over Time, Front Public Health, 2013). В контексте настоящего описания вмешательство представляет собой введение СОС, если не указано иное.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к контрацептивному набору, как определено в настоящем документе, для применения для уменьшения риска удлиненного интервала QT, связанного с применением СОС, содержащего дроспиренон, у субъекта, предпочтительно посредством уменьшения риска удлинения среднего и/или медианного интервала QT на более 5 мс. Согласно другим вариантам осуществления контрацептивный набор и СОС применяют в течение по меньшей мере 6 циклов. «Риск удлиненного интервала QT» в контексте настоящего раскрытия рассматривают как вероятность того, что при использовании СОС у субъекта наблюдается удлинение (среднего или медианного) интервала QT. Согласно определенным вариантам осуществления риск у указанного субъекта возникновения удлинения интервала QT уменьшается на 10%, предпочтительно на 25%, предпочтительно на 30%, предпочтительно на 40%, предпочтительно на 50%, предпочтительно на 60%, предпочтительно на 75%, предпочтительно на 90%, более предпочтительно на 100%, у указанного субъекта, принимающего СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, по сравнению с субъектом, принимающим СОС, содержащий этинилэстрадиол в качестве эстрогенного компонента и эквивалентное эффективное количество дроспиренона. Согласно определенным вариантам осуществления средний интервал QT у субъекта, принимающего СОС, содержащий этинилэстрадиол в качестве эстрогенного компонента и эквивалентное эффективное количество дроспиренона, в течение по меньшей мере 6 циклов, удлинен на средний и/или медианный интервал от 5 мс до 15 мс, предпочтительно от 5 мс до 10 мс, причем интервал QT у субъекта, принимающего СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, в течение по меньшей мере 6 циклов, удлинен на средний и/или медианный интервал от 0 мс до 5 мс. Согласно определенным вариантам осуществления интервал QT рассматривают как удлиненный, когда (среднее и/или удлиненное) время между началом зубца Q и концом зубца T в электрокардиограмме субъекта удлинено на по меньшей мере 5 миллисекунд по сравнению с интервалом QT указанного субъекта до применения СОС, содержащего дроспиренон. Согласно другим вариантам осуществления интервал QT рассматривают как удлиненный, когда время между

началом зубца Q и концом зубца T в электрокардиограмме субъекта удлинено на по меньшей мере 6, предпочтительно по меньшей мере 7, предпочтительно по меньшей мере 8 миллисекунд по сравнению с интервалом QT указанного субъекта до применения а СОС.

Согласно определенным вариантам осуществления разница между удлинением от исходного интервала QT до среднего интервала QT после применения СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, в течение по меньшей мере 6 циклов, на от 4 до 10 единиц короче, предпочтительно на от 5 до 10 единиц короче, предпочтительно на от 5,5 до 10 единиц короче, чем разница между удлинением от исходного интервала QT до среднего интервала QT после применения СОС, содержащего этинилэстрадиол в качестве эстрогенного компонента и эквивалентное эффективное количество дроспиренона, в течение по меньшей мере 6 циклов. Согласно определенным вариантам осуществления разница между удлинением от исходного интервала QT до среднего интервала QT после применения СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, в течение по меньшей мере 6 циклов, на от 8 до 15 единиц короче, предпочтительно на от 8 до 12 единиц короче, предпочтительно на от 7 до 10 единиц короче, чем разница между удлинением от исходного интервала QT до среднего интервала QT после применения СОС, содержащего этинилэстрадиол в качестве эстрогенного компонента и эквивалентное эффективное количество дроспиренона, в течение по меньшей мере 6 циклов.

В контексте настоящего изобретения «интервал QT» относится к параметру, который может быть получен из электрокардиограммы, и описывает время от начала зубца Q до конца зубца T. Интервал QT указывает (приблизительно) время, которое требуется сердцу субъекта для перехода от начала сокращения сердечных желудочков к концу периода расслабления указанных сердечных желудочков. Альтернативная фраза представляет собой интервал QT, равный времени, прошедшему с момента, когда желудочки сердца начинают сокращаться, до момента, когда они заканчивают расслабляться. Длина интервала QT может быть измерена вручную в комплексе электрокардиограмм различными методами, включая тангенциальный способ и способ порога. При тангенциальном способе окончание зубца T определяют путем определения точки пересечения (т.е. слияния) зубца T с изоэлектрической базовой линией электрокардиограммы. В пороговом способе окончание зубца T определяют пересечением касательной, экстраполированной от зубца T, в точке максимального спада, с изоэлектрической базовой линией (Panicker *et al.*, Intra- and interreader variability in QT interval measurement by tangent and threshold methods in a central electrocardiogram laboratory, J Electrocardiol, 2009).

Поскольку длина интервала QT обратно пропорциональна частоте сердечных сокращений (т.е. более высокая частота сердечных сокращений будет отражаться более коротким интервалом QT), интервал QT может быть скорректирован с учетом различий в частоте сердечных сокращений с использованием различных формул коррекции, таких как без ограничения формула Базетта, формула Фредерики, формула Саги и формула Фрамингема. В целом, более длинные интервалы QT соответствуют увеличению вероятности возникновения внезапной сердечной смерти у субъекта (Algra *et al.*, QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest, *Circulation*, 1991). Согласно определенным вариантам осуществления средний интервал QT по Фредерику (далее указан в настоящем документе как интервал QTcF) у субъекта, использующего СОС, содержащий этинилэстрадиол в качестве эстрогенного компонента и эквивалентное эффективное количество дроспиренона, в течение по меньшей мере 6 циклов, удлинен на средний и/или медианный интервал от 3 мс до 10 мс, предпочтительно от 3 мс до 8 мс, предпочтительно на приблизительно 4 мс, тогда как интервал QTcF у субъекта, принимающего СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, в течение по меньшей мере 6 циклов, удлинен на средний и/или медианный интервал от 0 мс до 3 мс, предпочтительно от 0 мс до 2,5 мс. Согласно определенным вариантам осуществления разница между удлинением от исходного интервала QTcF до среднего интервала QTcF после применения СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, в течение по меньшей мере 6 циклов, на от 2 до 5 единиц короче, предпочтительно от 2,5 до на 4 единиц короче, на предпочтительно приблизительно 2,8 единиц короче, чем разница между удлинением исходного интервала QTcF до среднего интервала QTcF после применения СОС, содержащего этинилэстрадиол в качестве эстрогенного компонента и эквивалентное эффективное количество дроспиренона, в течение по меньшей мере 6 циклов. Согласно определенным вариантам осуществления разница между удлинением от исходного интервала QTcF до медианного интервала QTcF после применения СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, в течение по меньшей мере 6 циклов, на от 1 до 4 единиц короче, предпочтительно на от 1 до 3 единиц короче, предпочтительно от 1,5 до 2,5 единиц короче, чем разница между удлинением от исходного интервала QTcF до медианного интервала QTcF после применения СОС, содержащего этинилэстрадиол в качестве эстрогенного компонента и эквивалентное эффективное количество дроспиренона, в течение по меньшей мере 6 циклов.

Согласно определенным вариантам осуществления среднее и/или медианное удлинение интервала QT у субъекта, принимающего СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, на 20% меньше, предпочтительно 25% меньше, предпочтительно 30% меньше, предпочтительно 35% меньше, предпочтительно 40% меньше, более предпочтительно 45% меньше, наиболее предпочтительно 50% меньше, чем соответствующее среднее и/или медианное удлинение интервала QT у субъекта, принимающего СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество дроспиренона в качестве прогестагенного компонента и этинилэстрадиол в качестве эстрогенного компонента. Согласно определенным вариантам осуществления среднее и/или медианное удлинение интервала QtcF у субъекта, принимающего СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, на 20% меньше, предпочтительно 25% меньше, предпочтительно 30% меньше, предпочтительно 35% меньше, предпочтительно 40% меньше, более предпочтительно 45% меньше, наиболее предпочтительно 50% меньше, чем соответствующее среднее и/или медианное удлинение QTcF интервала у субъекта, принимающего СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество дроспиренона в качестве прогестагенного компонента и этинилэстрадиол в качестве эстрогенного компонента.

Согласно определенным вариантам осуществления эстетрол ингибирует удлинение интервала QT у субъекта, принимающего СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, путем противодействия индуцированному дроспиреноном удлинению интервала QT. В то время как специалисту известно, что прогестагены в целом сокращают длину интервала QT у субъекта, дроспиренон, в частности, оказывает противоположное влияние на длину интервала QT (т.е. дроспиренон индуцирует удлинение интервала QT, как раскрыто, среди прочего, в Salem *et al.*, Association of Oral Contraceptives With Drug-Induced QT Interval Prolongation in Healthy Nonmenopausal Women, JAMA Cardiology, 2018). Согласно определенным вариантам осуществления эстетрол ингибирует удлинение интервала QT у субъекта, сводя на нет индуцированное дроспиреноном удлинение интервала QT. Согласно другим вариантам осуществления, где эффекты удлинения интервала QT, вызванные дроспиреноном, сводятся на нет под действием эстетрола в СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, эстрогенность эстетрола является единственным фактором, способствующим результирующему удлинению интервала QT у субъектов, принимающих указанный СОС. Согласно альтернативным вариантам осуществления, где эффекты удлинения интервала QT, индуцированные дроспиреноном, сводятся на нет под действием эстетрола в СОС E4/DRSP, как определено в настоящем

документе, антиандрогенная активность эстетрола является единственным фактором, способствующим результирующему удлинению интервала QT у субъектов, принимающих указанный СОС. «Антиандрогенность» указывает на способность молекулы предотвращать достижение биологического эффекта андрогенами, такими как тестостерон, дигидротестостерон и т.п. Антиандрогены могут действовать посредством ингибирования связывания с рецептором андрогенов и/или подавления продукции одного или нескольких андрогенов как таковых. Антиандрогены обычно рассматривают функционально противоположными по сравнению с агонистами рецепторов андрогенов. В целом антиандрогенность может быть связана с эстрогенностью.

Согласно определенным вариантам осуществления СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, обладает сниженными связанными с эстрогеном эффектами на интервал QT по сравнению с субъектом, принимающим СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество дроспиренона в качестве прогестагенного компонента и этинилэстрадиол в качестве эстрогенного компонента. В данной области техники раскрыто, что эстрогены в целом являются причиной удлинения интервала QT у субъектов, принимающих СОС (Salem *et al.*, Influence of steroid hormones on ventricular polarization, Pharmacology & Therapeutics, 2016). Согласно другим вариантам осуществления связанный с эстрогеном эффект представляет собой удлинение интервала QT, предпочтительно удлинение интервала QT посредством подавления опосредованного эстрогеном подавления токов каналов I_{Kr} и/или I_{Ks} . Специалисту понятно, что реполяризация сердца контролируется быстрой (I_{Kr}) и медленной (I_{Ks}) активацией калиевых каналов задержанного выпрямления, и что снижение в любом из этих каналов может вызвать удлинение интервала QT и необязательное развитие синдрома удлиненного интервала QT, который является сердечным нарушением, характеризующимся высоким риском внезапной остановки сердца (Chiamvimonvat *et al.*, Potassium currents in the heart: functional roles in repolarization, arrhythmia and therapeutics, J Physiol, 2017). Согласно определенным вариантам осуществления опосредованное эстрогеном подавление токов каналов I_{Kr} и/или I_{Ks} на 25% меньше, предпочтительно 50% меньше, предпочтительно 75% меньше эстрогенно опосредованного подавления эстрогена, выбранного из группы, состоящей из этинилэстрадиола эстрадиола и эстрогена. Согласно другим вариантам осуществления эстрогеном, с которым сравнивают эффект эстетрола, является этинилэстрадиол. Согласно другим вариантам осуществления связанный с эстрогеном эффект представляет собой удлинение интервала QT, предпочтительно удлинение интервала QT посредством опосредованного эстрогеном подавления токов I_{Kr} , I_{Ks} и канала аномального входящего

выпрямления (канал I_{K1}). Роль каналов I_{K1} в формировании интервала QT описана в данной области техники (Dhamoon and Jalife, The inward rectifier current (I_{K1}) controls cardiac excitability and is involved in arrhythmogenesis, Heart Rhythm, 2005).

Согласно определенным вариантам осуществления контрацептивный набор, как определено в настоящем документе, предназначен для применения для снижения повышения или предотвращения повышенных уровней концентрации в сыворотке крови С-реактивного белка, связанного с применением СОС, содержащего дроспиренон и этинилэстрадиол у субъекта. В контексте настоящего изобретения уровень концентрации в сыворотке крови С-реактивного белка рассматривают как повышенный, когда указанный уровень на 10% выше, предпочтительно 15% выше, предпочтительно 20% выше, предпочтительно 25% выше, предпочтительно 30% выше исходного значения, где указанное исходное значение представляет собой уровень концентрации в сыворотке крови С-реактивного белка у указанного субъекта до применения СОС. Специалисту в данной области техники понятно, что исходные значения уровней концентрации С-реактивного белка относятся к отдельным субъектам или основаны на одном или нескольких справочных эталонных значениях. В качестве руководства и без ограничения подходящее исходное значение CRP составляет 0,100 мг/дл (1,00 мг/л). Согласно определенным вариантам осуществления медианное увеличение 0% концентрации в сыворотке крови С-реактивного белка по сравнению с исходным значением наблюдается у субъектов, принимающих СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, в течение по меньшей мере 6 циклов, тогда как медианное увеличение 30% по сравнению с исходным значением концентрации в сыворотке крови С-реактивного белка наблюдается у субъектов, принимающих СОС, содержащий этинилэстрадиол в качестве эстрогенного компонента и эквивалентное эффективное количество дроспиренона, в течение по меньшей мере 6 циклов. Согласно определенным вариантам осуществления концентрация в сыворотке крови С-реактивного белка субъекта, принимающего СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, в течение по меньшей мере 6 циклов, повышается в менее 1,5 раз от исходного значения и концентрации в сыворотке крови С-реактивного белка субъекта, принимающего СОС, содержащий этинилэстрадиол в качестве эстрогенного компонента и эквивалентное эффективное количество дроспиренона, в течение по меньшей мере 6 циклов. Согласно определенным вариантам осуществления уровень концентрации в сыворотке крови С-реактивного белка составляет менее 1,75 мг/л у указанного субъекта при применении СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе. Согласно определенным вариантам осуществления уровень концентрации в сыворотке крови С-

реактивного белка составляет менее 2,00 мг/л у субъекта, принимающего СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, в течение по меньшей мере 6 циклов. Согласно другим вариантам осуществления, концентрация в сыворотке крови С-реактивного белка составляет менее 1,75 мг/л, предпочтительно менее 1,5 мг/л у указанного субъекта при применении СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, предпочтительно в течение по меньшей мере 6 циклов. Применение СОС согласно настоящему изобретению снижает риск повышения уровней CRP, связанных с длительным и непрерывным применением СОС, содержащего DRSP и другой эстроген, отличный от E4. Как правило, уровни CRP у здоровых субъектов, не переживающих период воспаления, ниже 2 мг/л сыворотки крови, и постоянное применение СОС согласно настоящему изобретению не приводит к существенному повышению уровней CRP выше этого порога у указанного здорового человека, не переживающего период воспаления.

С-реактивный белок подробно описан в данной области техники и представляет собой пентамерный белок, присутствующий в сыворотке крови. Известно, что концентрации С-реактивного белка в циркулирующей крови увеличиваются, т.е. поднимаются, в ответ на воспаление. Повышенные уровни С-реактивного белка были связаны с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АСССЗ). Однако не сделано выводов о том, является ли С-реактивный белок неспецифическим маркером, указывающим на острую фазу ответа на воспалительные стимулы, или же С-реактивный белок является непосредственным участником клинической картины АСССЗ. Как принято в данной области техники (см. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines), уровни концентрации в сыворотке крови С-реактивного белка с учетом стратификации сердечного риска можно разделить на различные категории: низкий риск (< 2 мг/л), средний и высокий риск (≥ 2 мг/л). Следовательно, согласно предпочтительным вариантам осуществления концентрации в сыворотке крови С-реактивного белка, наблюдаемые у субъектов, применяющих СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, соответствуют уровням концентрации категории низкого риска. Рутинные анализы для измерения уровней С-реактивного белка у (в образце) субъектов доступны и включают без ограничения способы иммунологического анализа, такие как твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) и турбидиметрию. Очевидно, что описанные в настоящем документе изменения концентрации С-реактивного белка незначительны после однократной дозы или даже ограниченного количества суточных доз. Тем не менее, в течение длительного периода времени увеличение С-

реактивного белка при применении СОС E4/DRSP будет заметно ниже, чем увеличение С-реактивного белка при применении СОС, содержащих этинилэстрадиол и дроспиренон, с которыми согласно настоящему изобретению проводят сравнение. Следовательно, уменьшение увеличения С-реактивного белка при применении СОС E4/DRSP более выражено при увеличении суточных единиц дозы, которые вводили указанному субъекту. Долгосрочный эффект заключается в том, что субъекты, принимающие СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, относятся к группе более низкого сердечно-сосудистого риска. Например, субъект, изначально демонстрирующий низкий профиль риска (< 2 мг/л), будет иметь большую вероятность остаться в той же группе риска при (длительном) применении СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, по сравнению с тем же субъектом, принимающим СОС EE/DRSP. В режиме EE/DRSP у субъекта с большей вероятностью будет наблюдаться повышение концентрации С-реактивного белка, что приведет к изменению категории риска с низкого на средний или высокий риск (≥ 2 мг/л).

Настоящее изобретение также относится к композиции, содержащей эстетрол, для применения для снижения биодоступности дроспиренона у субъекта, принимающего СОС, содержащий дроспиренон. Согласно определенным вариантам осуществления композиция, содержащая эстетрол, содержится в том же контрацептивном наборе, что и СОС, необязательно в такой же упаковочной единице. Согласно определенным вариантам осуществления композицию, содержащую эстетрол, вводят в виде отдельной активной единицы дозы субъекту, принимающему СОС, содержащий дроспиренон и эстроген, который не представляет собой эстетрол. Согласно определенным вариантам осуществления биодоступность дроспиренона уменьшается посредством присутствия эстетрола на по меньшей мере 5%, предпочтительно по меньшей мере 10%, предпочтительно по меньшей мере 15%, предпочтительно по меньшей мере 25%, предпочтительно по меньшей мере 50%. Согласно другим вариантам осуществления указанный эстетрол действует в качестве эстрогенного компонента указанного комбинированного перорального контрацептива, и дроспиренон действует в качестве прогестагенного компонента. Согласно альтернативным другим вариантам осуществления указанный эстетрол действует в качестве основного эстрогенного компонента указанного комбинированного перорального контрацептива, и дроспиренон действует в качестве основного прогестагенного компонента. Соответственно, описание, как определено в настоящем документе, не исключает варианты осуществления, сочетающие эстетрол в количестве, указанном в настоящем документе, с отдельным эстрогеном в СОС E4/DRSP,

как определено в настоящем документе, и/или не исключает варианты осуществления, сочетающие дроспиренон в количестве, указанном в настоящем документе, с отдельным прогестагеном или прогестином в СОС Е4/DRSP, как определено в настоящем документе.

В контексте настоящего изобретения «биодоступность» имеет общепринятые сокращения «BA» и «F» и должна интерпретироваться как имеющая общепринятое значение в данной области техники и, следовательно, относится к выражению, предпочтительно количественному выражению, скорости и степени, с которой лекарственный препарат может попасть в системный кровоток и, таким образом, выполнять предусмотренную функцию. Другими словами, биодоступность представляет собой подкатегорию всасывания и представляет собой долю, как правило, выраженную в процентах (%), введенного лекарственного средства, которая достигает системного кровотока. Общепринято, что при внутривенном введении биодоступность считается равной 100%, а при использовании других способов введения, как правило, достигается более низкая биодоступность, в основном посредством эффекта первого прохождения или метаболизма при первом прохождении и абсорбционного метаболизма субъекта (Negman and Santos, First pass effect, StatPearls, 2019). Биодоступность, как правило, вычисляют или выводят из площади под кривой (концентрация лекарственного средства в плазме) (AUC) путем сравнения внесосудистого состава с внутрисосудистым составом. AUC является предпочтительным средством достижения биодоступности лекарственного средства, или в контексте контрацептива согласно настоящему изобретению, поскольку AUC пропорциональна дозе, присутствующей в системном кровотоке.

Согласно определенным вариантам осуществления композиция эстетрола, как определено в настоящем документе, предназначена для применения для снижения побочных эффектов дроспиренона у субъекта, принимающего комбинированный пероральный контрацептив, содержащий дроспиренон. Согласно другим вариантам осуществления композицию эстетрола вводят указанному субъекту посредством перорального введения. Согласно определенным вариантам осуществления композицию эстетрола вводят одновременно с комбинированным пероральным контрацептивом, содержащим дроспиренон. Согласно альтернативным вариантам осуществления композиция эстетрола, как определено в настоящем документе, предназначена для применения для снижения побочных эффектов дроспиренона у субъекта, принимающего пероральный контрацептив, содержащий прогестин, такой как без ограничения дроспиренон, и не содержащий эстрогеновый компонента. Согласно определенным вариантам осуществления прогестиновый пероральный контрацептив (т.е. «пилюли,

содержащие только прогестин», обычно обозначаемые в данной области техники как «POP»). Согласно определенным вариантам осуществления композиция эстетрола предназначена для применения для снижения риска повышенного уровня концентрации в сыворотке крови С-реактивного белка (CRP), связанного с применением комбинированного перорального контрацептива, содержащего дроспиренон. Согласно другим вариантам осуществления повышенная концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови не наблюдается у субъекта, принимающего СОС E4/DRSP.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к эстетролу для применения для снижения биодоступности в равновесном состоянии дроспиренона в СОС на по меньшей мере 15% по сравнению с СОС, содержащим этинилэстрадиол или эстрадиол. Следовательно, предполагается, что СОС E4/DRSP, как определено в настоящем документе, достигает более низкую относительную биодоступность в равновесном состоянии DRSP по сравнению с субъектом, принимающим СОС, содержащий в качестве прогестагенного компонента дроспиренон и в качестве эстрогенного компонента эстроген, который не представляет собой эстетрол. Согласно определенным вариантам осуществления биодоступность в равновесном состоянии дроспиренона уменьшается на по меньшей мере 20%, предпочтительно по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%. Согласно определенным вариантам осуществления биодоступность дроспиренона при применении СОС, содержащего эстетрол и дроспиренон, сравнивают с биодоступностью в равновесном состоянии СОС, содержащего эквивалентное эффективное количество дроспиренона и содержащего количество от приблизительно 0,015 мг до приблизительно 0,05 мг этинилэстрадиола, предпочтительно от приблизительно 0,02 мг до приблизительно 0,03 мг, более предпочтительно, где количество этинилэстрадиола составляет приблизительно 0,02 мг, приблизительно 0,025 мг или приблизительно 0,03 мг. Согласно другим вариантам осуществления эквивалентное эффективное количество дроспиренона составляет 3 мг. Согласно определенным вариантам осуществления биодоступность в равновесном состоянии дроспиренона представляет собой общую биодоступность.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к эстетролу для применения для снижения пиковой концентрации в плазме крови дроспиренона у субъектов, принимающих СОС, содержащие дроспиренон. Согласно определенным вариантам осуществления СОС, содержащие дроспиренон, содержат дроспиренон в количестве приблизительно 3 мг. Согласно определенным вариантам осуществления СОС, содержащие дроспиренон, содержат эстрогенный компонент, который не представляет

собой эстетрол. Согласно другим вариантам осуществления эстрогенный компонент представляет собой этинилэстрадиол или эстрадиол. Согласно определенным вариантам осуществления пиковая концентрация в плазме крови дроспиренона у субъектов, принимающих СОС, содержащие приблизительно 3 мг дроспиренона, уменьшается на по меньшей мере 5%, предпочтительно по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по сравнению с указанным субъектом, когда эстетрол не применяют для снижения биодоступности. Согласно определенным вариантам осуществления пиковая концентрация в плазме крови дроспиренона у субъектов, принимающих СОС, содержащие приблизительно 3 мг дроспиренона, уменьшается на по меньшей мере 5%, предпочтительно по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по сравнению с указанным субъектом, когда эстетрол не применяют для снижения биодоступности.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению эстетрола для получения композиции (т.е. лекарственного средства или контрацептива) для профилактики или лечения побочных эффектов, связанных с применением дроспиренона в СОС. Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к применению эстетрола для получения композиции (т.е. лекарственного средства или контрацептива) для профилактики или лечения удлинения интервала QT у субъектов, принимающих СОС, содержащий дроспиренон. Согласно альтернативным другим вариантам осуществления настоящее изобретение относится к применению эстетрола для получения композиции (т.е. лекарственного средства или контрацептива) для профилактики или лечения снижения уровня в сыворотке крови свободного тестостерона у субъектов, принимающих СОС, содержащий дроспиренон. Согласно другим альтернативным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к применению эстетрола для получения композиции (т.е. лекарственного средства или контрацептива) для профилактики или лечения повышения уровня С-реактивного белка у субъектов, принимающих СОС, содержащий дроспиренон.

Термины «лечение» или «лечить» следует интерпретировать как терапевтическое лечение заболевания или состояния, которые уже развились, что привело к клиническим проявлениям, таким как терапия уже развившегося синдрома удлиненного интервала QT, сексуальной дисфункции (например, меньшее половое влечение), а также

профилактические или превентивные меры, где целью лечения является предотвращение, уменьшение или снижение вероятности возникновения нежелательного недуга, например, предотвращение возникновения, развития и прогрессирования клинического состояния или заболевания. Благоприятные или желаемые клинические результаты могут включать без ограничения облегчение одного или нескольких симптомов, улучшение одного или нескольких биологических маркеров, уменьшение распространенности заболевания, стабилизацию (т.е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания, отсрочку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное облегчение болезненного состояния и т.п. «Лечение» также может означать увеличение выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения или снижение риска смертности.

В контексте настоящего изобретения термины «терапевтическое лечение» или «терапия» и т.п. относятся к способам лечения, целью которых является изменение организма субъекта или части организма субъекта от нежелательного физиологического состояния, заболевания или нарушения, такого как одно или несколько неблагоприятных побочных эффектов, вызванных применением СОС, содержащего дроспиренон, до желаемого состояния, такого как менее тяжелое состояние (например, улучшение или паллиативное состояние), или даже до нормального, здорового состояния (например, восстановление здоровья, физической целостности и физического хорошего самочувствия субъекта), его сохранения (т.е. отсутствие ухудшения) при указанном нежелательном физиологическом статусе (например, стабилизация) или замедления прогрессирования до более тяжелого или худшего состояния по сравнению с указанным нежелательным физиологическим изменением или нарушением. Измеримое уменьшение включает любое статистически значимое снижение измеримого маркера или симптома. В контексте настоящего изобретения термин «статистически значимый» относится к значениям p ниже 0,05, что является общепринятой пороговой оценкой в статистическом анализе, как это понятно специалисту в данной области техники. Термин «лечение» включает как лечебные способы лечения, так и способы лечения, направленные на уменьшение симптомов и/или замедление прогрессирования и/или стабилизацию заболевания. Специалисту известно, что для достижения эффективного терапевтического лечения указанному субъекту необходимо вводить терапевтически эффективную дозу.

В контексте настоящего изобретения «предупреждение» или «профилактика» относятся к предотвращению проявления заболевания у субъекта, т.е. установлению предупредительных мер или профилактических мероприятий. Превентивное лечение

относится к лечению, целью которого является предотвращение появления клинических симптомов нежелательного физиологического изменения или нарушения в организме субъекта или его элементе. Специалисту известно, что для достижения эффективного терапевтического лечения указанному субъекту необходимо вводить профилактически эффективную дозу. В контексте настоящего изобретения СОС E4/DRSP можно вводить субъекту для предотвращения проявления медицинского состояния, заболевания или (неблагоприятных) побочных эффектов, которые возникают или вероятно возникнут в условиях, когда указанный субъект будет принимать СОС, содержащего дроспиренон в качестве прогестагенного компонента и эстроген, отличный от эстетрола.

В контексте настоящего изобретения термин «терапевтически эффективная доза» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству терапевтического белка или терапевтического пептида, как описано в настоящем документе, которое при введении обеспечивает приблизительно положительный терапевтический ответ в отношении лечения субъекта, страдающего заболеванием, например, пациента, выбранного (например, диагностированного) как имеющий определенное заболевание. Термин «профилактически эффективная доза» или «профилактически эффективное количество» относится к количеству генного продукта, которое ингибирует или отсрочивает наступления нарушения у субъекта в соответствии с требованиями исследователя, ветеринара, врача или другого клинициста.

Хотя настоящее изобретение было описано в связи с его конкретными вариантами осуществления, очевидно, что многие альтернативы, модификации и вариации очевидны специалистам в данной области техники в свете предшествующего описания. Соответственно, все такие альтернативы, модификации и вариации охватываются в соответствии с последующей прилагаемой формулой изобретения в широком объеме. Раскрытые в настоящем документе аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения дополнительно поддерживаются следующими неограничивающими примерами.

Примеры

Пример 1. Сравнение фармакокинетических профилей пероральных контрацептивов, содержащих DRSP (3 мг), EE/DRSP (0,02 мг/3 мг), E4/DRSP (15 мг/3 мг) и DRSP (4 мг).

Клинические исследования проводили для оценки различных фармакокинетических профилей после многодозового исследования различных СОС. Фармакокинетические

параметры после однократного (Таблица 1) или многократного (Таблица 2) перорального введения DRSP отдельно или различных СОС представлены ниже. Из результатов однократного введения можно сделать вывод, что комбинация E4/DRSP показала более низкие значения AUC DRSP по сравнению с СОС, содержащим этинилэстрадиол (СОС EE/DRSP) (AUC_{0-24} : 224 по сравнению с 268-288 нг.ч/мл, AUC_{inf} : 358-444 по сравнению с 458 нг.ч/мл) при достижении аналогичных значений C_{max} . Еще более выраженные различия обнаружены между E4/DRSP и EE/DRSP для многодозовой схемы введения (AUC_{0-24} : 442-519 по сравнению с 763-827 нг.ч/мл). Значения AUC достаточны для достижения контрацептивного эффекта, но относительно более низкая AUC по сравнению с СОС EE/DRSP может способствовать улучшению наблюдаемых (неблагоприятных) побочных эффектов (более подробно обсуждается в примерах 2 и 3).

Таблица 1. Фармакокинетические параметры DRSP после однократного перорального введения отдельно или в комбинации с эстрогенами (ЕЕ и Е4). AUC: площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, AUC_{0-24} : AUC от момента времени от нуля до 24 часов после введения дозы, AUC_{0-inf} : AUC от нуля до бесконечности, C_{max} : максимальная концентрация в плазме, ¹Средняя геометрическая (% Коэффициент вариации [CV]), DRSP: дроспиренон, E4: эстетрол, EE: этинилэстрадиол, ND: не определено. В целях сравнения в этой таблице приведены данные только по субъектам европеоидной расы. *Blode *et al.*, Pharmacokinetics of drospirenone and ethinylestradiol in Caucasian and Japanese women, Eur J Contracept Reprod Health Care, 2012, Table 2, Study 1/3. **MIT-Es0001-C103/C101/C109/C110: клинические исследования, проведенные авторами настоящего изобретения.

Параметр	Таблица 1. Сравнительное исследование однократной дозы между COC EE/DRSP и COC E4/DRSP									
	DRSP 4 мг (Slynd™)	EE 0,03 мг DRSP 3 мг (Yasmin™)	EE 0,02 мг DRSP 3 мг (Yaz™)	DRSP 3 мг	EE 0,02 мг DRSP 3 мг (Yaz™)	E4 15 мг DRSP 3 мг	E4 15 мг DRSP 3 мг			
Сведения о продукте США	Сведения о продукте США	Сведения о продукте США	Blode H et al. Исследование 1* Европейская раса (n= 6)	Blode H et al. Исследование 1* Европейская раса (n=18)	Blode H et al. Исследование 3* Европейская раса (n=23)	Исследование MIT-Es0001-C103** Европейская раса (n=10)	Исследование MIT-Es0001-C101** Европейская раса (n=24)	Исследование MIT-Es0001-C109** Европейская раса (n=10)	Исследование MIT-Es0001-C110** Европейская раса (n=21)	
C _{max} (нг/мл)	27	36,9 (13)	38,4 (25) ¹	33,9 (20) ¹	30,9 (27) ¹	38,4 (26) ¹	32,4 (30,9) ¹	27,7 (34,4) ¹	24,4 (23,6) ¹	29,3 (33,5)
AUC _{inf} (нг.ч/мл)	NA	NA	NA	506 (22) ¹	458 (18) ¹	ND	ND	366,2 (33)	358,5 (34,8)	444 (30,6)
AUC ₀₋₂₄ (нг.ч/мл)	NA	288 (25)	268 (19) ¹	ND	ND	268 (19) ¹	224 (31,9) ¹	ND	ND	ND

Способ			Валидированный радиоиммуноанализ	Валидированный радиоиммуноанализ	Валидированный радиоиммуноанализ	Валидированный радиоиммуноанализ	Валидированные ВЭЖХ и ЖХ МС/МС			
--------	--	--	----------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------

Таблица 2. Фармакокинетические параметры DRSP после многократного перорального введения отдельно или в комбинации с эстрогенами (ЕЕ и Е4). AUC = площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, AUC_{0-24} = AUC от момента времени от нуля до 24 часов после введения дозы, AUC_{0-inf} = AUC от нуля до бесконечности, C_{max} = максимальная концентрация в плазме, GM CV = коэффициент вариации средней геометрической, DRSP = дроспиренон, Е4 = эстетрол, ЕЕ = этинилэстрадиол, GM = средняя геометрическая, ND= не определено. Для сравнения с данными, полученными спонсором, в этой таблице были указаны только данные по субъектам европеоидной расы. *Richter *et al.*, Comparative pharmacokinetic estimates of drospirenone alone and in combination with ethinyl estradiol after single and repeated oral administration in healthy females, *Contraception*, 2020). **Blode *et al.*, Pharmacokinetics of drospirenone and ethinylestradiol in Caucasian and Japanese women, *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2012, Table 2, study 3. ***Wiesinger *et al.*, Pharmacokinetic interaction between the CYP3A4 inhibitor ketoconazole and the hormone drospirenone in combination with ethinylestradiol or estradiol, *Br J Clin Pharmacol*, 2015, Table 4. **MIT-Es0001-C103/106: клинические испытания, проведенные авторами настоящего изобретения.

Параметры	Таблица 2. Многодозовое сравнительно исследование между COC EE/DRSP и COC E4/DRSP						
	(12 дней)	(21 дней)	(21 дней)	(21 дней)	(28 дней)	(14 дней)	(10 дней)
	DRSP 4 мг (Slynd™)	EE 0,03 мг DRSP 3 мг (Yasmin™)	EE 0,02 мг DRSP 3 мг (Yaz™)	EE 0,02 мг DRSP 3 мг (Yaz™)	EE 0,02 мг DRSP 3 мг (Yaz™)	E4 15 мг/DRSP 3 мг	E4 15 мг/DRSP 3 мг
	Сведения о продукте США + Richter W et al.*	Сведения о продукте США	Сведения о продукте США	Blode H et al. Исследование 3** Европеоидная раса (n=23)	Wiesinger et al.*** Европеоидная раса (n=20)	Исследование MIT-Es0001-C103 Европеоидная раса (n=10)	Исследование MIT-Es0001-C106 Европеоидная раса (n=10)
C _{max} (нг/мл)	42,3 (26,3) 1	Цикл 1: 87,5 (59) Цикл 6: 84,2 (19) Цикл 9: 81,3 (19) Цикл 13: 78,7 (18)	70,3 (15) 1	70,3 (15) 1	53,8 (19,7) 1	48,7 (24,6) 1	39,7 (22,4) 1
AUC _{inf} (нг.ч/мл)	NA	NA	NA	1811 (33) 1	ND	ND	ND
AUC ₀₋₂₄ (нг.ч/мл)	586,2 (25,0) 1	Цикл 1: 827 (23) Цикл 6: 930 (19) Цикл 9: 957 (23) Цикл 13: 968 (24)	763 (17) 1	763 (17) 1	648 (23,2) 1	519 (27,7) 1	442 (25,4) 1

Способ	Валидируемая ВЭЖХ		Валидируемый радиоиммуноанализ (данные идентичны Blood H et al.)	Валидируемый радиоиммуноанализ	Валидируемые ВЭЖХ и ЖХ- МС/МС	Валидируемые ВЭЖХ и ЖХ МС/МС	Валидируемые ВЭЖХ и ЖХ МС/МС
--------	----------------------	--	---	-----------------------------------	-------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------

Пример 2. Сравнительное исследование биодоступности комбинированного перорального контрацептива (COC), содержащего эстетрол (E4) 15 мг и дроспиренон (DRSP) 3 мг, и COC, содержащего этинилэстрадиол (EE) 0,02 мг и DRSP 3 мг (исследование однократной дозы).

2.1. Концепция и цели исследования

Открытое, без контроля плацебо, однократное, рандомизированное, с двумя периодами, с двумя видами лечения, двустороннее перекрестное сравнительное исследование биодоступности комбинированного перорального контрацептива (COC), содержащего эстетрол (E4) 15 мг, и дроспиренона (DRSP) 3 мг (=т.е. Лечение А), и COC, содержащего этинилэстрадиол (EE) 0,02 мг и DRSP 3 мг (Yaz™ или Yasmin™, т.е. Лечение В) у здоровых женщин-добровольцев.

Основная цель исследования состояла в том, чтобы сравнить скорость и степень всасывания DRSP после однократной пероральной дозы комбинации E4/DRSP 15/3 мг (тестируемый продукт) и комбинации этинилэстрадиола (EE)/DRSP 0,02/3 мг (эталонный продукт), вводимых в условиях натощак. Вторичной целью исследования была оценка общей безопасности однократной пероральной дозы комбинации E4/DRSP 15/3 мг и комбинации EE/DRSP 0,02/3 мг у здоровых женщин-добровольцев. Субъектов отбирали из группы добровольцев, набранных Quotient Sciences, и проводили скрининг для включения в исследование за 28 дней до введения дозы. Подробные критерии включения и исключения приведены в общедоступном отчете о клиническом исследовании MIT-Es001-C112 (QSC203723).

Модель исследования с двумя периодами, двухфакторная, перекрестная, была наиболее подходящей для сравнения PK двух разных видов лечения, поскольку она позволяла проводить сравнения среди субъектов и снижала влияние потенциальных эффектов периода. Модель этого исследования соответствовала рекомендациям Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в отношении проведения исследований биодоступности (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs – General Considerations, March 2014). Субъектам разрешали отозвать свое согласие в любое время по любой причине. Субъекты могли быть исключены исследователем в случае возникновения эффектов такого характера, что соотношение риск/польза было неприемлемым, в случае несоблюдения режима или в случае нарушения протокола. В этом

фармакокинетическом исследовании субъекты также могли быть исключены, если были трудности со сбором крови.

Субъекты получали первое лечение (лечение А или В, в зависимости от рандомизации) в период 1, день 1. После периода по меньшей мере 14 дней (вымывание) субъекты получали второе лечение в период 2, день 1 (лечение В или А). После каждой дозы у субъектов регулярно в течение 5 дней брали образцы крови для измерения фармакокинетики.

Настоящим подчеркивают, что исследование, описанное в данном разделе (раздел 2), представляет собой исследование однократной дозы. Очевидно, что некоторые параметры дадут более статистически значимые результаты в исследовании многократных доз, которое изложено в разделе 3. Тем не менее, определенные тенденции, такие как более низкие значения AUC DRSP, достигнутые в настоящем исследовании, уже очевидны даже после анализа фармакокинетического профиля введения однократной дозы. Таким образом, результаты примера 2 не влияют на достоверность многодозового исследования, описанного в примерах 1, 3 и 4.

2.2. Фармакокинетические измерения

2.2.1. Сбор образцов – биоанализ DRSP

Образцы венозной крови собирали в пробирки с гепарином натрия объемом 4,0 мл. Пробирку осторожно переворачивали 8-10 раз для смешивания с антикоагулянтом. Сразу после смешивания пробирку помещали на баню со льдом и центрифугировали через 60 минут после сбора в течение 10 минут при $<4^{\circ}\text{C}$ при 1500 g. Сразу после центрифугирования аликвоты отделенной плазмы переносили в криопробирки для хранения. Для лечения А получали три аликвоты плазмы, каждая из которых содержала приблизительно 0,5 мл. Для лечения В получали две аликвоты плазмы, одну приблизительно 0,5 мл, а другую приблизительно 1,0 мл. Пробирки немедленно закрывали крышками и хранили в вертикальном положении в морозильной камере при температуре -20°C ($\pm 5^{\circ}\text{C}$) в течение 90 минут с момента сбора проб до отправки.

2.2.2. Аналитические способы

Точное время сбора крови записывали в исходной рабочей книге, а фактическое время сбора использовали для анализа фармакокинетики. Определение DRSP в плазме проводили с использованием валидированного способа жидкостной хроматографии в тандеме с масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС) в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики (GLP), применимыми к этому типу исследований, установленному

Принципами GLP Организации экономического сотрудничества и развития (OECD) (OECD principles on Good Laboratory Practice, ENV/MC/CHEM(98)17. 1998.).

2.3. Фармакокинетические результаты и статистическая оценка

Полученный статистический анализ показан в таблице 3.

Таблица 3 Статистическая оценка фармакокинетических значений. Средняя геометрическая (геометрический CV%) Фармакокинетические параметры плазмы для DRSP после введения однократных пероральных доз DRSP в комбинации с E4 (тестируемая композиция E4/DRSP 15/3 мг) и EE (эталонная композиция EE/DRSP 0,02/3 мг [YazTM]) здоровым субъектам женского пола. Tlag: Время до первой измеряемой концентрации. Tmax: Время максимальной наблюдаемой концентрации. Tlast: Время последней измеряемой концентрации. Cmax: максимальная наблюдаемая концентрация. AUC0-24: AUC от 0 до 24 ч после введения дозы. AUC0-tlast: AUC от времени 0 до момента последней измеряемой концентрации. AUC0-inf: AUC от момента времени 0, экстраполированного до бесконечности.

Таблица 3. Статистическая оценка фармакокинетических значений

Лечение	Статистическое	t _{lag} (ч)	t _{max} (ч)	t _{last} (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC ₀₋₂₄ (нг.ч/мл)	AUC _{0-tlast} (нг.ч/мл)	AUC _{0-inf} (нг.ч/мл)
А (тестируемое) (N=27)	n	27	27	27	27	27	27	26
	среднее	0,252	1,820	114,720	35,8	234	467	521
	SD	0,120	0,698	12,153	7,77	48,1	118	140
	CV%	47,7	38,4	10,6	21,7	20,5	25,3	26,9
	медианное	0,250	2,000	120,000	34,8	236	452	488
	минимальное	0,00	1,00	72,00	22,2	157	310	348
	максимальное	0,50	3,02	120,68	51,5	371	794	885
	геометрическое среднее	NC	NC	113,975	35,0	229	453	504
	геометрическое среднее	NC	NC	12,2	22,4	20,5	25,0	26,3
В (эталонное) N=27)	n	27	27	27	27	27	27	27
	среднее	0,223	1,825	117,407	37,1	241	509	577

SD	0,106	1,168	7,716	8,70	57,0	136	168
CV%	47,6	64,0	6,6	23,5	23,6	26,8	29,2
медианное	0,250	1,500	120,000	38,3	229	495	543
минимальное	0,00	0,75	96,00	19,7	166	320	349
максимальное	0,5	6,00	121,05	63,2	403	939	1090
геометрическое среднее	NC	NC	117,133	36,0	236	493	556
геометрическое среднее	NC	NC	7,2	25,0	22,3	25,9	28,0

Для статистической оценки фармакокинетических значений относительную биодоступность (Frel) можно вычислить по таблице 3.1. согласно формуле (III):

Формула (III)

$$Frel = \left\{ \frac{AUC \text{ или } C_{max} \text{ (тестируемое)}}{AUC \text{ или } C_{max} \text{ (эталонное)}} \right\} \times 100$$

Таблица 4. Оценка относительной биодоступности: набор для фармакокинетического анализа. Фармакокинетические параметры плазмы для DRSP после введения однократных пероральных доз DRSP в комбинации с E4 (тестируемая композиция E4/DRSP 15/3 мг) и EE (эталонная композиция EE/DRSP 0,02/3 мг [Yaz™]) здоровым субъектам женского пола. (1) скорр. геометрическое среднее = скорректированная средняя геометрическая из модели, (2) Отношение скорр. геометрического среднего означает сравнение, представленное как тест/эталон, (3) CI = доверительный интервал для отношения скорр. геометрического среднего, (4) P-значение из двустороннего теста (нулевая гипотеза об отсутствии различий), (5) CV_w = внутрисубъектная изменчивость.

Таблица 4. Оценка относительной биодоступности: набор для фармакокинетического анализа.

PK параметр	А (тест)		В (эталон)		Отношение (%) (2)	90% CI (%) (3)	P-значение (4)	CV _w (5)
	n	скорр. геометрическое среднее (1)	n	скорр. геометрическое среднее (1)				
C _{max} (нг/мл)	27	35,0	27	36,0	97,26	(88,63, 106,72)	0,61	20,2
AUC _{0-tlast} (нг.ч/мл)	27	454	27	493	92,11	(88,68, 95,68)	0,001	8,18
AUC _{0-inf} (нг.ч/мл)	26	504	26	550	91,65	(87,89, 95,56)	0,002	8,84

Результаты показывают, что средние общие уровни воздействия DRSP, измеренные по AUC_{0-tlast}, для тестируемого состава E4/DRSP 15/3 мг составляли 92,11% от уровней

эталонного состава EE/DRSP 0,02/3 мг (YazTM). Нижняя граница и верхняя граница 90% CI указывают на то, что истинный показатель относительной биодоступности вряд ли будет ниже 88,68% или выше 95,68%. Разница между лечениями в $AUC_{0-t_{last}}$ была статистически значимой ($p=0,001$). Эффект периода (т.е., немного более высокие уровни воздействия в период 2 по сравнению с периодом 1) был статистически значимым на уровне 10% ($p=0,037$), тогда как эффект последовательности не наблюдался ($p=0,46$). Не было никаких признаков переноса из периода 1 в период 2, т.е. все концентрации до введения дозы для периода 2 не поддавались количественному определению.

Подобную картину результатов получали для AUC_{0-inf} как для $AUC_{0-t_{last}}$, т.е., средние уровни общего воздействия DRSP, измеренные по AUC_{0-inf} , для тестируемого состава E4/DRSP 15/3 мг составляли 91,65% по сравнению с эталонным составом EE/DRSP 0,02/3 мг (YazTM). Нижняя граница и верхняя граница 90% CI указывают на то, что истинный показатель относительной биодоступности вряд ли будет менее 87,89% или более 95,56%. Разница между видами лечения в AUC_{0-inf} была статистически значимой ($p=0,002$). Эффект периода (т.е., немного более высокие уровни воздействия в период 2 по сравнению с периодом 1) был статистически значимым на уровне 10% ($p=0,037$), тогда как эффект последовательности не наблюдался ($p=0,40$).

2.4. Фармакокинетическое и статистическое обсуждение

После однократного перорального введения DRSP в виде эталонного состава EE/DRSP 0,02/3 мг (YazTM) DRSP быстро всасывался, при этом медиана t_{max} достигала 1,50 часа. Средняя геометрическая конечного $t_{1/2}$ DRSP составила 37,73 ч, что согласуется с наблюдаемыми ранее (Estetra SPRL. Clinical Study Protocol: An open-label, single dose, randomized, two-period, two-treatment, two-way crossover, comparative bioavailability study between a combined oral contraceptive (COC) containing estetrol (E4) 15 mg and drospirenone (DRSP) 3 mg and a COC containing ethinylestradiol (EE) 0,02 mg and DRSP 3 mg (Yaz®) in healthy female volunteers. Version 1.1. 18 December 2019).

Введение тестируемой композиции E4/DRSP 15/3 мг не показало изменений всасывания DRSP по сравнению с эталонной композицией EE/DRSP 0,02/3 мг (YazTM) с медианным t_{max} 2,00 ч. Элиминация DRSP не изменилась в тестируемом составе E4/DRSP 15/3 мг со средней геометрической конечного $t_{1/2}$ 38,20 ч.

Вариабельность, связанная с экспозицией, была одинаковой между видами лечения, при этом средняя геометрическая CV% колебалась от 22,4% до 25,0% для C_{max} и от 20,5% до 28,0% для AUC в обоих вариантах лечения.

Пиковая концентрация DRSP в плазме на основе C_{max} после введения тестируемого состава E4/DRSP 15/3 мг была сопоставима с эталонным составом EE/DRSP 0,02/3 мг (Yaz®) с результирующей относительной биодоступностью (90% CI) 97,26% (88,63%, 106,72%), что подтверждает отсутствие статистически значимой разницы.

Общее воздействие, основанное на AUC_{0-last} и AUC_{0-inf} , было ниже после введения тестируемого состава E4/DRSP 15/3 мг, чем эталонного состава EE/DRSP 0,02/3 мг (Yaz™), с разницей в значениях, являющейся статистически значимой, с отношениями (90% CI) 92,11% (88,68%, 95,68%) и 91,65% (87,89%, 95,56%), соответственно. Было отмечено, что существует очень низкая внутрисубъектная изменчивость, связанная с результатами формального статистического анализа, в результате чего относительно небольшие различия в лечении и периодах объявляют статистически значимыми. Полагают, что влияние периода не повлияло на общую интерпретацию результатов или выводов.

Пример 3. Сравнительное исследование биодоступности комбинированного перорального контрацептива (COC), содержащего эстетрол (E4) 15 мг и дроспиренон (DRSP) 3 мг, и COC, содержащего этинилэстрадиол (EE) 0,03 мг и DRSP 3 мг (исследование однократной дозы и многодозовое исследование).

3.1. Концепция и цели исследования

Без контроля плацебо, с одной дозой и множеством доз, рандомизированное, с двумя периодами, с двумя видами лечения, двустороннее перекрестное исследование сравнительной биодоступности комбинированного перорального контрацептива (COC), содержащего моногидрат эстетрола (E4) 15 мг и дроспиренон (DRSP) 3 мг, и COC, содержащего этинилэстрадиол (EE) 0,03 мг и DRSP 3 мг (Yasmin™), у здоровых женщин-добровольцев.

Основная цель состояла в том, чтобы сравнить скорость и степень всасывания DRSP после введения одной дозы и множества доз в течение 14 дней комбинации E4/DRSP 15/3 мг (тестируемый продукт) и комбинации EE/DRSP 0,03/3 мг (эталонный продукт) в условиях натощак. При многократном введении дозы только последнее введение (перед измерением фармакокинетики [PK]) проводили натощак. Вторичной целью была оценка общей безопасности однократной дозы и многократных доз в течение 14 дней комбинации E4/DRSP 15/3 мг и комбинации EE/DRSP 0,03/3 мг у здоровых женщин-добровольцев.

Исследование состоит из периода скрининга до 28 дней, двух периодов лечения по 24 дня каждый и последующего визита в последний день периода лечения 2. Субъекты получали два вида лечения: E4/DRSP 15/3 мг (лечение А) и EE/DRSP 0,03/3 мг (лечение В).

Лечение проводили последовательно, начиная с А (А-В) или с В (В-А). Субъектов рандомизировали для получения последовательности лечения А-В или В-А утром периода 1, день 1. Субъекты получают перорально одну однократную дозу либо лечения А, либо лечения В в день 1 периода лечения 1, затем после периода 4 дня без лечения (дни от 2 до 5) получали такое же лечение в течение 14 дней от 6 по 19 день. После периода вымывания по меньшей мере 14 дней субъекты перорально получали одну однократную дозу другого лечения (Лечение В или лечение А) в день 1 периода лечения 2, затем после 4-дневного периода без лечения (дни от 2 до 5) получали такое же лечение в течение 14 дней от 6 по 19 день.

Половину субъектов рандомизировали для получения последовательности А-В (лечение А с последующим лечением В), а половину рандомизировали для получения последовательности ВА (лечение В с последующим лечением А).

Оба тестируемых состава (указаны выше) вводили перорально: Однократная доза: после по меньшей мере 10-часового голодания в течение ночи. Многократная доза: 14-дневный прием один раз в день в одно и то же время дня, последняя доза должна быть принята после по меньшей мере 10-часового ночного голодания.

3.2. Конечные точки исследования (фармакокинетика)

3.2.1. Первичные конечные точки PK

Для DRSP после лечения E4/DRSP 15/3 мг и после лечения EE/DRSP 0,03/3 мг вычисляли следующие некомпартментные PK параметры:

Однократная доза

- Максимальная концентрация в плазме (C_{max}),
- Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) с момента времени 0 до последней наблюдаемой измеряемой концентрации ($AUC_{0-tlast}$),
- AUC с момента 0 до бесконечности (AUC_{0-inf}).

Многократная доза (после последнего введения)

- C_{max} ,
- AUC от 0 до 24 часов (AUC_{0-24}).

3.2.2. Вторичные конечные точки PK

Для DRSP после лечения E4/DRSP 15/3 мг и после лечения EE/DRSP 0,03/3 мг вычисляли следующие некомпартментальные PK параметры:

Однократная и многократная доза (после последнего введения)

- Время достижения C_{max} (t_{max}),
- Очевидный конечный период полувыведения ($t_{1/2}$),

- AUC, экстраполированная от времени последней измеряемой концентрации в плазме до бесконечности, как процент AUC_{0-inf} ($AUC\%ext$),
- кажущаяся конечная константа скорости выведения (λ_z),
- кажущийся общий клиренс организма (CL/F),
- кажущийся объем распределения (V_z/F).

Однократная доза

- AUC_{0-24} после однократного введения.

Множественная доза (после последнего введения)

- AUC_{0-last} ,
- AUC_{0-inf} ,
- Средняя концентрация в равновесном состоянии (C_{av}),
- Минимальная концентрация в течение последнего интервала дозирования в равновесном состоянии (C_{min}),
- Пик, вызванный колебаниями в равновесном состоянии (PTF%).

Кроме того, коэффициент накопления (RAUC) вычисляли как отношение равновесного состояния к однократной дозе (AUC_{0-24}).

3.2.3. Конечные точки безопасности:

Безопасность оценивали путем мониторинга нежелательных явлений, возникающих при лечении (TEAE), физического осмотра, основных показателей жизнедеятельности, клинических лабораторных тестов и результатов электрокардиограммы (ЭКГ).

ЭКГ в 12 отведениях записывали при скрининге, в 19-й и 21-й дни периода лечения 1, а также в -1-й, 19-й и 21-й дни периода лечения 2. Ее также записывали во время ЕТ, если ЕТ происходит до или на 20-й день. Измерения выполняли после периода отдыха (в положении лежа) по меньшей мере 10 минут. Запись ЭКГ включала ритм, частоту желудочков, интервалы PR, QRS, QT и QTcF.

3.2.4. PD конечные точки:

Эффект PD оценивали путем измерения концентрации альдостерона в плазме, ренина в плазме (концентрация прямого ренина [DRC] и активность ренина в плазме [PRA]), ангиотензиногена, ангиотензина (I и II), свободного тестостерона и CRP в начале и после последнего введения 14-дневного MD (исходная концентрация и изменение по сравнению с исходным уровнем). Оценка PD включала оценку альдостерона, ренина плазмы (DRC и PRA), ангиотензиногена, ангиотензина (I и II), свободного тестостерона и CRP. Образцы крови для оценки PD собирали в день -1 и перед введением дозы на день 19 каждого периода лечения.

3.3. Статистические способы

Непрерывные переменные обобщали с использованием следующей описательной статистики: среднее арифметическое, стандартное отклонение (SD), минимум, медиана, максимум, коэффициент вариации (CV%) и количество субъектов. Кроме того, средняя геометрическая и CV% средней геометрической вычисляли для концентраций DRSP в плазме и фармакокинетических параметров, за исключением t_{max} .

Распределения частоты для всех категориальных переменных представлены с использованием подсчетов и процентов. Перечни данных, описательная статистика, статистический анализ, сводные таблицы и графики этого исследования создавали с использованием программного обеспечения SAS®.

Концентрации DRSP обобщали по лечению и моменту времени с использованием описательной статистики. Фармакокинетические параметры PK, основанные на концентрациях DRSP, обобщали по лечению. Также предусмотрены графические дисплеи для индивидуальных и средних данных концентрации DRSP.

Для того, чтобы сравнить биодоступность DRSP между E4/DRSP и EE/DRSP, преобразованные параметры натурального логарифма будут оценивали с использованием дисперсионного анализа (ANOVA). Эту модель отдельно применяли к C_{max} , AUC_{0-last} и AUC_{0-inf} после введения однократной дозы и к C_{max} и AUC_{0-24} после последней многократной дозы на 19-й день. Модель для каждого параметра PK включала последовательность, субъекта в последовательности (случайный эффект), период и лечение. Средние различия между лечениями вместе с соответствующими 90% доверительными интервалами (CI) оценивали для логарифмически преобразованных значений каждого параметра. CI основаны на скорректированной оценке средних значений с использованием среднеквадратичной ошибки из моделей ANOVA. Различия и доверительные интервалы, вычисленные в логарифмической шкале, преобразовали обратно, чтобы получить отношения средней геометрической теста и эталона и 90% доверительные интервалы каждого параметра в исходной шкале.

Пример 4. Сравнительное исследование с несколькими СОС для оценки влияния на свободный тестостерон и С-реактивный белок

4.1. Материалы и способы

4.1.1. Модель исследования

Проводили одноцентровое рандомизированное открытое, контролируемое исследование с участием трех групп здоровых женщин с сентября 2016 года по октябрь

2017 года в Dinox BV, Гронинген, Нидерланды (EudraCT 2016-001316-37, Clinicaltrials.gov NCT02957630). Исследование было одобрено независимым комитетом по этике, и перед включением в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие. Исследование проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией и рекомендациями ICH по надлежащей клинической практике.

Исследование состояло из цикла предварительного лечения (исходный уровень), за которым следовали 6 циклов лечения продолжительностью 28 дней и 5 посещений: визит для скрининга, визит для предварительного лечения/рандомизации, два визита для лечения (в цикле 3 и в цикле 6) и заключительный визит.

4.1.2. Исследуемая популяция

Для включения подходили здоровые женщины в возрасте от 18 до 50 лет с индексом массы тела (BMI) от 18,0 до 30,0 кг/м² включительно и с естественным менструальным циклом 35 дней или менее. Из участия исключали женщин с противопоказаниями к применению пероральных контрацептивов, с дислипотеинемией или принимающих антилипидемические средства. Гормональные контрацептивы и применение сопутствующих препаратов, взаимодействующих с СОС, не допускались с двух циклов до начала лечения и во время исследуемого лечения.

4.1.3. Исследуемое лечение

Подходящих субъектов стратифицировали по продолжительности с момента предыдущего использования гормональных контрацептивов (2 цикла или более 2 циклов без использования гормональных контрацептивов до начала исследуемого лечения) и по возрасту (≤ 35 лет или > 35 лет), чтобы обеспечить равномерное распределение по группам лечения. Субъектам назначали один из следующих видов лечения: 15 мг E4 (в виде моногидрата, что эквивалентно 14,2 мг в виде безводного) в сочетании с 3 мг DRSP (E4/DRSP), 30 мкг EE в сочетании со 150 мкг LNG (EE/LNG) или 20 мкг EE в сочетании с 3 мг DRSP (EE/DRSP). Субъекты принимали по одной таблетке в день в течение 6 последовательных циклов по 28 дней. Лечение E4/DRSP и EE/DRSP проводили по схеме 24-дневная активная доза/4-дневная доза плацебо, а EE/LNG по схеме 21-дневная активная доза/7-дневная доза плацебо. E4/DRSP произведен компанией Haupt Pharma, Münster, Германия, и предоставлен компанией Estetra SPRL, Liège, Belgium. EE/LNG (MellevaTM 150/30, Leon Farma, Spain) и EE/DRSP (YazTM, Bayer Healthcare, Germany) были получены в местной аптеке. Исследуемое лечение начинали в первый день менструации после цикла предварительного лечения. Соблюдение режима лечения проверяли с помощью дневника и проверки возвращенных упаковок.

4.1.4. Оценки исследования и параметры результатов

Исследование включало следующие параметры результатов:

- Эндокринная функция: пролактин, фолликулостимулирующий гормон (FSH), лютеинизирующий гормон (LH), эстрадиол (E2), прогестерон (P), тиреотропный гормон (TSH), свободный тироксин (fT3)/свободный трийодтиронин (fT4), дигидроэпиандростендион (DHEAS), андростендион, общий тестостерон (T), свободный T, дигидротестостерон (DHT), общий кортизол и альдостерон,

- Белки печени: С-реактивный белок (CRP), глобулин, связывающий кортизол (CBG), глобулин, связывающий половые гормоны (SHBG), тироксинсвязывающий глобулин (TBG) и ангиотензиноген.

Образцы крови для измерения этих параметров получали между 18 и 21 днями на исходном уровне и во время циклов 3 и 6. Образцы плазмы, сыворотки и цельной крови отправляли в центральную лабораторию (лаборатории BARC, Gent, Belgium) для анализа. Образцы сыворотки для оценки E2 отправляли в ABL в Ассене, Нидерланды. Подробная информация об аналитических способах, включая контрольные диапазоны, представлена в Таблице 5.

Таблица 5. Подробная информация об используемых аналитических способах и эталонных диапазонах

Параметр	Способ	Устройство	Эталонный диапазон	Матрица
Эндокринные параметры				
Пролактин	ECLIA	Roche Cobas e	4,8-23,3 нг/мл	SERUM
FSH	ECLIA	Roche Cobas e	NA	SERUM
LH	ECLIA	Roche Cobas e	NA	SERUM
E2	Масс-спектрометрии	ЖХ/МС-МС		SERUM
P	ECLIA	Roche Cobas e	≤23,9 нг/мл	SERUM
TSH	ECLIA	Roche Cobas e	0,27-4,20 мЕд/л	SERUM
fT3	ECLIA	Roche Cobas e	2,00-4,40 пг/мл	SERUM
fT4	ECLIA	Roche Cobas e	0,93-1,70 нг/дл	SERUM

DHEA	ECLIA	Roche Cobas e	35–407 мкг/дл	SERUM
Андростендион	RIA	Tecan Evo	1,4-12,0 нмоль/л	SERUM
Общий Т	Вычисление	Вычисление	8-48 нг/дл	SERUM
Свободный Т	ECLIA	Roche Cobas e	0,1-1,0 нг/дл	SERUM
DHT	LC-MSMS	Agilent LC/MS	0,17-0,96 нмоль/л	SERUM
Общий кортизол	ECLIA	Roche Cobas e	2,3-19,4 мкг/дл	SERUM
Альдостерон	RIA	Tecan Evo	83–405 пмоль/л	SERUM
Параметры печени				
CRP	турбидиметрия	Roche Cobas	< 0,50 мг/дл	SERUM
CBG	RIA	LKB гамма- счетчик или PerkinElmer Wizard	35–50 мкг/мл	SERUM
SHBG	ECLIA	Roche Cobas e	32,4-128,0 нмоль/л	SERUM
TBG	CLIA	Siemens Immulite	14,0-31,0 мг/л	SERUM
Ангиотензиноген *	EIA	Микропланшетный ридер	NA	PLASMA

* все измерения проводили в сыворотке крови, кроме ангиотензиногена, который измеряли в плазме крови.

4.1.5. Статистический анализ

Все рандомизированные субъекты, которые получили по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата, прошли по меньшей мере одну эндокринную оценку после лечения и без каких-либо значительных отклонений от протокола, влияющих на эти оценки, были включены в анализ эндокринных параметров (на набор данных протокола). Параметры обобщали с использованием описательной статистики (n, среднее значение, стандартное отклонение [SD], минимум, медиана, максимум и коэффициент вариации [CV]), формальный статистический анализ не планировали.

Проводили дополнительный исследовательский непараметрический анализ абсолютного изменения по сравнению с исходным уровнем эндокринных параметров и белков печени. В этот анализ включали только данные цикла 6, потому что этот момент

времени наиболее важен для оценки эффекта длительного лечения. Для того, чтобы исследовать разницу между циклом 6 и исходным уровнем, использовали критерий ранговых знаков. Для того, чтобы изучить различия лечения в изменении по сравнению с исходным уровнем в цикле 6, использовали критерий Крускала-Уоллиса. В случае, если этот анализ указывал на возможную разницу, попарное сравнение лечения проводили с использованием методики DwassSteel-Critchlow-Fligner. Альфа-уровень устанавливали на 0,05. В настоящем документе представлены только данные, полученные на исходном уровне и в цикле 6.

4.2. Результаты

4.2.1. Исследуемая популяция

Всего рандомизировали 101 субъект, 98 получили исследуемое лечение и 88 субъектов завершили исследование (фиг. 1). Демографические данные приведены в Таблице 6. На исходном уровне явных различий между группами не было.

Таблица 6. Средние демографические данные на момент начала исследования.

ВМІ: индекс массы тела

	15 мг E4/ 3 мг DRSP n=38	30 мкг EE/ 150 мкг LNG n=29	20 мкг EE/ 3 мг DRSP n=31	В общем n=98
Возраст, лет, (диапазон)	26,7 (19-47)	26,2 (18-44)	25,6 (18-40)	26,2 (18-47)
Масса, кг (диапазон)	68,1 (53,1-97,8)	65,6 (50,4-79,2)	63,2 (50,3-80,7)	65,8 (50,3-97,8)
Рост, см (диапазон)	170,8 (159-188)	169,6 (160-181)	168,4 (155-183)	169,7 (155-188)
ВМІ, кг/м ² (диапазон)	23,3 (19,2-30,0)	22,8 (18,3-29,8)	22,3 (18,6-26,7)	22,8 (18,3-30,0)

4.2.2. Эндокринные параметры

Андрогенные параметры, измеренные в ходе исследования, включали андростендион, дегидроэпиандростерона сульфат, дигидротестостерон, тестостерон, свободный тестостерон и SHBG. Лечение E4/DRSP, EE/LNG и EE/DRSP было связано со снижением концентрации андрогенов. Уровни андростендиона (от -31,0% для E4/DRSP до -49,0% для EE/DRSP) и свободного Т (от -50,0% для E4/DRSP до -71,0% для EE/DRSP) были

снижены во всех группах лечения, но со снижением выше для лечения EE/DRSP. Параллельно наблюдали увеличение средней концентрации SHBG на 55%, 74% и 251% в группах, получавших E4/DRSP, EE/LNG и EE/DRSP, соответственно. В группах E4/DRSP, EE/LNG и EE/DRSP также наблюдали снижение медианных концентраций дегидроэпиандростерона (-10,5%, -16,0%, -27,0%) и дигидротестостерона (-13,0%, -25,0%, -3,5%). Уровень кортизола увеличился более чем на 100% при лечении EE/ LNG (109,0%) и EE/DRSP (107,0%), в то время как при приеме E4/DRSP наблюдали лишь умеренное увеличение на 26,0%. Уровни альдостерона повышались при приеме E4/DRSP (103,0%) и EE/DRSP (179,5%), тогда как при приеме EE/ LNG наблюдали снижение (-40,0%).

В таблицах жирным шрифтом выделены изменения упомянутых выше эндокринных параметров по сравнению с исходным уровнем, достигающие статистической значимости ($p < 0,05$).

Таблица 7. Эндокринные параметры. Медиана (минимум, максимум) на исходном уровне и в цикле 6 и изменение по сравнению с исходным уровнем в цикле 6. Значения, выделенные жирным шрифтом, представляют собой статистически значимые изменения по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$) в дополнительном исследовательском анализе. CFB = изменение по сравнению с исходным уровнем, DHEAS = дегидроэпиандростендион, DHT = дигидротестостерон, E2 = эстрадиол, FSH = фолликулостимулирующий гормон, свободный T = свободный тестостерон, fT3 = свободный трийодтиронин, fT4 = свободный тироксин, LH = лютеинизирующий гормон, TSH = тиреостимулирующий гормон.
#Статистический анализ изменений E2 по сравнению с исходным уровнем не проводился.

Параметр		15 мг E4/ 3 мг DRSP n=34	30 мкг EE/ 150 мкг LNG n=27	20 мкг EE/ 3 мг DRSP n=30
		Исходный уровень	19,60 (6,6, 45,4)	18,90 (10,3, 29,3)
Пролактин (нг/мл)	Цикл 6	25,10 (9,9, 83,8)	23,80 7,6 51,3	18,60 (6,8, 65,6)
	%CFB	19,5 (-33,0, 201,0)	22,0 (-52,0, 230,0)	-3,0 (-43,0, 148,0)
FSH (МЕд/мл)	Исходный уровень	4,50 (1,6, 13,0)	4,50 (1,8, 24,1)	5,10 (1,6, 14,3)
	Цикл 6	4,55 (0,5, 9,6)	1,00 (0,1, 4,2)	0,70 (0,1, 7,8)
	%CFB	30,5 (-90,0, 169,0)	-84,0 (-100, 110,0)	-64,0 (-99,0, 256,0)

ЛН (мЕд/мл)	Исходный уровень	7,25 (1,3, 36,3)	8,40 (2,8, 136,7)	9,35 (1,7, 75,2)
	Цикл 6	6,10 (0,2, 13,0)	0,70 (0,1, 6,8)	0,60 (0,1, 8,4)
	%CFB	-7,5 (-98,0, 392,0)	-92,0 (-100, 61,0)	-90,0 (-100, 212,0)
Е2 (пг/мл)	Исходный уровень	93,3 (34,8, 195,0)	114,0 (56,3, 487,00)	96,0 (42,0, 266,0)
	Цикл 6	8,3 (5,0, 60,6)	5,0 (5,0, 7,84)	5,0 (5,0, 73,2)
	%CFB	-90,0 (-97,0, -15,0) [#]	-98,0 (-98,0, -97,0) [#]	-93,0 (-98,0, -47,0) [#]
Прогестерон (нг/мл)	Исходный уровень	5,75 (0,2, 22,3)	6,70 (0,2, 20,6)	1,15 (0,2, 13,2)
	Цикл 6	0,30 (0,2, 0,7)	0,20 (0,2, 0,6)	0,40 (0,2, 0,7)
	%CFB	-96,0 (-99,0, 100,0)	-95,0 (-99,0, 150,0)	-60,0 (-98,0, 100,0)
TSH (мЕд/л)	Исходный уровень	2,050 (1,24, 4,93)	2,070 (0,61, 4,84)	2,435 (0,89, 5,45)
	Цикл 6	2,280 (0,15, 5,17)	2,070 (1,07, 6,86)	2,690 (0,84, 6,10)
	%CFB	6,0 (-90,0, 109,0)	12,0 (-41,0, 428,0)	7,0 (-49,0, 76,0)
fT3 (пг/дл)	Исходный уровень	3,260 (2,70, 4,01)	3,380 (2,31, 3,94)	3,230 (2,61, 4,67)
	Цикл 6	3,280 (2,64, 4,06)	3,400 (2,74, 4,48)	3,430 (2,41, 4,16)
	%CFB	-4,5 (-23,0, 25,0)	6,0 (-26,0, 39,0)	2,0 (-36,0, 35,0)
fT4 (нг/дл)	Исходный уровень	1,140 (0,87, 1,50)	1,150 (0,86, 1,36)	1,225 (0,91, 1,62)
	Цикл 6	1,205 (0,90, 1,49)	1,240 (0,91, 1,53)	1,230 (0,96, 1,62)
	%CFB	4,0 (-12,0, 25,0)	6,0 (-14,0, 36,0)	2,0 (-21,0, 20,0)
DHEAS (мкг/дл)	Исходный уровень	273,5 (94, 535)	265,0 (71, 773)	239,0 (115, 535)
	Цикл 6	251,5 (92, 538)	208,0 (74, 350)	179,0 (62, 314)
	%CFB	-10,5 (-41,0, 32,0)	-16,0 (-41,0, 21,0)	-27,0 (-60,0, 13,0)
Андростендион (нмоль/л)	Исходный уровень	9,90 (6,4, 22,6)	10,70 (2,4, 21,9)	10,05 (4,2, 16,2)
	Цикл 6	7,5 (3,6, 12,1)	5,40 (2,6, 10,6)	5,90 (2,1, 13,1)
	%CFB	-31,0 (-72,0, 44,0)	-49,0 (-80,0, 75,0)	-40,0 (-70,0, 26,0)

Тестостерон (нг/дл)	Исходный уровень	38,0 (12, 71)	41,0 (12, 76)	34,0 (18, 79)
	Цикл 6	24,5 (12, 47)	19,0 (12, 41)	21,0 (12, 67)
	%CFB	-31,0 (-63,0, 10,0)	-37,5 (-70,0, 41,0)	-33,0 (-79,0, 15,0)
Свободный Т (нг/дл)	Исходный уровень	0,50 (0,100, 1,00)	0,50 (0,10, 1,20)	0,35 (0,20, 0,80)
	Цикл 6	0,20 (0,09, 0,60)	0,200 (0,09, 0,30)	0,086 (0,09, 0,20)
	%CFB	-50,0 (-80,0, 0,0)	-50,0 (-83,0, 0,0)	-71,0 (-89,0, -50,0)
ДНТ (нмоль/л)	Исходный уровень	0,350 (0,19, 1,43)	0,350 (0,15, 0,92)	0,390 (0,15, 6,59)
	Цикл 6	0,400 (0,15, 0,85)	0,280 (0,15, 0,54)	0,360 (0,15, 1,02)
	%CFB	-13,0 (-56,0, 80,0)	-25,0 (-72,0, 120,0)	-3,5 (-60,0, 106,0)
Кортизол (мкг/дл)	Исходный уровень	16,50 (9,6, 25,9)	15,20 (9,8, 23,5)	17,70 (8,8, 23,2)
	Цикл 6	20,60 (11,2, 32,7)	32,70 (20,7, 39,6)	37,70 (22,3, 62,7)
	%CFB	26,0 (-25,0, 129,0)	109,0 (13,0, 248,0)	107,0 (13,0, 326,0)
Альдостерон (пмоль/л)	Исходный уровень	610,0 (90, 4106)	617,0 (179, 2368)	614,5 (141, 1632)
	Цикл 6	1398 (146, 4343)	473,0 (69, 1289)	1396 (219, 6930)
	%CFB	103,0 (-80,0, 627,0)	-40,0 (-89,0, 288,0)	179,5 (-30,0, 617,0)

4.2.3. Белки печени

Значения CRP были увеличены в группе EE/DRSP, но не в группе E4/DRSP (таблица 8). В цикле 6 уровни ангиотензиногена увеличились на 170,0% и 206,5% при применении EE/LNG и EE/DRSP, соответственно, в то время как увеличение было менее выраженным (75,0%) при приеме E4/DRSP. Аналогичную картину наблюдали для CBG, который увеличился на 152,0% и 140,0% для EE/LNG и EE/DRSP, соответственно, и на 40,0% для E4/DRSP. Увеличение SHBG было самым высоким при EE/DRSP (251,0%), лечение EE/LNG и E4/DRSP повышало уровни SHBG на 74,0% и 55,0%, соответственно. Уровни TBG увеличились на 70,0% в группе EE/DRSP, меньшие изменения наблюдали в группах EE/LNG (37,0%) и E4/DRSP (17,0%). Изменения CRP (0 % по сравнению с +30 %) были менее выражены в группе E4/DRSP по сравнению с EE/DRSP. Изменения при EE/DRSP были намного больше по всем параметрам по сравнению с E4/DRSP.

Таблица 8. Белки печени. Медиана (минимум, максимум) на исходном уровне и в цикле 6 и изменение по сравнению с исходным уровнем в цикле 6. Значения, выделенные жирным шрифтом, представляют собой статистически значимые изменения ($p < 0,05$) в исследовательском анализе. CBG = глобулин, связывающий кортизол, CFB = изменение по сравнению с исходным уровнем, CRP = С-реактивный белок, SHBG = глобулин, связывающий половые гормоны, TBG = глобулин, связывающий тироксин.

Параметр		15 мг Е4/ 3 мг DRSP n=34	30 мкг ЕЕ/ 150 мкг LNG n=27	20 мкг ЕЕ/ 3 мг DRSP n=30
CRP (мг/дл)	Исходный уровень	0,100 (0,10, 0,88)	0,100 (0,10, 4,72)	0,100 (0,10, 0,70)
	Цикл 6	0,145 (0,10, 1,77)	0,200 (0,10, 1,51)	0,170 (0,10, 1,09)
	%CFB	0,0 (-52,0, 1670)	30,0 (-97,0, 1410)	30,0 (-86,0, 607,0)
CBG (мкг/мл)	Исходный уровень	61,0 (45, 99)	61,0 (30, 90)	58,5 (45, 101)
	Цикл 6	82,5 (62, 144)	152,0 (109, 318)	152,5 (90, 303)
	%CFB	40,0 (-27,0, 122,0)	152,0 (65,0, 354,0)	140,0 (65,0, 448,0)
SHBG (нмоль/л)	Исходный уровень	64,75 (25,3, 117,9)	67,30 (27,1, 144,4)	70,55 (36,2, 125,6)
	Цикл 6	87,15 (52,7, 196,0)	119,80 (65,2, 191,4)	264,30 (162,3, 447,4)
	%CFB	55,0 (-22,0, 171,0)	74,0 (-17,0, 261,0)	251,0 (122,0, 637,0)
TBG (мг/л)	Исходный уровень	18,30 (12,5, 33,9)	18,10 (12,0, 31,9)	17,55 (13,0, 27,5)
	Цикл 6	22,00 (16,2, 39,9)	23,70 (18,2, 37,9)	28,05 (20,6, 43,2)
	%CFB	17,0 (-27,0, 67,0)	37,0 (6,0, 99,0)	70,0 (12,0, 108,0)
Ангиотензиноген (мкг/мл)	Исходный уровень	76,75 (47,0, 140,3)	81,50 (41,9, 135,8)	74,85 (43,4, 147,0)
	Цикл 6	138,00 (58,7, 231,1)	222,90 (137,3, 399,5)	262,50 (110,6, 453,9)
	%CFB	75,0 (-26,0, 198,0)	170,0 (39,0, 853,0)	206,5 (103,0, 413,0)

4.3. Обсуждение и выводы

Результаты настоящего исследования, проведенного с комбинацией 15 мг E4 / 3 мг DRSP и продолжительностью 6 циклов, показывают, что E4/DRSP оказывает ограниченное влияние на эндокринные параметры, такие как свободный тестостерон и белки печени, такие как С-реактивный белок. По сравнению с двумя эталонными лечениями, СОС на основе EE 2-го поколения (EE/LNG) и СОС на основе EE 4-го поколения (EE/DRSP), комбинация E4/DRSP показала благоприятный профиль в отношении эндокринных и печеночных параметров. Как и ожидалось, все виды лечения показали снижение уровня E2 и прогестерона, что свидетельствует о контрацептивной активности этих комбинаций. Интересно, что по сравнению с EE/LNG и EE/DRSP лечение E4/DRSP приводило к меньшему повышению уровней кортизола и альдостерона и меньшему подавлению LH и FSH, что указывает на более низкую общую эстрогенность комбинации E4/DRSP. Все 3 СОС показали повышенные уровни белков печени, хотя величина ответов была значительно выше при EE/LNG и EE/DRSP по сравнению с E4/DRSP для ангиотензиногена, CRP, CBG и TBG. SHBG повышался после лечения EE/DRSP, в то время как после лечения EE/LNG и E4/DRSP наблюдали лишь ограниченный эффект. Это подтверждает предыдущие наблюдения о том, что E4 оказывает меньшее влияние на SHBG, и указывает на более низкую общую эстрогенность комбинации E4/DRSP (Kluft *et al.*, Reduced haemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol versus ethinyl estradiol, *Contraception*, 2017; и Hammond *et al.*, Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells, *Climacteric*, 2008).

Эти результаты подтверждают предыдущие наблюдения, что лечение E4/DRSP оказывает ограниченное влияние на белки печени, такие как С-реактивный белок, и эндокринную функцию. Влияние на другие эндокринные показатели, в том числе на подавление овариальных стероидов, было сравнимо с таковым у препаратов сравнения. Следовательно, комбинация E4/DRSP имеет благоприятный профиль по сравнению с СОС, содержащими EE 2-го поколения (EE/LNG) и 4-го поколения (EE/DRSP).

Пример 5. Влияние СОС E4/DRSP и EE/DRSP на интервал QT

Значения интервала QT измеряли при скрининге и в конце 3-го цикла (24-й или 27-й день). Значения интервала QT корректировали по формуле Фридерика с учетом изменения частоты сердечных сокращений (QTcf). Изменения QTcf рассчитывали как разницу между QTcf в конце третьего цикла и QTcf скрининга (положительное значение

указывает на увеличение QTcf). Пациентов измеряли либо на день 24, либо на день 27. На 24-й день они находились на лечении, а на 27-й день лечение уже было прекращено.

В среднем изменения в конце лечения были больше в контрольной группе по сравнению с группой, получавшей лечение, как показано в таблице 9. Результаты демонстрируют, что СОС E4/DRSP менее склонны вызывать удлинение интервала QT по сравнению с контрольной группой (пользователей СОС EE/DRSP). Результаты анализа QTcf через 24 дня и через 27 дней дополнительно показаны на фиг. 2 и 3. Изменения QTcf были численно выше для контрольной группы, на 27 день или при учете всех данных.

Изменения на 27-й день для контрольной группы составляли более 5 мс, пороговое значение, которое считается значимым для воздействия на аритмию. Это изменение по сравнению с исходным уровнем было статистически значимым.

Таблица 9. ЭКГ в 12 отведениях, изменение по сравнению с исходным уровнем в цикле 3 – в целом и по дням. N = количество субъектов. STD = стандартное отклонение. [1] Исследовательское р-значение для указания возможной разницы между циклом 3 и исходным уровнем с использованием критерия ранговых знаков для каждого лечения.

Параметр	День	Лечение	N	Среднее	STD	Медиана	Отличие от исходного уровня, р-значение [1]	Различие между лечениями, р-значение
Интервал QT, совокупный	День 24	EE/DRSP	7	2,0	42,41	-8,0	0,9844	0,6657
		E4/DRSP	10	5,0	12,69	2,0	0,3789	
	День 27	EE/DRSP	28	12,9	20,62	12,0	0,0020	0,2166
		E4/DRSP	17	4,4	23,66	0,0	0,5527	
	Общий	EE/DRSP	35	10,7	25,97	10,0	0,0134	0,2238
		E4/DRSP	27	4,6	20,01	0,0	0,3354	
Интервал QTcf,	День 24	EE/DRSP	7	-0,1	23,63	12,0	0,9688	0,7012
		E4/DRSP	10	-1,4	20,21	1,5	0,8652	
	День 27	EE/DRSP	28	5,5	13,09	4,0	0,0466	0,1155

совокуп- ный		E4/DRSP	17	-1,3	9,06	2,0	0,6020	0,1135
	Общий	EE/DRSP	35	4,3	15,48	4,0	0,0721	
		E4/DRSP	27	-1,3	13,85	2,0	0,5895	

Эффективность лечений для предотвращения наступления беременности оценивали путем оценки угнетения функции яичников. Как видно из распределения баллов по шкале Хогленда, представленного в Таблице 10, большинство субъектов показали оценку 1 по шкале Хогленда (отсутствие активности). В группе E4/DRSP 15/3 мг не наблюдалось баллов по шкале Хогленда выше 4 и, следовательно, овуляции. Один субъект, получавший EE/DRSP, имел 6 баллов (овуляция) в обоих циклах лечения.

Таблица 10. Обобщение оценок Хогленда. FLS: фолликулоподобная структура. LUF: лютеинизированный неразорвавшийся фолликул. N: общее количество субъектов, получающих лечение. n: количество субъектов в категории. ^(A)Овуляция была зарегистрирована для одного (одного и того же) субъекта в обоих циклах лечения. ^(B)Общее угнетение функции яичников определяется по шкале Хогленда ≤ 4 . ^(C)В цикле 3 некоторые субъекты выбыли из исследования и не набрали баллов по шкале Хогленда.

Таблица 10. Обобщение оценок Хогленда

Фаза цикла	Оценка Хогленда	15 мг E4/3 мг DRSP (N=40)	20 мкг EE/3 мг DRSP (N=41)
		n (%)	n (%)
Цикл лечения 1	1: нет активности	34 (85,0)	34 (82,9)
	2: Потенциальная активность	3 (7,5)	4 (9,8)
	3: неактивный FLS	1 (2,5)	-
	4: активный FLS	2 (5,0)	2 (4,9)
	5: LUF	-	-
	6: овуляция	-	1 (2,4) ^(A)
	Оценки 1 - 4^(B)	40 (100,0)	40 (97,6)
	Оценки 5 или 6	/	1 (2,4)
Цикл лечения 3 ^(C)	1: нет активности	25 (62,5)	31 (75,6)

2: Потенциальная активность	4 (10,0)	3 (7,3)
3: неактивный FLS	1 (2,5)	-
4: активный FLS	8 (20,0)	2 (4,9)
5: LUF	-	-
6: овуляция	-	1 (2,4) ^(A)
Оценки 1 - 4^(B)	38 (95,0)	36 (87,8)
Оценки 5 или 6	-	1 (2,4)

Как можно определить из баллов по шкале Хогленда, большинство субъектов характеризовались оценкой по шкале Хогленда 1 (отсутствие активности). В группе E4/DRSP 15/3 мг не наблюдалось баллов по шкале Хогленда выше 4 и, следовательно, овуляции. Примечательно, что один субъект, получавший EE/DRSP, имел 6 баллов (овуляция) в обоих циклах лечения. E4/DRSP смог показать полное ингибирование овуляции, несмотря на более низкое воздействие DRSP, чем при использовании EE/DRSP.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Количество от 10 мг до 20 мг эстетрола в качестве эстрогенного компонента суточной активной единицы дозы в комбинированном пероральном контрацептиве (СОС), содержащем дроспиренон (DRSP) в качестве прогестагенного компонента в количестве от 1 мг до 5 мг, для применения для достижения следующего фармакокинетического профиля для дроспиренона в плазме крови при введении ежедневно:

(i) средняя геометрическая AUC_{0-24} дроспиренона от приблизительно 150 до приблизительно 1000 нг·ч/мл и/или

(ii) средняя геометрическая C_{max} дроспиренона от приблизительно 10 нг/мл до 100 нг/мл.

2. Количество от 10 мг до 20 мг эстетрола для применения по п. 1, где указанная суточная активная единица дозы представлена в контрацептивном наборе, содержащем одну или несколько упаковочных единиц, причем каждая содержит от 21 до 28 указанных суточных активных единиц дозы комбинированного перорального контрацептива (СОС).

3. Количество от 10 мг до 20 мг эстетрола для применения по п. 1, где указанный СОС применяют непрерывно циклами от 21 до 28 суточных активных единиц дозы указанного СОС.

4. Количество от 10 мг до 20 мг эстетрола для применения по любому из пп. 1 - 3, где один или несколько побочных эффектов DRSP снижаются по сравнению с субъектом, принимающим СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и другой эстроген.

5. Количество от 10 мг до 20 мг эстетрола для применения по любому из пп. 2 - 4, где СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и другой эстроген, представляет собой СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и этинилэстрадиол (ЕЕ).

6. Количество от 10 мг до 20 мг эстетрола для применения по любому из пп. 2 - 5, где один или несколько побочных эффектов DRSP содержат или состоят из снижения свободного тестостерона в плазме крови, связанного с применением СОС, содержащего эквивалентное эффективное количество DRSP и другой эстроген, предпочтительно СОС, содержащего эквивалентное эффективное количество DRSP и этинилэстрадиол (ЕЕ), у субъекта.

7. Количество от 10 мг до 20 мг эстетрола для применения по п. 6, где снижение свободного тестостерона уменьшается на 10%, предпочтительно на 15%, более

предпочтительно на 20%, у указанного субъекта, принимающего указанный СОС, по сравнению с субъектом, принимающим СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и другой эстроген, предпочтительно СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и этинилэстрадиол (ЕЕ).

8. Количество от 10 мг до 20 мг эстетрола для применения по п. 6 или 7, где уровень концентрации свободного тестостерона в плазме крови составляет по меньшей мере 25%, предпочтительно по меньшей мере 40%, более предпочтительно по меньшей мере 50%, от исходного значения, где указанное исходное значение представляет собой уровень экспрессии свободного тестостерона в плазме крови у указанного субъекта до применения СОС, содержащего дроспиренон.

9. Количество от 10 мг до 20 мг эстетрола для применения по любому из пп. 6 - 8, где концентрация свободного тестостерона составляет по меньшей мере 0,09 нг/дл, предпочтительно по меньшей мере 0,20 нг/дл, у указанного субъекта при применении указанного СОС.

10. Количество от 10 мг до 20 мг эстетрола для применения по любому из пп. 2 - 5, где один или несколько побочных эффектов DRSP содержат или состоят из риска удлиненного интервала QT, связанного с применением СОС, содержащего дроспиренон, у субъекта, предпочтительно, где интервал QT рассматривают как удлиненный, когда время между началом зубца Q и концом зубца T в электрокардиограмме субъекта удлинено на по меньшей мере 5 миллисекунд по сравнению с интервалом QT указанного субъекта до применения СОС, содержащего дроспиренон.

11. Количество от 10 мг до 20 мг эстетрола для применения по п. 10, где указанный риск для указанного субъекта возникновения удлинения интервала QT уменьшается на 10%, предпочтительно на 25%, предпочтительно на 50%, более предпочтительно на 90% или 100%, у указанного субъекта, принимающего указанный СОС, по сравнению с субъектом, принимающим СОС, содержащий этинилэстрадиол в качестве эстрогенного компонента и эквивалентное эффективное количество дроспиренона.

12. Количество от 10 мг до 20 мг эстетрола для применения по п. 10 или 11, где среднее удлинение интервала QT у субъекта, принимающего указанный СОС, на 20%, предпочтительно 35%, более предпочтительно 50% меньше, чем у субъекта, принимающего СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и другой эстроген, предпочтительно СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и этинилэстрадиол (ЕЕ).

13. Количество от 10 мг до 20 мг эстетрола для применения по любому из пп. 10 - 12, где указанный СОС обладает сниженными связанными с эстрогеном эффектами на интервал QT по сравнению с субъектом, принимающим СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и другой эстроген, предпочтительно СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и этинилэстрадиол (ЕЕ).

14. Количество от 10 мг до 20 мг эстетрола для применения по любому из пп. 2 - 5, где один или несколько побочных эффектов DRSP содержат или состоят из повышенных уровней концентрации в плазме крови С-реактивного белка, связанных с применением СОС, содержащего дроспиренон, у субъекта.

15. Количество от 10 мг до 20 мг эстетрола для применения по п. 14, где указанный уровень концентрации в плазме крови С-реактивного белка рассматривают как повышенный, когда указанный уровень на 10% выше, предпочтительно 20% выше, предпочтительно 30% выше исходного значения, где указанное исходное значение представляет собой уровень концентрации в плазме крови С-реактивного белка у указанного субъекта до применения СОС, содержащего дроспиренон.

16. Количество от 10 мг до 20 мг эстетрола для применения по п. 14 или 15, где уровень концентрации в плазме крови С-реактивного белка составляет менее 2,00 мг/л, предпочтительно менее 1,75 мг/л, более предпочтительно менее 1,50 мг/л у указанного субъекта при применении СОС, содержащего дроспиренон.

17. Количество от 10 мг до 20 мг эстетрола для применения по любому из пп. 1 - 16, где СОС вводят периодическими циклами, где указанный цикл содержит период без введения 7 дней, предпочтительно период без введения 4 дня.

18. Количество от 10 мг до 20 мг эстетрола для применения по любому из пп. 1 - 17, где указанная единица дозы СОС содержит приблизительно 15 мг дроспиренона и приблизительно 3 мг компонента эстетрола.

19. Способ снижения фармакокинетического профиля для дроспиренона в плазме крови субъекта, принимающего комбинированный пероральный контрацептив (СОС), содержащий дроспиренон в качестве прогестагенного компонента в количестве от 1 мг до 5 мг, при введении ежедневно до:

(i) средней геометрической AUC_{0-24} дроспиренона от приблизительно 150 до приблизительно 1000 нг.ч/мл, и/или

(ii) средней геометрической C_{max} дроспиренона от приблизительно 10 нг/мл до 100 нг/мл,

причем указанный способ предусматривает введение количества от 10 мг до 20 мг эстетрола в качестве эстрогенного компонента указанного комбинированного перорального контрацептива.

20. Способ по п. 19, где указанный субъект принимает СОС непрерывно циклами от 21 до 28 суточных активных единиц дозы указанного СОС.

21. Способ по п. 19 или 20, где один или несколько побочных эффектов DRSP снижаются по сравнению с субъектом, принимающим СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и другой эстроген.

22. Способ по любому из пп. 19 - 21, где СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и другой эстроген, представляет собой СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и этинилэстрадиол (ЕЕ).

23. Способ по любому из пп. 19 - 22, где один или несколько побочных эффектов DRSP содержат или состоят из снижения свободного тестостерона в плазме крови, связанного с применением СОС, содержащего эквивалентное эффективное количество DRSP и другой эстроген, предпочтительно СОС, содержащего эквивалентное эффективное количество DRSP и этинилэстрадиол (ЕЕ), у субъекта.

24. Способ по любому из пп. 19 - 23, где снижение свободного тестостерона уменьшается на 10%, предпочтительно на 15%, более предпочтительно на 20%, у указанного субъекта, принимающего указанный СОС, по сравнению с субъектом, принимающим СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и другой эстроген, предпочтительно СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и этинилэстрадиол (ЕЕ).

25. Способ по любому из пп. 19 - 24, где уровень концентрации свободного тестостерона в плазме крови составляет по меньшей мере 25%, предпочтительно по меньшей мере 40%, более предпочтительно по меньшей мере 50% от исходного значения, где указанное исходное значение представляет собой уровень экспрессии свободного тестостерона в плазме крови у указанного субъекта до применения СОС, содержащего дроспиренон.

26. Способ по любому из пп. 19 - 25, где концентрация свободного тестостерона составляет по меньшей мере 0,09 нг/дл, предпочтительно по меньшей мере 0,20 нг/дл у указанного субъекта при применении указанного СОС.

27. Способ по любому из пп. 19 - 22, где один или несколько побочных эффектов DRSP содержат или состоят из риска удлиненного интервала QT, связанного с применением СОС, содержащего дроспиренон, у субъекта, где предпочтительно интервал QT

рассматривают как удлинённый, когда время между началом зубца Q и концом зубца T в электрокардиограмме субъекта удлинено на по меньшей мере 5 миллисекунд по сравнению с интервалом QT указанного субъекта до применения СОС, содержащего дроспиренон.

28. Способ по п. 27, где указанный риск для указанного субъекта возникновения удлинения интервала QT уменьшается на 10%, предпочтительно на 25%, предпочтительно на 50%, более предпочтительно на 90% или 100%, у указанного субъекта, принимающего указанный СОС, по сравнению с субъектом, принимающим СОС, содержащий этинилэстрадиол в качестве эстрогенного компонента и эквивалентное эффективное количество дроспиренона.

29. Способ по п. 27 или 28, где среднее удлинение интервала QT у субъекта, принимающего указанный СОС, на 20%, предпочтительно 35%, более предпочтительно 50% меньше, чем у субъекта, принимающего СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и другой эстроген, предпочтительно СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и этинилэстрадиол (ЕЕ).

30. Способ по любому из пп. 27 - 29, где указанный СОС обладает сниженными связанными с эстрогеном эффектами на интервал QT по сравнению с субъектом, принимающим СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и другой эстроген, предпочтительно СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и этинилэстрадиол (ЕЕ).

31. Способ по любому из пп. 19 - 22, где один или несколько побочных эффектов DRSP содержат или состоят из повышенных уровней концентрации в плазме крови С-реактивного белка, связанных с применением СОС, содержащего дроспиренон, у субъекта.

32. Способ по п. 31, где указанный уровень концентрации в плазме крови С-реактивного белка рассматривают как повышенный, когда указанный уровень на 10% выше, предпочтительно 20% выше, предпочтительно 30% выше исходного значения, где указанное исходное значение представляет собой уровень концентрации в плазме крови С-реактивного белка у указанного субъекта до применения СОС, содержащего дроспиренон.

33. Способ по п. 31 или 32, где уровень концентрации в плазме крови С-реактивного белка составляет менее 2,00 мг/л, предпочтительно менее 1,75 мг/л, более предпочтительно менее 1,50 мг/л? у указанного субъекта при применении СОС, содержащего дроспиренон.

34. Способ по любому из пп. 31 - 33, где СОС вводят периодическими циклами, где указанный цикл содержит период без введения 7 дней, предпочтительно период без введения 4 дня.

35. Способ по любому из пп. 31 - 34, где указанная единица дозы СОС содержит приблизительно 15 мг дроспиренона и приблизительно 3 мг компонента эстетрола.

36. Композиция, содержащая эстетрол, для применения для снижения биодоступности DRSP у субъекта, принимающего комбинированный пероральный контрацептив, содержащий DRSP.

37. Композиция эстетрола для применения по п. 36, где указанный эстетрол действует в качестве эстрогенного компонента указанного комбинированного перорального контрацептива и DRSP действует в качестве прогестагенного компонента.

38. Композиция эстетрола для применения по п. 36 или 37, для применения для снижения побочных эффектов DRSP у субъекта, непрерывно принимающего комбинированный пероральный контрацептив, содержащий DRSP.

39. Композиция эстетрола для применения по любому из пп. 22 - 24, для применения для уменьшения риска повышенных уровней концентрации в сыворотке крови С-реактивного белка (CRP), связанных с непрерывным применением комбинированного перорального контрацептива, содержащего DRSP.

40. Эстетрол для применения для снижения биодоступности в равновесном состоянии DRSP в комбинированном пероральном контрацептиве (COC) на по меньшей мере 15% по сравнению с СОС, содержащим эквивалентные количества DRSP и ЕЕ, предпочтительно на по меньшей мере 20%, более предпочтительно на по меньшей мере 25%, как например, на приблизительно 30% или более.

41. Эстетрол для применения для снижения пиковой концентрации в плазме крови DRSP у субъектов, непрерывно принимающих комбинированный пероральный контрацептив (COC), содержащий DRSP.

42. Способ снижения риска побочных эффектов DRSP у субъекта, непрерывно принимающего комбинированный пероральный контрацептив (COC), содержащий DRSP, предусматривающий стадию предоставления СОС, содержащего DRSP в качестве прогестагенного компонента и эстетрол в качестве эстрогенного компонента.

43. Комбинированный пероральный контрацептив (COC), содержащий эстетрол и DRSP, для применения для снижения побочных эффектов DRSP, связанных с непрерывным применением комбинированного перорального контрацептива, содержащего DRSP, где режим дозирования применяют в течение множества периодических циклов, предпочтительно содержащих применение от 21 до 28 суточных единиц дозы СОС, содержащих активные ингредиенты.

44. СОС, содержащий эстетрол и DRSP, для применения по п. 43, где указанное применение прерывается между различными периодическими циклами на период от 4 до 7 дней, необязательно путем введения единиц дозы плацебо, не содержащих активные ингредиенты комбинированного перорального контрацептива (СОС), или просто путем отказа от приема каких-либо пилюль в течение этих 4 - 7 дней.

45. СОС, содержащий эстетрол и DRSP, для применения по п. 43 или 44, где применяют режим введения 21-28 единиц дозы активных ингредиентов СОС, прерывающийся от 4 до 7 днями приема единиц дозы плацебо в целях соблюдения.

46. Применение эстетрола для получения лекарственного средства для профилактики или лечения побочных эффектов, связанных с применением DRSP в комбинированном пероральном контрацептиве (СОС).

47. Применение эстетрола для получения композиции (т.е. лекарственного средства или контрацептива) для профилактики или лечения удлинения интервала QT у субъектов, принимающих комбинированный пероральный контрацептив (СОС), содержащий DRSP.

48. Применение эстетрола для получения композиции (т.е. лекарственного средства или контрацептива) для профилактики или лечения снижения уровня в сыворотке крови свободного тестостерона у субъектов, принимающих комбинированный пероральный контрацептив (СОС), содержащий DRSP.

49. Применение эстетрола для получения композиции (т.е. лекарственного средства или контрацептива) для профилактики или лечения повышения уровня С-реактивного белка у субъектов, принимающих комбинированный пероральный контрацептив (СОС), содержащий DRSP.

УТОЧНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ снижения одного или нескольких побочных эффектов, связанных с дроспиреноном (DRSP), у субъекта, принимающего СОС, содержащий дроспиренон в качестве прогестагенного компонента в количестве от 1 мг до 5 мг, где один или несколько побочных эффектов выбраны из группы, состоящей из:

- удлинения интервала QT на по меньшей мере 5 миллисекунд,
- снижения концентрации свободного тестостерона в плазме крови и
- повышения концентрации С-реактивного белка в плазме крови,

и где указанный способ предусматривает введение количества от 10 мг до 20 мг эстетрола в качестве эстрогенного компонента комбинированного перорального контрацептива.

2. Способ по п. 1, где указанный субъект принимает указанный СОС непрерывно циклами от 21 до 28 суточных активных единиц дозы указанного СОС.

3. Способ по п. 1 или 2, где один или несколько побочных эффектов DRSP снижаются по сравнению с субъектом, принимающим СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и другой эстроген.

4. Способ по п. 3, где СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и другой эстроген, представляет собой СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и этинилэстрадиол (ЕЕ).

5. Способ по любому из пп. 1-4, где один или несколько побочных эффектов DRSP состоят из снижения концентрации свободного тестостерона в плазме крови, связанного с применением СОС, содержащего эквивалентное эффективное количество DRSP и другой эстроген, предпочтительно СОС, содержащего эквивалентное эффективное количество DRSP и этинилэстрадиол (ЕЕ), у субъекта.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где снижение концентрации свободного тестостерона в плазме крови уменьшается на 10%, предпочтительно на 15%, более предпочтительно на 20%, у указанного субъекта, принимающего указанный СОС, по сравнению с субъектом, принимающим СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и другой эстроген, предпочтительно СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и этинилэстрадиол (ЕЕ).

7. Способ по любому из пп. 1-6, где концентрация свободного тестостерона в плазме крови составляет по меньшей мере 25%, предпочтительно по меньшей мере 40%, более предпочтительно по меньшей мере 50% от исходного значения, где указанное исходное

значение представляет собой концентрацию свободного тестостерона в плазме крови у указанного субъекта до применения СОС, содержащего дроспиренон.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где концентрация свободного тестостерона в плазме крови составляет по меньшей мере 0,09 нг/дл, предпочтительно по меньшей мере 0,20 нг/дл, у указанного субъекта при применении указанного СОС.

9. Способ по любому из пп. 1-4, где один или несколько побочных эффектов DRSP состоят из удлинения интервала QT на по меньшей мере 5 миллисекунд, связанного с применением СОС, содержащего дроспиренон, у субъекта, предпочтительно, где интервал QT рассматривают как удлиненный на по меньшей мере 5 миллисекунд, когда время между началом зубца Q и концом зубца T в электрокардиограмме субъекта удлинено на по меньшей мере 5 миллисекунд по сравнению с интервалом QT указанного субъекта до применения СОС, содержащего дроспиренон.

10. Способ по п. 9, где указанный риск для указанного субъекта возникновения удлинения интервала QT на по меньшей мере 5 миллисекунд уменьшается на 10%, предпочтительно на 25%, предпочтительно на 50%, более предпочтительно на 90% или 100%, у указанного субъекта, принимающего указанный СОС, по сравнению с субъектом, принимающим СОС, содержащий этинилэстрадиол в качестве эстрогенного компонента и эквивалентное эффективное количество дроспиренона.

11. Способ по п. 9 или 10, где среднее удлинение интервала QT у субъекта, принимающего указанный СОС, на 20%, предпочтительно 35%, более предпочтительно 50% меньше, чем у субъекта, принимающего СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и другой эстроген, предпочтительно СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и этинилэстрадиол (ЕЕ).

12. Способ по любому из пп. 9-11, где указанный СОС обладает сниженными связанными с эстрогеном эффектами на интервал QT по сравнению с субъектом, принимающим СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и другой эстроген, предпочтительно СОС, содержащий эквивалентное эффективное количество DRSP и этинилэстрадиол (ЕЕ).

13. Способ по любому из пп. 1-4, где один или несколько побочных эффектов DRSP состоят из повышения концентрации в плазме крови С-реактивного белка, связанного с применением СОС, содержащего дроспиренон, у субъекта.

14. Способ по п. 13, где указанный уровень концентрации в плазме крови С-реактивного белка рассматривают как повышенный, когда указанная концентрация на 10% выше, предпочтительно 20% выше, предпочтительно 30% выше исходного значения, где

указанное исходное значение представляет собой концентрацию в плазме крови С-реактивного белка у указанного субъекта до применения СОС, содержащего дроспиренон.

15. Способ по п. 13 или 14, где концентрация в плазме крови С-реактивного белка составляет менее 2,00 мг/л, предпочтительно менее 1,75 мг/л, более предпочтительно менее 1,50 мг/л у указанного субъекта при применении СОС, содержащего дроспиренон.

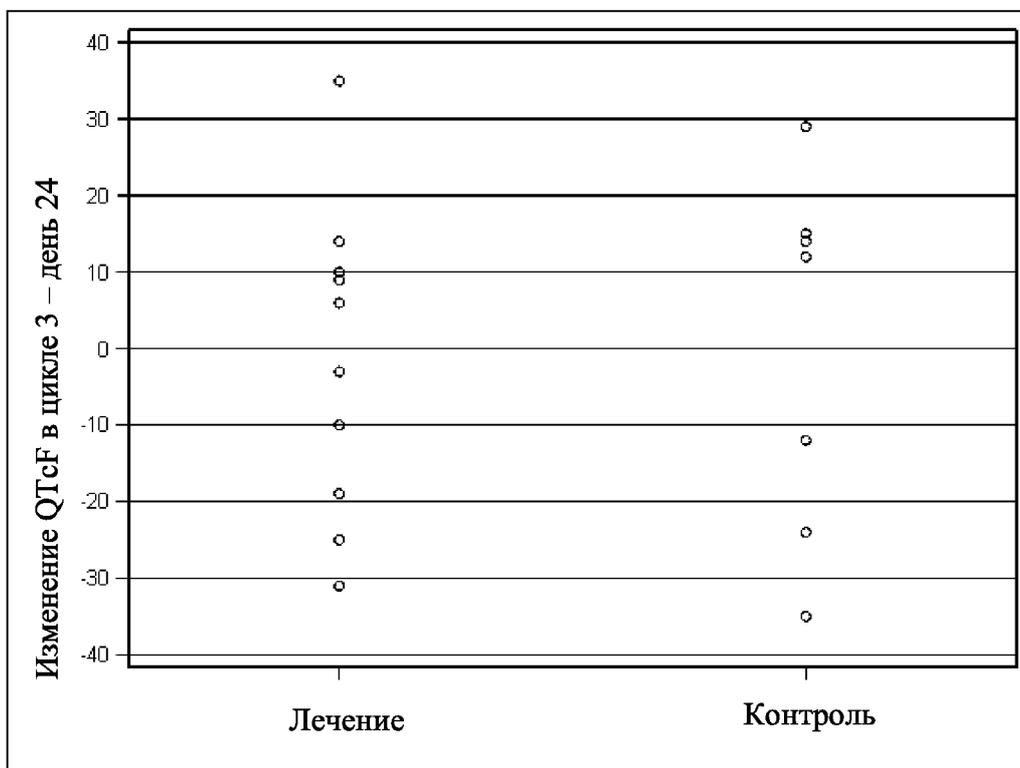
16. Способ по любому из пп. 1-15, где СОС вводят периодическими циклами, где указанный цикл содержит период без введения 7 дней, предпочтительно период без введения 4 дня.

17. Способ по любому из пп. 1-16, где единица дозы СОС содержит приблизительно 15 мг дроспиренона и приблизительно 3 мг компонента эстетрола.

Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

