



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 81387

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/565

A61K 31/585 (2006.01)

A61P 15/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМБІНАЦІЯ ЕТИНІЛЕСТРАДІОЛУ І ДРОСПІРЕНОНУ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ ЯК  
КОНТРАЦЕПТИВА

1

(21) 2002032519  
(22) 31.08.2000  
(24) 10.01.2008  
(86) РСТ/IB00/01213, 31.08.2000  
(31) 60/240,953  
(32) 31.08.1999  
(33) US  
(31) 99202826.6  
(32) 31.08.1999  
(33) EP  
(72) ХАЙЛЬ ВОЛЬФГАНГ, ХІЛЬМАН ЮРГЕН, ЛІПП  
РАЛЬФ, DE/US, ХАЙТХЕККЕР РЕНАТЕ  
(73) ШЕРІНГ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО  
(56) WO A 95/26730 12.10.1995  
WO A 98/04267 05.02.1998  
WO A 95/17194 29.06.1995  
(57) 1. Фармацевтична композиція у вигляді  
пероральної лікарської форми, яка містить як  
перший активний агент дроспіренон в кількості, що  
відповідає добовій дозі при введенні композиції і  
становить від приблизно 2 до 4 мг, а як другий  
активний агент етинілестрадіол в кількості, що  
відповідає добовій дозі і становить від приблизно  
0,01 мг до 0,05 мг, разом з одним або декількома  
фармацевтично прийнятними носіями або  
добавками, при цьому вказаний дроспіренон має  
площу поверхні понад 10000 см<sup>2</sup>/г.  
2. Композиція за пунктом 1, в якій дроспіренон  
знаходиться в мікронізованому вигляді або  
розпилений з розчину дроспіренону на частинки  
інертного носія.  
3. Композиція за пунктом 1, в якій етинілестрадіол  
знаходиться в мікронізованому вигляді або  
розпилений з розчину на частинки інертного носія.  
4. Композиція за пунктом 1, в якій одним або  
декількома фармацевтично прийнятними носіями  
є цукор, цукровий спирт та/або крохмаль, причому  
цукор вибирають із групи, яка включає лактозу,  
глюкозу та цукрозу, цукровий спирт вибирають із  
групи, яка включає маніт, сорбіт та ксиліт, а  
крохмаль вибирають із групи, яка включає  
пшеничний, кукурудзяний або картопляний  
крохмаль, модифікований крохмаль та  
натрійкрохмальгліколят.

2

5. Композиція за пунктом 1, в якій один або  
декілька фармацевтично прийнятних носіїв  
вибирають із групи, яка включає  
полівінілпіролідон, похідні целюлози,  
карбоксиметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу,  
гідроксипропілметилцелюлозу, метилцелюлозу та  
желатин.  
6. Композиція за пунктом 1, яка містить  
дроспіренон в кількості, що відповідає добовій дозі  
і становить від приблизно 3,0 мг до 3,5 мг, і  
етинілестрадіол в кількості, що відповідає від  
приблизно 0,015 до 0,03 мг.  
7. Композиція за пунктом 1, у вигляді таблеток,  
пілюль або капсул.  
8. Композиція за пунктом 1, яка призначена для  
інгібування овуляції у ссавців або лікування акне у  
самок ссавців.  
9. Фармацевтична композиція у вигляді  
пероральної лікарської форми, яка містить як  
перший активний агент дроспіренон в кількості, що  
відповідає добовій дозі при введенні композиції і  
становить від приблизно 2 до 4 мг, а як другий  
активний агент етинілестрадіол в кількості, що  
відповідає добовій дозі і становить від приблизно  
0,01 мг до 0,05 мг, разом з одним або декількома  
фармацевтично прийнятними носіями або  
добавками, при цьому вказаний дроспіренон  
знаходиться в мікронізованому вигляді.  
10. Композиція за пунктом 9, в якій  
етинілестрадіол знаходиться в мікронізованому  
вигляді або розпилений з розчину на частинки  
інертного носія.  
11. Композиція за пунктом 9, в якій одним або  
декількома фармацевтично прийнятними носіями  
є цукор, цукровий спирт та/або крохмаль, причому  
цукор вибирають із групи, яка включає лактозу,  
глюкозу та цукрозу, цукровий спирт вибирають із  
групи, яка включає маніт, сорбіт та ксиліт, а  
крохмаль вибирають із групи, яка включає  
пшеничний, кукурудзяний або картопляний  
крохмаль, модифікований крохмаль та  
натрійкрохмальгліколят.  
12. Композиція за пунктом 9, в якій один або  
декілька фармацевтично прийнятних носіїв  
вибирають із групи, яка включає

(13) C2

(11) 81387

(19) UA

полівінілпіролідон, похідні целюлози, карбоксиметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, метилцелюлозу та желатин.

13. Композиція за пунктом 9, яка містить дроспіренон в кількості, що відповідає добовій дозі і становить від приблизно 3,0 мг до 3,5 мг, і етинілестрадіол в кількості, що відповідає від приблизно 0,015 до 0,03 мг.

14. Композиція за пунктом 9, у вигляді таблеток, пілюль або капсул.

15. Композиція за пунктом 9, яка призначена для інгібування овуляції у ссавців або лікування акне у самок ссавців.

16. Фармацевтична композиція у вигляді пероральної лікарської форми, яка містить як перший активний агент дроспіренон в кількості, що відповідає добовій дозі при введенні композиції і становить від приблизно 2 до 4 мг, а як другий активний агент етинілестрадіол в кількості, що відповідає добовій дозі і становить від приблизно 0,01 мг до 0,05 мг, разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями або добавками, при цьому принаймні 70 % вказаного дроспіренону розчиняється з композиції протягом 30 хвилин, як це визначено відповідно до описаного у Фармакопеї США XXIII лопатевого методу II, використовуючи воду при 37 °C як середовище для розчинення та при швидкості перемішування 50 об./хв.

17. Композиція за пунктом 16, в якій дроспіренон знаходиться в мікронізованому вигляді або розпилений з розчину дроспіренону на частинки інертного носія.

18. Композиція за пунктом 16, в якій етинілестрадіол знаходиться в мікронізованому вигляді або розпилений з розчину на частинки інертного носія.

19. Композиція за пунктом 16, в якій одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями є цукор, цукровий спирт та/або крохмаль, причому цукор вибирають із групи, яка включає лактозу, глюкозу та цукрозу, цукровий спирт вибирають із групи, яка включає маніт, сорбіт та ксиліт, а крохмаль вибирають із групи, яка включає пшеничний, кукурудзяний або картопляний крохмаль, модифікований крохмаль та натрійкрохмальгліколят.

20. Композиція за пунктом 16, в якій один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв вибирають із групи, яка включає полівінілпіролідон, похідні целюлози, карбоксиметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, метилцелюлозу та желатин.

21. Композиція за пунктом 16, яка містить дроспіренон в кількості, що відповідає добовій дозі і становить від приблизно 3,0 мг до 3,5 мг, і етинілестрадіол в кількості, що відповідає від приблизно 0,015 до 0,03 мг.

22. Композиція за пунктом 16, у вигляді таблеток, пілюль або капсул.

23. Композиція за пунктом 16, яка призначена для інгібування овуляції у ссавців або лікування акне у самок ссавців.

24. Фармацевтичний набір, який включає ряд окремо упакованих добових лікарських доз, що індивідуально витягуються, розміщених в одній упаковці і призначених для перорального введення протягом принаймні 21 дня підряд, при цьому вказані добові лікарські дози містять комбінацію дроспіренону в кількості, що становить від приблизно 2 до приблизно 4 мг і етинілестрадіолу в кількості, що становить від приблизно 0,01 до приблизно 0,05 мг, разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями або добавками, при цьому вказаний дроспіренон має площу поверхні понад 10000 см<sup>2</sup>/г.

25. Набір за пунктом 24, в якому дроспіренон знаходиться в мікронізованому вигляді або розпилений з розчину дроспіренону на частинки інертного носія.

26. Набір за пунктом 24, в якому етинілестрадіол знаходиться в мікронізованому вигляді або розпилений з розчину на частинки інертного носія.

27. Набір за пунктом 24, який додатково включає 7 чи менше добових лікарських доз, що не містять активного агента, призначених для перорального введення після періоду, що становить принаймні 21 день підряд, при цьому загальна кількість добових лікарських доз становить принаймні 28.

28. Набір за пунктом 24, в якому кількість добових лікарських доз, що включають комбінацію дроспіренону і етинілестрадіолу, становить 21, 22, 23 або 24, і в якому кількість добових лікарських доз, що не містять активного агента, становить 7, 6, 5 або 4.

29. Набір за пунктом 24, в якому кількість добових лікарських доз, що включають комбінацію дроспіренону і етинілестрадіолу, становить 28 або число, кратне 28.

30. Набір за пунктом 29, в якому число, кратне 28 добовим лікарським одиницям, дорівнює 2-4.

31. Набір за пунктом 24, який додатково включає кількість добових лікарських доз, що містять комбінацію дроспіренону і етинілестрадіолу, що становить 21, 22, 23 або 24, і кількість добових лікарських доз, що не містять активного агента, що становить 7, 6, 5 або 4.

32. Набір за пунктом 24, призначений для перорального введення протягом принаймні 28 днів підряд, в якому принаймні 21 з вказаних добових лікарських доз містить комбінацію дроспіренону в кількості, що становить від приблизно 2 до 4 мг, і етинілестрадіолу в кількості, що становить від приблизно 0,01 до приблизно 0,05 мг, і в якому 7 чи менше вказаних добових лікарських доз містять тільки етинілестрадіол в кількості, що становить від приблизно 0,01 до 0,05 мг.

33. Набір за пунктом 31, в якому кількість добових лікарських доз, що містять комбінацію дроспіренону і етинілестрадіолу, становить 21, 22, 23 або 24, а кількість добових лікарських доз, що містять тільки етинілестрадіол, становить 7, 6, 5 або 4.

34. Набір за пунктом 24, в якому кількість добових лікарських доз, які включають комбінацію дроспіренону і етинілестрадіолу, які

використовують для перорального введення, становить 2 або 3 рази впродовж періоду часу, що дорівнює 28 днів підряд, з наступним введенням комбінації етинілестрадіолу і дроспіренону протягом 21, 22, 23 або 24 днів підряд і після цього введенням добової лікарської дози, яка не містить активного агента, або без введення добових лікарських доз впродовж 7, 6, 5 або 4 днів підряд.

35. Набір за пунктом 24, в якому добова лікарська доза являє собою таблетки, пілюлі або капсули.

36. Набір за пунктом 24, який призначений для інгібування овуляції у ссавців або лікування акне у самок ссавців.

37. Фармацевтичний набір, який включає ряд окремо упакованих добових лікарських доз, що індивідуально витягуються, розміщених в одній упаковці і призначених для перорального введення протягом принаймні 21 дня підряд, при цьому вказані добові лікарські дози містять комбінацію дроспіренону в кількості, що становить від приблизно 2 до приблизно 4 мг, і етинілестрадіолу в кількості, що становить від приблизно 0,01 до приблизно 0,05 мг, разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями або добавками, при цьому вказаний дроспіренон знаходиться в мікронізованому вигляді.

38. Набір за пунктом 37, в якому дроспіренон знаходиться в мікронізованому вигляді або розпилений з розчину дроспіренону на частинки інертного носія.

39. Набір за пунктом 37, який додатково включає 7 чи менше добових лікарських доз, що не містять активного агента, призначених для перорального введення після періоду, що становить принаймні 21 день підряд, при цьому загальна кількість добових лікарських доз становить принаймні 28.

40. Набір за пунктом 37, в якому кількість добових лікарських доз, що включають комбінацію дроспіренону і етинілестрадіолу, становить 21, 22, 23 або 24, і в якому кількість добових лікарських доз, що не містять активного агента, становить 7, 6, 5 або 4.

41. Набір за пунктом 37, в якому кількість добових лікарських доз, що включають комбінацію дроспіренону і етинілестрадіолу, становить 28 або число, кратне 28.

42. Набір за пунктом 41, в якому число, кратне 28 добовим лікарським одиницям, дорівнює 2-4.

43. Набір за пунктом 37, який додатково включає кількість добових лікарських доз, що містять комбінацію дроспіренону і етинілестрадіолу, що становить 21, 22, 23 або 24, і кількість добових лікарських доз, що не містять активного агента, що становить 7, 6, 5 або 4.

44. Набір за пунктом 37, призначений для перорального введення протягом принаймні 28 днів підряд, в якому принаймні 21 з вказаних добових лікарських доз містить комбінацію дроспіренону в кількості, що становить від приблизно 2 до 4 мг, і етинілестрадіолу в кількості, що становить від приблизно 0,01 до приблизно 0,05 мг, і в якому 7 чи менше вказаних добових лікарських доз містять тільки етинілестрадіол в

кількості, що становить від приблизно 0,01 до 0,05 мг.

45. Набір за пунктом 43, в якому кількість добових лікарських доз, що містять комбінацію дроспіренону і етинілестрадіолу, становить 21, 22, 23 або 24, а кількість добових лікарських доз, що містять тільки етинілестрадіол, становить 7, 6, 5 або 4.

46. Набір за пунктом 37, в якому кількість добових лікарських доз, які включають комбінацію дроспіренону і етинілестрадіолу, які використовують для перорального введення, становить 2 або 3 рази впродовж періоду часу, що дорівнює 28 днів підряд, з наступним введенням комбінації етинілестрадіолу і дроспіренону протягом 21, 22, 23 або 24 днів підряд і після цього введенням добової лікарської дози, яка не містить активного агента, або без введення добових лікарських доз впродовж 7, 6, 5 або 4 днів підряд.

47. Набір за пунктом 37, в якому добова лікарська доза являє собою таблетки, пілюлі або капсули.

48. Набір за пунктом 37, який призначений для інгібування овуляції у ссавців або лікування акне у самок ссавців.

49. Фармацевтичний набір, який включає ряд окремо упакованих добових лікарських доз, що індивідуально витягуються, розміщених в одній упаковці і призначених для перорального введення протягом принаймні 21 дня підряд, при цьому вказані добові лікарські дози містять комбінацію дроспіренону в кількості, що становить від приблизно 2 до 4 мг і етинілестрадіолу в кількості, що становить від приблизно 0,01 до 0,05 мг, разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями або добавками, при цьому принаймні 70 % дроспіренону розчиняється з композиції протягом 30 хвилин, як це визначено відповідно до описаного у Фармакопеї США XXIII лопатевого методу II, використовуючи воду при 37 °С як середовище для розчинення та при швидкості перемішування 50 об./хв.

50. Набір за пунктом 49, в якому дроспіренон знаходиться в мікронізованому вигляді або розпилений з розчину дроспіренону на частинки інертного носія.

51. Набір за пунктом 49, в якому етинілестрадіол знаходиться в мікронізованому вигляді або розпилений з розчину на частинки інертного носія.

52. Набір за пунктом 49, який додатково включає 7 чи менше добових лікарських доз, що не містять активного агента, призначених для перорального введення після періоду, що становить принаймні 21 день підряд, при цьому загальна кількість добових лікарських доз становить принаймні 28.

53. Набір за пунктом 49, в якому кількість добових лікарських доз, що включають комбінацію дроспіренону і етинілестрадіолу, становить 21, 22, 23 або 24, і в якому кількість добових лікарських доз, що не містять активного агента, становить 7, 6, 5 або 4.

54. Набір за пунктом 49, в якому кількість добових лікарських доз, що включають комбінацію дроспіренону і етинілестрадіолу, становить 28 або число, кратне 28.

55. Набір за пунктом 54, в якому число, кратне 28 добовим лікарським одиницям, дорівнює 2-4.

56. Набір за пунктом 49, який додатково включає кількість добових лікарських доз, що містять комбінацію дроспіренону і етинілестрадіолу, що становить 21, 22, 23 або 24, і кількість добових лікарських доз, що не містять активного агента, що становить 7, 6, 5 або 4.

57. Набір за пунктом 49, призначений для перорального введення протягом принаймні 28 днів підряд, в якому принаймні 21 з вказаних добових лікарських доз містить комбінацію дроспіренону в кількості, що становить від приблизно 2 до 4 мг, і етинілестрадіолу в кількості, що становить від приблизно 0,01 до приблизно 0,05 мг, і в якому 7 чи менше вказаних добових лікарських доз містить тільки етинілестрадіол в кількості, що становить від приблизно 0,01 до 0,05 мг.

58. Набір за пунктом 56, в якому кількість добових лікарських доз, що містять комбінацію дроспіренону і етинілестрадіолу, становить 21, 22, 23 або 24, а кількість добових лікарських доз, що містять тільки етинілестрадіол, становить 7, 6, 5 або 4.

59. Набір за пунктом 49, в якому кількість добових лікарських доз, які включають комбінацію дроспіренону і етинілестрадіолу, які використовують для перорального введення, становить 2 або 3 рази впродовж періоду часу, що дорівнює 28 днів підряд, з наступним введенням комбінації етинілестрадіолу і дроспіренону протягом 21, 22, 23 або 24 днів підряд і після цього введенням добової лікарської дози, яка не містить активного агента, або без введення добових лікарських доз впродовж 7, 6, 5 або 4 днів підряд.

60. Набір за пунктом 49, в якому добова лікарська доза являє собою таблетки, пілюлі або капсули.

61. Набір за пунктом 49, який призначений для інгібування овуляції у ссавців або лікування акне у самок ссавців.

62. Застосування дроспіренону в комбінації з етинілестрадіолом для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для інгібування овуляції у ссавців, при цьому композиція призначена для перорального введення і включає дроспіренон в кількості, що відповідає добовій дозі введення композиції і становить від приблизно 2 до 4 мг, а також включає етинілестрадіолу в кількості, що відповідає добовій дозі введення композиції і становить від приблизно 0,01 до 0,05 мг, разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями або добавками, при цьому також вказаний дроспіренон має площу поверхні понад  $10000 \text{ cm}^2/\text{г}$ .

63. Застосування за пунктом 62, де дроспіренон знаходиться в мікронізованому вигляді або розпилений з розчину дроспіренону на частинки інертного носія.

64. Застосування за пунктом 62, де кількість дроспіренону відповідає добовій дозі, що становить від приблизно 2,5 до 3,5 мг.

65. Застосування за пунктом 62, де кількість етинілестрадіолу відповідає добовій дозі, що становить від приблизно 0,015 до 0,04 мг.

66. Застосування за пунктом 62, де етинілестрадіол знаходиться в мікронізованому вигляді або розпилений з розчину на частинки інертного носія.

67. Застосування за пунктом 62, де розчинення етинілестрадіолу відбувається таким чином, що принаймні 70 % розчиняється протягом 30 хвилин, як це визначено за допомогою описаного у Фармакопеї США XXIII лопатевого методу II, використовуючи воду при  $37^\circ\text{C}$  як середовище для розчинення та при швидкості перемішування 50 об./хв.

68. Застосування за пунктом 62, де пероральне введення здійснюють у формі таблетки, капсули або пілюлі.

69. Застосування за пунктом 62, де ссавцем є людина.

70. Застосування дроспіренону в комбінації з етинілестрадіолом для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для інгібування овуляції у ссавців, при цьому композиція призначена для перорального введення і включає дроспіренон в кількості, що відповідає добовій дозі введення композиції і становить від приблизно 2 до 4 мг, а також включає етинілестрадіол в кількості, що відповідає добовій дозі введення композиції і становить від приблизно 0,01 до 0,05 мг, разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями або добавками, при цьому також вказаний дроспіренон знаходиться в мікронізованому вигляді.

71. Застосування за пунктом 70, де дроспіренон знаходиться в мікронізованому вигляді або розпилений з розчину дроспіренону на частинки інертного носія.

72. Застосування за пунктом 70, де кількість дроспіренону відповідає добовій дозі, що становить від приблизно 2,5 до 3,5 мг.

73. Застосування за пунктом 70, де етинілестрадіол знаходиться в мікронізованому вигляді або розпилений з розчину на частинки інертного носія.

74. Застосування за пунктом 70, де розчинення етинілестрадіолу відбувається таким чином, що принаймні 70 % розчиняється протягом 30 хвилин, як це визначено за допомогою описаного у Фармакопеї США XXIII лопатевого методу II, використовуючи воду при  $37^\circ\text{C}$  як середовище для розчинення та при швидкості перемішування 50 об./хв.

75. Застосування за пунктом 70, де пероральне введення здійснюють у формі таблетки, капсули або пілюлі.

76. Застосування за пунктом 70, де ссавцем є людина.

77. Застосування дроспіренону в комбінації з етинілестрадіолом для приготування фармацевтичної композиції, призначеної для інгібування овуляції у ссавців, при цьому композиція призначена для перорального введення і включає дроспіренон в кількості, що

відповідає добовій дозі введення композиції і становить від приблизно 2 до 4 мг, а також включає етинілестрадіол в кількості, що відповідає добовій дозі введення композиції і становить від приблизно 0,01 до 0,05 мг, разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями або добавками, при цьому принаймні 70 % вказаного дроспіренону розчиняється з композиції протягом 30 хвилин, як це визначено відповідно до описаного у Фармакопеї США XXIII лопатевого методу II, використовуючи воду при 37 °C як середовище для розчинення та при швидкості перемішування 50 об./хв.

78. Застосування за пунктом 77, де дроспіренон знаходиться в мікронізованому вигляді або розпилений з розчину дроспіренону на частинки інертного носія.

79. Застосування за пунктом 77, де кількість дроспіренону відповідає добовій дозі, що становить від приблизно 2,5 до 3,5 мг.

80. Застосування за пунктом 77, де кількість етинілестрадіолу відповідає добовій дозі, що становить від приблизно 0,015 до 0,04 мг.

81. Застосування за пунктом 77, де етинілестрадіол знаходиться в мікронізованому вигляді або розпилений з розчину на частинки інертного носія.

82. Застосування за пунктом 77, де розчинення етинілестрадіолу відбувається таким чином, що принаймні 70 % розчиняється протягом 30 хвилин, як це визначено за допомогою описаного у Фармакопеї США XXIII лопатевого методу II, використовуючи воду при 37 °C як середовище для розчинення та при швидкості перемішування 50 об./хв.

83. Застосування за пунктом 77, де пероральне введення здійснюють у формі таблетки, капсули або пілюлі.

84. Застосування за пунктом 77, де ссавцем є людина.

Даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що включає дроспіренон і етинілестрадіол, способу одержання розчину дроспіренону, способів інгібування овуляції внаслідок введення дроспіренону, а також до застосування дроспіренону і етинілестрадіолу для інгібування овуляції.

Пероральні протизаплідні засоби, що містять комбінацію таких компонентів, як гестаген і естроген, застосовують з 1960-х рр. Найперші протизаплідні препарати включали 21 таблетку, що містить комбінацію активних агентів, і 7 таблеток, що не містять активного агента, при цьому кількість кожного активного агента в кожній таблетці була однаковою (так звані «однофазні препарати»). Згодом були розроблені препарати, що включають таблетки, які містять різні кількості і співвідношення активних агентів протягом циклу введення (так звані «багатофазні препарати»).

Надійність контрацептива в основному забезпечує такий компонент, як гестаген. Добова доза повинна бути, щонайменше, мінімальною від дози, необхідної для того, щоб гестаген, який застосовується, ефективно інгібував овуляцію. Естроген сприяє підвищенню дії гестагену щодо пригнічення овуляції і забезпечення стабільності циклу. З часу появи пероральних контрацептивів добова доза гестагену знижувалася завдяки розробці нових і більш ефективних гестагенів, ніж ті, які застосовувалися в більш ранніх протизаплідних препаратах, з'явилася також можливість знизити добову дозу естрогену.

6β, 7β; 15β, 16β-диметилен-3-оксо-17α-прегн-4-ен-21,17-карболактон (дроспіренон) відомий з DE 2652761, в якому описане його застосування як діуретика.

[U DE 3022337] описана гестаген-подібна активність сполуки і її застосування як протизаплідного агента при введенні дози, що становить 0,5-50мг дроспіренону на добу. Також вказане, що механізм дії сполуки дуже схожий на

механізм дії природного гормону жовтого тіла, прогестерону, і що вона не спричиняє підвищення кров'яного тиску, тому її можна приймати жінкам з високим тиском або потенційним гіпертонікам. Далі вказано, що дроспіренон може бути введений разом з етинілестрадіолом в кількості, що становить 0,03-0,05мг на добу.

[DE 3051166] описує застосування дроспіренону для лікування гінекологічних порушень, а також для контрацепції при введенні дози, що становить 0,5-50мг на добу.

[EP 398460] описує застосування дроспіренону для лікування розладів, що індукуються андрогенами, альдостеронами, і гормональних порушень, а також для контрацепції при введенні дози, що становить 0,5-50мг, переважно, 1-10мг на добу. Разом з ним може бути введений етинілестрадіол в дозі, що складає 0,02-0,04мг на добу.

[US 5756490] описує препарати фармацевтичних комбінацій, які включають 23 або 24 лікарські одиниці, що містять комбінації гестагену і естрогену, а також 4-10 лікарських одиниць, що містять тільки естроген. Дроспіренон згаданий як можлива, але не переважна гестагенна сполука, а етинілестрадіол згаданий як можлива, але не переважна естрогенна сполука.

У ході досліджень, що привели до даного винаходу, було несподівано виявлено, що для надійної протизаплідної активності потрібна не встановлена досі мінімальна доза дроспіренону. Подібним чином була встановлена переважна максимальна доза, при якій по суті можуть бути відвернені неприємні побічні ефекти, зокрема, надмірний діурез.

Відповідно, згідно з першим аспектом, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що включає, як перший активний агент, 6β, 7β; 15β, 16β-диметилен-3-оксо-17α-прегн-4-ен-21,17-карболактон(дроспіренон) в кількості, відповідній добовій дозі, після введення композиції

в кількості, що складає від близько 2 до близько 4мг, і, як другий агент, 17 $\alpha$ -етинілестрадіол (етинілестрадіол) в кількості, відповідній добовій дозі, що складає від близько 0,01мг до близько 0,05мг, разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями або добавками.

Крім найактивніших речовин, передбачається, що відповідно до даного винаходу може бути використаний складний ефір або проліки дроспіренону, наприклад, оксімінопрегнанкарболактон, [описаний у WO 98/24801]. Подібним чином передбачається, що в композицію можуть бути включені складний або простий ефір етинілестрадіолу.

Відповідно до наступного аспекту даний винахід відноситься до способу інгібування овуляції у ссавців, зокрема, у людини, який включає введення вказаному ссавцеві дроспіренону в кількості, що складає від близько 2 до близько 4 мг на добу, разом з етинілестрадіолом в кількості, що складає від близько 0,01 до близько 0,05 мг на добу, при цьому вказані кількості ефективно інгібують овуляцію у вказаного ссавця.

Відповідно до ще одного аспекту даний винахід відноситься до застосування дроспіренону в комбінації з етинілестрадіолом для одержання фармацевтичного препарату, призначеного для інгібування овуляції у ссавців, зокрема, у людини, при цьому композиція включає кількість дроспіренону, відповідну добовій дозі після введення композиції, що складає від близько 2 до близько 4мг, а також кількість етинілестрадіолу, відповідну добовій дозі після введення композиції, що складає від близько 0,01 до близько 0,05мг.

Даний винахід далі описується з посиланням на креслення, на яких:

Фіг.1 - графічне зображення швидкості розчинення дроспіренону *in vitro* з ядер таблеток, при цьому V1-V7 означають партії, що містять тонкоподрібнений дроспіренон, а V8 означає партію, що містить макрокристалічний дроспіренон;

Фіг.2 - графічне зображення швидкості розчинення дроспіренону *in vitro* з ядер таблеток, при цьому різні лінії представляють різні аналітичні партії;

Фіг.3 - графічне зображення швидкості розчинення дроспіренону *in vitro* з покритих плівкою таблеток, при цьому різні лінії представляють різні аналітичні партії;

Фіг.4 - графічне зображення швидкості розчинення етинілестрадіолу *in vitro* з ядер таблеток, при цьому різні лінії представляють різні аналітичні партії; і

Фіг.5 - графічне зображення швидкості розчинення етинілестрадіолу *in vitro* з покритих плівкою таблеток, при цьому різні лінії представляють різні аналітичні партії.

Дроспіренон, який може бути по суті одержаний, в основному, як описано, наприклад, [у US 4129564 або у WO 98/06738], являє собою помірно розчинну у воді і водних буферах речовину при різних значеннях рН. Більш того

дроспіренон перегрупується у неактивний ізомер в кислих умовах і гідролізується в лужних умовах. Тому для того, щоб забезпечити високу біодоступність сполуки, доцільно застосовувати її у вигляді, що сприяє її швидкому розчиненню.

Було несподівано виявлено, що якщо дроспіренон в складі фармацевтичної композиції тонкоподрібнений (таким чином, що частинки активної речовини мають площу поверхні понад 10000см<sup>2</sup>/г і наступний розподіл розмірів частинок, що визначається під мікроскопом: не більше 2 частинок в певній партії з діаметром понад 30мкм, переважно,  $\leq 20$  частинок з діаметром, що становить  $\geq 10$ мкм і  $\leq 30$ мкм), то швидке розчинення активної сполуки з композиції відбувається *in vitro* («швидке розчинення» означає розчинення, щонайменше, 70% протягом приблизно 30 хвилин, зокрема, щонайменше, 80% протягом приблизно 20 хвилин, з таблетованого препарату, що містить 3мг дроспіренону в 900мл води при 37°C, визначене за допомогою описаного у Фармакопеї США XXIII лопатевого методу із застосуванням описаного у Фармакопеї США приладу для визначення розчинення (2 при 50об/хв.). Замість тонкого подрібнення дроспіренону, його можна розчиняти у відповідному розчиннику, наприклад, метанолі або етилацетаті, і розпилювати його на поверхню частинок інертного носія з подальшим введенням частинок, що містять на своїй поверхні дроспіренон, в композицію.

Без обмеження якою-небудь конкретною теорією, виявляється, що швидкість розчинення дроспіренону *in vitro* пов'язана з швидкістю розчинення *in vitro*, приводячи до швидкого всмоктування дроспіренону *in vitro* після перорального введення сполуки. Це є перевагою, оскільки ізомеризація сполуки в шлунковому середовищі і/або гідролізі в кишечнику істотно нижче, що забезпечує високу біодоступність сполуки.

Що стосується етинілестрадіолу, який також є помірно розчинною речовиною, хоча і менше чутливим до розпаду, ніж дроспіренон, в умовах, переважаючих у шлунково-кишковому тракті, також доцільне його нанесення у тонкоподрібненому вигляді або розпилення з розчину, наприклад, в етанолі, на поверхню частинок інертного носія. Це забезпечує додаткову перевагу, полегшуючи більш рівномірний розподіл етинілестрадіолу в композиції, який в іншому випадку було б нелегко здійснити, оскільки етинілестрадіол вводять в надзвичайно невеликих кількостях. Якщо етинілестрадіол знаходиться в мікроподрібненому вигляді, то він переважно має наступний розподіл розміру частинок, що визначається під мікроскопом: 100% частинок мають діаметр, що становить  $\leq 15,0$ мкм, 99% частинок -  $\leq 12,5$ мкм, 95% частинок -  $\leq 10,0$ мкм, і 50% частинок -  $\leq 3,0$ мкм. Більш того відсутні частинки розміром понад 20 мкм, і  $\sim 10$  частинок мають діаметр, що становить  $\geq 15$ мкм і  $\leq 20$ мкм.

Для того, щоб одержати більш високу швидкість розчинення, переважно включення носіїв або добавок, сприяючих розчиненню обох

активних речовин. Приклади таких носіїв і наповнювачів включають речовини, легко розчинні у воді, такі як похідна целюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, желатинізований крохмаль, желатин або полівінілпіролідон. Зокрема, представляється, що полівінілпіролідон особливо сприяє розчиненню.

Композиція відповідно до даного винаходу переважно включає дроспіренон в кількості, відповідній добовій дозі, що складає приблизно від 2,5 до 3,5мг, зокрема, близько 3мг. Кількість етинілестрадіолу переважно відповідає добовій дозі, що складає від близько 0,015 до близько 0,04мг, зокрема, від близько 0,015мг до близько 0,03мг. Більш конкретно, дана композиція включає кількість дроспіренону, відповідну добовій дозі, що складає від близько 3,0 до близько 3,5мг, і етинілестрадіол в кількості, відповідній від близько 0,015 до близько 0,03мг.

Було виявлено, що крім своєї здатності інгібувати овуляцію, композиція відповідно до даного винаходу володіє яскраво вираженими протиандрогенними властивостями і тому може бути використана для профілактики або лікування розладів, що індукуються андрогенами, зокрема, акне. Таке застосування може бути незалежним або супутнім її вищеописаному застосуванню як контрацептива. Більш того оскільки дроспіренон є антагоністом альдостерону, він володіє сечогінними властивостями і тому підходить для протидії властивостям етинілестрадіолу щодо втримання води.

Відповідно до конкретного варіанту його здійснення даний винахід відноситься до фармацевтичного препарату, що складається з ряду окремо упакованих і добових лікарських одиниць, що витягуються індивідуально, розміщених в єдиній упаковці і призначених для перорального прийому протягом, щонайменше, 21 дня підряд, в якій кожна з вказаних добових лікарських одиниць включає комбінацію дроспіренону в кількості, що складає від близько 2 до близько 4мг, і етинілестрадіолу в кількості, що складає від близько 0,01 до близько 0,05мг.

Відповідно до одного з варіантів здійснення препарат додатково включає 7 і менше вказаних добових лікарських одиниць, що не містять активного агента. Альтернативно, схема прийому препарату може включати період, що становить 7 днів або менше, що не вимагає прийому лікарського препарату. Однак з метою додержання схеми, доцільно включати в упаковку відповідну кількість пустушок, в такому випадку загальна кількість добових лікарських одиниць препарату становитиме, щонайменше, 28. Включення пустушок або вільних від препарату днів потім спричинить поновлення кровотечі.

Препарат може являти собою однофазну композицію, тобто препарат, в якому кількість кожного активного агента залишається постійною протягом всього, щонайменше, 21-денного періоду, або кількість одного або обох активних агентів може варіюватися протягом, щонайменше, 21-денного періоду, утворюючи багатофазний

препарат, наприклад, двох- або трифазний препарат, по суті описаний, наприклад, в [EP 148724]. При одержанні багатофазного препарату замість етинілестрадіолу може бути включений природний естроген, такий як естрадіол, наприклад, в кількості, що складає від близько 0,5 до близько 4мг на добу.

У відповідних варіантах здійснення даного препарату кількість добових лікарських одиниць, що включають поєднання дроспіренону і етинілестрадіолу, може становити 21, 22, 23 або 24, а кількість добових лікарських одиниць, що не містять активного агента, може становити 7, 6, 5 або 4, відповідно. Відповідно до іншого варіанту здійснення даного препарату кількість добових лікарських одиниць, що включають комбінацію дроспіренону і етинілестрадіолу, становить 28 або кратна 28, наприклад, 2-4, зокрема, 2 або 3 рази по 28.

Відповідно до альтернативного варіанту його здійснення даний винахід відноситься до протизаплідного препарату, що включає ряд окремо упакованих і добових лікарських одиниць, що індивідуально витягуються, розміщених в єдиній . упаковці і призначених для перорального прийому протягом, щонайменше, 28 днів підряд, в якій, щонайменше, 21 вказана добова лікарська одиниця включає комбінацію дроспіренону в кількості, що складає від близько 2 до близько 4мг, і етинілестрадіолу в кількості, що складає від близько 0,01 до близько 0,05мг, і в якій 7 і менше вказаних добових лікарських одиниць містять тільки етинілестрадіол в кількості, що складає приблизно від близько 0,01 до близько 0,05мг.

Включення відповідної кількості лікарських одиниць, що містять тільки етинілестрадіол, може забезпечити високу контрацептивну надійність, низький фолікулярний розвиток і задовільний контроль над циклом з незначною кровотечею між менструаціями або її відсутністю.

У цьому випадку кількість кожного активного агента в препараті також може залишатися постійною протягом всього, щонайменше, 21-денного періоду (двофазний препарат), або кількість одного або обох активних агентів може варіюватися протягом, щонайменше, 21-денного періоду, утворюючи багатофазний препарат, наприклад, три- або чотирифазний препарат, по суті описаний, наприклад, в [EP 148724]. При одержанні багатофазного препарату замість етинілестрадіолу може бути включений природний естроген, такий як естрадіол, наприклад, в кількості, що складає від близько 0,5 до близько 4мг на добу.

У відповідних варіантах даного препарату кількість добових лікарських одиниць, що включають поєднання дроспіренону і етинілестрадіолу, може становити 21, 22, 23 або 24, а кількість добових лікарських одиниць, що містять тільки етинілестрадіол, може становити 7, 6, 5 або 4, відповідно.

Відповідно до одного з варіантів здійснення даного способу інгібування овуляції вказаний спосіб включає введення вказаному ссавцеві кожного дня з, щонайменше, 21 дня підряд

добової лікарської дози, що включає поєднання дроспіренону в кількості, що складає від близько 2 до близько 4мг, і етинілестрадіолу в кількості, що складає від близько 0,01 до близько 0,05мг, з подальшим введенням кожного дня з 7 і менше днів підряд добової лікарської одиниці, що не містить активного агента, або, навпаки, відсутністю введення лікарських одиниць протягом 7 днів і менше.

У відповідних варіантах здійснення даного способу добові лікарські одиниці, що включають комбінацію дроспіренону і етинілестрадіолу, можуть бути введені протягом 21, 22, 23 або 24 днів підряд, а добові лікарські одиниці, що не містять активного агента, можуть потім бути введені протягом 7, 6, 5 або 4 днів підряд, відповідно. Більш того добові лікарські дози, що включають комбінацію дроспіренону і етинілестрадіолу, можуть бути введені протягом 28 днів підряд. Відповідно до одного з варіантів даного здійснення способу добові лікарські одиниці, що включають комбінацію дроспіренону і етинілестрадіолу, вводять протягом 2-4, переважно, 2 або 3 рази по 28 днів підряд з подальшим введенням добових лікарських одиниць, що включають поєднання дроспіренону і етинілестрадіолу, протягом 21, 22, 23 або 24 днів підряд, а потім введенням добових лікарських одиниць, що не містять активного агента, або відсутністю введення добових лікарських одиниць протягом 7, 6, 5 або 4 днів підряд.

Альтернативно, даний спосіб включає введення кожного дня з, щонайменша 21 дня підряд добової лікарської дози, що включає комбінацію дроспіренону в кількості, що складає від близько 2 до близько 4мг, і етинілестрадіолу в кількості, що складає від близько 0,01 до близько 0,05мг, з подальшим введенням кожного дня з 7 і менше днів підряд добової лікарської дози, що містить тільки етинілестрадіол в кількості, що складає від близько 0,01 до близько 0,05мг.

Відповідно до даного альтернативного способу добові лікарські дози, що містять комбінацію дроспіренону і етинілестрадіолу, можуть бути відповідним чином введені протягом 21, 22, 23 або 24 днів підряд, а добові лікарські дози, що включають тільки етинілестрадіол, потім можуть бути введені протягом 7, 6, 5 або 4 днів підряд, відповідно. У відповідності з наступним варіантом здійснення даного способу добові лікарські дози, що містять комбінацію дроспіренону і етинілестрадіолу, вводять протягом 2-4, переважно, 2 або 3 разів, по 28 днів підряд з подальшим введенням добових лікарських доз, що включають комбінацію дроспіренону і етинілестрадіолу, протягом 21 дня підряд, а потім введення добових лікарських доз, що включають тільки етинілестрадіол, протягом 7 днів підряд.

При використанні відповідно до даного винаходу фармацевтичний препарат може мати вигляд ряду окремо упакованих і добових лікарських одиниць, що окремо дістаються, розміщених в єдиній упаковці і призначених для перорального введення протягом, щонайменше, 21 дня підряд, при цьому кожна з вказаних

добових лікарських одиниць включає комбінацію дроспіренону в кількості, що складає від близько 2мг до близько 4мг, і етинілестрадіол в кількості, що складає від близько 0,01 до близько 0,05мг.

Як вказано вище, упаковка може також включати 7 або менше добових лікарських одиниць, що не містять активного агента (або може містити 7 і менше пустих «місць», наприклад, у вигляді пустих комірок у витяжній упаковці, позначаючи дні, в які не відбувається введення добових лікарських доз).

Альтернативно, фармацевтичний препарат може мати вигляд ряду окремо упакованих і добових лікарських одиниць, що індивідуально витягуються, розміщених в єдиній упаковці і призначених для перорального введення протягом, щонайменше, 28 днів підряд, в якій, щонайменше, 21 вказана добова лікарська одиниця включає комбінацію дроспіренону в кількості, що складає від близько 2 до близько 4мг, і етинілестрадіолу в кількості, що складає від близько 0,01 до близько 0,05мг, при цьому вказана єдина упаковка додатково включає 7 і менше добових лікарських доз, що містять тільки етинілестрадіол в кількості, що складає від близько 0,01 до близько 0,05мг.

Композиція відповідно до даного винаходу може бути одержана будь-яким способом, відомим у фармацевтичній області. Зокрема, як вказано вище, композиція може бути одержана способом, що передбачає присутність дроспіренону і, при бажанні, етинілестрадіолу у тонкоподібному вигляді у вказаній дозованій лікарській формі, або розпилена з розчину на частинки інертного носія в суміші з одним або декількома фармацевтично прийнятними добавками, сприяючими розчиненню дроспіренону і етинілестрадіолу таким чином, щоб забезпечити швидке розчинення дроспіренону, і, переважно, етинілестрадіолу після перорального введення. Приклади відповідних добавок включають наповнювачі, наприклад, цукор, такий як лактоза, глюкоза або сахароза, цукрові спирти, така як маніт, сорбіт або ксиліт, крохмаль, такий як пшеничний, кукурудзяний або картопляний крохмаль, модифікований крохмаль або натрієвий гліюлат крохмалю, змашувальні агенти, такі як тальк, стеарат магнію, стеарат кальцію, колоїдний діоксид кремнію або стеаринова кислота, а також зв'язуючі, такі як полівінілпіролідон, похідна целюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза або желатин, для одержання пероральних лікарських форм, таких як таблетки, пілюлі або капсули.

На таблетки при необхідності може бути нанесений відповідний плівкоутворюючий агент, наприклад гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза або етилцелюлоза, до якої може бути необов'язково додана відповідна добавка, наприклад, пом'якшувач, такий як гліцерин, пропіленгліколь, діетилфталат або триацетатгліцерин, наповнювач, такий як сахароза, сорбіт, ксиліт, глюкоза або лактоза, барвник, такий як гідроксид титану, і т.д.



Дана композиція також може бути одержана у рідкому вигляді, наприклад, у вигляді розчину, суспензії або емульсії, разом із звичайними розсіджувачами або добавками способом, відомим per se у фармацевтичній області.

Єдина упаковка, що містить вищеописані добові лікарські дози, може бути одержана способом, аналогічним способу одержання інших контрацептивів для перорального використання. Це може бути, наприклад, звичайна блістерна упаковка або будь-яка інша упаковка, придатна для даної мети, наприклад, упаковка, що містить потрібну кількість лікарських одиниць (в цьому випадку, щонайменше, 21, або, для особливих випадків, 28 або кратну 28) в запечатаній блістерній упаковці з основою з картону, паперу, фольги або пластмаси, покритій відповідною оболонкою. Кожна комірка блістерної упаковки може бути для зручності пронумерована або позначена яким-небудь іншим чином, наприклад, починаючи з першої з, щонайменше, 21 лікарської дози, що містить комбінацію дроспіренону і етинілестрадіолу, за якими слідує 7 і менше пустих комірок або 7 і менше лікарських доз, що не містять активного агента, або містять тільки етинілестрадіол (хоча нумерація може також починатися з першої з 7 і менше лікарських доз, що містять тільки етинілестрадіол).

Також передбачається, що дана композиція може бути у вигляді складу для парентерального застосування, такого як підшкірний імплантат або трансдермальний склад. Для одержання імплантатів активні агенти можуть бути відповідним чином сполучені з одним або декількома полімерами, які при використанні поступово роз'їдаються або руйнуються, наприклад силіконові полімери; етиленвінілацетат, поліетилен або поліпропілен.

Що стосується трансдермальних складів, вони можуть бути одержані у вигляді матриць або мембран, або у вигляді рідких або в'язких складів в маслі або гідрогелях. При одержанні трансдермальних пластирів необхідно застосовувати клеючу речовину, сумісну з шкірою, таку як поліакрилат, силіконовий клей або поліізобутилен, а також плівку, виготовлену, наприклад, з поліетилену, поліпропілену, етиленвінілацетату, полівінілхлориду, полівініліденхлориду або поліефіру, і захисну плівку, що видалється, виготовлену, наприклад, з поліефіру, або покрити силіконом або фторполімером. Для одержання трансдермальних розчинів або гелів можуть бути використані вода або органічні розчинники, або їх суміші. Трансдермальні гелі можуть додатково містити один або декілька відповідних желюючих агентів або згущувачів, таких як силікон, трагакант, крохмаль або його похідні, целюлоза або її похідні, або поліакрилова кислота або її похідні. Трансдермальні складі можуть також відповідно включати одну або декілька речовин, підсилювачів абсорбції через шкіру, таких як солі жовчних кислот або їх похідні, і/або фосфоліпіди. Відповідні трансдермальні складі можуть, наприклад, бути одержані способом, аналогічним способу,

описаному в [WO 94/04157] для 3-кетодезогестрелу. Альтернативно, трансдермальні складі можуть бути одержані відповідно до способу, [описаному, наприклад, у BW Barry, "Dermatological Formulations, Percutaneous Absorption", Marcel Dekker Inc., New York - Basel, 1983, or YW Chien, "Transdermal Controlled Systemic Medications", Marcel Dekker Inc., New York - Basel, 1987].

Даний винахід далі описаний у нижченаведених прикладах, які ніяким чином не обмежують об'єм винаходу, як він заявлений.

Експериментальна частина

Приклад 1

Одержання таблеток, що містять дроспіренон і етинілестрадіол

Одержували ядра таблеток, що мають наступний склад:

тонкоподрібнений дроспіренон	3,00мг
тонкоподрібнений етинілестрадіол	0,03мг
моногідрат лактози	48,17 мг
кукурудзяний крохмаль	14,40мг
модифікований крохмаль	9,60мг
полівінілпіролідон 25000	4,00мг
стеарат магнію	0,80мг,

завантажуючи в гранулятор з псевдозріждженим шаром 31,68кг кукурудзяного крохмалю, 21,12кг модифікованого крохмалю, 6,60кг тонкоподрібненого дроспіренону, 0,06кг тонкоподрібненого етинілестрадіолу і 105,974кг моногідрату лактози і активуючи псевдозріжджений шар. Водний розчин 8,80кг полівінілпіролідону 25000 в 46,20кг очищеної води безперервно розпилювали на псевдозріжджений шар під час сушіння, нагріваючи потік повітря псевдозріждженого шару. У кінці процесу 1,76кг стеарату магнію всмоктували в гранулятор і змішували з гранулами, підтримуючи псевдозріжджений шар. Одержаний гранулят пресували в ядра для таблеток шляхом пресування із застосуванням ротаційного таблеткового пресу.

2,22464кг гідроксипропілметилцелюлози і 0,44528кг макроголу 6000 розчиняли в 14,67кг очищеної води. 0,44528кг тальку, 1,22430кг діоксиду титану і 0,06050кг пігмента оксиду заліза суспендували в 10,26кг очищеної води з перемішуванням і гомогенізацією. Розчин і суспензію об'єднували і застосовували для покриття ядер таблеток шляхом безперервного нанесення суспензії для покриття в машині для нанесення покриттів.

Приклад 2

Розчинення дроспіренону з таблеток

Швидкість розчинення дроспіренону з таблеток, одержаних в прикладі 1, визначали за допомогою описаного у Фармакопеї США XXIII лопатевого методу із застосуванням описаного у Фармакопеї США приладу для визначення розчинення 2, що включає 6 закритих скляних посудин і 6 лопатей. Таблетки вміщували в 900мл води при температурі 37°C (±0,5°C) і перемішували при 50об/хв.

Результати подані на Фіг.1, 2 і 4. З Фіг.1 зрозуміло, що партія, позначена як V8 і яка містить

макрокристалічний дроспіренон (але в інших відношеннях ідентична таблеткам, одержаним у прикладі 1), мала надзвичайно низьку швидкість розчинення дроспіренону, в той час як всі партії, що містять тонкоподрібнений дроспіренон, мали швидкість розчинення, що складає більше 70% протягом 30 хвилин.

Фіг.2 і фіг.4 представляють результати розчинення дроспіренону з ядер таблеток і покритих плівкою таблеток, відповідно. У більшості випадків більше 70% активного агента розчинялось протягом 30 хвилин. Таким чином, плівкове покриття не впливало істотним чином на швидкість розчинення.

#### Приклад 3

Швидкість розчинення етинілестрадіолу з таблеток *in vitro*

Швидкість розчинення етинілестрадіолу з таблеток, одержаних відповідно до опису, приведеного у прикладі 1, визначали за допомогою описаного у Фармакопеї США лопатевого методу відповідно до опису, приведеного у прикладі 2 для дроспіренону. Результати представлені на Фіг.3 і 5, демонструючи швидкості розчинення ядер таблеток і покритих плівкою таблеток, відповідно. В обох випадках більше 70% активного агента розчинялось протягом 30 хвилин. Таким чином, плівкове покриття не впливало істотним чином на швидкість розчинення.<sup>ai</sup>

#### Приклад 4

Біодоступність дроспіренону і етинілестрадіолу з таблеток, що містять 3мг дроспіренону і 0,03мг етинілестрадіолу

У відкритому, перехресному дослідженні брали участь 42 здорові жінки у віці від 18 до 35 років після одержання їх письмової згоди. Метою дослідження було визначення відносної біодоступності дроспіренону і етинілестрадіолу з таблеток, що містять 3мг дроспіренону і 0,03мг етинілестрадіолу, у порівнянні з пероральною суспензією, що містить 6 мг дроспіренону і 0,06мг етинілестрадіолу на флакон.

Біодоступність визначали, використовуючи як параметри концентрацію в сироватці кожного активного агента. У порівнянні з пероральною суспензією відносна доступність дроспіренону і етинілестрадіолу з таблеток становила 107 і 117%, відповідно. Тому був зроблений висновок про те, що як дроспіренон, так і етинілестрадіол повністю вивільняються з таблеток *in vivo*.

Абсолютна біодоступність дроспіренону, визначена внаслідок двох досліджень, становила  $76 \pm 13\%$  після перорального введення 2мг дроспіренону 8 молодим здоровим жінкам, і  $85 \pm 24\%$  після перорального введення мікрокристалічної суспензії, що містить 3,13мг дроспіренону, 6 жінкам, що знаходяться у посткліматеричному періоді.

Пероральну біодоступність етинілестрадіолу визначали за результатами декількох досліджень, одержані середні величини, що складають від 36 до 59%, опубліковані в звітах, свідчили про досягнення ефекту після першого прийому.

#### Приклад 5

Протизаплідна ефективність складів, що містять дроспіренон і етинілестрадіол

Відкрите, рандомізоване випробування, в якому брали участь 52 жінки-добровольці у віці 20-35 років, що дали письмову згоду, включало 1 цикл попередньої обробки, 3 основних цикли з прийомом двох різних таблеток, що містять 2 і 3мг дроспіренону, відповідно, але в інших відношеннях, відповідних таблеткам, одержаним у прикладі 1, а також фазу подальшого лікарського спостереження. Обробці передувала фаза вимивання, що становила 1 місяць.

Через певні проміжки часу визначали вибрані центральні і периферичні параметри: LH (лютеїнізуючий гормон), FSH (фолікулостимулюючий гормон), 17 $\beta$ -естрадіол, прогестерон, шийний показник, кристалізацію слизу, феномен папороті. Функцію яєчників перевіряли ультразвуком. Крім того, визначали SHBG, CBG (кортикостероїдзв'язуючий глобулін), пролактин, загальний вміст тестостерону, андростенедіон, DHEA-S і вибрані метаболічні параметри (вміст в сироватці глюкози, тригліцериди, холестерину, ЛВЩ, ЛНЩ). Записували показники тиску крові, частоти серцевих скорочень, маси тіла і контролю над циклом.

Результати дослідження показали, що як LH, так і FSH виразно приглушувалися обома препаратами, що досліджуються. Відповідно, протягом всіх трьох циклів обробки секреція естрадіолу і прогестерону сильно знизилася, за винятком 3 добровольців, що одержували препарат, що містить 2мг дроспіренону. Одержаний результат, в принципі, був підтверджений додатковими ультразвуковими дослідженнями. Дозрівання фолікула відбувалося в декількох випадках при прийомі обох препаратів, що досліджуються. Незважаючи на те, що при прийомі препарату, що містить 2мг дроспіренону, діагностували три випадки овуляції (один з яких був описаний як «двозначний», а інший - як «помилка при прийомі таблетки»), не було встановлено статистичної різниці ( $p > 0,05$ ) між двома препаратами, що досліджуються відносно гормонів LH, FSH естрадіолу і прогестерону, а також параметра «овуляція під час циклів обробки». Цервікальна функція, що підтримується гормонами, була сильно знижена, шийний показник («spinnbarkeit») і кристалізованість цервікального слизу також сильно знижувалися внаслідок прийому обох препаратів, що досліджуються. Пролактин зростав мінімально і SHBG і CBG збільшувалися для обох препаратів. Кількість тригліцеридів і рівень ЛВЩ при прийомі обох препаратів підвищувалися, в той час як рівень ЛНЩ знижувався. Загальний вміст холестерину залишався в основному незмінним в обох групах, що досліджуються. Толерантність до глюкози, що приймається перорально, залишалася по суті незмінною або злегка знижувалася. Вміст тестостерону, андростендіону і DHEA-S знижувався мінімально.

Суб'єктивна і об'єктивна толерантність були хорошими в обох групах. Так само йшла справа з

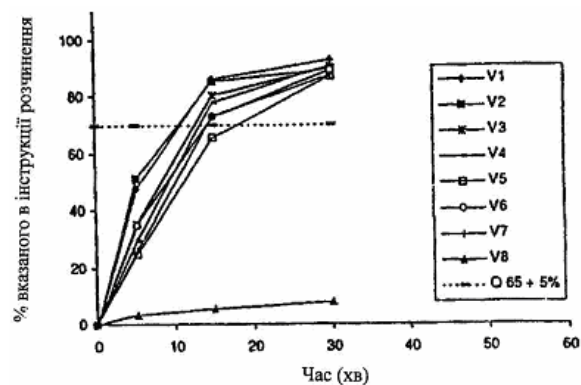
контролем циклу, за винятком першого циклу при прийомі 2мг дроспіренону. Тиск крові, частота серцевих скорочень і маса тіла в більшості випадків залишалися постійними або виявляли невелику тенденцію до зниження.

Після трьох місяців прийому були зроблені висновки про те, що:

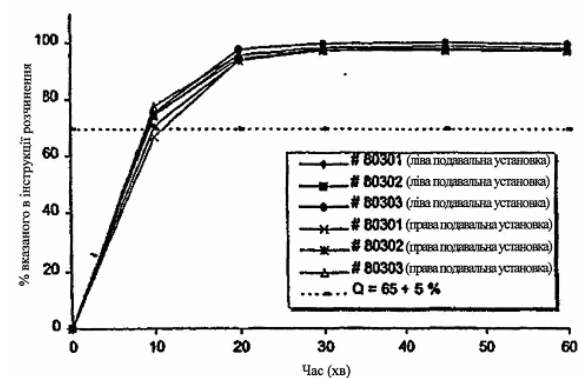
Обидва препарати, що досліджуються, є однаково хорошими відносно суб'єктивної і об'єктивної толерантності.

При використанні обох препаратів не спостерігалось негативних метаболічних явищ. ЛВЩ випробовували позитивну дію в значенні підвищення.

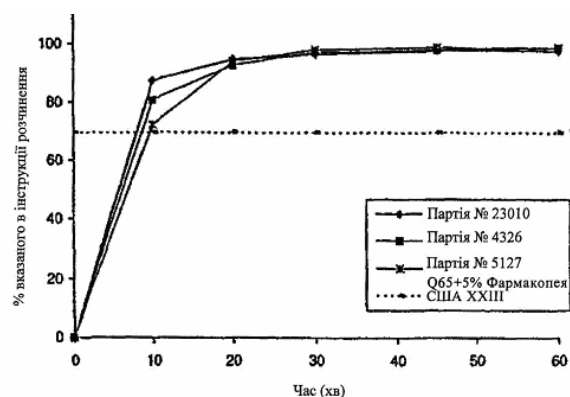
Одержані результати підтвердили результати більш ранніх досліджень про те, що 2мг препарат дроспіренону знаходиться в пороговій області інгібування овуляції, в той час як 3мг препарат дроспіренону має яскраво виражений ефект щодо інгібування овуляції у всіх досліджених випадках.



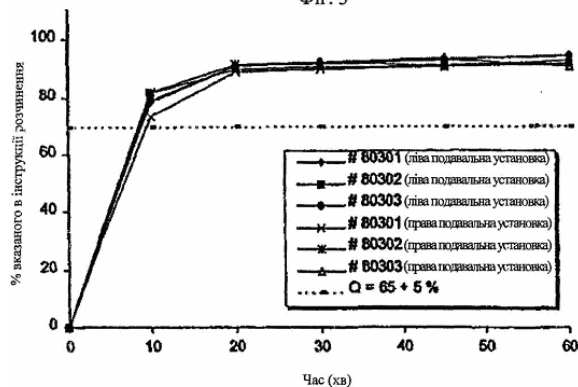
Фіг. 1



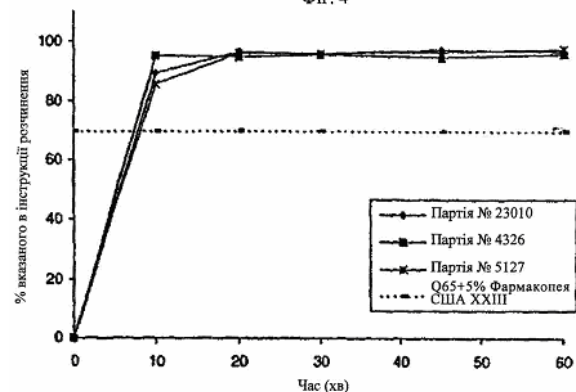
Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5