

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390587 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.18

(22) Дата подачи заявки
2021.08.13

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/567 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)

(54) НОВАЯ ПЕРОРАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПТИВНАЯ КОМПОЗИЦИЯ С
МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

(31) 20382753.0
(32) 2020.08.14
(33) EP
(86) PCT/EP2021/072584
(87) WO 2022/034209 2022.02.17
(71) Заявитель:
ЧЕМО РИСЕРЧ, С.Л. (ES)

(72) Изобретатель:
Колли Энрико (ES)
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к новой пероральной лекарственной форме с модифицированным высвобождением, содержащей 17 α -цианометил-17- β -гидроксистер-4,9-диен-3-он (диеногест) и 17 α -этинилэстрадиол (этинилэстрадиол), к способу ее получения, а также к ее медицинскому и немедицинскому применениям, в частности к ее применению в контрацепции.

202390587

A1

A1

202390587

**НОВАЯ ПЕРОРАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПТИВНАЯ КОМПОЗИЦИЯ С
МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ**

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к области женского здоровья и, более конкретно, к контрацепции. В частности, настоящее изобретение относится к новой пероральной лекарственной форме с модифицированным высвобождением, содержащей 17 α -цианометил-17- β -гидроксистер-4,9-диен-3-он (диеногест) и 17 α -этинилэстрадиол (этинилэстрадиол), к способу ее получения, а также к ее медицинскому и немедицинскому применению, в частности к применению в контрацепции.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Комбинированные пероральные контрацептивные средства (КОК) являются одними из наиболее распространенных средств обратимого контроля над рождаемостью. Хотя эти комбинированные средства эффективны для предотвращения беременности, они показали некоторые проблемы с безопасностью и переносимостью.

Известно, что некоторые женщины испытывают нежелательные явления при приеме пероральных контрацептивных средств, включая болезненность молочных желез, головную боль, тошноту, перепады настроения и потерю либидо. Кроме того, эпидемиологические исследования показали дозозависимый повышенный риск артериальных и венозных тромботических явлений (VTE). Наличие нежелательных явлений, а также нерегулярные кровотечения часто приводят к несоблюдению указаний по применению препарата и прекращению лечения, подвергая женщин более высокому риску возникновения беременности. Сообщалось, что применение низкодозированных пероральных контрацептивных средств, содержащих ≤ 35 мкг ЭЕ(этинилэстрадиол), снижает частоту VTE и других нежелательных явлений КОК (Helmerhorst FM, 1998; Meade TW. 1982; Gerstman BB et al., 1991; Lidegaard O. 1993; Guida et al. 2010; Stanczyk et al. 2013). Соответственно, предпринимались постоянные усилия по снижению дозы ЭЕ в КОК.

Известно, что синтетический прогестаген диеногест (DNG) оказывает защитный эффект в отношении эндометрия, хорошо переносится и ассоциирован с высокой контрацептивной эффективностью в сочетании с синтетическим эстрогеном этинилэстрадиолом (ЭЕ). КОК Valette™ (Bayer Schering Pharma AG, Germany), содержащий 2 мг DNG и 0,03 мг ЭЕ, представляет собой имеющееся в продаже пероральное контрацептивное средство с низкой дозой DNG/ЭЕ, принимаемое по схеме: 21-дневный прием активных таблеток с последующим 7-дневным перерывом в приеме таблеток. Указанное КОК также изучалось при пролонгированном приеме таблеток режиме в течение 84 дней с последующим 7-дневным перерывом в приеме таблеток. Сообщается, что применение пролонгированного цикла является эффективным и в основном хорошо переносится, что является благоприятным вариантом для женщин,

которые не желают иметь ежемесячное кровотечение (Wiegratz et al. 2011).

Wiegratz с соавторами в 2003 г. оценил эффект снижения дозы ЕЕ в сочетании контрацептивных средств DNG/ЕЕ до 20 мкг ЕЕ или меньше. В частности, они сравнили контрацептивную активность и контроль цикла сочетания 30 мкг ЕЕ/2 мг DNG с пероральными лекарственными формами, включающими 20 мкг ЕЕ+2 мг DNG (20ЕЕ/DNG), 10 мкг ЕЕ+2 мг эстрадиола валерата (ЕВ) + 2 мг DNG (ЕЕ/ЕВ/DNG) или 20 мкг ЕЕ+100 мкг левоноргестрела (LNG) (ЕЕ/LNG). Таблетки принимали в течение шести циклов (21 день и 7-дневный перерыв без приема гормонов). В этом исследовании контроль цикла был значительно лучше при применении сочетания 30ЕЕ/DNG или ЕЕ/LNG, чем при применении 20ЕЕ/DNG или ЕЕ/ЕВ/DNG. Таким образом, снижение дозы ЕЕ до 20 мкг или ниже должно было компенсироваться более эффективными прогестинами для сохранения соответствующего контроля цикла.

Это согласуется с выводами, сделанными в 2013 Stanczyk с соавторами, показывая, что снижение дозы ЕЕ с 35 до 20 мкг приводило к уменьшению симптомов болезненности молочных желез, тошноты и головокружения, однако было обнаружено, что это связано с более высокой частотой не предусмотренных графиком кровотечений, чем при приеме СОС с более высокой дозой ЕЕ.

СА 02594939 (WO 2006/087177) относится к пероральной лекарственной форме, содержащей DNG в количестве равном или меньше чем 2,0 мг, и ЕЕ меньше чем 0,030 мг, где DNG высвобождается пропорционально в две фазы, причем одна из фаз высвобождается с задержкой во времени относительно другой фазы. Более конкретно, DNG характеризуется быстрым (немедленным) высвобождением *in vitro* в первой фазе и отсроченным (медленным) высвобождением *in vitro* во второй фазе; ЕЕ имеет обычное быстрое высвобождение *in vitro*. В этом документе не представлены ни экспериментальные данные, показывающие эффективность раскрытых композиций в отношении ингибирования овуляции, ни информация о характере кровотечений.

Кроме того, Guida с соавторами в 2010 г. оценили пероральное контрацептивное средство с четырехфазным режимом дозирования, где прогестаген представляет собой DNG, а ЕЕ заменен натуральным 17 β -эстрадиолом (Е2) в форме эстрадиола валерата (ЕВ). Указанное пероральное контрацептивное средство включает четыре стадии дозирования гормональных средств, в которых дозы эстрогена и прогестина максимально приближены к физиологии менструального цикла. В частности, Е2V объединен с DNG в четырехфазном режиме дозирования, где первые две таблетки содержат 3 мг Е2V; следующие пять таблеток включают 2 мг Е2V+2 мг DNG, за которыми следуют 17 таблеток с 2 мг Е2V+3 мг DNG; затем две таблетки только с 1 мг Е2V и, наконец, две таблетки плацебо. Предыдущие попытки заменить ЕЕ на Е2, в частности, в случае, когда Е2 вводили как часть монофазного или двухфазного лечения, приводили к неприемлемому характеру кровотечения. Решение, предложенное Guida с соавторами в 2010 г., приводит к значительному увеличению общего количества DNG по сравнению с введением Valette™ за один цикл (21+7 дней без введения гормонов) (61 мг относительно

42 мг).

Несмотря на значительный прогресс, по-прежнему желательно разработать новые DNG/EE формы пероральных контрацептивных средств, содержащие низкие дозы EE, например, 0,02 мг EE или меньше, которые хорошо переносятся, обеспечивают надежную контрацептивную эффективность и приемлемый характер кровотечения.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к пероральной контрацептивной композиции с замедленным высвобождением DNG и EE, содержащей 2 мг DNG и EE в количестве равном или меньше, чем 0,02 мг, предпочтительно 2 мг DNG и 0,02 мг EE.

В клинических исследованиях фазы II изобретатели показали, что препарат с замедленным высвобождением по настоящему изобретению хорошо переносится (по сравнению с референтным препаратом с немедленным высвобождением Valette™) и обеспечивает надежную контрацептивную эффективность при адекватном характере кровотечения. Препараты с замедленным высвобождением по изобретению показали лучший профиль, чем референтный препарат Velmar®.

В примере 1 было показано, что все исследованные препараты с замедленным высвобождением DNG и EE (т. е. T1: 2 мг DNG+0,02 мг EE; T2: 1 мг DNG+0,01 мг EE; T3: 2 мг DNG+0,01 мг EE) были безопасными и хорошо переносятся после многократного введения один раз в день в течение 7 дней здоровыми женщинами в пременопаузе. Переносимость трех исследуемых препаратов с замедленным высвобождением (PR) была сравнима с референтным препаратом немедленного высвобождения Valette™ (2 мг DNG+0,03 мг EE).

После многократного ежедневного введения в течение 7 дней основные фармакокинетические характеристики трех исследуемых препаратов с замедленным высвобождением были следующими:

- T_{max} сместилось с 1,5 часов до приблизительно 4 часов в препаратах с замедленным высвобождением.
- AUC_{0-24ч} была строго пропорциональна по сравнению с референтным препаратом с немедленным высвобождением.
- Флуктуации препарата были снижены в препаратах с замедленным высвобождением по сравнению с референтным препаратом с немедленным высвобождением (C_{max} была снижена приблизительно на 25%, а C_{min} была немного выше в препаратах с замедленным высвобождением).

Исследование фазы II, описанное в примере 2, проводили для оценки ингибирования овариальной активности препарата с замедленным высвобождением DNG и EE, описанного в настоящем документе, изучения его дальнейших эффектов в отношении репродуктивных параметров, а также оценки безопасности и переносимости с тремя различными содержаниями действующего вещества. Исследовали три содержания действующего вещества: T1 (EE/DNG 10 мкг/1 мг), T2 (10 мкг/2 мг) и T3 (20 мкг/2 мг). В качестве референтного препарата применяли Velmar® с расширенным режимом (EE 20

мкг/дрозпиренон 3 мг), поскольку в исследуемых препаратах максимальное содержание ЕЕ составляет 0,02 мг (которое ниже, чем 0,03 мг в Valette™).

В указанном клиническом исследовании Ph II выбранный режим дозирования представлял собой расширенный режим, при котором пероральные контрацептивные средства вводились в течение 4 последовательных циклов (ТС1 - ТС4), где ТС1-ТС3 соответствует первому периоду лечения (расширенному), 87 дней приема+4 дня без приема гормонов (91); и ТС 4 соответствует второму периоду лечения, 24 дня приема+4 дня без приема гормонов.

Композиция с замедленным высвобождением в дозе ЕЕ 20 мкг/DNG 2 мг наиболее эффективно подавляла активность яичников. Указанная композиция индуцировала 100% подавление овуляции, а также отсутствие или минимальную активность яичников у наибольшего числа субъектов (используя показатель Hoogland). Результаты были в высокой степени аналогичны референтному препарату Velmari®. Подавление функции яичников подтверждалось результатами трансвагинального ультразвукового исследования (TVU) и уровнями гормонов.

Характер кровотечения был наименее благоприятным в группе, принимающей Velmari®, со средним значением лишь 76 дней без кровотечений по сравнению с 78 днями для Т3 (20 мкг/2 мг), 87 днями для Т2 (10 мкг/2 мг) и 89 дней для Т1 (ЕЕ/DNG 10 мкг/1 мг), ТС 1 - ТС 4 включительно.

Также в течение периода ТС1-ТС3 препараты с замедленным высвобождением по изобретению имели более благоприятный профиль в отношении количества “сильных” кровотечений, а также дней с “мажущими выделениями” и “отсутствием кровотечений”.

Все препараты были безопасны и хорошо переносились. Одно серьезное нежелательное явление, о котором сообщалось в указанном исследовании, не было связано с исследуемым лекарственным средством (IMP) и возникло при лечении Velmari®. Данные по безопасности не выявили каких-либо клинически значимых различий между группами лечения.

Соответственно, первый аспект изобретения относится к пероральной композиции (предпочтительно к пероральной контрацептивной композиции), содержащей 2 мг DNG и ЕЕ в количестве равном или меньше, чем 0,02 мг, причем лекарственная форма указанной композиции представляет собой форму с модифицированным высвобождением, где по меньшей мере 80%, предпочтительно по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 99% и более предпочтительно любое содержание ЕЕ предназначено для замедленного высвобождения.

Согласно второму аспекту настоящее изобретение относится к способу приготовления пероральной лекарственной формы с замедленным высвобождением, как описано в настоящем документе.

Согласно третьему аспекту настоящее изобретение относится к применению композиции для ухода за полостью рта, описанной в настоящем документе, в целях контрацепции, другими словами, оно обеспечивает пероральную композицию, описанную

в настоящем документе, в качестве контрацептивной композиции.

Согласно связанному аспекту настоящее изобретение относится к способу пероральной контрацепции для женщины, предпочтительно женщины в пременопаузе, нуждающейся в указанной контрацепции, отличающемуся тем, что он включает стадию введения активных единиц дозирования с суточной дозой пероральной композиции, как описано в настоящем документе, указанной женщине в течение периода, составляющего несколько дней подряд.

Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение также относится к пероральной композиции, описанной в настоящем документе, для применения при лечении одного или нескольких из следующих состояний: акне, эндометриоз, дисменорея, маточные дисфункциональные кровотечения, зависящие от цикла жалобы или миома матки у субъекта женского пола.

Согласно одному связанному аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения одного или нескольких указанных выше заболеваний или расстройств, причем указанный способ включает введение нуждающемуся в таком лечении субъекту женского пола, предпочтительно женщине в пременопаузе, терапевтически эффективной дозы пероральной композиции, как описано в настоящем документе.

Согласно еще одному связанному аспекту настоящее изобретение относится к применению пероральной композиции, как описано в настоящем документе, для изготовления лекарственного средства для лечения одного или нескольких указанных выше заболеваний или расстройств.

Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение также относится к набору на основе описанных в настоящем документе композиций. Указанный набор в частности подходит для применения в способах контрацепции, а также способах лечения, описанных в настоящем документе.

Краткое описание фигур

Фиг. 1. Профиль зависимости средней (арифметической) концентрации диеногеста в плазме от времени (линейный) после перорального приема многократной дозы один раз в день в течение 7 дней.

Фиг. 2. Профиль зависимости средней (арифметической) концентрации этинилэстрадиола в плазме от времени (линейный) после перорального многократного приема один раз в день в течение 7 дней.

Фиг. 3. Профиль зависимости концентрации диеногеста в плазме от времени в дни дозирования 1-7 (до кинетического дня 7). Условные обозначения: ТЕСТ 1: 2 мг диеногеста и 20 мкг этинилэстрадиола на таблетку с модифицированным высвобождением; ТЕСТ 2: 1 мг диеногеста и 10 мкг этинилэстрадиола на таблетку с модифицированным высвобождением; ТЕСТ 3: 2 мг диеногеста и 10 мкг этинилэстрадиола на таблетку с модифицированным высвобождением; ЭТАЛОН: 2 мг диеногеста и 30 мкг этинилэстрадиола на таблетку с немедленным высвобождением.

Фиг. 4. Профиль зависимости концентрации этинилэстрадиола в плазме от времени

в дни дозирования 1-7 (до кинетического дня 7). Условные обозначения: ТЕСТ 1: 2 мг диеногеста и 20 мкг этинилэстрадиола на таблетку с модифицированным высвобождением; ТЕСТ 2: 1 мг диеногеста и 10 мкг этинилэстрадиола на таблетку с модифицированным высвобождением; ТЕСТ 3: 2 мг диеногеста и 10 мкг этинилэстрадиола на таблетку с модифицированным высвобождением; ЭТАЛОН: 2 мг диеногеста и 30 мкг этинилэстрадиола на таблетку с немедленным высвобождением.

Фиг. 5. Характер кровотока TC1 - TC3, среднее количество дней (полный набор анализов). Сокращения: DNG=диеногест; EE=этинилэстрадиол; FAS=полный набор для анализа; N=количество субъектов; T1=EE/DNG 10 мкг/1 мг; T2=EE/DNG 10 мкг/2 мг; T3=EE/DNG 20 мкг/2 мг; TC=цикл лечения; Velmari®=таблетки Velmari Langzyklus 0,02/3 мг (EE 20 мкг/дроспиренон 3 мг).

Фиг. 6. Характер кровотока TC 1 - TC 4, среднее количество дней (полный набор анализов). Сокращения: DNG=диеногест; EE=этинилэстрадиол; FAS=полный набор для анализа; N=количество субъектов; T1=EE/DNG 10 мкг/1 мг; T2=EE/DNG 10 мкг/2 мг; T3=EE/DNG 20 мкг/2 мг; TC=цикл лечения; Velmari®=таблетки Velmari Langzyklus 0,02/3 мг (EE 20 мкг/дроспиренон 3 мг).

Фиг. 7 А). Профиль растворения DNG композиции 1; В). Профиль растворения EE композиции 1

Фиг. 8 А). Профили растворения DNG композиций 2 и 3; В). Профили растворения EE композиций 2 и 3.

Фиг. 9 А). Профили растворения DNG композиций 4 и 5; В). Профили растворения EE композиций 4 и 5.

Фиг. 10 А). Профили растворения DNG композиций 6-8; В). Профили растворения EE композиций 6-8.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Определения

Используемый в настоящем документе термин “диеногест (DNG)” или “17 α -цианометил-17- β -гидроксиэстра-4,9-диен-3-он” определяется для целей изобретения как включающий (i) несолевой диеногест (также известный как основание диеногеста), его фармацевтически приемлемые соли и их смеси; а также (ii) сложные эфиры, сольваты, комплексы, полиморфы, гидраты или пролекарства (i), используемые в настоящем документе. Предпочтительно диеногест в композиции представляет собой несоленый диеногест, его фармацевтически приемлемую соль или их смесь. Диеногест имеет номер CID PubChem: 68861.

Используемый в настоящем документе термин “этинилэстрадиол (EE)” или “17 α -этинилэстрадиол” определяется для целей изобретения как включающий (i) несолевой этинилэстрадиол (также известный как основание этинилэстрадиола), его фармацевтически приемлемые соли и смеси; а также (ii) сложные эфиры, сольваты, комплексы, полиморфы, гидраты или пролекарства (i), используемые в настоящем документе. Предпочтительно этинилэстрадиол в композиции представляет собой

несолевым этинилэстрадиол, его фармацевтически приемлемую соль или их смесь. Этинилэстрадиол имеет номер в базе данных химических соединений и смесей PubChem: 5991.

Сложные эфиры DNG и/или EE могут быть получены путем функционализации гидроксильных и/или карбоксильных групп, которые могут присутствовать в молекулярной структуре соединения (Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 4th Ed. (New York: Wiley- Interscience, 1992). Фармацевтически приемлемые соли включают соли, образованные со свободными аминогруппами, например, соли соляной, фосфорной, уксусной, щавелевой, винной кислот и т.п., и соли, образованные со свободными карбоксильными группами, например, соли натрия, калия, аммония, кальция, гидроксидов трехвалентного железа, изопропиламина, триэтиламина, 2-этиламиноэтанола, гистидина, прокаина и т.п.

Используемая в настоящем документе масса DNG и/или EE в любой лекарственной форме по изобретению или исследуемой, эталонной, контрольной или сравнительной лекарственной формы, содержащей DNG и/или EE, относится к количеству (массе) несолевого DNG и/или EE, или фармацевтической соли DNG и/или EE, или их смеси.

Используемые в настоящем документе, в отношении лекарственной формы изобретения, термины “пероральный”, “пероральная лекарственная форма”, “пероральная фармацевтическая лекарственная форма”, “пероральное введение”, “пероральные композиции”, “пероральные фармацевтические композиции”, “пероральные контрацептивные композиции”, “пероральные таблетки”, “пероральные капсулы”, “перорально принимаемые внутрь”, “перорально”, “пероральный способ” и т.п., и все указанные термины относятся к любому способу введения через ротовую полость. Пероральную лекарственную форму по изобретению обычно принимают внутрь в неизменном виде, хотя указанную форму можно принимать внутрь в измененном виде (например, измельченном) и обычно с помощью воды или напитка для ускорения прохождения через ротовую полость.

Используемый в настоящем документе термин “лекарственные формы с замедленным высвобождением” означает фармацевтические препараты, которые высвобождают активный ингредиент из лекарственной формы или ее части иначе, чем с немедленным высвобождением. Фармацевтические композиции с замедленным высвобождением изготавливают путем включения вещества с контролируемым высвобождением (например, вспомогательные вещества с контролируемым высвобождением) в лекарственную форму. Лекарственные формы с замедленным высвобождением иногда разрабатываются для достижения фармацевтических, фармакокинетических, фармакодинамических, терапевтических или соответствующих целей, которые не достигаются посредством обычных лекарственных форм, таких как раствор или лекарственная форма с немедленным высвобождением.

Используемый в настоящем документе термин “с замедленным высвобождением” является взаимозаменяемым с “модифицированным высвобождением”, “контролируемым

высвобождением”, “продолжительным высвобождением”, “медленным высвобождением”, “продолжительное высвобождение”, “длительного действия” и т.п. Лекарственные формы с замедленным высвобождением высвобождают активный ингредиент из лекарственной формы или ее части в течение длительного периода времени (в течение периода времени, составляющего 4, 6 часов или 8 часов или больше, предпочтительно в течение периода времени больше приблизительно 8 часов, и наиболее предпочтительно в течение периода больше, чем приблизительно 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 или 24 ч). Лекарственные формы с замедленным высвобождением могут быть либо препаратами с отсроченным началом действия, т.е. например, задержка высвобождения на 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5 или 8 часов после приема внутрь, предпочтительно, по меньшей мере, через 2 часа после приема) или предпочтительно “с замедленным высвобождением” (т. е. без существенной начальной задержки высвобождения). Согласно некоторым вариантам осуществления указанные композиции с замедленным высвобождением составлены таким образом, чтобы быть пригодными для ежедневного введения.

Используемые в настоящем документе термины “вещество с контролируемым высвобождением”, “средство с контролируемым высвобождением”, “контролирующее скорость средство”, “контролирующее скорость вспомогательное вещество”, “контролирующий скорость ингредиент”, “контролирующий скорость вещество”, “контролирующее скорость высвобождения средство”, “контролирующее скорость высвобождения вспомогательное вещество”, “контролирующий скорость высвобождения ингредиент”, “контролирующее скорость высвобождения вещество” и “вещество для обеспечения контролируемого высвобождения” означает контролирующее скорость высвобождения вспомогательное вещество *in vitro* или *in vivo* или вещество, включенное в лекарственную форму, функция которого или основная функция заключается в модификации высвобождения (например, начала высвобождения, скорости высвобождения, продолжительности высвобождения) активного лекарственного средства (например, DNG и/или EE) из лекарственной формы или части (т.е. вызвать высвобождение из лекарственной формы способом, отличным от способа немедленного высвобождения). Согласно более предпочтительным вариантам осуществления изобретения вещество с контролируемым высвобождением обеспечивает одно или несколько из следующих действий по сравнению с DNG и/или EE с немедленным высвобождением: (1) изменение начала высвобождения; (2) изменение скорости высвобождения; (3) изменение продолжительности высвобождения; (4) изменение времени пиковой концентрации в плазме; (5) изменение пиковой концентрации в плазме; (6) изменение степени абсорбции; (7) изменение начала терапевтического эффекта; (8) изменение продолжительности терапевтического эффекта; и (9) изменение анатомической локализации высвобождения в желудочно-кишечном тракте.

Используемый в настоящем документе “способ контрацепции” относится к способу предотвращения беременности.

Используемые в настоящем документе термины “терапия”, “обрабатывать” или “лечить” относятся к: (i) предотвращению или замедлению возникновения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, расстройству и/или состоянию, но у которого до сих пор не диагностированы указанные заболевания, расстройства и/или состояния; (ii) подавлению заболевания, расстройства или состояния, т.е. остановке или замедлению их развития или прогрессирования; и/или (iii) облегчению заболевания, расстройства или состояния, т.е. вызыванию регрессии заболевания, расстройства и/или состояния. Согласно некоторым вариантам осуществления такой термин относится к уменьшению интенсивности или устранению заболевания или симптомов, связанных с заболеванием.

Используемый в настоящем документе термин “терапевтически эффективное количество” относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического результата, например один или несколько из следующих терапевтических результатов, таких как значительная задержка начала или прогрессирование заболевания; или значительное снижение тяжести одного или нескольких симптомов. Терапевтически эффективным количеством также обычно является такое количество, при котором терапевтически благоприятные эффекты преобладают над любым токсическим или неблагоприятным эффектом активного ингредиента или фармацевтической композиции.

Подробное описание

Пероральная композиция настоящего изобретения

Согласно первому аспекту изобретение относится к пероральной композиции (предпочтительно к композиции перорального контрацептивного средства), содержащей 2 мг DNG и EE в количестве, равном или меньшем, чем 0,02 мг, причем лекарственная форма указанной композиции представляет собой форму с модифицированным высвобождением, в которой, по меньшей мере 80%, предпочтительно, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 99% и более предпочтительно любое содержание EE предназначено для медленного или контролируемого высвобождения.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления, по меньшей мере 80%, предпочтительно по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 99% и более предпочтительно любое содержание DNG и EE, причем каждое содержание выбирается независимо, предназначено для медленного или контролируемого высвобождения; предпочтительно любое содержание DNG и EE предназначено для медленного или контролируемого высвобождения.

Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственная форма по изобретению представляет собой пероральную лекарственную форму (предпочтительно таблетку), содержащую: (i) 2 мг DNG и EE в количестве, равном или меньшем, чем 0,02 мг, и (ii) вещество с контролируемым высвобождением, чтобы сделать указанную

лекарственную форму пригодной для замедленного высвобождения, предпочтительно указанную лекарственную форму можно принимать каждые 24 часа. То есть в предпочтительных вариантах осуществления композиция, описанная в настоящем документе, представляет собой лекарственную форму с суточной дозой.

Кроме того, лекарственные формы с медленным или контролируемым высвобождением по настоящему изобретению предпочтительно могут высвобождать ЕЕ, предпочтительно ЕЕ и DNG, со скоростью, которая не зависит от значения pH, например, значение pH в диапазоне от 1,6 до 7,2. То есть лекарственные формы по настоящему изобретению исключают “сброс дозы” при пероральном введении.

Композиция по изобретению содержит DNG в количестве 2 мг и ЕЕ в количестве, равном или меньшем, чем 0,02 мг, ЕЕ предпочтительно в количестве от 0,01 мг до 0,02 мг, включая количество ЕЕ 0,0125, 0,015 или 0,0175, более предпочтительно 0,02 мг. Указанная композиция может содержать другие активные ингредиенты. Предпочтительно указанная композиция не содержит другие активные ингредиенты с контрацептивными эффектами. Согласно предпочтительным вариантам осуществления DNG и ЕЕ являются единственными активными ингредиентами в композиции.

Согласно некоторым вариантам осуществления композиция по изобретению дополнительно характеризуется своим фармакокинетическим профилем. Для данной композиции, содержащей DNG и ЕЕ, кривую зависимости концентрации DNG и/или ЕЕ в плазме от времени можно определить путем контроля концентрации DNG и/или ЕЕ в плазме в течение приблизительно 72 часов после однократного перорального приема одной единицы дозирования с суточной дозой указанной композиции. Альтернативно, указанный фармакокинетический профиль можно также получить в течение 7 дней после ежедневного перорального приема указанной композиции. $AUC_{0h-tlast}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} и t_{max} определяются на основе зависимости концентрации DNG или ЕЕ в плазме от времени.

Пероральное введение указанной композиции, содержащей DNG и ЕЕ, предпочтительно осуществляют натощак, т.е. без пищи и не непосредственно перед приемом пищи (т.е., обычно, приблизительно через 6-10 ч после приема пищи), поскольку прием пищи может изменить скорость всасывания дроспиренона в желудочно-кишечном тракте. Обычно исследуемая популяция состоит из здоровых женщин в пременопаузе, включая женщин в перименопаузе.

Согласно некоторым предпочтительным вариантам осуществления фармакокинетические и фармакодинамические параметры согласно описаниям и пунктам формулы изобретения определяются в условиях приема пищи. Согласно другим предпочтительным вариантам осуществления фармакокинетические и фармакодинамические параметры согласно описаниям и пунктам формулы изобретения определяются натощак. Предпочтительно они определяются натощак.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления значения t_{max} и C_{max} относятся к максимальной концентрации DNG или ЕЕ в плазме, а также ко времени ее достижения, соответственно, после перорального введения однократной дозировки с

суточной дозой композиции, содержащей DNG и EE, в течение 7 дней. Указанные значения $t_{\max}$ и $C_{\max}$ могут отображать средние значения $t_{\max}$ и $C_{\max}$, соответственно, исследуемой популяции и могут соответствовать среднему арифметическому или геометрическому значению, предпочтительно среднему арифметическому значению. Согласно особенно предпочтительным вариантам осуществления указанная композиция адаптирована для обеспечения фармакокинетического профиля EE, характеризующегося $T_{\max}$ в диапазоне от 3,5 ч до 4 ч, предпочтительно около 3,75 ч, дополнительно к пероральному введению женщине в пременопаузе натошак один раз в день в течение 7 дней.

Согласно некоторым вариантам осуществления, необязательно в сочетании с любым из вышеуказанного, пероральная композиция представляет фармакокинетический профиль после перорального введения натошак один раз в день в течение 7 дней, характеризующийся:

- а. $T_{\max}$ DNG в диапазоне от 3,5 ч до 4 ч, предпочтительно около 3,75 ч; и
- б. $T_{\max}$ EE в диапазоне от 3,5 ч до 4 ч, предпочтительно около 3,75 ч.

Предпочтительно фармакокинетический профиль указанной композиции после перорального введения натошак один раз в день в течение 7 дней дополнительно характеризуется $C_{\max}$ EE в диапазоне от 60 нг/мл до 65 нг/мл. Согласно предпочтительным вариантам осуществления указанный профиль дополнительно характеризуется $C_{\max}$ EE в диапазоне от 60 нг/мл до 65 нг/мл и $C_{\max}$ DNG в диапазоне от 55 нг/мл до 60 нг/мл.

$AUC_{(0-t)}$ ($=AUC_{\text{last}}$) относится к площади под кривой зависимости концентрации от времени, рассчитанной по правилу трапеций с момента времени 0 ч до последней наблюдаемой концентрации в момент времени t . Применяемый в настоящем документе термин $AUC_{(0-t)}$ относится к площади под кривой зависимости концентрации от времени в течение интервала дозирования. $AUC_{(0-t)}$ может отражать среднее значение $AUC_{(0-t)}$ исследуемой популяции и может быть средним арифметическим или геометрическим, предпочтительно средним арифметическим значением. Согласно некоторым вариантам осуществления, необязательно в сочетании с любым из вышеуказанных, указанная композиция дополнительно характеризуется $AUC_{(0-t)}$ для EE в диапазоне от 680 до 710 нг*ч/мл после перорального введения натошак один раз в день в течение 7 дней, предпочтительно указанная площадь $AUC_{(0-t)}$ составляет от 680 до 710 нг*ч/мл, при этом $AUC_{(0-t)}$ DNG составляет от 710 до 740 нг*ч/мл.

Согласно некоторым вариантам осуществления, необязательно в сочетании с любым из вышеуказанных, композиция по изобретению дополнительно характеризуется своим профилем растворения. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция, как описано в настоящем документе, характеризуется EE, предпочтительно DNG и EE, соответственно, имеющим профиль растворения, характеризующийся тем, что:

- (i) не больше, чем 25% количества, первоначально присутствующего в указанной композиции, растворяется в течение 1 часа; и
- (ii) от 30% до 60% количества, первоначально присутствующего в указанной

композиции, растворяется в течение 2 часов.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 80% количества, первоначально присутствующего в указанной композиции, растворяется в течение 8 часов. Предпочтительно диапазон от 5 до 8 часов охватывает интервал времени от 5,5 до 8 часов, от 6 до 8 часов, от 6,5 до 8 часов, от 7 до 8 часов и от 7,5 до 8 часов. Согласно особенно предпочтительным вариантам осуществления композиция дополнительно отличается тем, что, по меньшей мере, 70%, предпочтительно, по меньшей мере, 80% дроспиренона растворяется в течение 5 часов.

По меньшей мере 70% ЕЕ и/или DNG включает, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% и 100%.

Согласно особенно предпочтительным вариантам осуществления композиция, описанная в настоящем документе, характеризуется ЕЕ, предпочтительно DNG и ЕЕ, соответственно, имеющим профиль растворения, характеризующийся тем, что:

(i) не больше, чем 25% количества, первоначально присутствующего в указанной композиции, растворяется в течение 1 часа;

(ii) от 35% до 55% количества, первоначально присутствующего в указанной композиции, растворяется в течение 2 часов, и

(iii) по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 80% количества, первоначально присутствующего в указанной композиции, растворяется в течение 5 часов.

Скорость растворения ЕЕ и/или DNG в композиции *in vitro* предпочтительно определяется методом USP1 ("метод корзинки"). Вкратце, таблетку, состоящую из исследуемой композиции, содержащей ЕЕ и DNG, помещают в 900 мл воды при температуре 37°C ($\pm 0,5^\circ\text{C}$). Испытание на растворение проводят с использованием прибора для испытания на растворение USP 1 (корзинки) при скорости перемешивания 75 об/мин.

Композиция с указанным профилем растворения *in vitro* и/или фармакокинетическим профилем *in vivo*, описанным выше, может быть получена различными способами.

Высвобождение части ЕЕ с медленным высвобождением или контролируемым высвобождением, предпочтительно ЕЕ и DNG, можно контролировать посредством большого количества средств контролируемого высвобождения. Обычные формы замедления включают замедления посредством покрытия и замедление посредством матрикса. При замедлении посредством покрытия, ядро фармацевтической композиции, содержащей активный ингредиент, обеспечивается покрытием, которое состоит из одного или нескольких гидрофильных и/или гидрофобных полимеров и замедляет высвобождение активного ингредиента. При замедлении посредством матрикса, активный

ингредиент содержится в матриксе, который образован из одного или нескольких вспомогательных веществ и контролирует высвобождение активного ингредиента.

Примерами указанных вспомогательных веществ, контролирующих скорость высвобождения, являются инертные полимерные матрицы, гидроколлоиды, ионообменные вещества, покрытия с медленным высвобождением, кишечнорастворимые покрытия, смеси пеллет, смеси минитаблеток и/или гранул, микрокапсулы, осмотически контролируемые системы, эрозионно-контролируемые системы, диффузно-контролируемые системы и их сочетания, жиро- и воскодержащие матрицы.

Согласно некоторым вариантам осуществления пероральная лекарственная форма содержит множество фармацевтически приемлемых гранул или пеллет, покрытых лекарственным средством и покрытых веществом с контролируемым высвобождением. Указанные гранулы или пеллеты могут быть спрессованы в таблетки или помещены в твердые желатиновые капсулы. Согласно другим вариантам осуществления лекарственная форма включает капсулу внутри капсулы, причем капсулы содержат разные или одно и то же лекарственное средство (средства). Согласно некоторым конкретным вариантам осуществления внешняя капсула может представлять собой капсулу с энтеросолюбильным покрытием или капсулу, содержащую композицию с немедленным высвобождением для обеспечения быстрых концентраций в плазме или быстрого начала действия, или нагрузочную дозу, а внутренняя капсула содержит композицию с замедленным высвобождением. Согласно одному варианту осуществления изобретения лекарственная форма включает одну или несколько таблеток в капсуле, при этом ЕЕ и/или DNG могут находиться либо в таблетке, либо в одной из капсул. Согласно одному варианту осуществления изобретения композицию принимают перорально в виде таблетки или капсулы, предпочтительно в виде таблетки.

Согласно некоторым другим вариантам осуществления характер медленного или контролируемого высвобождения достигается посредством осмотической системы высвобождения, причем пероральная лекарственная форма может содержать (i) слой лекарственного средства; и (ii) вытесняющий слой, содержащий осмополимер; и (b) полупроницаемую стенку, окружающую двухслойную сердцевину, имеющую расположенный в ней проход для высвобождения лекарственного средства(ов). В некоторых предпочтительных вариантах осуществления пероральная лекарственная форма включает прессованную таблетку, прессованную капсулу или непрессованную капсулу. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку.

Целью некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения является получение ЕЕ и DNG для перорального применения, причем ЕЕ диспергированы в матрице, причем предпочтительно ЕЕ и DNG диспергированы в матриксе. Согласно некоторым предпочтительным вариантам осуществления пероральная лекарственная форма по настоящему изобретению содержит матрикс, который включает вещество с контролируемым высвобождением и ЕЕ, предпочтительно ЕЕ и DNG. Согласно

некоторым вариантам варианта осуществления матрикс спрессован в таблетку и может быть дополнительно покрыт покрытием, которое в дополнение к веществу матрикса с контролируемым высвобождением может контролировать высвобождение ЕЕ, предпочтительно ЕЕ и DNG, из композиции, так что уровни активного ингредиента (ингредиентов) в крови поддерживаются в пределах терапевтического диапазона в течение продолжительного периода времени. Согласно некоторым вариантам осуществления покрытие предназначено для немедленного распада и высвобождения активного ингредиента. Согласно некоторым альтернативным вариантам осуществления матрикс инкапсулирован. Согласно некоторым предпочтительным вариантам осуществления пероральная лекарственная форма с замедленным высвобождением по настоящему изобретению содержит множество фармацевтически приемлемых матриц с замедленным высвобождением, содержащих ЕЕ, DNG или ЕЕ и DNG, при этом лекарственная форма поддерживает уровни активного(ых) ингредиента(ов) в плазме крови в пределах терапевтического диапазона в течение длительного периода времени при введении пациентам.

Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственная форма по настоящему изобретению содержит DNG и ЕЕ для перорального приема, включенные в состав композиции для высвобождения ЕЕ, предпочтительно ЕЕ и DNG, из лекарственной формы или для инициации высвобождения ЕЕ, предпочтительно ЕЕ и DNG, из лекарственной формы через конкретно определенный периода времени после перорального приема, или на приблизительно определенном анатомическом участке желудочно-кишечного тракта, или когда лекарственная форма находится в определенных условиях желудочно-кишечного тракта (например, диапазон pH, осмолярность, содержание электролитов, содержание пищи, давление, время с момента первого приема внутрь, осмотическое давление в лекарственной форме, осмотическое давление в желудочно-кишечном тракте, гидратация и т.д.), указанная лекарственная форма пригодна для получения перорально эффективного терапевтического средства с короткой, средней или увеличенной продолжительностью действия, указанная лекарственная форма обеспечивает быстрое или отсроченное наступление клинического эффекта. Предпочтительно указанная лекарственная форма инициирует высвобождение ЕЕ, предпочтительно ЕЕ и DNG, сразу после приема внутрь.

Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения ЕЕ, предпочтительно ЕЕ и DNG, находятся в форме множественных частиц. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения ЕЕ, предпочтительно ЕЕ и DNG, диспергированы в матриксе. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения ЕЕ, предпочтительно ЕЕ и DNG, находятся в форме множественных частиц, которые могут быть диспергированы в матрице или содержаться в капсуле. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения ЕЕ, предпочтительно ЕЕ и DNG, находятся в матриксе, то есть в форме пеллет. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения ЕЕ, предпочтительно ЕЕ и DNG, находятся в гранулах с покрытием. Согласно некоторым вариантам

осуществления изобретения EE, предпочтительно EE и DNG, находятся в форме множества частиц, которые диспергированы в матрице и спрессованы в таблетку.

Согласно некоторым особенно предпочтительным вариантам осуществления лекарственная форма по изобретению содержит композицию для перорального применения (например, таблетку или капсулу), которая покрыта с целью предотвращения значительного непосредственного контакта EE, предпочтительно EE и DNG, с полостью рта (например, языком, слизистой оболочкой полости рта), поверхностью слизистой оболочки ротоглотки, пищевода или желудка. Согласно некоторым предпочтительным вариантам осуществления лекарственная форма по изобретению включает композицию для перорального применения, которая покрыта пленкой или полимером.

Согласно некоторым вариантам осуществления, необязательно в сочетании с любым из вышеуказанных, указанная форма с замедленным высвобождением представляет собой таблетку, которая может иметь или не иметь покрытие. Предпочтительно указанная таблетка представляет собой таблетку с пленочным покрытием, содержащую ядро таблетки и пленочное покрытие, при этом ядро таблетки включает содержимое EE для медленного или контролируемого высвобождения, предпочтительно ядро таблетки включает содержимое DNG и EE для медленного или контролируемого высвобождения. Предпочтительно пленка покрытия обеспечивает немедленный распад для быстрого активного высвобождения. Например, указанная пленка может представлять собой одностадийную систему пленочного покрытия (Опадрай™ II), которая объединяет в себе полимер, пластификатор и пигмент, что обеспечивает немедленный распад для быстрого активного высвобождения (Colorcon® | Opadry® II Complete Aqueous Film Coating System).

Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственная форма по изобретению с замедленным высвобождением EE, предпочтительно EE и DNG, представляет собой твердую дисперсию. Путем уменьшения размера частиц лекарственного средства и, соответственно, улучшения смачиваемости лекарственного средства, биодоступность может быть существенно улучшена. Кроме того, поверхностно-активные вещества могут быть включены для стабилизации лекарственной формы с целью повышения растворимости и снижения рекристаллизации (см. Vasconcelos et al., Drug Discovery Today, 2007; 12:1068-75, которая полностью включена в настоящее описание посредством ссылки).

Согласно некоторым вариантам осуществления EE (предпочтительно EE и DNG) может быть распределено в матрице с замедленным высвобождением, как описано выше. Термин “матрикс с замедленным высвобождением” относится к одному или нескольким гидрофильным полимерам, и/или одному или нескольким гидрофобным полимерам, и/или одному или нескольким гидрофобным веществам другого типа. Согласно некоторым вариантам осуществления указанный матрикс с замедленным высвобождением включает один или несколько гидрофильных полимеров и один или несколько гидрофобных полимеров, например в системах гидрофобного/гидрофильного матрикса (PVAc/PVP).

Подходящими веществами для включения в матрикс с замедленным высвобождением (также называемыми в настоящем документе полимерными матриксобразующими веществами) являются:

(а) Гидрофильные полимеры включают, но ими не ограничиваются, камеди, простые эфиры целлюлозы, гидрофильные акриловые полимеры, альгинат аммония, альгинат натрия, альгинат калия, альгинат кальция, альгинат пропиленгликоля, альгиновую кислоту, поливиниловый спирт, повидон (PVP), карбомер, пектат калия, пектинат калия и вещества, полученные из белков. Из указанных полимеров предпочтительными являются простые эфиры целлюлозы, в частности гидроксилалкилцеллюлозы и карбоксилалкилцеллюлозы. Пероральная лекарственная форма может содержать от 10% до 80% по массе, предпочтительно от 20% до 70%, более предпочтительно от 30% до 60%, по меньшей мере, одного гидрофильного полимера.

(б) Гидрофобные полимеры включают, но ими не ограничиваются, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидрофобные акриловые полимеры и полимеры на основе поливинилацетата (PVAc). Другими гидрофобными веществами, которые могут применяться, являются усваиваемые длинноцепочечные (C_8 - C_{50} , в частности C_{12} - C_{40}) замещенные или незамещенные углеводороды, такие как жирные кислоты, жирные спирты, такие как цетостеариловый спирт, стеариловый спирт; цетиловый спирт, миристиловый спирт и т.д., жирные кислоты, минеральные и растительные масла и воски, такие как пчелиный воск, карнаубский воск, микрокристаллический воск и озокерит. Предпочтительными являются углеводороды с температурой плавления от 25° до 90°C. Из этих длинноцепочечных углеводородных материалов предпочтительными являются жирные (алифатические) спирты. Лекарственная форма для перорального применения может содержать до 55-60% по массе, по меньшей мере, одного усваиваемого длинноцепочечного углеводорода.

(с) Полиалкиленгликоли. Лекарственная форма для перорального применения может содержать до 60% по массе, по меньшей мере, одного полиалкиленгликоля.

Согласно некоторым вариантам осуществления массовое соотношение диеногеста: матрикс-образователя может составлять приблизительно 1:2,5, приблизительно 1:5, приблизительно 1:10, приблизительно 1:12,5, приблизительно 1:15, приблизительно 1:20, приблизительно 1:25, приблизительно 1:30, приблизительно 1:35, приблизительно 1:40, приблизительно 1:45 или приблизительно 1:50. Согласно предпочтительным вариантам осуществления указанное соотношение составляет от 1:20 до 1:30, например, приблизительно 1:20, приблизительно 1:21, приблизительно 1:22, приблизительно 1:23, приблизительно 1:24, приблизительно 1:25, приблизительно 1:26, приблизительно 1:27, приблизительно 1:28, приблизительно 1:29 или приблизительно 1:30.

По меньшей мере одна гидроксилалкилцеллюлоза предпочтительно представляет собой гидроксипропилцеллюлозу, предпочтительно выбранную из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, более предпочтительно указанный гидрофильный полимер представляет собой

гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC). Предпочтительным является сорт HPMC с контролируемым высвобождением (CR). Типичными HPMC продуктами, применяемыми в матрицах с контролируемым высвобождением, являются METHOCCEL (HPMC) K100 Premium LV, K4M Premium, K15M Premium, K100M Premium, E4M Premium и E10M Premium CR. Все указанные продукты доступны в сортах с контролируемым высвобождением (CR), которые представляют собой специально изготовленные вещества со сверхмелкими частицами. Эти сорта различаются, преимущественно, вязкостью и типом замещения метоксильных групп.

Вязкость матриксобразующих веществ (например, HPMC) может составлять от 2 до 150000 мПа•с в 2% по массе водном растворе при температуре 20°C (определяется посредством капиллярного вискозиметра Pharm. Eu.). Согласно конкретному варианту осуществления указанная композиция содержит в качестве вещества, образующего полимерную матрицу, HPMC с вязкостью 80000-120000 сП, например HPMC K100M. Согласно предпочтительному варианту осуществления композиция содержит в качестве матриксобразующего вещества HPMC с вязкостью 80-120 мПа•с, например HPMC K100 Premium LV. Приведенные в настоящем документе диапазоны вязкости соответствуют кажущейся вязкости при 2% в воде при температуре 20°C (определяется посредством капиллярного вискозиметра Pharm. Eu.).

Количество, по меньшей мере, одной гидроксипропилцеллюлозы в пероральной лекарственной форме по настоящему изобретению будет определяться, среди прочего, точной скоростью требуемого высвобождения ЕЕ и, предпочтительно, ЕЕ и DNG.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления указанный гидрофильный полимер, предпочтительно гидрокси(С1-С6)алкилцеллюлоза, или предпочтительные варианты осуществления, описанные в настоящем документе выше, имеет концентрацию от 25% до 60% по массе, например от 30% до 50% по массе, включая приблизительно 30%, приблизительно 40% и приблизительно 50% или от 45% до 55% по массе, более предпочтительно приблизительно 50% по массе.

Акриловые полимеры, такие как полиметакрилаты, являются фармакологически неактивными и имеют хорошую совместимость с кожей и слизистыми оболочками. “Eudragit” является торговым названием сополимеров, полученных из сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот. Сорта Eudragit различаются соотношением нейтральных, щелочных или кислотных групп, что обеспечивает различные физико-химические свойства. Согласно предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения предпочтительным является сорт гастронерастворимого полиметакрилата (Eudragit RL/RS). Более предпочтительно указанная акриловая смола представляет собой Eudragit RS PO.

Количество, по меньшей мере, одного акрилового полимера в пероральной лекарственной форме по настоящему изобретению будет определяться, среди прочего, точной скоростью требуемого высвобождения ЕЕ и, предпочтительно, ЕЕ и DNG. Согласно предпочтительным вариантам осуществления указанная акриловая смола

присутствует в количестве от 10% по массе до 40% по массе, предпочтительно от 20% по массе до 30% по массе.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанная матриксная композиция дополнительно содержит вещество, способствующее скольжению. В качестве вещества, способствующего скольжению, могут быть включены различные вещества (например, коллоидальный диоксид кремния, Aerosil™, Aerosil™ COK84, Aerosil™ 200 и т.д.). Вещества, способствующие скольжению улучшают фармацевтические композиции по изобретению путем повышения вязкости растворов, дополняя действие эфиров целлюлозы (например, НРМС).

В дополнение к вышеуказанным ингредиентам матрикс с замедленным высвобождением может также содержать подходящие количества других вспомогательных веществ, например, разбавители, смазывающие вещества, связующие вещества, вспомогательные вещества для гранулирования, красители, ароматизаторы и вещества, способствующие скольжению, которые являются веществами, обычно применяемыми в области фармацевтики.

Подходящие разбавители, также известные как наполнители, включают кукурузный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, силикатизированную целлюлозу, моногидрат лактозы, безводную лактозу, маннит, сорбит, сахарозу, фруктозу, декстрозу и/или их смеси. Предпочтительно применяются моногидрат лактозы и маннит. Разбавители могут присутствовать в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 95% по массе, предпочтительно от 30% до 90% по массе, и более предпочтительно от 35% до 80% по массе, еще более предпочтительно от 30% до 60, включая приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55% и приблизительно 60% по массе от общей массы композиции.

Лекарственная форма по изобретению может также содержать связующее вещество. Связующее вещество может быть выбрано из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, поливинилпирролидона, карбоксиметилцеллюлозы натрия, карбоксиметилцеллюлозы кальция и/или их смесей. Предпочтительно применяется поливинилпирролидон (например, повидон К30). Связующие могут присутствовать в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 20% по массе, предпочтительно от 1% до 10% по массе и более предпочтительно от 2 до 7% по массе, предпочтительно приблизительно 5% по массе от общей массы композиции.

Лекарственная форма по изобретению может также содержать вещество для улучшения распадаемости. Вещества для улучшения распадаемости могут быть выбраны из группы, состоящей из гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, карбоксиметилцеллюлозы натрия, карбоксиметилцеллюлозы кальция, кросповидона, кроскармеллозы натрия и/или их смесей. Вещества для улучшения распадаемости могут присутствовать в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 50% по массе, предпочтительно от приблизительно 5% до приблизительно 45% по массе и более

предпочтительно от 10% до 40% по массе от общей массы композиции.

Смазывающие вещества могут быть выбраны из группы, состоящей из талька, щелочноземельных солей стеариновой кислоты, особенно стеаратов магния и кальция, стеариновой кислоты, пальмитостеарата глицерина, стеарилфумарата и/или их смесей. Согласно предпочтительным вариантам осуществления смазывающим веществом является стеарат магния. Смазывающее вещество может присутствовать в количестве от приблизительно 0% до 5% по массе, предпочтительно от приблизительно 1% до приблизительно 3% (например, приблизительно 2%) от общей массы композиции.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления пероральная лекарственная форма с замедленным высвобождением по изобретению содержит:

- разбавитель, предпочтительно в количестве 30-60% по массе;
- полимерное матриксобразующее вещество предпочтительно в количестве 10-60% по массе;
- связующее вещество, предпочтительно в количестве 1-10% по массе; и
- смазывающее вещество, предпочтительно в количестве 0-5% по массе

Согласно дополнительным предпочтительным вариантам осуществления указанная композиция содержит:

- лактозу (например, моногидрат лактозы) в количестве 35-45% по массе; предпочтительно около 40% по массе;
- НРМС (например, НРМС К100) в количестве 45-55% по массе, предпочтительно около 50% по массе;
- повидон (например, повидон К30) в количестве 2,5-7,5% по массе, предпочтительно около 5% по массе; и
- стеарат магния в количестве 1,5-2,5% по массе, предпочтительно около 2% по массе.

Согласно еще более предпочтительным вариантам осуществления указанная композиция содержит:

- моногидрат лактозы в количестве приблизительно 40% по массе;
- НРМС К100 в количестве приблизительно 50% по массе;
- повидон К30 в количестве приблизительно 5% по массе; и
- стеарат магния в количестве приблизительно 2% по массе

Для облегчения получения пероральной лекарственной формы с замедленным высвобождением по настоящему изобретению, согласно второму аспекту настоящего изобретения предложен способ получения пероральной лекарственной формы с замедленным высвобождением в соответствии с настоящим изобретением. Согласно предпочтительным вариантам осуществления указанная пероральная лекарственная форма представляет собой твердую форму (например, таблетки или капсулы).

Способы изготовления пероральной лекарственной формы с замедленным высвобождением по изобретению хорошо известны в данной области техники, например влажная грануляция, сухая грануляция или прямое прессование. При влажной грануляции

компоненты обычно смешивают и гранулируют с применением влажного связующего вещества. Затем влажные грануляты просеивают, сушат и, необязательно, измельчают перед прессованием в таблетки. Сухая грануляция обычно описывается как метод контролируемого измельчения предварительно уплотненных порошков, уплотненных посредством либо ударного уплотнения, либо пропусканием вещества между двумя валиками, вращающимися в противоположных направлениях. Более конкретно, порошкообразные компоненты, которые могут содержать очень мелкие частицы, обычно смешивают перед прессованием с получением твердых заготовок, которые затем измельчают и просеивают перед добавлением других ингредиентов и окончательным прессованием с формированием таблеток. Прямое прессование обычно рассматривается как самый простой и экономичный способ производства таблеток. Однако его можно применять только к веществам, которые не требуют грануляции перед таблетированием. Для прямого прессования необходимо всего две основные стадии; т.е. смешивание всех ингредиентов и прессование этой смеси. Тем не менее, прямое прессование применяется только к относительно незначительному количеству веществ, поскольку ингредиенты таблеток часто необходимо обрабатывать посредством некоторой технологии грануляции, чтобы сделать их прессуемыми и/или улучшить их однородность и текучесть.

Смешивание и получение лекарственных препаратов с низкими дозами активного вещества могут быть очень сложными вследствие проблем, связанных с сегрегацией, однородностью содержимого и физической стабильностью. Тщательный контроль указанных факторов может быть необходим при производстве пероральной лекарственной формы, описанной в настоящем документе. Для облегчения смешивания лекарственных препаратов с низкими дозами активного вещества со вспомогательными веществами, которые также могут применяться при производстве пероральной формы с замедленным высвобождением по изобретению, включая, помимо прочего, грануляцию с высоким усилием сдвига, упорядоченное смешивание и распылительную сушку, были разработаны различные типы оборудования. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Pharmaceutical Press, 2013.

Согласно конкретному варианту осуществления указанный способ предназначен для получения твердой пероральной лекарственной формы с замедленным высвобождением и предусматривает включение ЕЕ, предпочтительно ЕЕ и DNG, в матрикс с замедленным высвобождением. Этот процесс может включать следующие стадии:

- i. смешивание ЕЕ и необязательно DNG с разбавителем, а затем их смешивание вместе с получением смеси;
- ii. гранулирование разбавителя и вещества, образующего полимерный матрикс, как описано в настоящем документе;
- iii. сушку, необязательно просеивание и смешивание гранул, полученных на стадии ii), со смесью, полученной на стадии i).

Согласно предпочтительным вариантам осуществления указанная пероральная

лекарственная форма представляет собой таблетку, и способ дополнительно предусматривает:

iv. смешивание смеси, полученной на стадии iii), со смазывающим веществом, и затем прессование в таблетки;

v. необязательное покрытие таблеток, полученных на стадии iv), покровным веществом и сушку.

Альтернативно, смесь, полученная на стадии iii), может применяться для заполнения в твердые желатиновые капсулы.

Согласно другому варианту осуществления в случае, когда имеет место только модифицированное или замедленное высвобождение ЕЕ, предпочтительным может быть лекарственная форма, состоящая из множества частиц, как описано выше (например, пеллеты). Указанный способ может предусматривать:

a. смешивание DNG с немедленным высвобождением и фракции ЕЕ с замедленным высвобождением; и

b. заполнить в твердые желатиновые капсулы или прессование в таблетки (например, см. описанные выше стадии iv и v).

Контрацептивная композиция, описанная в настоящем документе, может быть пригодна для введения в виде ежедневной активной пероральной формы при различных схемах введения, при этом предпочтительные схемы введения описаны в настоящем документе ниже для целей контрацепции, однако также могут применяться для медицинских целей, указанных в настоящем документе.

Согласно конкретному варианту осуществления указанная композиция пригодна для введения в виде ежедневной активной пероральной формы по схеме, включающей введение активной пероральной формы в течение 24 последовательных дней с последующим 4-дневным ежедневным приемом пероральной формы плацебо. Согласно другому конкретному варианту осуществления указанная композиция пригодна для введения в виде ежедневной активной пероральной формы по схеме, включающей введение активной пероральной формы ежедневно в течение 87 последовательных дней с последующим 4-дневным ежедневным приемом пероральной формы плацебо или без приема пероральной формы.

Применения и способы контрацепции посредством композиции

Другим аспектом настоящего изобретения является применение пероральной композиции, описанной в настоящем документе, в контрацепции, другими словами, оно обеспечивает пероральную композицию, описанную в настоящем документе, в качестве контрацептивной композиции. При применении в контрацепции указанная пероральная композиция применяется у субъекта женского пола детородного возраста, т.е. от полового созревания до менопаузы. К женщинам детородного возраста относятся также женщины в перименопаузе.

Связанный аспект относится к способу пероральной контрацепции для субъекта женского пола, нуждающегося в такой контрацепции, характеризующемуся тем, что он

предусматривает стадию введения активной единицы дозирования с суточной дозой пероральной композиции, как описано в настоящем документе, указанному субъекту женского пола в течение периода, составляющего несколько дней подряд. Согласно некоторым вариантам осуществления активная единица дозирования с суточной дозой способна ингибировать овуляцию при ежедневном введении пациентке женского пола в течение выбранного периода, согласно предпочтительным вариантам осуществления указанная единица дозирования с суточной дозой вводится в течение от 21 до 28 дней подряд.

Согласно предпочтительному варианту осуществления DNG и EE являются единственными ингредиентами средств контрацепции в указанных единицах дозирования с суточной дозой. Предпочтительно единицы дозирования не содержат какие-либо другие активные ингредиенты.

Количество дней для введения указанной единицы дозирования с суточной дозой может составлять 21, 22, 23, 24, 25 или 26, а количество дней без приема или приема доз плацебо составляет 7, 6, 5, 4, 3 или 2 соответственно при 28-дневном менструальном цикле. Согласно конкретному варианту осуществления указанную единицу дозирования с суточной дозой вводят в течение 24 дней последовательно с последующим 4-дневным периодом без введения гормонов. Согласно некоторым другим вариантам осуществления способ контрацепции по изобретению заключается во введении “непрерывно” единиц дозирования с суточной дозой по изобретению. Такой способ не предусматривает период без введения средств контрацепции, т.е. период, в течение которого не вводятся средства контрацепции или таблетки плацебо. Согласно последующим вариантам осуществления количество дней введения единиц дозирования с суточной дозой составляет 28 или кратно 28, например, 2-3 раза по 28. Согласно дополнительным вариантам осуществления указанный способ предусматривает введение единиц дозирования с суточной дозой для расширенного режима с интервалом без введения гормонов каждые 6 месяцев или один год. Согласно дальнейшим вариантам осуществления указанный способ предусматривает введение единиц дозирования с суточной дозой от 87 до 120 дней подряд, после чего следует один 3- или 4-дневный период без введения гормонов.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления способ контрацепции по изобретению предусматривает две последовательные фазы:

- первая фаза, в которой активные единицы дозирования с суточной дозой по изобретению вводят субъекту женского пола в течение периода, составляющего от 21 до 27 дней подряд, и
- вторая фаза, при которой контрацептивная композиция не вводится субъекту женского пола в течение периода, составляющего от 1 до 7 дней подряд.

Используемый в настоящем документе “период, составляющий от 1 до 7 дней подряд”, включает периоды 1 день, 2 дня подряд, 3 дня подряд, 4 дня подряд, 5 дней подряд, 6 дней подряд и 7 дней подряд.

Используемый в настоящем документе “период, составляющий от 21 до 27 дней

подряд” включает периоды 21 день подряд, 22 дня подряд, 23 дня подряд, 24 дня подряд, 25 дней подряд, 26 дней подряд и 27 дней подряд. Как указано выше, продолжительность первой фазы в сумме со второй фазой предпочтительно составляет 28 дней.

В первой фазе композиция активных ежедневных единиц дозирования может оставаться постоянной или может изменяться в зависимости от дневной дозы ЕЕ и/или DNG. Предпочтительно указанная композиция остается постоянной.

Вторая фаза представляет собой период без контрацепции, т.е. фазу, в течение которой ингредиенты контрацептивных средств не вводятся субъекту женского пола. Во время указанной второй фазы субъекту женского пола могут вводиться ежедневные единицы дозирования плацебо. В некоторых других случаях субъекту женского пола таблетки не вводят. Указанная вторая фаза может способствовать возникновению регулярных менструальных кровотечений и, таким образом, может обеспечивать возможность имитировать естественный менструальный цикл.

Используемый в настоящем документе термин “активная единица дозирования с суточной дозой” относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве разовой дозы, которая состоит из контрацептивной композиции, подробно описанной выше в настоящем описании.

Согласно некоторым вариантам осуществления первая фаза способа контрацепции длится от 21 до 24 дней подряд, а вторая фаза метода контрацепции длится от 4 до 7 дней подряд. Согласно примерному варианту осуществления первая фаза метода контрацепции длится 21 день, а вторая фаза длится 7 дней. Согласно другому предпочтительному варианту осуществления первая фаза метода контрацепции длится 24 дня, а вторая фаза длится 4 дня.

Медицинские применения и способы композиции

Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение также относится к пероральной композиции, описанной в настоящем документе, для применения при лечении одного или нескольких из следующих заболеваний или расстройств у субъекта женского пола, предпочтительно у женщины в пременопаузе.

- Акне
- Эндометриоз
- Дисменорея
- Другие заболевания или расстройства: дисфункциональные маточные кровотечения, циклозависимые жалобы, миома матки.

В связанном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения одного или нескольких заболеваний или расстройств, указанных выше, причем указанный способ предусматривает введение субъекту женского пола, нуждающемуся в таком лечении, предпочтительно женщине в пременопаузе, терапевтически эффективной дозы пероральной композиции, как описано в настоящем документе.

Согласно еще одному связанному аспекту настоящее изобретение относится к применению пероральной композиции, как описано в настоящем документе, для

изготовления лекарственного средства для лечения одного или нескольких указанных выше заболеваний или расстройств.

Предпочтительные варианты осуществления и характеристики набора описаны выше для пероральной композиции, способов контрацепции и применений. В частности, для лечения эндометриоза может быть предпочтительным расширенный режим с интервалом без введения гормонов каждые 6 месяцев или один год.

Набор по изобретению

Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение также относится к набору на основе композиций, описанных в настоящей заявке. Такой набор в частности подходит для применения в способах контрацепции, а также способах лечения, как описано выше.

Указанный набор для контрацепции содержит одну или несколько упаковочных единиц. Одна или несколько упаковочных единиц включают, без ограничения, 1 упаковочную единицу, 2 упаковочных единицы, 3 упаковочных единицы, 4 упаковочных единицы, 5 упаковочных единиц и 6 упаковочных единиц.

Каждая упаковочная единица может содержать от 21 до 28 суточных активных единиц дозирования. Как подробно описано выше, каждая ежедневная активная единица дозирования состоит из композиции, описанной в настоящем документе.

Согласно некоторым вариантам осуществления набор для контрацепции отличается тем, что каждая единица упаковки содержит 28 единиц дозирования с суточной дозой и не содержит единицу дозирования с суточной дозой фармацевтически приемлемого плацебо. Такой набор для контрацепции в частности подходит для осуществления способа контрацепции по изобретению, который заключается в “постоянном” введении DRSP за исключением периода без контрацепции.

Согласно другим вариантам осуществления каждая упаковочная единица содержит:

- 21-27 активных единиц дозирования с суточной дозой, состоящих из контрацептивной композиции, подробно описанной в настоящей заявке; и
- необязательно, 1-7 единиц дозирования с суточной дозой фармацевтически приемлемого плацебо.

Указанный набор для контрацепции в частности подходит для применения способа контрацепции по изобретению, который предусматривает

- первую фазу, в которой активные единицы дозирования с суточной дозой по изобретению, не содержащие эстроген, вводят пациентке в течение 21-27 дней подряд, за которой следует
- вторая фаза, при которой контрацептивная композиция не вводится пациентке в течение периода, составляющего от 1 до 7 последовательных дней.

Согласно некоторым другим вариантам осуществления каждая упаковочная единица набора содержит 24 единицы дозирования с суточной дозой, содержащие эффективное количество контрацептивной композиции, как описано в настоящем

документе, и, необязательно, 4 единицы дозирования с суточной дозой фармацевтически приемлемого плацебо.

Упаковочная единица, как описано выше, может иметь одну из стандартных форм, обычно применяемых для пероральных контрацептивных средств. Например, упаковочная единица может представлять собой обычную блистерную упаковку, содержащую соответствующее количество единиц дозирования в запечатанной блистерной упаковке (например, алюминиевый блистер) с бумажной, картонной, из фольги или пластиковой подложкой и заключенной в подходящую оболочку. Каждый блистерный контейнер может быть предпочтительно пронумерован или промаркирован для облегчения соблюдения требований. Упаковочная единица может содержать единицы дозирования с суточной дозой в том порядке, в котором они должны приниматься, т.е. начиная с первой из, по меньшей мере, 21 дозированной единицы, которые содержат сочетания дроспиренона, необязательно, за которыми следуют 7 или меньше пустых блистеров или 7 или меньше единиц дозирования, которые содержат фармацевтически приемлемое плацебо.

Набор по изобретению может включать другие подходящие компоненты, например инструкции по применению.

Предпочтительные варианты осуществления и признаки набора являются такими, как описано выше для пероральной композиции, способов контрацепции и применений средств контрацепции; и терапевтические методы и применения.

Предполагается, что любые признаки, описанные в настоящем документе, могут необязательно комбинироваться с любым из вариантов осуществления любого медицинского применения или применения контрацептивных средств, композиции, набора, способов контрацепции, способов лечения или способа изготовления по изобретению; при этом любой вариант осуществления, рассматриваемый в настоящем описании, может быть осуществлен в отношении любого из них. Следует учесть, что конкретные варианты осуществления, описанные в настоящем документе, показаны в качестве иллюстрации, а не в качестве ограничения изобретения.

Все публикации и патентные заявки включены в настоящий документ в качестве ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация или патентная заявка были конкретно и отдельно указаны для включения в качестве ссылки.

Использование слова в единственном числе может означать “один”, но оно также согласуется со значением “один или больше”, “по меньшей мере, один” и “один или больше, чем один”. Использование термина “другой” может также относиться к одному или нескольким существительным. Использование термина “или” в формуле изобретения используется для обозначения “и/или», если явно не указано, что указанный термин относится только к альтернативам или альтернативы являются взаимоисключающими.

Используемые в настоящем описании и пункте(ах) формулы изобретения слова “содержащий” (а также любая его форма, такая как “содержать” и “содержит”), “имеющий” (а также любая его форма, такая как “иметь” и “имеет”), “включающий” (а

также любую его форму, такую как “включает” и “включать”) или “охватывающий” (а также любая его форма, такая как “охватывает” и “охватывать”) являются включающими или неограничивающими и не исключают дополнительных, неуказанных элементов или стадий способа. Термин “содержит” также охватывает и определенно раскрывает термины “состоит из” и “состоит по существу из”. Используемая в настоящем документе фраза “состоящий по существу из” ограничивает объем формулы изобретения указанными веществами или стадиями, а также тем, что не оказывают существенного влияния на основные и новые характеристики заявленного изобретения. Используемая в настоящем документе фраза “состоящий из” исключает любой элемент, стадию или ингредиент, не указанные в формуле изобретения, за исключением, например, примесей, обычно связанных с элементом или ограничением.

Используемый в настоящем документе термин “или их сочетание” относится ко всем взаимным перестановкам и сочетаниям перечисленных элементов, предшествующих термину. Например, предполагается, что “А, В, С или их сочетание” включает, по меньшей мере, один из: А, В, С, АВ, АС, ВС или АВС, а если порядок важен в конкретном контексте, также ВА, СА, СВ, СВА, ВСА, АСВ, ВАС или САВ. Продолжая этот пример, явно включены сочетания, которые содержат повторы одного или нескольких элементов или терминов, таких как ВВ, ААА, АВ, ВВС, ААВСССС, СВВААА, САВАВВ и так далее. Квалифицированный специалист поймет, что обычно количество элементов или терминов в любом сочетании не ограничено, если иное не очевидно из контекста.

Используемые в настоящем документе слова приближения, такие как, без ограничений, “около”, “примерно”, “приблизительно”, относятся к состоянию, при таком изменении понимается не обязательно как абсолютное или совершенное, однако может считаться достаточно близким к состоянию, имеющемуся у обычных специалистов в данной области техники, чтобы гарантировать обозначение состояния как присутствующее. Степень, в которой описание может изменяться, будет зависеть от того, насколько значительным является изменение, которое может быть введено, и при этом рядовой специалист в данной области техники определит измененный признак как все еще имеющий требуемые характеристики и возможности немодифицированного признака. В общем, но с учетом предыдущего обсуждения, числовое значение в настоящем документе, которое изменено словом приближения, таким как “приблизительно”, может отличаться от указанного значения на $\pm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ или 10%. Соответственно, термин “приблизительно” может означать указанное значение $\pm 5\%$ от его значения, предпочтительно означать указанное значение $\pm 2\%$ от его значения, наиболее предпочтительно термин “приблизительно” означает конкретно указанное значение ($\pm 0\%$). Следующие примеры служат для иллюстрации настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие его объем.

Примеры

Пример 1. Фармакокинетический (Pk) профиль композиций диеногест+этинилэстрадиол с замедленным высвобождением (PR)

Данные, представленные в настоящем документе, является выборкой из результатов клинического исследования фазы 1, а именно открытого рандомизированного перекрестного сбалансированного блочного исследования для оценки относительной биодоступности четырех модифицированных композиций с немедленным высвобождением, содержащих диеногест и этинилэстрадиол, после многократного перорального введения здоровым женщинам в пременопаузе.

ВЕЩЕСТВА И МЕТОДЫ

Цели настоящего изобретения

Основная цель настоящего исследования заключалась в оценке относительной биодоступности пероральных исследуемых препаратов, содержащих 1 или 2 мг диеногеста и 10 или 20 мкг этинилэстрадиола (Исследование экспериментального лекарственного препарата (IMP): таблетки с модифицированным высвобождением диеногеста/этинилэстрадиола, производства León Farma S.A., Spain) по сравнению с рыночным стандартом (Эталонный IMP: таблетка с немедленным высвобождением Valette™, содержащая диеногест 2 мг/этинилэстрадиол 30 мкг; компания, ответственная за размещение продукта на рынке: Jenapharm GmbH, Germany) после перорального приема многократной дозы один раз в день в течение 7 дней натошак в четыре разных периода с интервалом, составляющим, по меньшей мере, 7 дней.

Для исследования относительной биодоступности продуктов вычисляли предварительно определенные доверительные интервалы для соотношений (исследование/контроль) первичных оцениваемых значений $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} , ss и $T_{max, ss}$ диеногеста и этинилэстрадиола. Указанные доверительные интервалы сравнивали с соответствующими допустимыми диапазонами. Эти оцениваемых показатели подверглись дескриптивной и сравнительной статистической оценке.

Вторичной целью настоящего исследования было изучение безопасности препаратов на основании клинических и лабораторных исследований безопасности (в начале и в конце исследования) и регистрации побочных явлений и/или неблагоприятных реакций на лекарственное средство.

Методы

Исследование осуществляли как одноцентровое открытое многодозовое перекрестное рандомизированное с четырьмя видами лечения с четырьмя периодами исследования на здоровых женщинах-добровольцах в пременопаузе в возрасте от 18 до 40 лет с ИМТ в пределах диапазона (включая границы) от 18,5 до 30,0 кг/м², с продолжительностью госпитализации, составляющей примерно 26 часов (день 6-7), а также с действительным периодом “отмывки”, составляющим 7 дней после введения последней (7-й) дозы в каждом периоде у всех субъектов.

Субъекты исследования

- включенные в исследование (исследуемая популяция): 25
- только прошедшие клиническое обследование: 6
- рандомизировано (популяция для анализа безопасности): 19

- завершившие исследование: 14
- количество данных для статистического анализа (включая имеющиеся выборки выбывших и замещающих выбывших): 19

- количество данных для статистического анализа: 14

Исследуемые препараты (препарат, доза и способ введения)

- Тест 1: Диеногест (2 мг)/этинилэстрадиол (20 мкг) таблетка с модифицированным высвобождением; перорально/1 таблетка с модифицированным высвобождением один раз в день в течение 7 дней.

- Тест 2: Диеногест (1 мг)/этинилэстрадиол (10 мкг) таблетка с модифицированным высвобождением; перорально/1 таблетка с модифицированным высвобождением один раз в день в течение 7 дней.

- Тест 3: Диеногест (2 мг)/этинилэстрадиол (10 мкг), таблетка с модифицированным высвобождением; перорально/1 таблетка с модифицированным высвобождением один раз в день в течение 7 дней.

Качественный и количественный состав исследуемых композиций с модифицированным высвобождением, а также способ их получения подробно описаны в примере 3.2 ниже.

Референтный препарат (препарат, доза и способ введения)

Таблетки с немедленным высвобождением Valette™ (VALETTE™; Jenapharm GmbH & Co. KG, Germany): 2 мг диеногеста и 30 мкг этинилэстрадиола на таблетку с немедленным высвобождением; перорально/ 1 таблетка с немедленным высвобождением один раз в день в течение 7 дней

Продолжительность лечения

Добровольцы проглатывали натошак в каждый период исследования пероральную суточную дозу, равную 1 таблетке с модифицированным высвобождением либо IMP Теста 1, либо Теста 2, либо Теста 3, либо 1 таблетку референтного IMP с немедленным высвобождением в соответствии с графиком рандомизации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Четырнадцать добровольцев завершили исследование в соответствии с протоколом. Статистическая оценка биодоступности (ВА) основывалась на данных 14 участников, завершивших исследование (на количество по протоколу).

Фармакокинетика

Первичные и вторичные оцениваемые показатели статистического анализа диеногеста и этинилэстрадиола после перорального многократного приема по 1 таблетке с модифицированным высвобождением (один раз в день в течение 7 дней) IMP Теста 1, Теста 2, Теста 3 или 1 таблетки с немедленным высвобождением (один раз в день) в течение 7 дней) референтного препарата 14 субъектов, подлежащих статистической оценке, кратко приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1:

ДИЕНОГЕСТ							
Переменная [единица измерения]	Среднее геометр.	Среднее арифм.	Среднеквад- ратическое отклонение	Коэффици- ент вариации	Диапазон	Медиан- а	N
ТЕСТ 1 (2 мг диеногеста и 20 мкг этинилэстрадиола на таблетку с модифицированным высвобождением)							
AUC _(0-∞) [нг*ч/мл]	716,7	731,6	158,6	21,7	542,1- 1085,2	714,8	14
C _{max} , ss [нг/мл]	58,2	59,3	12,3	20,7	46,6-91,4	55,8	14
T _{max} , ss [ч]	-	3,750	0,700	18,7	3,000- 5,000	4,000	14
ТЕСТ 2 (1 мг диеногеста и 10 мкг этинилэстрадиола на таблетку с модифицированным высвобождением)							
AUC _(0-∞) [нг*ч/мл]	358,1	366,5	80,3	21,9	222,1- 524,8	372,4	14
C _{max} , ss [нг/мл]	28,1	28,6	5,6	19,7	20,0-40,9	26,8	14
T _{max} , ss [ч]	-	3,857	0,745	19,3	3,000- 5,000	4,000	14
ТЕСТ 3 (2 мг диеногеста и 10 мкг этинилэстрадиола на таблетку с модифицированным высвобождением)							
AUC _(0-∞) [нг*ч/мл]	721,1	735,0	154,3	21,0	569,2- 1006,5	719,1	14
C _{max} , ss [нг/мл]	55,4	56,2	10,1	17,9	41,7-76,4	56,0	14
T _{max} [ч]	-	3,754	0,752	20,0	2,500- 5,000	4,000	14
Референтный препарат (2 мг диеногеста и 30 мкг этинилэстрадиола на таблетку с немедленным высвобождением)							

AUC _(0-∞) [нг*ч/мл]	707,2	720,3	140,9	19,6	466,8- 1000,2	731,1	14
C _{max} , ss [нг/мл]	74,6	75,4	12,5	16,5	60,8- 109,0	74,0	14
T _{max} , ss [ч]	-	1,321	0,805	60,9	0,333- 3,000	1,000	14

Таблица 2:

ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛ							
Переменная [единица измерения]	Среднее геометр.	Среднее арифм.	Среднеквад- ратическое отклонение	Коэффиц- иент вариации	Диапазо- н	медиана	N
ТЕСТ 1 (2 мг диеногеста и 20 мкг этинилэстрадиола на таблетку с модифицированным высвобождением)							
AUC _(0-∞) [нг*ч/мл]	683,3	706,3	196,4	27,8	465,4- 1221,1	691,4	14
C _{max} , ss [нг/мл]	59,9	63,6	23,3	36,6	33,3- 112,0	60,0	14
T _{max} , ss [ч]	-	3,754	1,242	33,1	2,000- 6,033	4,000	14
ТЕСТ 2 (1 мг диеногеста и 10 мкг этинилэстрадиола на таблетку с модифицированным высвобождением)							
Переменная [единица измерения]	Среднее геометр.	Среднее арифм.	Среднеквад- ратическое отклонение	Коэффи- циент вариаци- и	Диапаз- он	медиана	N
AUC _(0-∞) [нг*ч/мл]	342,4	351,9	90,0	25,6	239,6- 587,9	331,9	14
C _{max} , ss	31,2	32,3	9,5	29,5	23,1-	29,9	14

[пг/мл]					56,4		
T _{max} , ss [ч]	-	3,571	0,805	22,5	2,500-5,000	3,500	14
ТЕСТ 3 (2 мг диеногеста и 10 мкг этинилэстрадиола на таблетку с модифицированным высвобождением)							
Переменная [единица измерения]	Среднее геометр.	Среднее арифм.	Среднеквадратическое отклонение	Коэффициент вариации	Диапазон	медиана	N
AUC _(0-т) [пг*ч/мл]	326,2	338,4	99,0	29,3	188,0-590,7	330,0	14
C _{max} , ss [пг/мл]	30,4	33,2	15,8	47,5	15,9-75,5	28,4	14
T _{max} , ss [ч]	-	3,468	0,746	21,5	2,000-5,000	3,500	14
Эталон (2 мг диеногеста и 30 мкг этинилэстрадиола на таблетку с немедленным высвобождением)							
Переменная [единица измерения]	Среднее геометр.	Среднее арифм.	Среднеквадратическое отклонение	Коэффициент вариации	Диапазон	медиана	N
AUC _(0-т) [пг*ч/мл]	1030,5	1072,8	345,2	32,2	636,8-2055,1	974,0	14
C _{max} , ss [пг/мл]	129,0	135,2	44,9	33,2	78,2-250,0	132,5	14
T _{max} , ss [ч]	-	1,345	0,504	37,5	0,667-2,000	1,250	14

Кривая зависимости концентрации диеногеста от времени после перорального многократного введения 1 таблетки с модифицированным высвобождением IMP Теста 1,

Теста 2, Теста 3 и 1 таблетки с немедленным высвобождением референтного препарата один раз в день в течение 7 дней представлена на фигуре 1 для всех препаратов (среднее арифметическое).

Кривая концентрация-время этинилэстрадиола после перорального многократного введения 1 таблетки с модифицированным высвобождением IMP Теста 1, Теста 2, Теста 3 и 1 таблетки с немедленным высвобождением референтного препарата представлена на фигуре 2 для всех препаратов (средние арифметические).

Достижение равновесного состояния для концентраций диеногеста и этинилэстрадиола перед 7-ой дозой представлено в тексте на фигурах 3 и 4.

Безопасность:

Три исследуемые композиции и референтный препарат переносились одинаково хорошо. Характер почти всех нежелательных явлений соответствует тому, что следует ожидать после введения диеногеста и этинилэстрадиола (указанные в SmPC (инструкция по применению лекарственного средства) эталонного IMP Valette™).

Общие выводы исследования

В данном исследовании все исследованные препараты, содержащие диеногест и этинилэстрадиол, были безопасны и хорошо переносились после многократного введения один раз в день в течение 7 дней здоровыми женщинами в пременопаузе. Переносимость трех исследуемых препаратов с замедленным высвобождением была сравнима с референтным препаратом.

Достижение равновесного состояния: образцы крови перед введением дозы брали в дни 1, 5, 6 и 7 введения дозы. Для всех препаратов и обоих аналитов уровни перед введением дозы не повышались после дня 5.

После многократного ежедневного приема в течение 7 дней основные фармакокинетические характеристики трех препаратов с замедленным высвобождением - таблеток, содержащих диеногест/этинилэстрадиол, с модифицированным высвобождением в были следующими:

- В препаратах с замедленным высвобождением T_{max} было смещено с 1,5 часов до приблизительно 4 часов.
- $AUC_{0-24ч}$ была строго пропорциональна по сравнению с референтным препаратом с немедленным высвобождением.
- Флуктуации препарата были снижены в препаратах с замедленным высвобождением по сравнению с референтным препаратом с немедленным высвобождением (C_{max} была снижена примерно на 25%, а C_{min} была несколько выше в препаратах с замедленным высвобождением).

Пример 2.- Контрацептивная эффективность препаратов, содержащих диеногест+этинилэстрадиол, с замедленным высвобождением

Данные, приведенные в настоящем документе, представляет собой выдержку из результатов одноцентрового открытого рандомизированного клинического исследования в фазе II по оценке ингибирования овуляции трех композиций с замедленным

высвобождением, содержащих сочетание диеногеста и этинилэстрадиола, по сравнению с контрацептивным средством с гибким режимом, содержащим дроспиренон 3 мг и этинилэстрадиола 20 мкг у 100 здоровых женщин.

ВЕЩЕСТВА И СПОСОБЫ

Цели

Основной целью было ингибирование активности яичников (по шкале Хугланда) пероральных препаратов с модифицированным высвобождением, содержащих 1 или 2 мг диеногеста и 10 или 20 мкг этинилэстрадиола, по сравнению с пероральным контрацептивом с немедленным высвобождением Velmari® (EE 0,02 мг/дроспиренон 3 мг) в цикле лечения (ТС) 1 и ТС 4.

Характер кровотечения; сывороточные уровни прогестерона, эстрадиола (E2), фолликулостимулирующего гормона (FSH) и лютеинизирующего гормона (LH); безопасность и переносимость; а также балл Ландгрена, если овуляция наблюдалась посредством сонографии в ТС 1 или ТС 4, были вторичными целями исследования.

Способ

Здоровых женщин распределяли случайным образом по группам в соотношении 1:1:1:1 для обеспечения 1 из 4 лечений в открытом режиме: таблетки, содержащие этинилэстрадиол (EE)/диеногест (DNG) 10 мкг/1 мг или EE/DNG 10 мкг/2 мг или EE/DNG 20 мкг/2 мг или Velmari® Langzyklus 0,02/3 мг (EE 20 мкг/дроспиренон 3 мг).

Количество субъектов (запланировано и проанализировано)

Запланировано: 100; Фактически: 100; Завершили исследование: 84; Проанализировано: 100.

Определение размера выборки

Не осуществляли формальное определение размера выборки. Размер выборки устанавливали на уровне 25 субъектов на группу (всего 100 субъектов, предусмотренных для исследования) и основывали на методе DNG-опосредованного ингибирования овуляции, как описано в литературе (Klipping et al 2012).

Диагноз и основные критерии включения в исследование

Выборку исследования составляли здоровые женщины (18-35 лет включительно) с наличием в анамнезе регулярных циклов и отсутствием выраженных гинекологических отклонений. Исключались женщины с состояниями или характеристиками, которые могли оказать влияние на цели исследования или представлять риск для безопасности субъекта. В частности, к исключению приводили беременность, вероятность наличия в организме остаточных фармакологических гормонов или наличие в анамнезе тромбоза, венозных или артериальных тромбоэмболических заболеваний.

Исследуемые и референтные препараты (препарат, доза и способ введения)

T1: EE/DNG 10 мкг/1 мг

T2: EE/DNG 10 мкг/2 мг

T3: EE/DNG 20 мкг/2 мг

T4: таблетки Velmari® Langzyklus 0,02/3 мг (EE 20 мкг/дроспиренон 3 мг)

Для перорального введения. Одна таблетка/день.

Субъекты получили набор исследуемых лекарственных препаратов (ИМР), содержащий 4 блистера по 24 таблетки, на 87-дневный период лечения. В день 91 субъектам, принимавшим исследуемые препараты, давали 1 блистер с 28 таблетками, а субъектам, принимавшим Velmari®, давали 2 блистера, каждый из которых содержал 24 таблетки.

Как исследуемый, так и референтный препараты были изготовлены и упакованы компанией Laboratorios León Farma, S.A. (León, Spain).

Качественный и количественный состав исследуемой композиции с модифицированным высвобождением, а также способ ее получения подробно описаны в примере 3.2 ниже.

Продолжительность лечения

Фаза лечения (ТС 1 - ТС 4): 119 дней. ТС 1 - ТС 3 соответствует первому периоду лечения (продленному), составляющему 87 дней приема+4 дня без приема гормонов (91); и ТС 4 до второго курса лечения, составляющего 24 дня приема+4 дня без приема гормонов. ТС 1 соответствует дням 1-27.

Статистические методы

Данное исследование представляло собой поисковое исследование. Все данные кратко сведены выборочной статистикой или в таблицы распределения по частоте при необходимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сто субъектов были рандомизированы и получили, по меньшей мере, 1 дозу ИМР, при этом 84 субъекта завершили исследование.

Результаты оценки эффективности

Первичный оцениваемый показатель эффективности:

Подавление овуляции определяли с использованием шкалы Хугланда (Hoogland and Skouby, 1993), которая показывает состояние яичников во время ТС 1 и ТС 4 на основе наблюдений во время запланированных посещений.

Шкала Хугланда объединяет размер фолликула в “мм” и концентрацию прогестерона/эстрадиола в сыворотке в “нмоль/л”. Система оценки подробно описана в таблице 3.

Таблица 3 Оценка по шкале Хугланда

Баллы	Размер самого большого фолликула	Прогестерон		Эстрадиол	
1: Отсутствие активности	≤10 мм	—	—	—	—

2: Потенциальная активность	>10 мм	–	–	–	–
3: Неактивная FLS	>13 мм	–	–	≤27,2 пг/мл	≤0,1 нмоль/л
4: Активная FLS	>13 мм	≤1,6 нг/мл	≤5 нмоль/л	>27,2 пг/мл	>0,1 нмоль/л
5: LUF	>13 мм персистирующий	>1,6 нг/мл	>5 нмоль/л	>27,2 пг/мл	>0,1 нмоль/л
6: Овуляция	>13 мм разорвавшийся	>1,6 нг/мл	>5 нмоль/л	>27,2 пг/мл	>0,1 нмоль/л
Сокращения: FLS=фолликулоподобная структура; LUF=лютеинизированный неовулированный фолликул					

Максимальный балл по шкале Хугланда, наблюдаемый во время исследования, применялся для оценки эффективности. На основе оценки по шкале Хугланда были определены три категории:

- 1 или 2: активность яичников отсутствует или минимальная
- 3 или 4: остаточная активность яичников
- 5 или 6: высокая активность яичников, включая овуляцию

Для оценки эффективности баллы от 1 до 4 по шкале Хугланда определялись как “подавление овуляции”. На основании этого определения степень подавления в группах лечения Т3 и Velmari® составляла 100% в ТС 1 и ТС 4. Для Т 2 степень подавления составляла 100% и 95,5% в ТС 1 и ТС 4; для Т1 степень ингибирования составила 96,0% и 90,9% в ТС 1 и ТС 4 (таблица 4).

Таблица 4:

№ ТС	Подавление	T1 N=25 n (%)	T2 N=24 n (%)	T3 N=25 n (%)	Velmari® N=24 n (%)
ТС 1	Нет	1 (4,0)	0	0	0
	Да	24 (96,0)	24 (100,0)	25 (100,0)	24 (100,0)
ТС 4	Нет	2 (9,1)	1 (4,5)	0	0

	Да	20 (90,9)	21 (95,5)	22 (100,0)	20 (100,0)
--	----	--------------	--------------	---------------	---------------

Вторичные оцениваемые показатели эффективности:

- оценка по Ландгрену

Оценка по Ландгрену определялась в периоды ТС 1 и ТС 4 только в том случае, если при трансвагинальном ультразвуковом исследовании (TVU) предполагалась овуляция и если соответствующая оценка по шкале Хугланда составляла 5 или 6.

Согласно Ландгрену (Landgren et al 1980), нормальная овуляция может быть подтверждена уровнем прогестерона >16 нмоль/л минимум 5 дней подряд. В рамках настоящего исследования оценка по Ландгрену считалась положительной, если в 3 измерениях прогестерона в течение 5 дней уровень прогестерона был >16 нмоль/л.

Оценка по Ландгрену осуществлялась 5 раз (Т 1: 4 случая, Т 2: 1 случай). Указанная оценка была положительной у одного Т 1 субъекта во время ТС 4 и отрицательной во всех остальных случаях.

- *Характер кровотечения*

Характер кровотечения не является абсолютным значением, а относится к другим контрацептивным средствам и дозам. Исследование было двойным слепым, и Velmari® применяли при этом для сравнительных целей. Субъекты регистрировали возникновение вагинального кровотечения в дневнике субъекта как “отсутствие кровотечения”, “незначительные кровянистые выделения”, “легкое кровотечение”, “нормальное кровотечение” или “сильное кровотечение”. Для анализа рассматривали и заносили в таблицы отдельно следующие периоды лечения: ТС 1 (день 1-24), ТС 4 (день 92-119), ТС1 - ТС 3 (день 1-91) и ТС1 - ТС 4 (день 1-119). Сводные данные ТС 4 и ТС 1 - ТС 3 приведены в таблице 5.

“Отсутствие кровотечения” регистрировалось в течение большинства дней во всех группах лечения, после чего следовали “незначительные кровянистые выделения”. Только в небольшое количество дней регистрировали кровотечения как легкие, нормальные или сильные (в порядке убывания) во всех группах лечения.

Характер кровотечения был наименее благоприятным в группе, принимавшей Velmari® со средним значением только 76 дней без кровотечений по сравнению с 78 днями для Т3, 87 днями для Т2 и 89 днями для Т1 (ТС 1 - ТС 4 включительно). Однако в ТС4 значения сходились к 23-24 дням для всех групп.

Таблица 5 Характер кровотечения (полный набор анализов)

	Кровотечение		Т 1	Т 2	Т 3	Velmari®	Всего
	Категория		N=25	N=25	N=25	N=25	N=100
ТС1	Отсутствие	Среднее $\pm$ стандартное отклонение ¹	18,7 $\pm$ 5,1	17,0 $\pm$ 5,9	13,7 $\pm$ 7,5	16,7 $\pm$ 6,2	16,5 $\pm$ 6,4

	(дней)	Мин-Макс	7-24	0-24	1-25	1-24	0-25
	Незначительные кровянистые выделения	Среднее $\pm$ стандартное отклонение	3,2 $\pm$ 3,7	4,9 $\pm$ 5,5	7,9 $\pm$ 6,1	5,2 $\pm$ 5,7	5,3 $\pm$ 5,5
	(дней)	Мин-Макс	0-13	0-23	0-23	0-21	0-23
	Легкое	Среднее $\pm$ стандартное отклонение	2,7 $\pm$ 2,2	2,0 $\pm$ 1,3	3,0 $\pm$ 3,0	2,5 $\pm$ 2,0	2,6 $\pm$ 2,2
	(дней)	Мин-Макс	0-9	0-5	1-12	0-7	0-12
	Нормальное	Среднее $\pm$ стандартное отклонение	2,1 $\pm$ 1,4	2,5 $\pm$ 1,5	2,0 $\pm$ 1,1	1,9 $\pm$ 1,2	2,1 $\pm$ 1,3
	(дней)	Мин-Макс	0-5	1-8	0-4	0-5	0-8
ТС4	Тяжелое	Среднее $\pm$ стандартное отклонение	0,4 $\pm$ 0,8	0,3 $\pm$ 0,7	0,5 $\pm$ 0,9	0,8 $\pm$ 1,0	0,5 $\pm$ 0,9
	(дней)	Мин-Макс	0-3	0-2	0-3	0-4	0-4
	Количество эпизодов	Среднее $\pm$ стандартное отклонение	1,5 $\pm$ 0,6	1,4 $\pm$ 0,6	1,8 $\pm$ 0,7	1,5 $\pm$ 0,6	1,6 $\pm$ 0,6
		Мин-Макс	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3
	Отсутствие	Среднее $\pm$ стандартное отклонение	24,1 $\pm$ 3,7	22,7 $\pm$ 5,3	24,3 $\pm$ 4,0	23,4 $\pm$ 5,8	23,6 $\pm$ 4,8
	(дней)	Мин-Макс	17-28	6-28	9-28	0-28	0-28
	Незначительные кровянистые выделения	Среднее $\pm$ стандартное отклонение	2,0 $\pm$ 2,4	2,6 $\pm$ 2,5	2,3 $\pm$ 3,5	2,0 $\pm$ 2,6	2,2 $\pm$ 2,7
	(дней)	Мин-Макс	0-9	0-8	0-16	0-9	0-16
	Легкое	Среднее $\pm$ стандартное отклонение	1,6 $\pm$ 2,0	2,0 $\pm$ 2,4	1,1 $\pm$ 1,2	0,8 $\pm$ 0,9	1,4 $\pm$ 1,8

	(дней)	Мин-Макс	0-7	0-8	0-4	0-3	0-8
	Нормальное	Среднее $\pm$ стандартное отклонение	0,3 $\pm$ 0,9	0,4 $\pm$ 0,9	0,1 $\pm$ 0,3	0,4 $\pm$ 0,6	0,3 $\pm$ 0,7
	(дней)	Мин-Макс	0-4	0-3	0-1	0-2	0-4
	Тяжелое	Среднее $\pm$ стандартное отклонение	0	0,3 $\pm$ 1,1	0	0,0 $\pm$ 0,2	0,1 $\pm$ 0,5
	(дней)	Мин-Макс	0	0-5	0	0-1	0-5
	Количество эпизодов	Среднее $\pm$ стандартное отклонение	1,2 $\pm$ 0,9	1,5 $\pm$ 1,3	1,4 $\pm$ 0,8	1,3 $\pm$ 0,8	1,4 $\pm$ 1,0
		Мин-Макс	0-3	0-6	0-3	0-3	0-6
ТС 1-3	Отсутствие	Среднее $\pm$ стандартное отклонение	67,4 $\pm$ 18,0	65,7 $\pm$ 21,1	55,7 $\pm$ 20,1	54,8 $\pm$ 27,0	60,9 $\pm$ 22,2
	(дней)	Мин-Макс	20-87	0-87	12-91	1-87	0-91
	Незначительные кровянистые выделения	Среднее $\pm$ стандартное отклонение	11,1 $\pm$ 11,1	15,6 $\pm$ 16,0	20,4 $\pm$ 14,1	22,0 $\pm$ 20,2	17,2 $\pm$ 16,0
	(дней)	Мин-Макс	0-51	0-61	0-48	0-64	0-64
	Легкое	Среднее $\pm$ стандартное отклонение	5,6 $\pm$ 4,2	4,5 $\pm$ 4,1	7,5 $\pm$ 6,9	5,7 $\pm$ 5,4	5,8 $\pm$ 5,3
	(дней)	Мин-Макс	1-15	0-19	1-21	0-24	0-24
	Нормальное	Среднее $\pm$ стандартное отклонение	3,0 $\pm$ 2,0	3,5 $\pm$ 2,5	2,5 $\pm$ 1,5	2,9 $\pm$ 2,0	3,0 $\pm$ 2,0
	(дней)	Мин-Макс	0-7	1-12	0-5	1-7	0-12
	Тяжелое	Среднее $\pm$ стандартное отклонение	0,4 $\pm$ 0,9	0,5 $\pm$ 1,0	0,5 $\pm$ 0,9	1,8 $\pm$ 3,6	0,8 $\pm$ 2,0
	(дней)	Мин-Макс	0-3	0-3	0-3	0-16	0-16

	Количество эпизодов	Среднее $\pm$ стандартное отклонение	3,8 $\pm$ 1,9	3,8 $\pm$ 2,1	4,3 $\pm$ 2,1	3,3 $\pm$ 1,6	3,8 $\pm$ 1,9
		Мин-Макс	1-8	1-7	1-12	1-6	1-12

Сокращения: DNG=диеногест; EE=этинилэстрадиол; Макс=максимум; Мин=минимум; N=количество субъектов; Т 1= EE/DNG 10 мкг/1 мг; Т 2=EE/DNG 10 мкг/2 мг; Т3= EE/DNG 20 мкг/2 мг; ТС=цикл лечения; Velmari®=таблетки Velmari Langzyklus 0,02/3 мг (EE 20 мкг/дропиренон 3 мг)

1 Среднее значение и стандартное отклонение округляются до 1 знака после запятой.

Различия между группами лечения были наибольшими по категориям “отсутствие кровотечения” и “незначительные кровянистые выделения”. Межгрупповые различия по “легким”, “нормальным” и “тяжелым” кровотечениям различались не более чем на 1 день за цикл лечения.

В ТС 4 количество дней без кровотечения было очень схожим во всех группах. Количество кровотечений, классифицированных как “легкие”, “нормальные” и “тяжелые” для Т 3, было равно или меньше, чем для Т 1 или Т 2. Только количество событий “незначительные кровянистые выделения” было выше в Т 3, чем в Т 1. Наконец, количество эпизодов отличалось всего на 0,2 между Т 1 и Т 3. Таким образом, можно сделать вывод, что в ТС 4 не было существенных различий между композициями с замедленным высвобождением.

В период ТС 1 - ТС 3 у пациентов с замедленным высвобождением наблюдался несколько более благоприятный профиль по количеству “тяжелых” кровотечений, а также по дням с “незначительными кровянистыми выделениями” и “отсутствием кровотечения”.

В заключение, в отношении характера кровотечения не было обнаружено существенных различий между различными дозами композиций с замедленным высвобождением, и они имеют более благоприятный профиль, чем референтный препарат, особенно во время ТС 1-ТС 3.

Безопасность и переносимость

Все препараты были безопасны и в достаточной степени переносимы. Более четырех пятых субъектов испытали, по меньшей мере, 1 ИМР-связанное нежелательное явление (АЕ) в большинстве случаев легкой или средней степени тяжести. Головная боль, боль в нижних отделах живота и дискомфорт в груди были наиболее частыми ИМР-связанными нежелательными явлениями. Единственное серьезное нежелательное явление, о котором сообщалось в этом исследовании, не было связано с ИМР и возникло при лечении посредством Velmari ®. Данные по безопасности не выявили каких-либо клинически значимых различий между группами лечения. Подробные данные представлены в таблице 6.

Таблица 6:

Явление	T1 N=25		T2 N=25		T3 N=25		Velmari® N=25	
	n (%)	Явлен ия	n (%)	Явлен ия	n (%)	Явлен ия	n (%)	Явления
Все АЕ	25 (100,0)	173	24 (96,0)	144	25 (100,0)	141	25 (100,0)	153
Предшеству ющее АЕ	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	1 (4,0)	1	1 (4,0)	1
Нежелатель ное явление, возникшее на фоне лечения (TEAE)	25 (100,0)	173	24 (96,0)	144	25 (100,0)	140	25 (100,0)	152
Неблагопри ятная реакция на препарат (ADR)	22 (88,0)	94	20 (80,0)	67	21 (84,0)	70	21 (84,0)	72
Серьезная TEAE	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	1 (4,0)	1
Серьезное ADR	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
TEAE, ведущая к отмене IMP	2 (8,0)	2	1 (4,0)	1	1 (4,0)	1	3 (12,0)	4

Пример 3.- Композиции с замедленным высвобождением, содержащие EE 0.02 мг/DNG 2 мг

Пример 3.1. Профили растворения альтернативных матриксобразующих полимеров при различных концентрациях (% по массе)

3.1. Лактоза - Eudragit RS PO/Композиция 1

В таблице 7 показан качественный и количественный состав композиции 1.

Таблица 7:

Вещество	Композиция 1	
	мг/таблетка	%
Диеногест	2,00	4,00
Этинилэстрадиол	0,02	0,04
Моногидрат лактозы	35,48	70,96
Юдрагит РС ПО	10,00	20,00
Повидон К30	1,50	3,00
Этанол 96%	*	
Вода	*	
Стеарат магния	1,00	2,00
Всего	50,0	100

* Испаряется в процессе

Способ производства:

Eudragit RS PO и лактозу (1-я фракция, 16 мг) гранулировали с раствором связующего: вода, 96% этанол, повидон К30. Полученные гранулы смешивали и смешивали с диеногестом, этинилэстрадиолом и оставшейся лактозой (2-я фракция, оставшаяся лактоза). Гранулы смазывали стеаратом магния и прессовали в круглые двояковыпуклые таблетки диаметром 5,0 мм и средней массой 50,0 мг.

Профиль растворения диеногеста и ЕЕ в композиции 1 показан на фиг.7А и 7В соответственно.

Способ растворения, применяемый для выпуска таблеток Диеногеста/Этинилэстрадиола 2,00 мг/0,02 мг с замедленным высвобождением, является следующим:

Аппарат:	USP 1 (метод корзинки)
Среда:	Вода, очищенная

Скорость:	75 об/мин
Объем:	900 мл
Температура:	37 °C±0,5°C

3.2. Маннит- Eudragit RS PO/Композиции 2 и 3

Композиции 2 и 3 демонстрируют эффект Eudragit RS PO в концентрациях 30% и 40% на профиль растворения как диеногеста, так и этинилэстрадиола. Количество Eudragit RS PO регулировали, изменяя количество маннита. В таблице 8 показан качественный и количественный состав композиций 2 и 3.

Таблица 8:

Вещество	Композиция 2		Композиция 3	
	мг/таблетка	%	мг/таблетка	%
Диеногест	2,00	4,00	2,00	4,00
Этинилэстрадиол	0,02	0,04	0,02	0,04
Маннитол	29,48	58,96	24,48	48,96
Eudragit RS PO	15,00	30,00	20,00	40,00
Повидон К30	2,50	5,00	2,50	5,00
Этанол 96%	*	*	*	*
Вода	*	*	*	*
Стеарат магния	1,00	2,00	1,00	2,00
Всего	50,0	100	50,0	100

* Испаряется в процессе

Способ производства:

Eudragit RS PO и маннит (1-я фракция, 16 мг) гранулировали с раствором связующего вещества: вода, этанол 96%, повидон К30. Полученные гранулы перемешивали и смешивали с диеногестом, этинилэстрадиолом и оставшейся лактозой (2-я фракция). Гранулы смазывали стеаратом магния и прессовали в круглые двояковыпуклые таблетки диаметром 5,0 мм и средней массой 50,0 мг.

Профиль растворения диеногеста и ЕЕ в композициях 2 и 3 показан на фиг.8А и 8В соответственно.

3.3. Лактоза - НРМС/Композиции 4 и 5

Композиции 4 и 5 демонстрируют эффект НРМС К100М при концентрациях приблизительно 30% и приблизительно 50% на профиль растворения как диеногеста, так и этинилэстрадиола. Количество НРМС регулировали путем изменения количества лактозы. В таблице 9 показан качественный и количественный состав композиций 4 и 5.

Таблица 9:

Вещество	Композиция 4		Композиция 5	
	мг/таблетка	%	мг/таблетка	%
Ядро				
Диеногест	2,00	3,75	2,00	3,75
Этинилэстрадиол	0,02	0,04	0,02	0,04
Лактоза	29,48	55,20	19,48	36,48
НРМС К100М	15,00	28,10	25,00	46,82
Повидон К30	2,50	4,68	2,50	4,68
Этанол 96%	*	*	*	*
Вода	*	*	*	*
Стеарат магния	1,00	1,87	1,00	1,87
Покрытие				
Опадрай 2 белый	1,00	1,87	1,00	1,87
ПЭГ 6000	2,40	4,49	2,40	4,49
Всего	50,0	100	50,0	100

* Испаряется в процессе

Способ производства:

НРМС и лактозу (1-я фракция, 16 мг) гранулировали с раствором связующего: вода, этанол 96%, повидон К30. Полученные гранулы перемешивали и смешивали с диеногестом, этинилэстрадиолом и оставшейся лактозой (2-я фракция). Гранулы смазывали стеаратом магния и прессовали в круглые двояковыпуклые таблетки диаметром 5,0 мм, средней массой 50,0 мг. Нанесение пленочного покрытия ядер таблеток осуществляли белым Опадрай и ПЭГ 6000 в аппарате для нанесения пленочного покрытия НТ0003.

Профиль растворения диеногеста и ЕЕ в композициях 4 и 5 показан на фиг. 9А и 9В соответственно.

Партия с 50% НРМС (т.е. 46,82% НРМС) представляет собой предпочтительный профиль замедленного высвобождения.

Пример 3.2. Профиль растворения исследуемых композиций с замедленным высвобождением в примере 2.

В таблице 10 ниже представлен качественный и количественный состав составов 6-8, включающих 1 мг DNG/0,01 мг ЕЕ, 2 мг DNG/0,01 мг ЕЕ и 2 мг DNG/0,02 мг соответственно.

Эти композиции представляют собой композиции, содержащие лактозу-НРМС, с приблизительно 50% НРМС К100М, полученные способом, аналогичным описанному в пункте 3.3. выше.

Таблица 10:

Вещество	Композиция 6		Композиция 7		Композиция 8	
	мг/таблетка	%	мг/таблетка	%	мг/таблетка	%
Ядро						
Диеногест	1,00	1,87	2,00	3,75	2,00	3,75
Этинилэстрадиол	0,01	0,02	0,01	0,02	0,02	0,04
Монгидрат лактозы	20,49	38,37	19,48	36,50	19,48	36,48
НРМС К100М	25,00	46,82	25,00	46,82	25,00	46,82
Повидон К30	2,50	4,68	2,50	4,68	2,50	4,68
Этанол 96%	*	*	*	*	*	*
Вода	*	*	*	*	*	*
Стеарат магния	1,00	1,87	1,00	1,87	1,00	1,87
Покрытие						
Опадрай 2 желтый	1,00	1,87	-	-	-	-
Опадрай 2 розовый	-	-	1,00	1,87	-	-
Опадрай 2 белый	-	-	-	-	1,00	1,87

PEG 6000	2,40	4,49	2,40	4,49	2,40	4,49
Всего	53,4	100	53,4	100	53,4	100

Профиль растворения диеногеста и ЕЕ в композициях 6-8 показан на фиг. 10А и 10В соответственно. Можно видеть, что различные представленные партии имеют фактически перекрывающиеся профили растворения.

ССЫЛОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Hoogland HJ, Skouby SO. Ultrasound evaluation of ovarian activity under oral contraceptives. Contraception. 1993 Jun;47(6):583-90.

Klipping C, Duijkers I, Remmers A, et al. Ovulation-inhibiting effects of dienogest in a randomized, dose-controlled pharmacodynamic trial of healthy women, J Clin Pharmacol. 2012 Nov;52(11):1704-13.

Landgren BM, Undén AL, Diczfalusy E. Hormonal profile of the cycle in 68 normally menstruating women. Acta Endocrinol (Copenh). 1980 May; 94(1):89-98.

Nappi R.E., Lete I., Lee L.K., Flores N.M., Micheletti M.-C., Tang B., Real-world experience of women using extended-cycle vs monthly-cycle combined oral contraception in the United States: the National health and Wellness Survey. BMC Women's Health 2018 18:1 Article Number 22.

Wiegratz I, Stahlberg S, Manthey T, et al. Effect of extended-cycle regimen with an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg dienogest on bleeding patterns, safety, acceptance and contraceptive efficacy. Contraception. 2011 Aug;84(2):133-43.

Wiegratz I, Kutschera E, Lee JH, et al. Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum-binding globulins. Contraception. 2003;67(1):25-32.

Wiegratz I, Lee JH, Kutschera E, Winkler UH, Kuhl H. Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters. Contraception. 2004;70(2):97-106.

Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Venous thromboembolism and the pill. The WHO technical report on cardiovascular disease and steroid hormone contraception: state-of-the-art. World Health Organization. Hum Reprod. 1998;13(11): 2981-2983.

Meade TW. Oral contraceptives, clotting factors, and thrombosis. Am J Obstet Gynecol. 1982;142(6 Pt 2):758-761.

Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, Ferguson WJ, Stadel BV, Lundin FE. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. Am J Epidemiol. 1991;133(1):32-37.

Lidegaard O. Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study. BMJ. 1993;306(6883):956-963.

Guida M, Bifulco G, Di Spiezio Sardo A, Scala M, Fernandez LM, Nappi C. Review of the safety, efficacy and patient acceptability of the combined dienogest/estradiol valerate contraceptive pill. Int J Womens Health. 2010;2:279-290.

Stanczyk FZ, Archer DF, Bhavnani BR. Ethinyl estradiol and 17 β -estradiol in combined

oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. Contraception. 2013;87(6):706-727. doi:10.1016/j.contraception.2012.12.011

ПУНКТЫ

1. Композиция перорального контрацептивного средства, содержащая 2 мг 17 α -цианометил-17- β -гидроксистер-4,9-диен-3-она (диеногеста) и 0,02 мг 17 α -этинилэстрадиола (этинилэстрадиола), отличающаяся тем, что лекарственная форма указанной контрацептивной композиции представляет собой форму с замедленным высвобождением, причем содержание этинилэстрадиола (EE) предназначено для медленного высвобождения.

2. Композиция перорального контрацептивного средства по п.1, отличающаяся тем, что содержание диеногеста (DNG) и этинилэстрадиола (EE) предназначено для замедленного высвобождения.

3. Композиция перорального контрацептивного средства по любому из пп.1 или 2, отличающаяся тем, что форма с замедленным высвобождением представляет собой таблетку и содержит ядро таблетки, включающее суммарное содержание диеногеста и этинилэстрадиола в таблетке.

4. Композиция перорального контрацептивного средства по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что лекарственная форма представляет собой таблетку с пленочным покрытием, содержащую ядро таблетки и пленочное покрытие.

5. Композиция перорального контрацептивного средства по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что указанная композиция представляет фармакокинетический профиль после перорального приема натошак один раз в день в течение 7 дней, характеризующийся:

а. $T_{\max}$ EE, составляющее от 3,5 ч до 4 ч, предпочтительно около 3,75 ч.

6. Композиция перорального контрацептивного средства по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что указанная композиция представляет фармакокинетический профиль после перорального введения натошак один раз в день в течение 7 дней, характеризующийся:

а. $T_{\max}$ DNG, составляющее от 3,5 ч до 4 ч, предпочтительно составляющее приблизительно 3,75 ч; и

б. $T_{\max}$ EE, составляющее от 3,5 ч до 4 ч, предпочтительно составляющее приблизительно 3,75 ч.

7. Композиция перорального контрацептивного средства по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что указанная композиция представляет фармакокинетический профиль после перорального приема натошак один раз в день в течение 7 дней, дополнительно характеризующийся $C_{\max}$ EE в диапазоне от 60 нг/мл до 65 нг/мл, предпочтительно $C_{\max}$ EE в диапазоне от 60 нг/мл до 65 нг/мл и $C_{\max}$ DNG в диапазоне от 55 нг/мл до 60 нг/мл.

8. Композиция перорального контрацептивного средства по любому из пп. 1-7, отличающаяся тем, что указанная композиция представляет фармакокинетический

профиль после перорального введения натошак один раз в день в течение 7 дней, дополнительно характеризующийся наличием $AUC_{(0-\infty)}$ для ЕЕ в диапазоне от 680 до 710 нг*ч/мл, предпочтительно $AUC_{(0-\infty)}$ для ЕЕ в диапазоне от 680 до 710 нг*ч/мл и $AUC_{(0-\infty)}$ для DNG в диапазоне от 710 до 740 нг*ч/мл.

9. Контрацептивная композиция по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что в случае, когда композиция подвергается исследованию на растворение *in vitro* в соответствии с методом USP1 (метод корзинки), ЕЕ, предпочтительно DNG и ЕЕ, соответственно, имеет профиль растворения, характеризующийся тем, что:

- (i) не больше, чем 25% количества, первоначально присутствующего в указанной композиции, растворяется в течение 1 часа; и
- (ii) от 30% до 60% количества, первоначально присутствующего в указанной композиции, растворяется в течение 2 часов,
- (iii) по меньшей мере 70% количества, первоначально присутствующего в указанной композиции, растворяется в течение 8 часов.

10. Контрацептивная композиция по п.9, отличающаяся тем, что ЕЕ, предпочтительно DNG и ЕЕ, соответственно, имеет профиль растворения, характеризующийся тем, что:

- (i) не больше, чем 25% количества, первоначально присутствующего в указанной композиции, растворяется в течение 1 часа;
- (ii) от 35% до 55% количества, первоначально присутствующего в указанной композиции, растворяется в течение 2 часов, и
- (iii) по меньшей мере 80% количества, первоначально присутствующего в указанной композиции, растворяется в течение 5 часов.

11. Контрацептивная композиция по любому из пп. 1-10, отличающаяся тем, что указанная композиция пригодна для введения в виде ежедневной активной пероральной формы по схеме контрацепции, включающей введение активной пероральной формы ежедневно в течение 21-24 дней подряд с последующим 4-7-дневным периодом ежедневного введения пероральной формы плацебо или без введения пероральной формы.

12. Контрацептивная композиция по п.11, отличающаяся тем, что указанная композиция пригодна для введения в виде ежедневной активной пероральной формы по схеме контрацепции, включающей введение активной пероральной формы в течение 24 дней с последующим 4-дневным периодом ежедневного введения пероральной формы плацебо.

13. Контрацептивная композиция по любому из пп. 1-10, отличающаяся тем, что указанная композиция пригодна для введения в виде ежедневной активной пероральной формы по схеме контрацепции, включающей введение активной пероральной формы ежедневно в течение 87 дней подряд с последующим 4-дневным периодом, ежедневного введения пероральной формы плацебо или отсутствия приема пероральной формы.

14. Контрацептивная композиция по любому из пп. 1-13, отличающаяся тем, что ЕЕ, предпочтительно ЕЕ и DNG, диспергированы в матриксе с замедленным

высвобождением.

15. Контрацептивная композиция по любому из пп. 1-14, отличающаяся тем, что указанный матрикс с замедленным высвобождением содержит гидрофильный полимер, предпочтительно указанный матрикс получают путем грануляции ЕЕ, предпочтительно DNG и ЕЕ, с указанным гидрофильным полимером.

16. Контрацептивная композиция по п. 15, отличающаяся тем, что указанный гидрофильный полимер представляет собой производное целлюлозы, предпочтительно гидроксикалцилцеллюлозу, в количестве от 25% до 60% по массе, предпочтительно от 30% до 50% по массе, более предпочтительно от 45% до 55% по массе, еще более предпочтительно приблизительно 50% по массе.

17. Контрацептивная композиция по любому из пунктов 15 или 16, отличающаяся тем, что указанный гидрофильный полимер выбран из гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС) и их сочетания, предпочтительно указанный гидрофильный полимер представляет собой НМРС, более предпочтительно НМРС К100.

18. Контрацептивная композиция по любому из пп. 1-17, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит:

- разбавитель, предпочтительно в количестве 30-60% по массе;
- полимерное матриксобразующее вещество, предпочтительно в количестве 10-60% по массе;
- связующее вещество, предпочтительно в количестве 1-10% по массе; и
- смазывающее вещество, предпочтительно в количестве 0-5% по массе

19. Контрацептивная композиция по любому из пп. 1-18, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит:

- лактозу в количестве 35-45% по массе;
- НРМС в количестве 45-55% по массе;
- повидон в количестве 2-7% по массе; и
- стеарат магния в количестве 1-3% по массе.

20. Контрацептивная композиция по любому из пп. 1-19, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит или состоит из:

- моногидрат лактозы в количестве приблизительно 40% по массе;
- НРМС К100 с низкой вязкостью в количестве приблизительно 50% по массе;
- повидон К30 в количестве приблизительно 5% по массе; и
- стеарат магния в количестве приблизительно 2% по массе.

21. Способ получения контрацептивной композиции по любому из пунктов 1-20, где указанный способ предусматривает:

- i. независимое смешивание каждого из DNG и ЕЕ с разбавителем, а затем их смешивание вместе с получением смеси DNG, ЕЕ и указанного разбавителя;
- ii. гранулирование разбавителя и полимерного матриксобразующего вещества;
- iii. сушка, необязательное просеивание и смешивание гранул, полученных на

стадии ii), со смесью, полученной на стадии i);

iv. смешивание смеси, полученной на стадии iii), со смазывающим веществом, и затем прессование в таблетки;

v. необязательное покрытие таблеток, полученных на стадии iv), покровным веществом и сушка.

22. Набор для контрацепции, включающий одну или несколько упаковочных единиц, причем каждая упаковочная единица содержит, по меньшей мере, от 21 до 24 композиций перорального контрацептивного средства по любому из пунктов 1-12 или 14-20 в виде ежедневных активных лекарственных форм и, по меньшей мере, от 4 до 7 ежедневных дозированных форм плацебо.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция перорального контрацептивного средства, содержащая 2 мг 17 α -цианометил-17- β -гидроксиэстра-4,9-диен-3-она (диеногеста) и 0,02 мг 17 α -этинилэстрадиола (этинилэстрадиола), отличающаяся тем, что лекарственная форма указанной контрацептивной композиции представляет собой форму с замедленным высвобождением, причем форма с замедленным высвобождением представляет собой таблетку, необязательно покрытую оболочкой, содержащую ядро таблетки, которое содержит одно или несколько контролирующих скорость высвобождения вспомогательных веществ и суммарное содержание диеногеста (DNG) и этинилэстрадиола (EE).

2. Композиция перорального контрацептивного средства по п.1, отличающаяся тем, что указанная таблетка представляет собой таблетку с пленочным покрытием, причем пленочное покрытие предназначено для немедленного распада.

3. Композиция перорального контрацептивного средства по любому из пп.1-2, отличающаяся тем, что указанная композиция представляет фармакокинетический профиль после перорального введения натошак один раз в день в течение 7 дней, характеризующийся:

а. $T_{\max}$ DNG, составляющее от 3,5 ч до 4 ч, предпочтительно приблизительно 3,75 ч; и

б. $T_{\max}$ EE, составляющее от 3,5 ч до 4 ч, предпочтительно приблизительно 3,75 ч.

4. Контрацептивная композиция по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что в случае, когда композиция подвергается исследованию на растворение *in vitro* в соответствии с методом USP1 (метод корзинки), и DNG и EE, соответственно, имеет профиль растворения, характеризующийся тем, что:

(i) не больше, чем 25% количества, первоначально присутствующего в указанной композиции, растворяется в течение 1 часа; и

(ii) от 30% до 60% количества, первоначально присутствующего в указанной композиции, растворяется в течение 2 часов,

(iii) по меньшей мере 70% количества, первоначально присутствующего в указанной композиции, растворяется в течение 8 часов.

5. Контрацептивная композиция по п.4, отличающаяся тем, что DNG и EE, соответственно, имеет профиль растворения, характеризующийся тем, что:

(i) не более 25% количества, первоначально присутствующего в указанной композиции, растворяется в течение 1 часа;

(ii) от 35% до 55% количества, первоначально присутствующего в указанной композиции, растворяется в течение 2 часов, и

(iii) по меньшей мере 80% количества, первоначально присутствующего в указанной композиции, растворяется в течение 5 часов.

6. Контрацептивная композиция по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что указанная композиция пригодна для введения в виде ежедневной активной пероральной

формы по схеме контрацепции, включающей введение активной пероральной формы ежедневно в течение 21-24 дней подряд с последующим 4-7-дневным периодом ежедневного введения пероральной формы плацебо или без введения пероральной формы.

7. Контрацептивная композиция по п.6, отличающаяся тем, что указанная композиция пригодна для введения в виде ежедневной активной пероральной формы по схеме контрацепции, включающей введение активной пероральной формы в течение 24 последовательных дней с последующим 4-дневным периодом ежедневного введения пероральной формы плацебо.

8. Контрацептивная композиция по любому из пп. 1-7, отличающаяся тем, что ЕЕ и DNG диспергированы в матриксе с замедленным высвобождением.

9. Контрацептивная композиция по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что указанный матрикс с замедленным высвобождением содержит гидрофильный полимер, предпочтительно указанный матрикс получают грануляцией DNG и ЕЕ с указанным гидрофильным полимером.

10. Контрацептивная композиция по п. 9, отличающаяся тем, что указанный гидрофильный полимер представляет собой производное целлюлозы, предпочтительно гидроксикалцилцеллюлозу, в количестве от 25% до 60% по массе, предпочтительно от 30% до 50% по массе, более предпочтительно от 45% до 55% по массе, еще более предпочтительно приблизительно 50% по массе.

11. Контрацептивная композиция по любому из пп. 9 или 10, отличающаяся тем, что указанный гидрофильный полимер выбран из гидроксикалцилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) и их сочетания, предпочтительно указанный гидрофильный полимер представляет собой HPMC, более предпочтительно HPMC K100.

12. Контрацептивная композиция по любому из пп. 1-11, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит:

- разбавитель, предпочтительно в количестве 30-60% по массе;
- полимерное матриксобразующее вещество, предпочтительно в количестве 10-60% по массе;
- связующее вещество, предпочтительно в количестве 1-10% по массе; и
- смазывающее вещество, предпочтительно в количестве 0-5% по массе.

13. Контрацептивная композиция по любому из пп. 1-12, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит:

- лактозу, предпочтительно моногидрат лактозы, в количестве 35-45% по массе;
- HPMC, предпочтительно HPMC K100 низкой вязкости, в количестве 45-55% по массе;
- повидон, предпочтительно повидон K30, в количестве 2-7% по массе; и
- стеарат магния в количестве 1-3% по массе.

14. Способ получения контрацептивной композиции по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что указанный способ предусматривает:

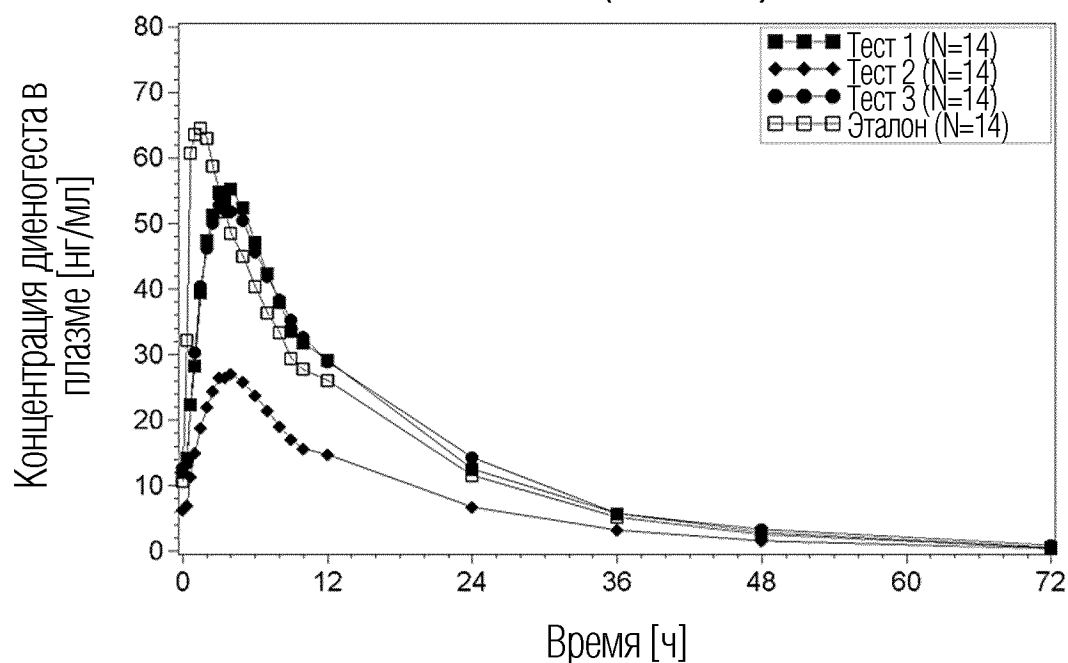
- i. независимое смешивание каждого из DNG и EE с разбавителем, и затем их смешивание вместе с получением смеси;
- ii. гранулирование разбавителя и полимерного матриксобразующего вещества;
- iii. сушку, необязательное просеивание и смешивание гранул, полученных на стадии ii), со смесью, полученной на стадии i);
- iv. смешивание смеси, полученной на стадии iii), со смазывающим веществом и затем прессование в таблетки;
- v. необязательное покрытие таблеток, полученных на стадии iv), покровным веществом и сушку.

15. Набор для контрацепции, включающий одну или несколько упаковочных единиц, отличающийся тем, что каждая упаковочная единица содержит, по меньшей мере, от 21 до 24 композиций перорального контрацептивного средства по любому из пп. 1-5 или 8-13 в виде ежедневных активных лекарственных форм и, по меньшей мере, от 4 до 7 ежедневных активных дозированных форм плацебо.

По доверенности

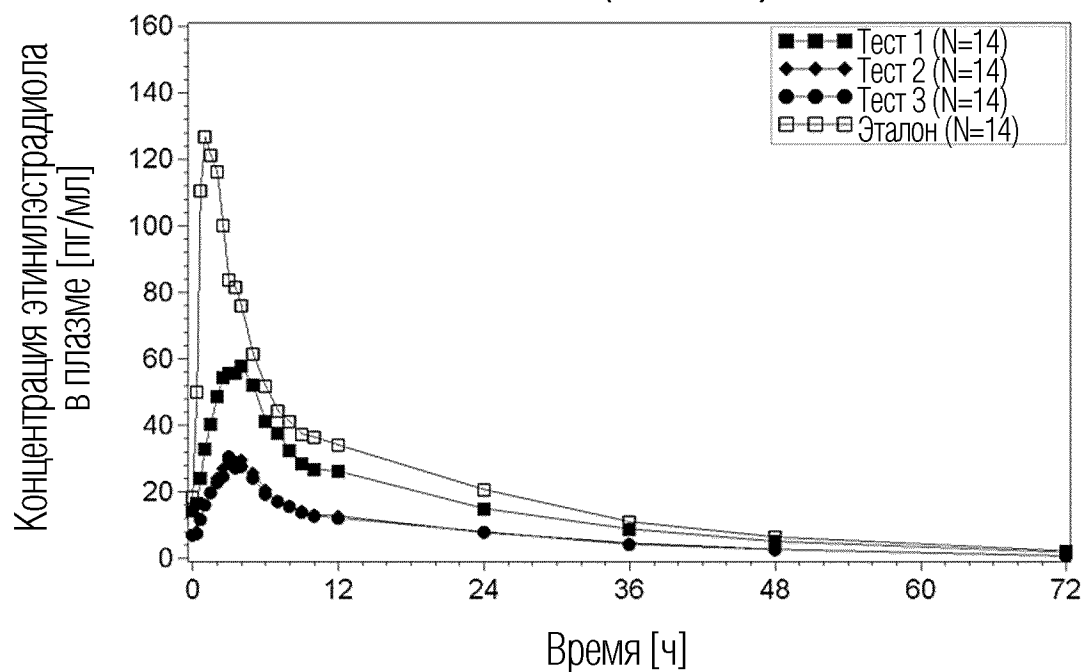
ФИГ. 1

Кривая, проведенная через точки средних значений (линейная)



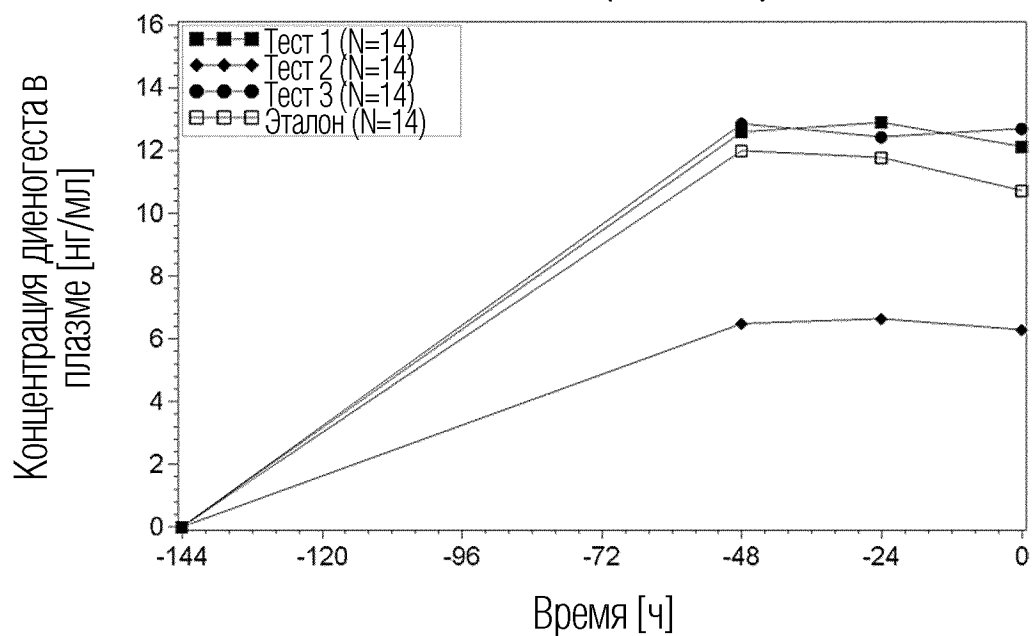
ФИГ. 2

Кривая, проведенная через точки средних значений (линейная)



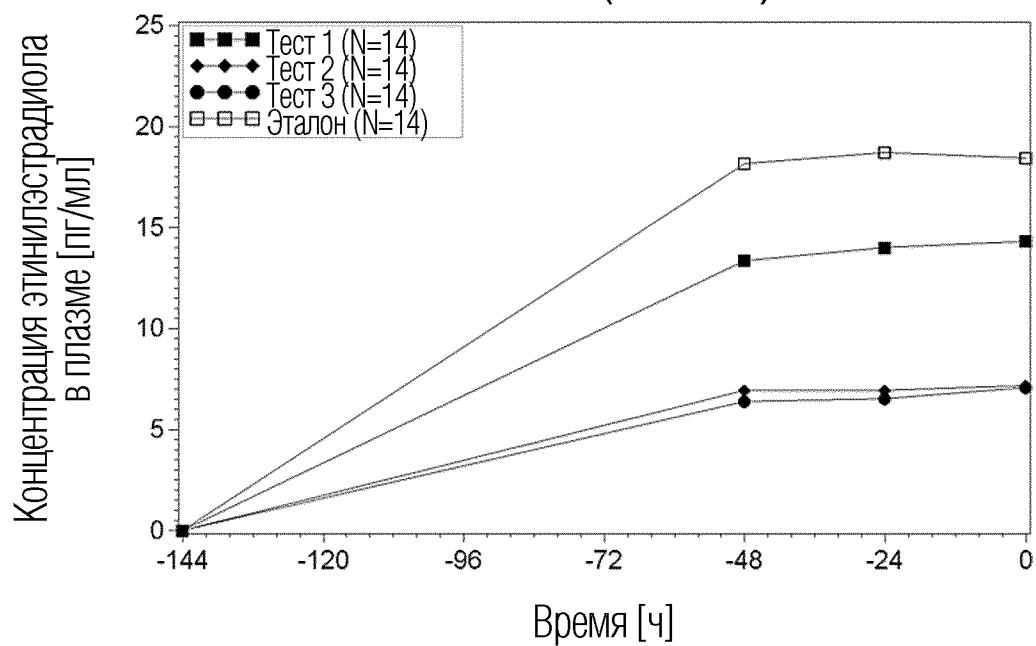
ФИГ. 3

Кривая, проведенная через точки средних значений (линейная)

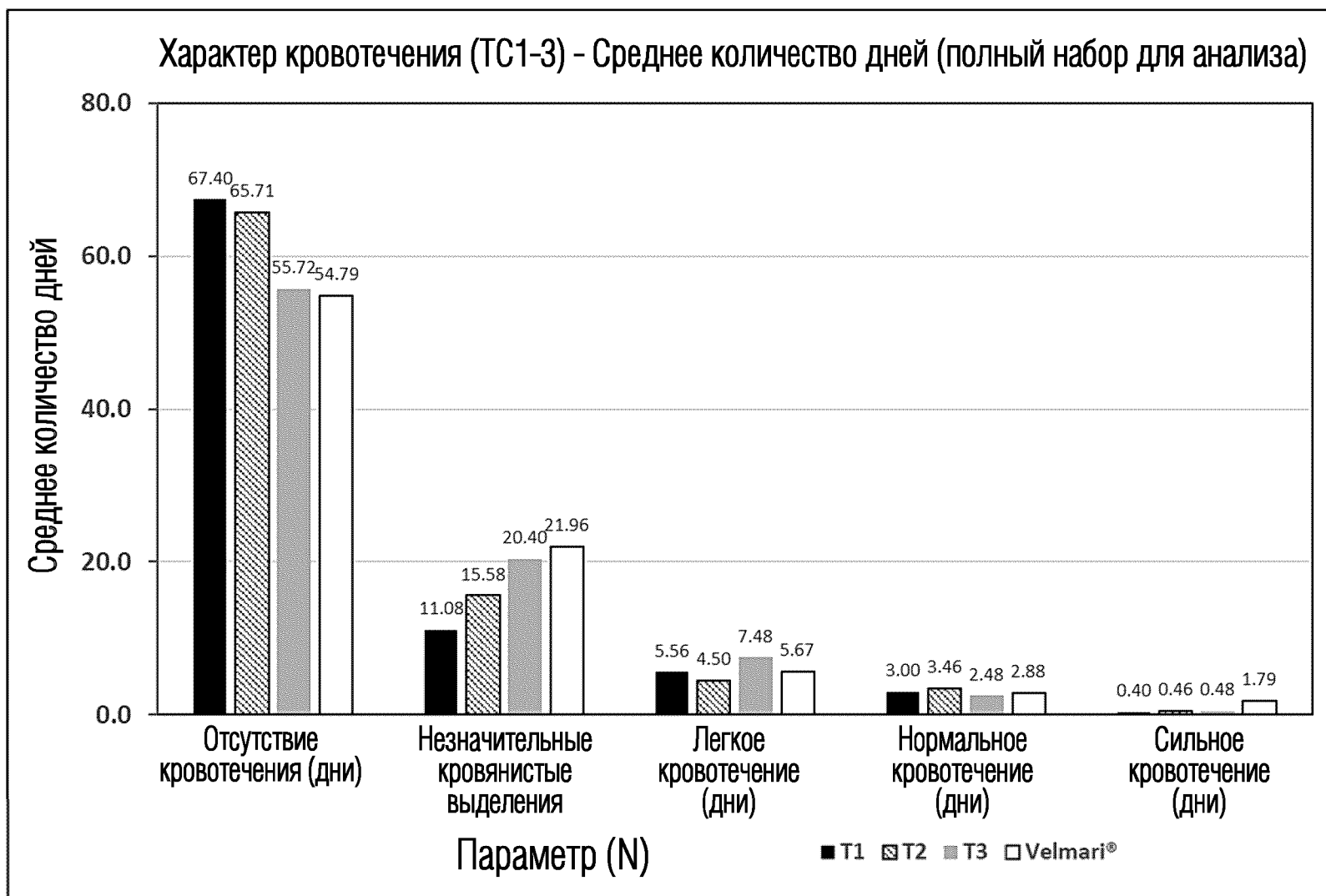


ФИГ. 4

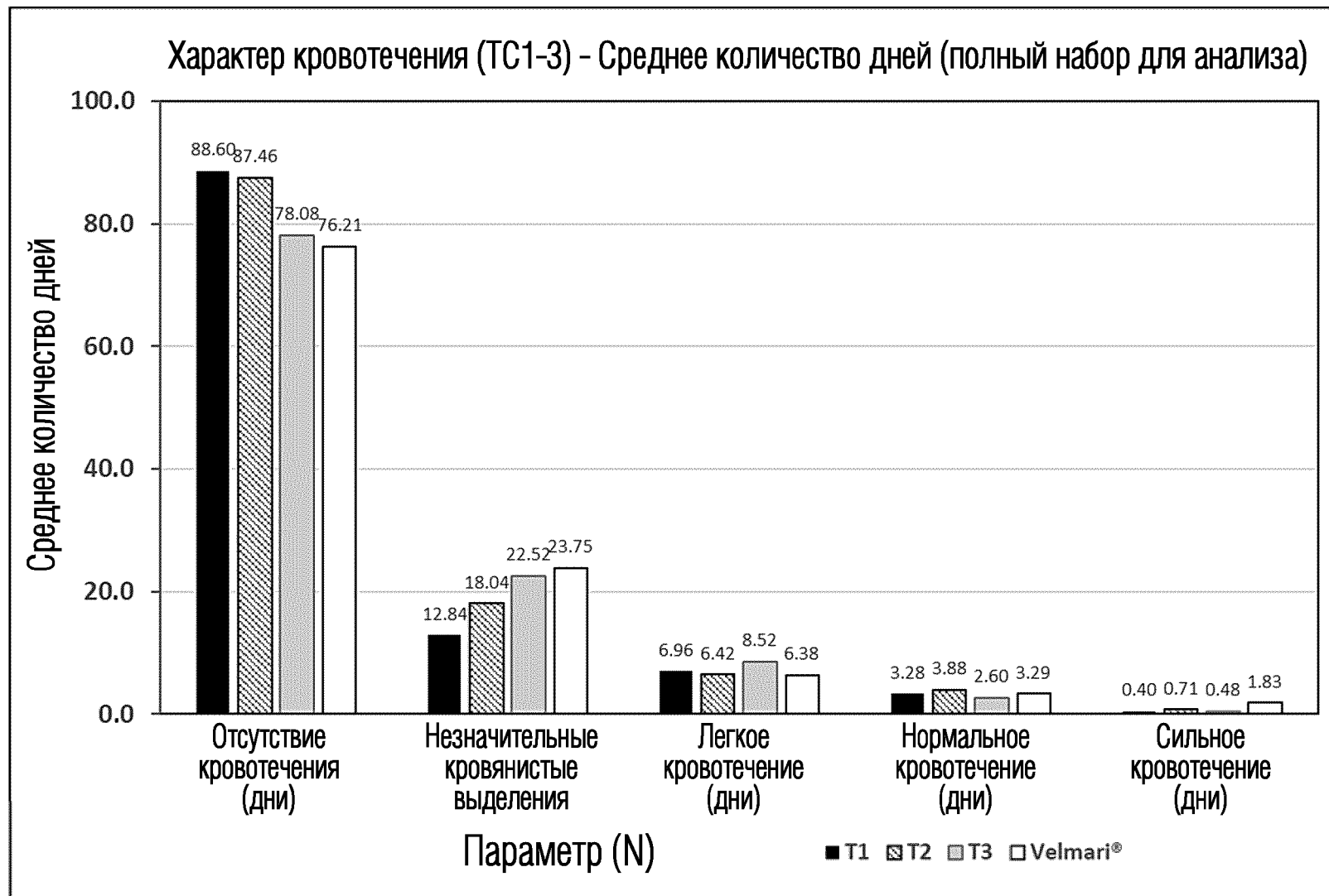
Кривая, проведенная через точки средних значений (линейная)



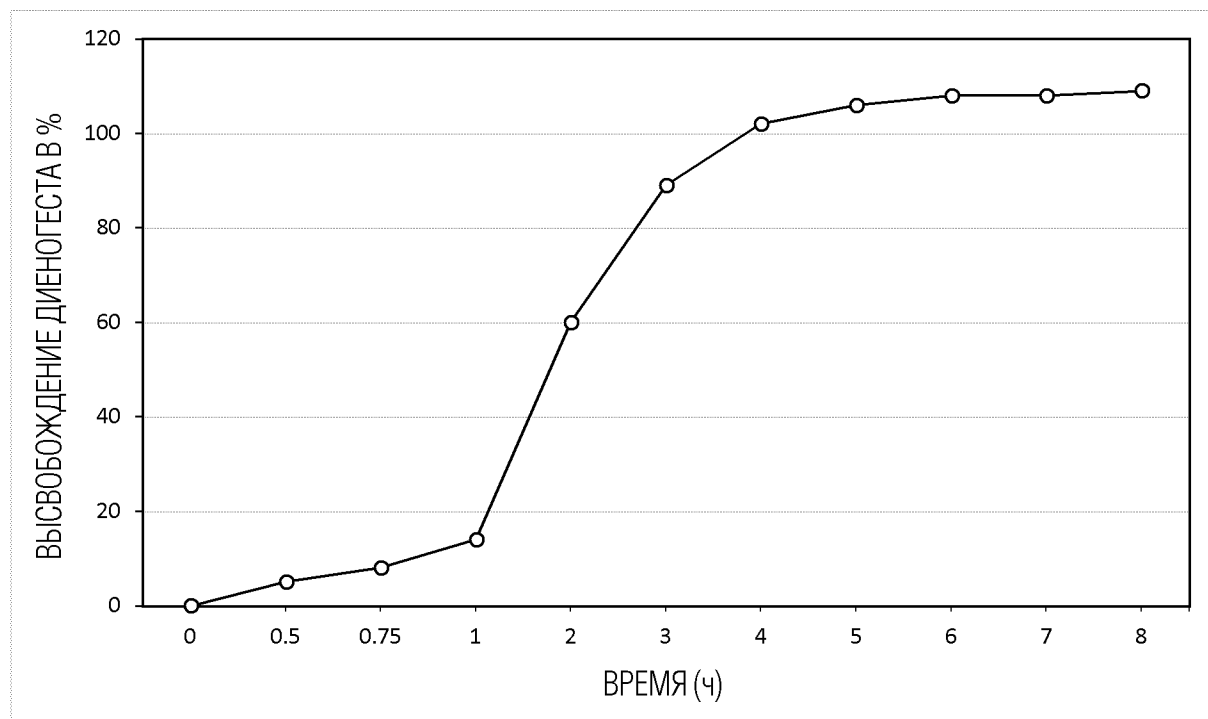
ФИГ. 5



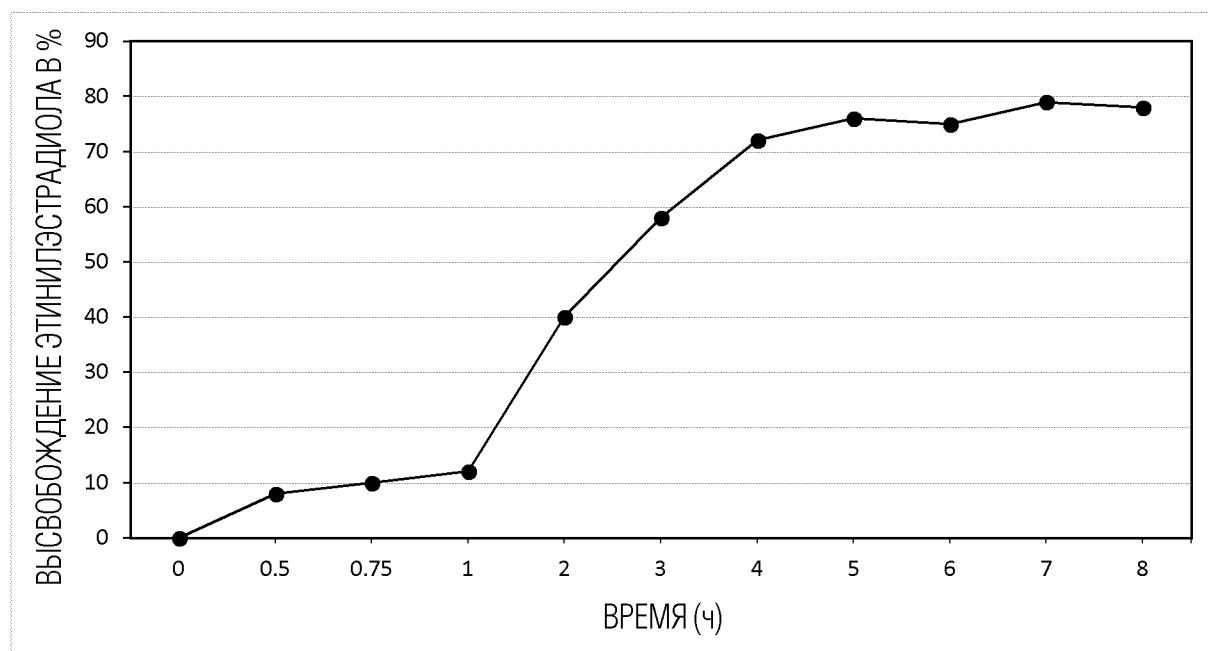
ФИГ. 6



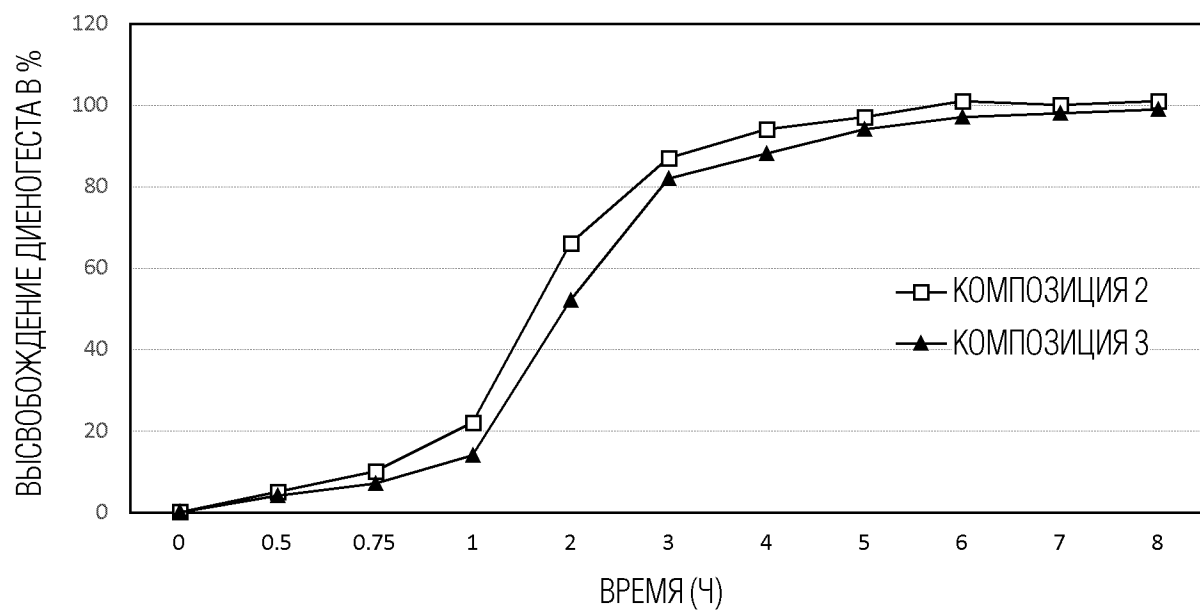
ФИГ. 7А



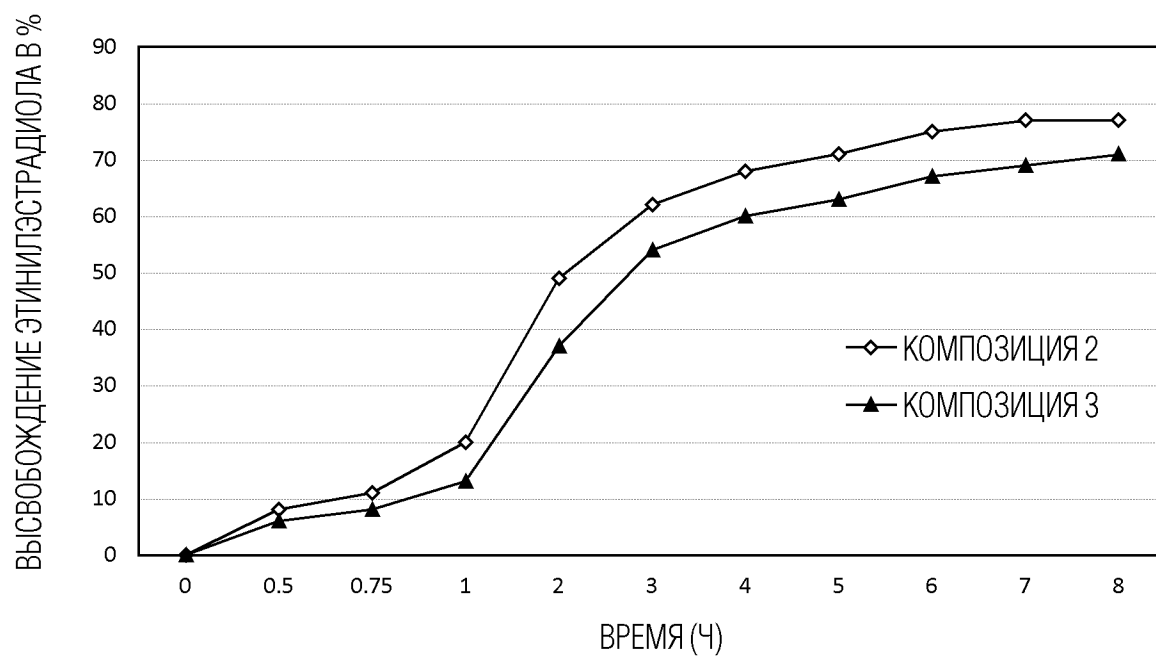
ФИГ. 7В



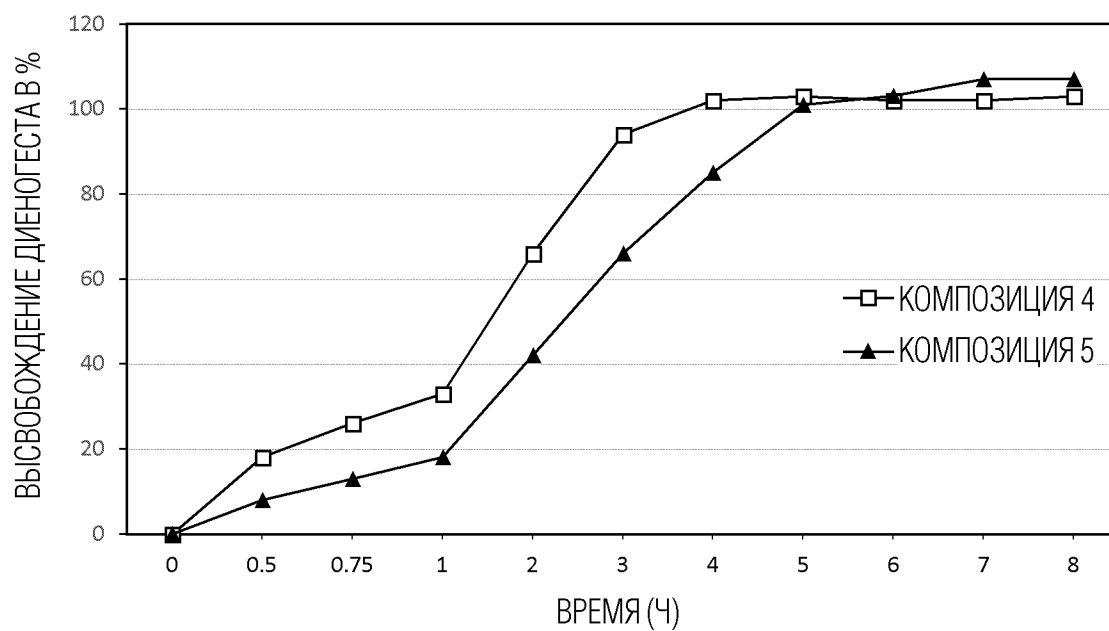
ФИГ. 8А



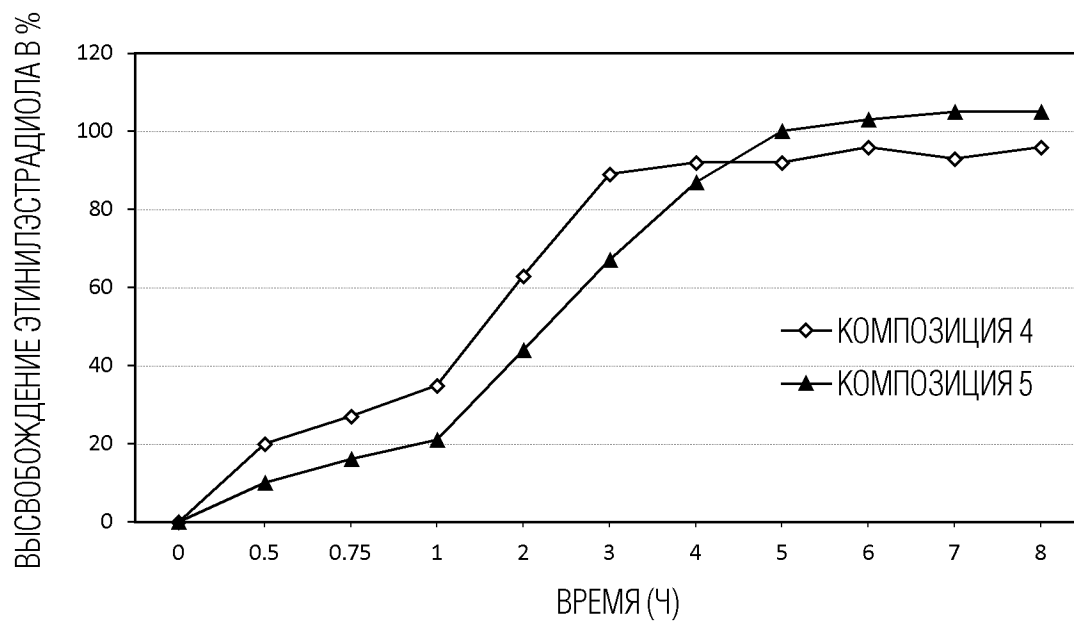
ФИГ. 8В



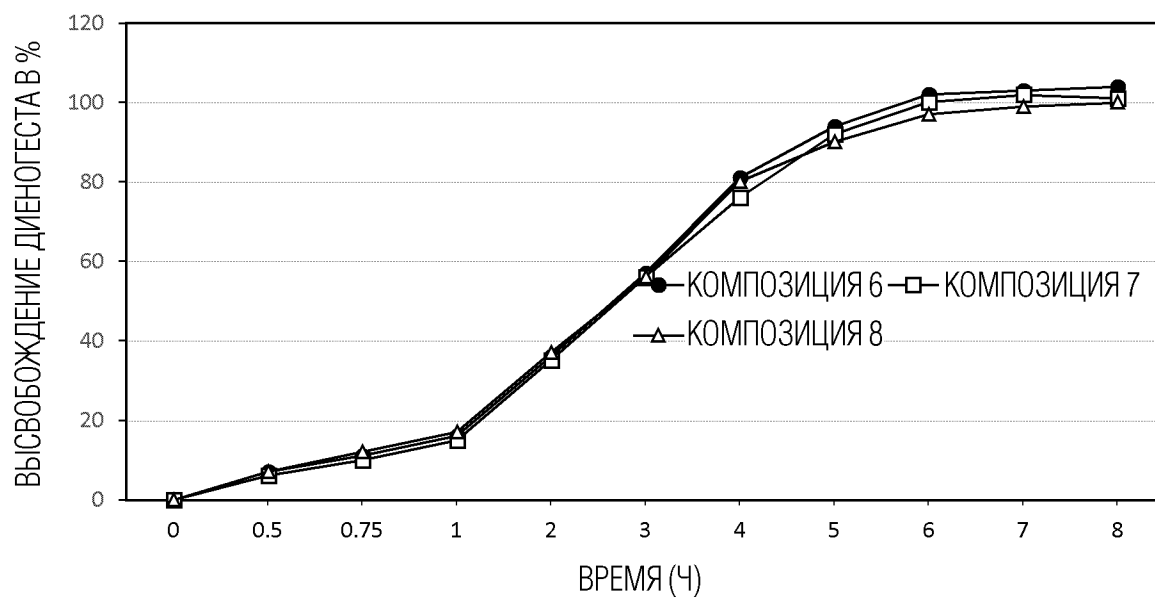
ФИГ. 9А



ФИГ. 9В



ФИГ. 10А



ФИГ. 10В

