



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 122873

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/585 (2006.01)

A61P 15/18 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2017 12722
(22) Дата подання заявки: 23.06.2016
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 14.01.2021
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 201510348953.1, 15305965.4
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 23.06.2015, 23.06.2015
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: CN, EP
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.10.2018, Бюл.№ 19
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 13.01.2021, Бюл.№ 2
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2016/064574, 23.06.2016

(72) Винахідник(и):
Друен Домінік (FR),
Буайє-Жубер Сесіль (FR),
Перрен Філіпп (FR)
(73) Володілець (володільці):
ЛАБОРАТОРІОС ЛЕОН ФАРМА СА,
CI La Vallina S/N Poligono Industrial
Navatejera Villaquilambre, 24008 Leon,
Spain (ES)
(74) Представник:
Кислиця Тетяна Олегівна, реєстр. №425
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2012/000981 A1, 05.01.2012

(54) КОНТРАЦЕПТИВНИЙ ЗАСІБ НА ОСНОВІ ДРОСПІРЕНОНУ ДЛЯ ПАЦІЄНТКИ, ЩО СТРАЖДАЄ ВІД НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА

(57) Реферат:

Винахід стосується способу контрацепції у пацієнтки, яка страждає від ожиріння, що включає введення дроспіренону як єдиного контрацептивного інгредієнта, який міститься в добовій активній одиниці дозування в кількості щонайменше 3 мг.

UA 122873 C2

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід відноситься до галузі контрацептивних композицій і способів, зокрема, для пацієнтки, яка страждає на надлишкову масу тіла, включаючи пацієнтку, яка страждає на надлишок маси тіла або на ожиріння.

5 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Надлишкова маса тіла серед дорослих людей, тобто, надлишок маси тіла та ожиріння, у населення в цілому значно зростає з плином часу.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) встановила стандартні категорії статусу маси тіла на підставі індексу маси тіла (ІМТ), діапазони якого для дорослих виглядають наступним чином:

- статус недостатньої маси тіла характеризується ІМТ менше 18,5 кг/м²;
- статус нормальної маси тіла характеризується ІМТ від 18,5 кг/м² до 24,9 кг/м²;
- статус надлишкової маси тіла характеризується ІМТ від 25,0 кг/м² до 29,9 кг/м²; і
- статус ожиріння характеризується ІМТ 30,0 кг/м² або більше.

15 На підставі останнього звіту ОЕСР (Організації економічного співробітництва та розвитку) за статистикою охорони здоров'я, більшість дорослих (53 %) страждають на надлишок маси тіла або на ожиріння в країнах ЄС (Європейського Союзу), де дорослі з ожирінням складають приблизно 17 % від дорослого населення (OECD/European Union (2014), "Overweight and obesity among adults", in Health at a Glance: Europe 2014, OECD Publishing.). У Сполучених Штатах 64 % жінок страждають на надлишок маси тіла або на ожиріння, серед яких 36 % страждають на ожиріння (Flegal et al., Journal of the American Medical Association. 2012; 307 (5): 491-97). Ожиріння є відомим фактором ризику для розвитку багатьох проблем зі здоров'ям, включаючи гіпертонію, високий рівень холестерину, діабет, серцево-судинні захворювання і деякі форми раку.

25 Частота виникнення незапланованої вагітності змагається з надлишком маси тіла або ожирінням. Приблизно 40 % всіх випадків вагітності у всьому світі були незапланованими: 43 % в Європі і 51 % в Північній Америці (Sedgh G. et al. Studies in Family Planning 2014; 45 (3): 301-314). Жінки з ожирінням і особливо ті, у яких наявні супутні захворювання, схильні до вищого ризику ускладнень, пов'язаних з вагітністю. Таким чином, уникнення незапланованої вагітності у цих жінок є особливо важливим (Cedergren MI. Obstet. Gynecol. 2004; 103: 219-24).

Кращим способом запобігання незапланованої вагітності є забезпечення належної контрацепції безпечними і добре переносимими засобами.

35 Гормональні контрацептивні засоби є одним з найбільш широко застосовуваних способів контрацепції в світі і мають найширше розповсюдження за географічною ознакою серед всіх способів. Гормональні контрацептивні засоби також є найпопулярнішою формою оборотної контрацепції для жінок в розвинених країнах (United Nations. Department of Economic and Social Affairs-Population Division. World Contraceptive Patterns 2013). Серед гормональних контрацептивних засобів можна привести комбіновані контрацептивні засоби (пігулки, вагінальні кільця або трансдермальні пластирі) або тільки прогестинові контрацептивні засоби (тільки прогестинові таблетки, ін'єкції, імпланти).

40 Комбіновані гормональні контрацептивні засоби включають комбінацію прогестинового і естрогенового компонентів.

Ряд фармакологічних ефектів вносить вклад в контрацептивні дії прогестинів. До них відносяться інгібування овуляції шляхом пригнічення функції гіпоталамо-гіпофіз-яєчникової осі; модифікування подальшого гіпофізарного сплеску лютетінізуючого гормону і фолікулостимулюючого гормону. Вони включають також уповільнення переміщення яйцеклітини через фаллопіїві труби, що обмежує час, наявний для запліднення; згущення цервікального слизу, що ускладнює переміщення сперми; та інгібування активації сперматичних ферментів, необхідних для проникнення в яйцеклітину. Основна мета естрогену полягає в забезпеченні належного контролю циклу (кровотечі); він також уповільнює вивільнення фолікулостимулюючого гормону і, отже, запобігає розвитку фолікула.

50 Одним з небажаних дій комбінованих пероральних контрацептивних засобів є підвищений ризик венозної тромбоемболії (ВТЕ) в двох клінічних характеристиках: тромбоз глибоких вен або емболія легеневої артерії. Щороку 10000 жінок репродуктивного віку страждають на венозну тромбоемболічну хворобу, і кількість випадків її виникнення збільшується від трьох до п'яти разів у жінок, які застосовували комбіновані гормональні контрацептивні засоби. У жінок в фертильному віці комбіновані гормональні контрацептивні засоби залишаються найважливішим фактором розвитку ВТЕ і залишаються в більшості випадків єдиним чинником, що викликає хворобу (Blanco-Molina MA et al., Progestin-only contraception and venous thromboembolism. Thrombosis Research.2012; 129: e257-e262).

Ожиріння є незалежним чинником ризику розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ). (Abdollahi M. et al. *Thromb. Haemost.* 2003; 89 (3): 493-498). Застосування комбінованих пероральних контрацептивних засобів пов'язано з підвищеним ризиком ВТЕ у пацієнтів з ожирінням. Популяційне дослідження методом "випадок-контроль", проведене в Нідерландах, виявило цей підвищений ризик. Серед жінок, які не застосовували пероральні контрацептивні засоби, ризик збільшився в 2,5 рази для жінок з надлишком маси тіла і в 3,0 рази для жінок з ожирінням в порівнянні з жінками з нормальною масою тіла, які не застосовували пероральні контрацептивні засоби. У порівнянні зі споживачами, що не застосовували пероральні контрацептивні засоби, які мали нормальний ІМТ, у споживачів, що застосовували пероральні контрацептивні засоби, що мали надлишок маси тіла, ризик ВТЕ збільшився в 11,6 разів, а у тих, хто страждав ожирінням, ризик ВТЕ збільшився в 23, 8 разів. (Murthy AS. *Semin Reprod Med.* 2010 Mar; 28 (2): 156-63; Pomp ER et al. *Br J Haematol* 2007; 139: 289-296.).

Естрогенний компонент контрацептивних складів вважався головним чинником відповідальним за протромботичну дію комбінованих гормональних контрацептивних засобів.

Згідно з керівними принципами Всесвітньої організації охорони здоров'я та Центрів з контролю і профілактики захворювань США (норми "Медичні критерії прийнятності застосування контрацептивних засобів"), застосування комбінованих контрацептивних засобів не рекомендується жінкам у віці 35 років і старше, які страждають на ожиріння, гіпертонією, курцям або страждаючим на діабет. Всі види контрацепції на основі тільки прогестину рекомендовані навіть для жінок з більш високим ризиком розвитку ВТЕ, наприклад, страждаючим на спадкову тромбофілію, венозну тромбоемболію, викликану естрогеном, в анамнезі, або рецидивуючу венозну тромбоемболію в анамнезі (Centers for Disease Control and Prevention. US medical eligibility criteria for contraceptive use. *MMWR Early Release* 2010 року; 59: 1-86. Department of Reproductive Health WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. WHO Press, 2009).

Слід згадати, що контрацепція на основі тільки прогестину (РОС) основана на підтримці високого рівня прогестерону в жіночому організмі, що пригнічує секрецію фолікулоstimулюючого гормону і лютеїнізуючого гормону. Лікування за допомогою РОС призводить до відсутності розвитку будь-яких нових фолікулів в яєчниках.

Можна перерахувати безліч прогестагенових молекул в контрацептивних РОС складах, таких як норетіндрон, етінодіолу діацетат, левоноргестрел, дезогестрел, лінестренол, дроспіренон або депо-медроксипрогестерону ацетат (DMPA), для яких була доведена ефективність як контрацептивних активних інгредієнтів.

Стосовно контрацепції, основаної тільки на прогестині, систематичний огляд і метааналіз, проведений Mantha, за оцінкою ризику ВТЕ у споживачів, які використовують контрацептивні засоби, оснований тільки на прогестині, не виявив значного ризику венозної тромбоемболії, пов'язаної із застосуванням контрацептивних засобів, що містять тільки прогестин. (Mantha S et al. *BMJ* 2012; 345: e4944). У недавньому дослідженні Lidegaard проаналізував понад 29 000 жіночих років застосування таблеток третього покоління, що містять тільки прогестин (дезогестрел), і не продемонстрував наявності скільки-небудь підвищеного ризику ВТЕ, пов'язаного з їх застосуванням (скоригована частота венозної тромбоемболічної події 0,64 (95 % довірчий інтервал від 0,29 до 1,42)) (Lidegaard O. et al., 2001-9. *BMJ* 2011 року; 343: d6423).

Таким чином, контрацептивні засоби, що містять тільки прогестин, повинні бути найкращим варіантом для жінок з ризиком розвитку ВТЕ, і, отже, повинні бути безпечним варіантом для жінок з надлишком маси тіла або ожирінням.

Однак основним відомим недоліком контрацептивних засобів, що містять тільки прогестин, є зміна профілю кровотечі, що призводить до проривної кровотечі або мажучих кров'янистих виділень під час гормонального лікування.

Добре відомо, що порушення кровотеч є однією зі значних причин припинення контрацепції, що збільшує ризик незапланованої вагітності. Жінки, котрі припиняють прийом пероральних контрацептивних засобів, часто не можуть підібрати заміну іншим контрацептивним засобом або вибирають менш ефективний метод. Дійсно, дослідження показало, що серед 6 % споживачів, які припинили прийом пероральних контрацептивних засобів через нерегулярні кровотечі, у 23 % виникала незапланована вагітність (Rosenberg MJ et al... *J Reprod. Med.* 1995; 40 (5): 355-360). Поширеність проривної кровотечі у жінок з надлишком маси тіла або ожирінням при застосуванні гормональної контрацепції невідома. Ретроспективний аналіз даних дослідження, в якому оцінювали 2893 жінок (613 з них мали надлишок маси тіла або ожиріння) із застосуванням двох різних складів низькодозованого перорального контрацептивного засобу, показав, що частота проривної кровотечі не розрізнялася між ваговими категоріями (Hampton

RM et al., *Contraception* 2008; 77 (6): 415-419). Інше дослідження показало, що під час застосування контрацептивного вагінального кільця Nuvaring (етоногестрел/етинілестрадіол) в цілому не було відмінностей в загальній кількості днів кровотечі або незначних кров'янистих виділень, викладених групою жінок з нормальним ІМТ і жінок з ожирінням (нормальний ІМТ: $8,7 \pm \text{СКО } 7,3$ днів, ожиріння: $7,7 \pm \text{СКО } 6,0$ днів $p=0,64$) (Dragoman M. et al., *Contraception*. 2013 Apr; 87 (4): 432-436).

Нерегулярність кількості і частоти менструації і збільшення маси тіла є добре підтвердженими результатами досліджень побічними діями терапії із застосуванням РОС, наприклад, DMPA, що представляє собою оборотний контрацептивний засіб, що містить тільки прогестин, тривалої дії для попередження вагітності, який вводиться кожні 3 місяці (Harel Z et al. Adolescents' reasons for and experience after discontinuation of the long-acting contraceptives Depo-Provera and Norplant. *J Adolesc Health* 1996; 19 (2): 118-23; Kaunitz AM. Injectable depot medroxyprogesterone acetate contraception: an update for US clinicians. *Int J Fertil Womens Med* 1998; 43 (2): 73-83; Keder LM et al. Compliance with depot medroxyprogesterone acetate: a randomized, controlled trial of intensive reminders. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 (3 Pt 1): 583-5; Fraser IS et al... Depo-Provera use in an Australian metropolitan practice. *Med J Australia* 1994; 160 (9): 553-6; Nutley T et al. Treatment of bleeding problems associated with progestin-only contraceptives: survey results. *Adv Contracept* 1997; 13 (4): 419-28; Hill DA. Gynecology case challenge: vaginal bleeding in a woman taking an injectable contraceptive. *Medscape Womens Health* 1998; 3 (1): 4).

Єдине експериментальне дослідження, пов'язане з контрацепцією РОС на основі DMPA, показало, мабуть, більш низький ризик надмірної кровотечі у жінок з надлишком маси тіла (Connor et al.; *J. Am. Borad Fam. Pract.*, 2002, vol. 15 (1): 7-10) або у жінок з ожирінням (Belsey et al.; *Contraception*. 1988 Aug; 38 (2): 243-57). Connor et al. (2002) показали, що у жінок з надлишковою масою тіла або ожирінням при лікуванні із застосуванням РОС з використанням DMPA продемонстрований нижчий ризик збільшеної або надмірної кровотечі в порівнянні з пропорційними аналогами по зростанню і масі тіла. Connor et al. (2002) були зосереджені на фізіологічних ефектах, що включають надмірні менструації, надмірну кровотечу, безперервну кровотечу і безперервні менструації (в цілому називаються "надмірною кровотечею" у даному джерелі) разом з ефектами, що включають збільшення незначних кров'янистих виділень, збільшення менструацій, важчі менструації і збільшення тривалості менструацій (в цілому називаються "підвищеною кровотечею" у даному джерелі). Порівняльні результати, розкриті Connor et al. (2002), відносяться виключно до унікального і глобального параметру кровотечі, що включає як "надмірну кровотечу", так і "підвищену кровотечу".

Однак Connor et al. не згадують про можливий вплив DMPA на тривалість явищ кровотечі, і особливо на кількість днів, протягом яких відбувається кровотеча або мажучі кров'яністі виділення.

Тим не менш, з дослідження Connor et al. слідує, що у жінок з надлишковою масою тіла або ожирінням, як і раніше виникають небажані мажучі кров'яністі виділення і кровотечі.

Крім того, можна також послатися на дослідження, опубліковане Casey et al. (2013, *Contraception*, Vol. 87: 370-374), яке відноситься до РОС контрацептивного засобу на основі етоногестрелу в формі підшкірного імплантату (ESI). Casey et al. (2013) показали, що жінки з ожирінням з меншою ймовірністю видаляють імплантат ESI через порушення кровотеч у порівнянні з жінками, які не мають ожиріння.

З описаних вище відомостей рівня техніки випливає, що кожна відома прогестагенова молекула, що представляє інтерес для включення в РОС контрацептивні складки, адаптовані до конкретного способу введення, може вести себе по-різному, в тому числі відносно їх впливу на різні види явищ кровотечі.

Нарешті, в даній галузі техніки в цілому відомо, що лікування за допомогою РОС також часто корелює зі збільшенням маси тіла, що може стати проблемою для жінок з надлишковою масою тіла, зокрема, для жінок з надлишком маси тіла, і особливо для жінок з ожирінням, у яких ефект збільшення маси тіла може посилити виникнення захворювань, пов'язаних з надлишком маси тіла і/або ожирінням, таких як, наприклад, ішемічна хвороба серця, високий кров'яний тиск, інсульт, діабет 2 типу, рівень жирів у крові, що не відповідає нормі, метаболічний синдром, рак, остеоартрит, апное уві сні, синдром гіповентиляції при ожирінні, безпліддя, камені в жовчному міхурі, подагра.

Зокрема, в систематичному огляді від Curtis, який розглядає застосування тільки прогестинових контрацептивних засобів у жінок з ожирінням, висунуто припущення, що підлітки, що застосовують DMPA, які страждають на ожиріння або на надлишок маси тіла, наберуть більше маси тіла, ніж споживачі з нормальною масою тіла (Curtis KM. et al. *Progestogen-only*

contraceptive use in obese women. Contraception 2009 року; 80 (4): 346-354). Жінки часто звинувачують контрацепцію в збільшенні маси тіла. Багато жінок припиняють контрацепцію через цю удавану побічну дію. Дійсно, дослідження користувачів, які застосовують пероральні контрацептивні засоби, показали, що удаване збільшення маси тіла є однією з головних причин припинення прийому у жінок в США (Rosenberg M. Weight change with oral contraceptive use and during the menstrual cycle: results of daily measurements. Contraception 1998; 58: 345-9).

Тому внаслідок недоліків, згаданих вище, виникнення небажаної кровотечі або незначних кров'янистих виділень, збільшення маси тіла, жінки з надлишковою масою тіла, зокрема, жінки з надлишком маси тіла, і особливо жінки з ожирінням, з більшою ймовірністю припиняють лікування із застосуванням РОС, що збільшує їх шанси на виникнення незапланованої вагітності.

Тому необхідно забезпечити жінок з надлишковою масою тіла, включаючи жінок з надлишком маси тіла та ожирінням, безпечними і ефективними контрацептивними складами, особливо контрацептивними складами з кращою переносимістю, які забезпечують покращене дотримання пацієнтами режиму лікування.

КОРОТКИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Винахід відноситься до дроспіренону (DRSP) як єдиного контрацептивного інгредієнта, що міститься в добовій активній одиниці дозування в кількості щонайменше

3 мг, для застосування як контрацептивний засіб для пацієнтки, яка страждає на надлишкову масу тіла, включаючи пацієнтку, яка страждає на надлишок маси тіла, а також пацієнтку, яка страждає на ожиріння.

Цей винахід також відноситься до застосування дроспіренону як єдиного контрацептивного інгредієнта для виготовлення контрацептивної композиції для пацієнтки, яка страждає на надлишкову масу тіла, включаючи пацієнтку, яка страждає на надлишок маси тіла, а також пацієнтку, яка страждає на ожиріння.

Цей винахід також відноситься до застосування дроспіренону для виготовлення контрацептивного складу, який призводить до скорочення кількості днів з явищами кровотечі у пацієнток, які страждають на надлишкову масу тіла, включаючи пацієнток з надлишком маси тіла і пацієнток з ожирінням. Загальне і суттєве скорочення кількості днів з явищами кровотечі в порівнянні з пацієнтками, які не страждають на надлишкову масу тіла, розкрито в даному описі. Зазначений контрацептивний склад, що містить дроспіренон як єдиний контрацептивний інгредієнт, докладно описаний в різних варіантах його здійснення в даному описі. В іншому аспекті винахід також відноситься до способу, який включає введення фармацевтичної композиції, що містить дроспіренон в кількості щонайменше 3 мг, пацієнтці, яка страждає на надлишкову масу тіла, включаючи пацієнтку, яка страждає на надлишок маси тіла, а також пацієнтку, яка страждає на ожиріння.

Цей винахід відноситься до способу, який включає введення фармацевтичної композиції, що містить дроспіренон в кількості щонайменше 3 мг, пацієнтці, яка страждає на надлишок маси тіла, включаючи пацієнтку, яка страждає на надлишок маси тіла, а також пацієнтку, яка страждає на ожиріння, де зазначена фармацевтична композиція підходить для 28-денної схеми щоденного застосування, і де після того, як початкове введення зазначеного дроспіренону забезпечило контрацептивну дію у пацієнтки, зазначена пацієнтка може пропустити до 4 доз за 28-денну схему щоденного застосування.

Цей винахід також відноситься до застосування дроспіренону для виготовлення контрацептивного складу, що приводить до загального суттєвого скорочення кількості днів з явищами кровотечі у пацієнток, і особливо у пацієнток, які страждають на надлишкову масу тіла, що включає пацієнток, які страждають на ожиріння. Загальне і суттєве скорочення кількості днів з явищами кровотечі в порівнянні з пацієнтками, які не страждають на надлишкову масу тіла, розкрито в даному описі. Зазначений контрацептивний склад, що містить дроспіренон як єдиний контрацептивний інгредієнт, докладно описаний в різних варіантах його здійснення в даному описі.

Цей винахід також відноситься до застосування дроспіренону для виготовлення контрацептивного набору, що приводить до загального суттєвого скорочення кількості днів з явищами кровотечі у пацієнток, де вказаний контрацептивний набір містить одну або більше пакувальних одиниць, де кожна пакувальна одиниця містить від 21 до 28 добових активних одиниць дозування, і де:

а) кожна добова активна одиниця дозування містить дроспіренон в кількості щонайменше 3 мг, без естрогену, і

б) одноразова добова активна одиниця дозування при пероральному введенні на голодний шлунок здатна забезпечити фармакокінетичний профіль для дроспіренону, що має:

- (i) середній t_{max} , що становить від 2,2 год. до 6 год., і
- (ii) середню C_{max} , що становить менше ніж приблизно 30 нг/мл, і
- (iii) необов'язково середню $AUC_{0h-tlast}$, що становить щонайменше приблизно 300 нг * год./мл.

Значення C_{max} і t_{max} відносяться до максимальної концентрації DRSP в плазмі і часу її досягнення, відповідно, після перорального введення одноразової добової одиниці дозування досліджуваної композиції, що містить DRSP. Іншими словами, C_{max} і t_{max} відносяться до характеристик піку концентрації дроспіренону в плазмі, що спостерігається після перорального прийому одноразової добової одиниці дозування досліджуваної композиції.

$AUC_{0h-tlast}$ відповідає області, одержаній шляхом інтегрування концентрації дроспіренону в плазмі в залежності від часу в інтервалі [0h-tlast], точка "0h" відноситься до перорального прийому одноразової добової одиниці дозування досліджуваної композиції, і точка "tlast" відноситься до останнього моменту часу, коли концентрація DRSP в плазмі може бути кількісно визначена.

Концентрація DRSP в плазмі може бути визначена добре відомими способами. Наприклад, відповідний спосіб кількісного визначення включає екстракцію DRSP з плазми людини і потім його кількісне визначення за допомогою рідинної хроматографії в поєднанні з тандемною мас-спектрометрією.

В одному варіанті здійснення фахівець в даній галузі техніки може адаптувати аналітичний спосіб, описаний Kirk et al (Rapid Communication in Mass Spectrometry, 2006; 20: 1247-1252). Такий спосіб включає стадію дериватизації дроспіренону з гідразиновим розчином Жирара Р для збільшення відповіді DRSP під час подальшого аналізу за допомогою МС (мас-спектрометрії). Цей спосіб зазвичай підходить для кількісного визначення DRSP в ЕДТА-плазмі людини в діапазоні концентрацій від приблизно 0,25 до приблизно 100 нг/мл.

У даному документі середня $AUC_{0h-tlast}$, середня C_{max} і середнє t_{max} відносяться до середніх арифметичних значень, визначених з окремих фармакокінетичних даних, одержаних для групи здорових добровольців жіночої статі репродуктивного віку, підданих однократному пероральному введенню однієї добової одиниці дозування композиції, що містить дроспіренон. Група здорових добровольців жіночої статі може включати достатню кількість жінок для забезпечення статистично достовірних результатів фармакокінетики. Переважно зазначена група включає щонайменше десять здорових жінок репродуктивного віку.

У даному документі здорова жінка репродуктивного віку відноситься до європеоїдної жінки до менопаузи у віці від 18 до 40 років з нормальною масою тіла і без проблем зі здоров'ям, зокрема, без розладів метаболізму, нирок, печінки або гінекологічних розладів.

Цей винахід також відноситься до застосування дроспіренону для виготовлення контрацептивного набору, що приводить до скорочення кількості днів з явищами кровотечі у пацієнток, де вказаний контрацептивний набір містить одну або більше пакувальних одиниць, де кожна пакувальна одиниця містить від 21 до 28 добових активних одиниць дозування, і де:

(a) кількість дроспіренону в кожній добовій активній одиниці дозування становить щонайменше 3 мг без естрогену, і

(b) кожна добова активна одиниця дозування містить дроспіренон в такій формі, що:

(i) не більше 50 % дроспіренону, первинно присутнього у вказаній добовій активній одиниці дозування, розчиняється протягом 30 хвилин, і

(ii) щонайменше 50 % зазначеного дроспіренону розчиняється протягом періоду часу від 3 до 4 годин, коли добову активну дозу піддають тесту на розчинення in vitro в способі з використанням лопатевої мішалки згідно з Фармакопеею США XXIII (USP XXIII Paddle Method), де процентні частки дроспіренону розраховані відносно кількості дроспіренону, первинно присутнього у вказаній добовій активній одиниці дозування.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

Фіг. 1: графік, який ілюструє кореляцію між індексом маси тіла (ІМТ) жінок, які отримують контрацептивне лікування на основі DRSP, відносно зміни маси тіла (кг). Зміну маси тіла вимірюють шляхом віднімання маси тіла при 6 візиті (24±2 день 13-го циклу) з маси тіла при скринінгу. Будь-який негативний результат вказує на втрату маси тіла. У жінок з ІМТ менше 30 кг/м² (зліва) відсутня будь-яка середня зміна маси тіла, тоді як у жінок з ІМТ 30 кг/м² або вище (праворуч) присутня невелика, але значуща зміна маси тіла протягом курсу контрацептивного лікування.

Фіг. 2: графік, який ілюструє кореляцію між індексом маси тіла (ІМТ) жінок, які отримують контрацептивне лікування на основі DRSP, відносно зміни частоти серцевих скорочень. Зміну частоти серцевих скорочень вимірюють шляхом віднімання частоти серцевих скорочень при 6 візиті (24±2 день 13-го циклу) з частоти серцевих скорочень при скринінгу. Будь-який позитивний результат вказує на більш високу частоту серцевих скорочень протягом курсу

контрацептивного лікування. У жінок з ІМТ менше 30 кг/м² (зліва) присутнє невелике, але значуще збільшення частоти серцевих скорочень протягом курсу контрацептивного лікування, тоді як у жінок з ІМТ 30 кг/м² або вище (праворуч) відсутня будь-яка зміни частоти серцевих скорочень в протягом курсу контрацептивного лікування.

5 ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Автори винаходу недавно розробили новий контрацептивний набір і нову контрацептивну фармацевтичну композицію на основі дроспіренону (DRSP) в кристалізованій і немікронізованій формі (WO 2012/000981). DRSP є прогестагеном четвертого покоління, який походить від спіронолактону і має фармакологічний профіль, що імітує природний прогестерон.

10 DRSP не має андрогенної, глюкокортикоїдної і антиглюкокортикоїдної активності, але володіє потужними антимінералокортикоїдними та антиандрогенними властивостями. Показано, що пероральні добові дози щонайменше 3 мг DRSP здатні пригнічувати овуляцію протягом однократного 21-денного циклу лікування. Комбінація 3 мг DRSP/30 мкг етинілестрадіолу забезпечує прийнятну терапевтичну широту контрацептивної дії шляхом пригнічення овуляції з
15 низькою частотою дозрівання фолікулів (Rosenbaum et al., 2000., The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, 5,16-24).

На противагу іншим контрацептивним складам на основі DRSP, доступним на ринку, контрацептивний склад на основі DRSP згідно з WO 2012/000981 оснований на повільній швидкості розчинення DRSP in vitro. Крім того, контрацептивний склад на основі DRSP згідно з
20 WO 2012/000981 демонструє особливий фармакокінетичний профіль. Зокрема, одноразова добова активна одиниця дозування, яка містить DRSP в кількості щонайменше 3 мг, при пероральному введенні на голодний шлунок здатна забезпечити фармакокінетичний профіль для DRSP, що має:

- середній t_{max} , що становить від 2,2 год. до 6 год., і
- 25 - середню C_{max} , що становить менше ніж приблизно 30 нг/мл.

Контрацептивну фармацевтичну композицію на основі дроспіренону (DRSP) в кристалізованій і немікронізованій формі, розкриту в WO 2012/000981, рекомендують як придатну для застосування пацієнтками з ІМТ менше 30 кг/м².

Наступна термінологія використовується для стандартизованого опису кровотечі і/або
30 незначних кров'янистих виділень у пацієток, які отримують контрацептивне лікування (Mishell et al., 2007, Contraception, 75 (1): 11).

Мається на увазі, що термін "кровотеча" або вираз "явище кровотечі" позначають крововтрату, що вимагає використання тампона, прокладки або щоденних прокладок.

Мається на увазі, що термін "мажучі кров'янисті виділення" або вираз "явище мажучих
35 кров'яних виділень" позначає мінімальну крововтрату, яка не вимагає застосування будь-якого типу захисту.

Мається на увазі, що вираз "епізод кровотечі і/або незначних кров'янистих виділень" позначає дні кровотечі і/або незначних кров'янистих виділень, обмежених з обох кінців двома днями без кровотечі або незначних кров'янистих виділень.

40 У деяких варіантах здійснення термін "кровотеча" також може включати "мажучі кров'янисті виділення".

Як показано в прикладах, наведених у даному документі, кількість днів з явищами кровотечі за цикл лікування у жінок з надлишковою масою тіла, тобто, у жінок з ІМТ 25 кг/м² або більше, які отримують лікування РОС складом на основі DRSP, описаним у даному документі, (i) знижується на приблизно 22,5 % в порівнянні з жінками, які не мають надлишкової маси тіла, які отримують таке ж контрацептивне лікування, тобто, жінками, що мають ІМТ 24,9 кг/м² або менше, протягом циклів лікування з 2 по 4, (ii) знижується на приблизно 27,7 % в порівнянні з жінками, що не мають надлишкової маси тіла, які отримують таке ж контрацептивне лікування, тобто, жінками, що мають ІМТ 24,9 кг/м² або менше, протягом циклів лікування з 2 по 6, (iii) знижується на приблизно 30,8 % в порівнянні з жінками, які не мають надлишкової маси тіла, які отримують таке ж контрацептивне лікування, тобто, жінками, що мають ІМТ 24,9 кг/м² або менше, протягом циклів лікування з 2 по 9, (iv) знижується на приблизно 23,1 % в порівнянні з жінками, які не мають надлишкової маси тіла, які отримують таке ж контрацептивне лікування, тобто, жінками, що мають ІМТ 24,9 кг/м² або менше, протягом циклів лікування з 5 по 7, і (v) знижується на приблизно 22,5 % в порівнянні з жінками, які не мають надлишкової маси тіла, які отримують таке ж контрацептивне лікування, тобто, жінками, що мають ІМТ
50 24,9 кг/м² або менше, протягом циклів лікування з 7 по 9. Різниця, що спостерігається, є статистично значущою (р менше 0,01) із застосуванням критерію суми рангів Уїлкоксона.

Як додатково показано в наведених у даному документі прикладах, середня кількість днів
60 явищ кровотечі у жінок з надлишковою масою тіла, тобто, у жінок з ІМТ 25 кг/м² або більше, (i)

не перевищує 13 % за цикл лікування протягом циклів лікування з 2 по 4; (ii) не перевищує 11 % за цикл лікування протягом циклів лікування з 2 по 6; (iii) не перевищує 10 % за цикл лікування протягом циклів лікування з 2 по 9, протягом циклів лікування з 5 по 7 або протягом циклів лікування з 7 по 9.

5 У даному документі термін "цикл лікування" охоплює 28-денний період лікування, де вказане лікування включає введення від 21 до 28 послідовних добових доз таблеток активного досліджуваного препарату і може включати щонайбільше введення 7 добових доз таблеток плацебо.

10 У переважному варіанті здійснення цикл лікування включає введення 24 послідовних добових доз таблеток активного досліджуваного препарату і потім 4 послідовних дні введення таблеток плацебо.

У даному документі термін "кількість днів з явищами кровотечі за цикл лікування" включає кількість днів з одним або більше епізодами кровотечі протягом циклу лікування, незалежно від часу циклу, тобто, активного досліджуваного препарату або плацебо.

15 Як показано в наведених у даному документі прикладах, кількість днів з явищами кровотечі за цикл лікування у жінок з надлишковою масою тіла, тобто, у жінок з IMT 25 кг/м² або більше, які отримують лікування РОС складом на основі DRSP, описаному у даному документі, завжди знижується на щонайменше 5,0 % в порівнянні з жінками, які не мають надлишкової маси тіла, які отримують таке ж контрацептивне лікування, тобто, жінками, що мають IMT 24,9 кг/м² або менше, протягом будь-яких вивчених циклів лікування.

20 У даному документі скорочення кількості днів з явищами кровотечі за цикл лікування на "щонайменше 5 %" включає скорочення на щонайменше 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 % і 30 %.

25 Наприклад, можна оцінити середній відсоток скорочення кількості днів з явищами кровотечі за один цикл лікування у жінок з надлишковою масою тіла, які отримували лікування РОС складом на основі DRSP, в порівнянні з жінками, які не мають надлишкової маси тіла, які отримували таке ж контрацептивне лікування, для 3 послідовних циклів лікування, і він може становити від 15 до 30 %, переважно від 20 до 25 %, більш переважно від 22 до 24 %.

30 Слід розуміти, що відсоток скорочення кількості днів з явищами кровотечі за один цикл лікування у жінок з надлишковою масою тіла може варіювати в залежності від таких параметрів, як, наприклад, початкова маса тіла, вік, час, що минув з початку лікування.

Як додатково показано в прикладах, наведених у даному документі, кількість днів з явищами кровотечі за цикл лікування у жінок з ожирінням, тобто, у жінок з IMT 30 кг/м² або більше, які отримують лікування РОС складом на основі DRSP, описаним в даному документі, (i) знижується на приблизно 60,1 % в порівнянні з жінками, які не мають ожиріння, які отримують таке ж контрацептивне лікування, тобто, жінками, що мають IMT 29,9 кг/м² або менше, протягом циклів лікування з 2 по 4, (ii) знижується на приблизно 67,9 % в порівнянні з жінками, які не мають ожиріння, які отримують таке ж контрацептивне лікування, тобто, жінками, що мають IMT 29,9 кг/м² або менше, протягом циклів лікування з 2 по 6, (iii) знижується на приблизно 69,7 % в порівнянні з жінками, що не мають ожиріння, які отримують таке ж контрацептивне лікування, тобто, жінками, що мають IMT 29,9 кг/м² або менше, протягом циклів лікування з 2 по 9, (iv) знижується на приблизно 48,1 % в порівнянні з жінками, які не мають ожиріння, які отримують таке ж контрацептивне лікування, тобто, жінками, що мають IMT 29,9 кг/м² або менше, протягом циклів лікування з 5 по 7, і (v) знижується на приблизно 62,0 % в порівнянні з жінками, які не мають ожиріння, які отримують таке ж контрацептивне лікування, тобто, жінками, що мають IMT 29,9 кг/м² або менше, протягом циклів лікування з 7 по 9.

Видима різниця є статистично значущою (р менше 0,05) із застосуванням критерію суми рангів Уїлкоксона.

50 Як додатково показано в наведених в даному документі прикладах, середня кількість днів з явищами кровотечі у жінок з ожирінням, тобто, у жінок з IMT 30 кг/м² або більше, (i) не перевищує приблизно 7 % протягом циклів лікування з 2 по 4, протягом циклів лікування з 5 по 7; (ii) не перевищує приблизно 5 % протягом циклів лікування з 2 по 6, протягом циклів лікування з 2 по 9, протягом циклів лікування з 7 по 9.

55 Крім того, як додатково показано в наведених у даному документі прикладах, в порівнянні з іншими контрацептивними композиціями на основі РОС, композиція на основі дроспіренону може принести користь жінкам з ожирінням, оскільки спостерігалось значне скорочення числа явищ кровотечі або незначних кров'янистих виділень протягом циклів.

60 Таким чином, як показано в наведених у даному документі прикладах, кількість днів з явищами кровотечі за цикл лікування у жінок з ожирінням, тобто, у жінок з IMT 30 кг/м² або

більше, які отримують лікування РОС композицією на основі DRSP, описаною у даному документі, завжди знижувався на приблизно 10,0 % або більше в порівнянні з жінками, які не страждають на ожиріння, які отримували таке ж контрацептивне лікування, тобто, жінками, що мають ІМТ 29,9 кг/м² або менше, протягом будь-яких вивчених циклів лікування.

5 У даному документі скорочення кількості днів з явищами кровотечі за цикл лікування на "щонайменше 10 %" включає скорочення на щонайменше 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 % і 50 %.

10 Можна додатково оцінити середній відсоток скорочення кількості днів з явищами кровотечі за один цикл лікування у жінок з ожирінням, які отримують лікування РОС складом на основі DRSP, в порівнянні з жінками, які не страждають на ожиріння, які отримують таке ж контрацептивне лікування, для 3 послідовних циклів лікування, і він може становити від 30 до 75 %, переважно від 40 до 75 %, більш переважно від 45 до 65 %.

15 Скорочення кількості днів з кровотечею або мажучими кров'яними виділеннями, показане авторами винаходу, може принести користь жінкам з надлишковою масою тіла, включаючи жінок з надлишком маси тіла та ожирінням, а також значно поліпшити комфортність їхнього життя, забезпечуючи при цьому прийнятне контрацептивне лікування і, отже, збільшену ефективність контрацептивного лікування.

20 На додаток до скорочення кількості днів з кровотечею або мажучими кров'яними виділеннями пероральне введення РОС засобу на основі DRSP згідно з WO 2012/000981 жінкам з надлишковою масою тіла, зокрема, жінкам з надлишком маси тіла, і особливо жінкам з ожирінням, також може зробити сприятливий вплив на зміну маси тіла спільно зі сприятливим впливом на зміну частоти серцевих скорочень в стані спокою, як показано в наведених у даному документі прикладах.

25 Ці несподівані спостереження не могли бути очікуваними з попередньої клінічної оцінки, розкритої в WO 2012/000981.

Дійсно, така контрацептивна композиція на основі DRSP при введенні жінкам з надлишковою масою тіла, зокрема, жінкам з надлишком маси тіла, і особливо жінкам з ожирінням, призводить до середньої значущою втрати маси тіла і не викликає змін частоти серцевих скорочень в стані спокою в порівнянні з жінками із загальної популяції, для яких не спостерігалось ніякого впливу на зміну маси тіла і спостерігалось невелике значуще збільшення частоти серцевих скорочень в стані спокою, що спостерігається протягом курсу цього лікування.

30 Тому контрацептивне лікування на основі DRSP згідно із винаходом дозволяє жінкам з надлишковою масою тіла, включаючи жінок, які страждають на ожиріння, включаючи жінок з індексом маси тіла (ІМТ) 30 кг/м² або більше, найкращим чином дотримуватися режиму призначеного контрацептивного лікування, тим самим знижуючи ризик припинення зазначеного контрацептивного лікування і, отже, збільшення ризику незапланованої вагітності.

40 Таким чином, в деяких варіантах здійснення даний винахід відноситься до дроспіренону як єдиного активного інгредієнта, що міститься в добовій активній одиниці дозування в кількості 3 мг або більше, і особливо в кількості від 3 до 6 мг, для застосування як контрацептивний засіб для скорочення кількості днів з явищами кровотечі у жінок з надлишком маси тіла на 5 % і більше, і переважно на 10 % або більше, в порівнянні з жінками, які не мають надлишку маси тіла, які отримують таке ж контрацептивне лікування.

45 Крім того, експериментальні дані, розкриті у даному документі, показують, що ефект зниження кількості днів з явищами кровотечі за цикл лікування має тенденцію до збільшення зі збільшенням тривалості контрацептивного лікування складом DRSP-РОС, до досягнення зниження на 15 % або більше. Як розкрито в наведених у даному документі прикладах, зниження днів з явищами кровотечі за один цикл лікування більш ніж на 30 % відбувається у жінок з надлишком маси тіла протягом періоду часу циклів лікування з 2 по 9.

50 Крім того, даний винахід відноситься до дроспіренону як єдиного активного інгредієнта, що міститься в добовій активній одиниці дозування в кількості 3 мг або більше, і особливо в кількості від 3 до 6 мг, для застосування як контрацептивний засіб для скорочення кількості днів з явищами кровотечі у жінок з ожирінням на 10 % або більше, в порівнянні з жінками, які не мають ожиріння, які отримують таке ж контрацептивне лікування. Як розкрито в наведених у даному документі прикладах, зниження днів з явищами кровотечі більш ніж на 45 % відбувається у жінок з ожирінням протягом періоду часу циклів лікування з 2 по 9.

55 Як додатково показано в наведених у даному документі прикладах, кількість днів з явищами кровотечі у пацієнтки з надлишком маси тіла або ожирінням не перевищує приблизно 20 %, 15 %, 10 %, 8 % або 5 % в будь-якому циклі лікування після початкового циклу лікування.

1 Добове активне дозування дроспіренону

В одному аспекті даний винахід відноситься до DRSP як єдиного контрацептивного інгредієнта, що міститься в добовій активній одиниці дозування в кількості щонайменше

3 мг, для застосування як контрацептивний засіб для пацієнтки, яка страждає на надлишок маси тіла, включаючи пацієнтку, яка страждає на надлишок маси тіла, і пацієнтку, яка страждає на ожиріння.

В одному конкретному варіанті здійснення даний винахід відноситься до DRSP як єдиного контрацептивного інгредієнта, що міститься в добовій активній одиниці дозування в кількості щонайменше 3 мг, для застосування як контрацептивний засіб для пацієнтки, яка страждає на ожиріння.

У деяких варіантах здійснення даний винахід відноситься до DRSP як єдиного контрацептивного інгредієнта, що міститься в добовій активній одиниці дозування в кількості щонайменше 3 мг, для застосування як контрацептивний засіб для пацієнтки з IMT 30 кг/м² або більше.

У даному документі термін "контрацептивний інгредієнт" означає інгредієнт, який може запобігти вагітності при щоденному введенні в ефективній кількості пацієнтці протягом періоду від 21 до 28 днів поспіль. Контрацептивний інгредієнт може запобігти настанню вагітності за допомогою різних біологічних процесів. Наприклад, вагітність може бути попереджена придушенням овуляції, згущенням цервікального слизу (що знижує життєздатність і проникнення сперми) і/або за допомогою запобігання імплантації ембріона.

У даному документі мається на увазі, що вираз "єдиний контрацептивний інгредієнт" означає, що DRSP є унікальним інгредієнтом, який сприяє контрацепції. Іншими словами, контрацептивний інгредієнт не містить естроген.

Дроспіренон або DRSP, а саме, 6β, 7β, 15β, 16β-діметилен-3-оксо-17α-прег-4-ен-21,17-карболактон, також ідентифікований за реєстраційним номером CAS 67392-87-4, є синтетичним прогестагеном з фармакологічним профілем, дуже схожим з фармакологічним профілем природного прогестерону.

У даному документі термін "дроспіренон" відноситься до самого дроспіренону, сольвату дроспіренону і похідного або проліків дроспіренону.

DRSP може бути одержаний добре відомими способами, описаними в рівні техніки, наприклад, описаними в US 4129564, WO9806738, EP11746101 або WO2006061309. Спосіб, описаний в WO2006061309, може бути особливо придатним для одержання DRSP.

Зрозуміло, що спосіб одержання DRSP може бути проведено таким чином, щоб відповідати вимогам Належної виробничої практики (GMP).

Щоб забезпечити хорошу біодоступність DRSP, значна кількість DRSP, що первинно міститься в контрацептивній композиції, має бути вивільнена в прийнятному часовому діапазоні.

Хороша біодоступність DRSP може бути досягнута в разі композицій, що містять DRSP, які мали таку швидкість розчинення DRSP in vitro, що щонайменше 50 % DRSP, яка первинно була присутньою в зазначених композиціях, розчинялося протягом періоду часу від 3 до 4 годин.

У даному документі термін "активна добова одиниця дозування" означає одиницю дозування, яка здатна запобігати вагітності при щоденному введенні пацієнтці. У переважних варіантах здійснення активна добова одиниця дозування може пригнічувати овуляцію.

У даному документі термін "пацієнтка" відноситься до індивідуума жіночої статі репродуктивного віку, тобто, від статевого дозрівання до менопаузи. Індивідуум жіночої статі репродуктивного віку також включає жінок в перименопаузі.

Індекс маси тіла (IMT) є простим показником маси тіла відносно зростання, який зазвичай застосовують для класифікації надлишку маси тіла та ожиріння у дорослих. Його визначають як масу тіла людини в кілограмах, поділену на квадрат її зросту в метрах (кг/м²).

Прийняті ВООЗ (Всесвітньою організацією охорони здоров'я) стандартні категорії статусу маси тіла, пов'язані з діапазонами IMT для дорослих, виглядають наступним чином:

- IMT менше 18,5 кг/м² вказує на статус недостатньої маси тіла;
- IMT від 18,5 кг/м² до 24,9 кг/м² вказує на статус нормальної маси тіла;
- IMT від 25 кг/м² до 29,9 кг/м² вказує на статус надлишку маси тіла; і
- IMT 30,0 кг/м² і вище вказує на статус ожиріння.

У даному документі пацієнтка, яка страждає на надлишкову масою тіла, включає пацієнтку, яка має IMT 25,0 кг/м² або більше, включаючи пацієнтку з надлишком маси тіла і пацієнтку з ожирінням.

У даному документі пацієнтка з надлишком маси тіла включає пацієнтку з IMT від 25,0 кг/м² до 29,9 кг/м².

У даному документі пацієнтка з ожирінням, або пацієнтка, яка страждає на ожиріння, включає пацієнтку з ІМТ 30,0 кг/м² або більше.

У деяких варіантах здійснення пацієнтка має ІМТ 25,0 кг/м² або більше.

У деяких переважних варіантах здійснення пацієнтка має ІМТ 30,0 кг/м² або більше.

5 У деяких варіантах здійснення зазначена добова активна одиниця дозування міститься в контрацептивному наборі, що містить одну або більше пакувальних одиниць, де кожна пакувальна одиниця містить від 21 до 28 добових активних одиниць дозування, і де:

(А) кількість DRSP в кожній добовій активній одиниці дозування становить щонайменше 3 мг без естрогену, і

10 (В) кожна добова активна одиниця дозування містить DRSP в такій формі, що:

(i) не більше 50 % DRSP, первинно присутнього у вказаній добовій активній одиниці дозування, розчиняється протягом 30 хвилин, і

15 (ii) щонайменше 50 % зазначеного DRSP розчиняється протягом періоду часу від 3 до 4 годин, коли добову активну одиницю дозування піддають тесту на розчинення *in vitro* в способі з використанням лопатевої мішалки згідно з Фармакопеею США XXIII, де процентні частки DRSP розраховані відносно кількості DRSP, первинно присутнього у вказаній добовій активній одиниці дозування.

Добова активна одиниця дозування, яка містить DRSP, характеризується повільною швидкістю розчинення DRSP *in vitro*.

20 У даному документі термін "повільна швидкість розчинення DRSP *in vitro*" означає, що вивільнення DRSP є таким, що не більше 50 % DRSP, первинно присутнього у вказаній добовій активній одиниці дозування, розчиняється протягом 30 хвилин, коли зазначену добову активну одиницю дозування піддають випробуванню на розчинення.

25 Як мається на увазі у даному документі, не більше 50 % DRSP включає не більше 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % DRSP, первинно присутнього в добовій активній одиниці дозування.

У деяких варіантах здійснення не більше 40 % DRSP, первинно присутнього в добовій активній одиниці дозування, розчиняється протягом 30 хв.

30 У даному документі процентна частка DRSP розрахована відносно кількості DRSP, первинно присутнього у вказаній добовій активній одиниці дозування.

Швидкість розчинення DRSP *in vitro* можна оцінити будь-яким з добре відомих способів, описаних в рівні техніки.

35 Швидкість розчинення DRSP *in vitro* переважно оцінюють способом з використанням лопатевої мішалки згідно з Фармакопеею США XXIII. Якщо коротко, тестовану таблетку, що складається з контрацептивної композиції, що містить DRSP, поміщають в 900 мл води при 37 °C (± 0,5 °C). Тест на розчинність проводять за допомогою апарату 2 для випробування на розчинність згідно з Фармакопеею США зі швидкістю перемішування 50 об/хв.

40 У переважному варіанті здійснення кількість DRSP в кожній добовій активній одиничній дозі становить щонайменше 3 мг DRSP. Щонайменше 3 мг DRSP включає щонайменше 3,5 мг, щонайменше 4 мг DRSP, щонайменше 4,5 мг DRSP, щонайменше 5 мг або щонайменше 5,5 мг DRSP.

45 У деяких варіантах здійснення активна добова одиниця дозування, що складається з контрацептивної композиції, як описано вище, може містити кількість DRSP, що становить від приблизно 3 мг до приблизно 6 мг. Добова доза, яка становить від приблизно 3 мг до приблизно 6 мг, включає добові дози, що становлять 3,0 мг, 3,5 мг, 4,0 мг, 4,5 мг, 5,0 мг, 5,5 мг і 6 мг.

У деяких варіантах здійснення кількість DRSP в кожній добовій активній одиничній дозі становить від приблизно 3,5 до 4,5 мг.

50 У даному документі термін "приблизно" перед "конкретним значенням" визначає діапазон від "конкретного значення мінус 10 % від конкретного значення" до "конкретного значення плюс 10 % від конкретного значення". Наприклад, "приблизно 50" визначає діапазон від 45 до 55.

У деяких варіантах здійснення одна або більше пакувальних одиниць додатково містять від 1 до 7 добових одиниць дозування фармацевтично прийнятного плацебо.

В обсязі цього винаходу мається на увазі, що термін "плацебо" позначає фармакологічно інертну або нешкідливу речовину.

55 У деяких варіантах здійснення кожна пакувальна одиниця містить 24 добові активні одиниці дозування.

У деяких варіантах здійснення кожна пакувальна одиниця містить 4 добові одиниці дозування плацебо.

У деяких варіантах здійснення DRSP знаходиться в кристалічній формі.

60 У деяких варіантах здійснення DRSP знаходиться в немікронізованій формі.

Як уже згадувалося, DRSP в кристалічній і немікронізованій формі забезпечує повільну швидкість розчинення DRSP *in vitro*.

Одним зі способів одержання композиції, що містить DRSP, згідно із даним винаходом, є застосування DRSP в формі частинок, таких як форма немікронізованих частинок, що мають відповідну питому площу поверхні. Було також показано, що DRSP в формі частинок, що мають питому площу поверхні від приблизно 2000 см²/г до приблизно 8500 см²/г, може бути відповідним для одержання контрацептивних композицій згідно із даним винаходом. Питому площу поверхні можна експериментально визначити за допомогою методу БЕТ (метод газової адсорбції).

У деяких варіантах здійснення DRSP в формі частинок має питому площу поверхні від приблизно 2000 см²/г до приблизно 8500 см²/г.

Такий діапазон питомої площі поверхні включає значення, що становлять приблизно 2000 см²/г, 2500 см²/г, 3000 см²/г, 3500 см²/г, 4000 см²/г, 4500 см²/г, 5000 см²/г, 5500 см²/г, 6000 см²/г, 6100 см²/г, 6200 см²/г, 6300 см²/г, 6400 см²/г, 6500 см²/г, 6600 см²/г, 6700 см²/г, 6800 см²/г, 6900 см²/г, 7000 см²/г, 7500 см²/г, 8000 см²/г і 8500 см²/г.

Стосовно розподілу частинок за розмірами, слід уникати частинок DRSP діаметром більше 200 мкм, щоб не погіршити в значній мірі швидкість розчинення *in vitro* і, отже, біодоступність *in vivo*, оскільки такі частинки є погано розчинними.

У деяких варіантах здійснення DRSP має d_{50} менше 70 мкм.

У деяких переважних варіантах здійснення d_{50} частинок DRSP становить від 10 мкм до 60 мкм d_{50} , який становить від приблизно 10 мкм до приблизно 60 мкм, включає d_{50} , що становить 10 мкм, 15 мкм, 20 мкм, 25 мкм, 30 мкм, 35 мкм, 40 мкм, 45 мкм, 50 мкм, 55 мкм і 60 мкм.

У деяких варіантах здійснення розподіл за розмірами частинок DRSP, присутнього в композиції згідно із даним винаходом, характеризується:

(i) розміром частинок d_{90} менш ніж приблизно 100 мкм, і/або

(ii) розміром частинок d_{50} , що становить від приблизно 10 мкм до приблизно 60 мкм, і/або

(iii) розміром частинок d_{10} більш ніж приблизно 3 мкм.

У деяких інших варіантах здійснення d_{50} частинок DRSP становить від приблизно 10 мкм до приблизно 30 мкм. У таких варіантах здійснення розподіл за розмірами частинок DRSP, присутнього в композиції згідно із даним винаходом, характеризується щонайменше однієї з таких характеристик:

(i) розміром частинок d_{90} менш ніж приблизно 100 мкм,

(ii) розміром частинок d_{50} , що становить від приблизно 10 мкм до приблизно 30 мкм, і

(iii) розміром частинок d_{10} більш ніж приблизно 3 мкм.

У даному документі під "розміром частинок d_{90} " мається на увазі, що розподіл частинок за розмірами є таким, що щонайменше 90 % частинок мають діаметр частинок менше вказаного значення.

У даному документі під "розміром частинок d_{50} " мається на увазі, що розподіл частинок за розмірами є таким, що щонайменше 50 % частинок мають діаметр частинок менше вказаного значення.

У даному документі під "розміром частинок d_{10} " мається на увазі, що розподіл частинок за розмірами є таким, що щонайменше 10 % частинок мають діаметр частинок менше вказаного значення.

Розмір частинок d_{90} менш ніж приблизно 100 мкм включає розміри частинок d_{90} , що становлять менше ніж приблизно 90 мкм, 80 мкм, 70 мкм, 60 мкм, 55 мкм, 50 мкм, 45 мкм, 40 мкм, 38 мкм, 36 мкм, 34 мкм, 32 мкм, 30 мкм, 28 мкм, 26 мкм, 24 мкм, 22 мкм, 20 мкм.

Значення розміру частинок d_{50} , що становить від приблизно 10 мкм до приблизно 30 мкм, включають значення, що становлять приблизно 10 мкм, 11 мкм, 12 мкм, 13 мкм, 14 мкм, 15 мкм, 16 мкм, 18 мкм, 19 мкм, 20 мкм, 21 мкм, 22 мкм, 23 мкм, 24 мкм, 26 мкм, 27 мкм, 28 мкм, 29 мкм, 30 мкм.

Значення розміру частинок d_{10} більш ніж приблизно 3 мкм включають значення розміру частинок d_{10} , що становлять більше ніж приблизно 3 мкм, 3,5 мкм, 4,5 мкм, 5 мкм, 6 мкм, 7 мкм, 8 мкм, 9 мкм, 10 мкм, 11 мкм, 12 мкм.

Зрозуміло, значення розміру частинок d_{10} менше, ніж значення розміру частинок d_{50} , яке менше, ніж значення розміру частинок d_{90} .

Розподіл частинок DRSP за розмірами, зокрема значення d_{90} , d_{10} і d_{50} , може бути визначено добре відомими в рівні техніки способами, такими як ситовий аналіз, способи лазерної дифракції, способи фотоаналізу або оптичного підрахунку. Особливо переважними є способи

лазерної дифракції. Розподіл частинок за розмірами можна визначити за допомогою лазерної дифракції у вологій дисперсії. Диспергуюча речовина переважно є водою.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція згідно із даним винаходом містить DRSP в формі частинок, що має розподіл частинок за розмірами, що володіє

5 комбінацією двох характеристик, вибраних з:

- (i) розміру частинок d_{90} менш ніж приблизно 100 мкм,
- (ii) розміру частинок d_{50} , що становить від приблизно 10 мкм до приблизно 30 мкм, і
- (iii) розміру частинок d_{10} більш ніж приблизно 3 мкм.

10 Іншими словами, розподіл частинок DRSP за розмірами відображає комбінацію характеристик, вибраних з характеристики (i) та характеристики (ii), характеристики (i) та характеристики (iii), та характеристики (ii) та характеристики (iii).

У деяких інших варіантах здійснення фармацевтична композиція згідно із даним винаходом містить DRSP в немікронізованій формі, що має розподіл частинок за розмірами, що характеризується тим, що:

- 15 (i) розмір частинок d_{90} становить менш ніж приблизно 100 мкм,
- (ii) розмір частинок d_{50} становить від приблизно 10 мкм до приблизно 30 мкм, і
- (iii) розмір частинок d_{10} становить більш ніж приблизно 3 мкм.

У переважному варіанті здійснення розподіл частинок DRSP за розмірами додатково характеризується тим, що значення розміру частинок d_{90} становить менше 50 мкм, і що жодна з

20 частинок не має розмір більше 80 мкм.

У деяких варіантах здійснення контрацептивна композиція згідно із даним винаходом містить DRSP в формі частинок, що мають розмір частинок d_{90} , що становить від приблизно 20 мкм до приблизно 40 мкм, розмір частинок d_{50} , що становить від приблизно 10 мкм до приблизно 30 мкм, і d_{10} , що становить від приблизно 3 мкм до приблизно 9 мкм, причому жодна

25 з частинок не має розмір більше 80 мкм, більш переважно, жодна з частинок не має розмір більше 60 мкм.

У деяких інших варіантах здійснення контрацептивна композиція згідно із даним винаходом містить дроспіренон в формі частинок, що мають:

- 30 (i) розмір частинок d_{90} , що становить від приблизно 30 мкм до приблизно 40 мкм,
- (ii) розмір частинок d_{50} , що становить від приблизно 15 мкм до приблизно 25 мкм, і
- (iii) d_{10} , що становить від приблизно 5 мкм до приблизно 9 мкм, і де жодна з частинок не має розмір більше 80 мкм, більш переважно, жодна з частинок не має розмір більше 60 мкм.

У деяких інших варіантах здійснення контрацептивний інгредієнт згідно із даним винаходом є DRSP у формі частинок, що мають питому площу поверхні від приблизно 2000 см²/г до

35 приблизно 8000 см²/г і мають розмір частинок d_{50} , що становить від 10 мкм до 60 мкм.

Для одержання DRSP у формі частинок, що мають питому площу поверхні і/або розподіл частинок за розмірами, як описано вище, фахівець в даній галузі техніки може застосовувати добре відомі з рівня техніки способи, такі як спосіб подрібнення, необов'язково в поєднанні з ситовим способом.

40 Наприклад, DRSP, одержаний будь-яким зі способів синтезу, описаних в рівні техніки, може бути підданий стадії подрібнення в кульовому млині або молотковому млині, яка необов'язково супроводжується стадіями відсіву на вібраційному ситі. На наступних стадіях відсіву на вібраційному ситі можна видаляти найдрібніші і найбільші частинки DRSP, які погіршують фармакокінетичний профіль і профіль розчинення DRSP in vitro.

45 Фахівець у даній галузі техніки може регулювати параметри стадій подрібнення і відсіву за допомогою звичайних експериментів для одержання відповідної форми частинок DRSP. Відповідні млини, які можна застосовувати, включають струменевий млин, кульовий млин або стрижневий млин, молотковий млин, ріжучий млин і осцилюючий гранулятор.

Відповідну форму частинок DRSP також можна одержувати шляхом процесу кристалізації або осадження, необов'язково в поєднанні зі стадією відсіву, щоб повністю контролювати розмір частинок DRSP. Процес осадження може включати стадії (i) розчинення DRSP в розчиннику, який змішується з водою, і потім (ii) диспергування одержаного розчину в холодній воді при перемішуванні, щоб індукувати осадження DRSP. Частинки DRSP потім можуть бути виділені шляхом фільтрації.

55 Розчинники, що змішуються з водою, можуть являти собою розчинник, звичайно застосовуваний в процесі кристалізації або осадження, такий як метанол, етанол, ізопропанол, диметилформамід, тетрагідрофуран, діоксан або диметилсульфоксид, диметилацетамід або ацетон.

Такий спосіб дозволяє одержати DRSP по суті в кристалізованій формі.

За допомогою звичайних експериментів фахівець в даній галузі техніки може визначити параметри процесу осадження, що використовується для одержання відповідної форми DRSP.

Фахівець у даній галузі техніки може регулювати параметри зазначеного процесу осадження (наприклад, кількість розчинника, води і, необов'язково, застосовуваної поверхнево-активної речовини) за допомогою звичайних експериментів.

2 Спосіб контрацепції

Цей винахід також відноситься до способу, який включає введення фармацевтичної композиції, що містить DRSP в кількості щонайменше 3 мг, пацієнтці, яка страждає на надлишкову масу тіла, де зазначена фармацевтична композиція підходить для 28-денної схеми щоденного застосування, і де після того, як початкове введення зазначеного DRSP забезпечило контрацептивну дію у пацієнтки, зазначена пацієнтка може пропустити до 4 доз за 28-денну схему щоденного застосування.

У деяких варіантах здійснення даний винахід також відноситься до способу, який включає введення фармацевтичної композиції, що містить DRSP в кількості щонайменше 3 мг, пацієнтці, яка страждає на ожиріння, де зазначена фармацевтична композиція підходить для 28-денної схеми щоденного застосування, і де після того, як початкове введення зазначеного DRSP забезпечило контрацептивну дію у пацієнтки, зазначена пацієнтка може пропустити до 4 доз за 28-денну схему щоденного застосування.

У деяких варіантах здійснення даний винахід також відноситься до способу, який включає введення фармацевтичної композиції, що містить DRSP в кількості щонайменше 3 мг, пацієнтці, що має IMT 30 кг/м² або більше, де зазначена фармацевтична композиція підходить для 28-денної схеми щоденного застосування, і де після того, як початкове введення зазначеного DRSP забезпечило контрацептивну дію у пацієнтки, зазначена пацієнтка може пропустити до 4 доз за 28-денну схему щоденного застосування.

У деяких варіантах здійснення вищевказаного способу зазначена пацієнтка має IMT 25 кг/м² або більше.

У деяких варіантах здійснення вищевказаного способу зазначена пацієнтка страждає на ожиріння.

У деяких варіантах здійснення пацієнтка має IMT 30 кг/м² або більше.

У даному документі термін "схема щоденного застосування" означає, що спосіб контрацепції для пацієнтки, яка страждає на ожиріння, включає стадію введення активних добових одиниць дозування, що складаються з фармацевтичної композиції, повністю описаної у даному документі, зазначеної пацієнтці протягом декількох днів поспіль протягом 28 днів, тобто, періоду, що відповідає середній тривалості менструального циклу.

У даному документі термін "активна добова одиниця дозування" означає одиницю дозування, яка здатна запобігати вагітності при щоденному введенні пацієнтці протягом 28 днів поспіль.

Після забезпечення DRSP контрацептивної дії спосіб може включати другу фазу, яка представляє собою період без введення контрацептивного засобу, тобто, фазу, протягом якої ніякі контрацептивні інгредієнти не вводять пацієнтці. Під час зазначеної другої фази пацієнтці можуть бути введені добові одиниці дозування плацебо. У деяких інших випадках пацієнтці не вводять ніяких таблеток.

Під "добовою одиницею дозування плацебо" розуміється, що інгредієнт, який міститься у зазначеній одиниці дозування, є фармацевтично інертним або нешкідливим. Іншими словами, добова одиниця дозування плацебо не містить будь-якого контрацептивного інгредієнта, як визначено у даному документі.

Така друга фаза може призводити до виникнення регулярних менструальних кровотеч і, таким чином, може імітувати природний менструальний цикл.

Більш того, вважається, що зазначена друга фаза дозволяє секретувати ендогенний естрадіол, який може надавати певні позитивні впливи на кістковий метаболізм пацієнтки.

У деяких варіантах здійснення зазначена фармацевтична композиція додатково дозволяє зазначеній пацієнтці протягом зазначеної 28-денної схеми щоденного застосування пропускати до двох послідовних днів прийому зазначеного DRSP, за умови що зазначену пропущену дозу DRSP приймають в межах приблизно 24 годин після зазначених до двох пропущених непослідовних днів прийому.

У деяких варіантах здійснення зазначені до 4 пропущених доз пропущені не в послідовні дні.

У деяких варіантах здійснення зазначені до 4 пропущених доз пропущені в послідовні дні.

В загальному аспекті для одержання фармацевтичної композиції згідно із даним винаходом переважно застосовують немікронізовану і кристалізовану форму DRSP.

Схема щоденного застосування DRSP для введення пацієнтці, яка страждає на ожиріння, також може бути скоригована в залежності від індивідуальних чинників, таких як вік, маса тіла, загальний стан здоров'я і раціон пацієнтки. Зазначена схема щоденного застосування може також варіюватися в залежності від лікарської взаємодії, яка може виникати. Зазначена схема

щоденного застосування може також варіювати в залежності від додаткового біологічного дії (дій), крім запобігання вагітності, яких необхідно досягти при введенні DRSP.

Схема щоденного застосування DRSP для щоденного введення пацієнтці може бути нижчою або вищою, ніж раніше згадані дози. Наприклад, пацієнтці в перименопаузі може знадобитися більш висока або нижча добова доза DRSP для поліпшення її загального стану і, наприклад, для поліпшення регулярності її менструальних циклів.

Практикуючі лікарі можуть в ході звичайної практики коригувати щоденну схему застосування.

У переважному варіанті здійснення фармацевтична композиція згідно із даним винаходом додатково містить один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

Фармацевтична композиція згідно із даним винаходом може бути виготовлена згідно зі стандартними способами, такими як описані в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Lippincott Williams & Wilkins; Twenty first Edition, 2005).

Фармацевтично прийнятні наповнювачі, які можна застосовувати для приготування контрацептивної композиції згідно із даним винаходом, описані, зокрема, в Handbook of Pharmaceuticals Excipients, American Pharmaceutical Association (Pharmaceutical Press; 6th Revised edition, 2009).

Приклади відповідних ексципієнтів включають, але не обмежуються ними, наповнювачі, носії, розчинники, в'язівники, агенти проти злежування, пластифікатори, розпушувачі, змащувальні речовини, смакові добавки, буферні агенти, стабілізатори, барвники, підфарбовуючі речовини, антиоксиданти, антиадгезивні речовини, пом'якшувачі, консерванти і ковзні речовини.

У деяких варіантах здійснення контрацептивна композиція згідно із даним винаходом містить один або більше ексципієнтів, вибраних з групи, що складається з в'язівників, наповнювачів, ковзних речовин і змащувальних речовин.

Приклади наповнювачів включають, але не обмежуючись ними, безводну лактозу, мікрокристалічну целюлозу, крохмаль, прежелатинізований крохмаль, модифікований крохмаль, двоосновний дигідрат фосфату кальцію, тригідрат сульфату кальцію, дигідрат сульфату кальцію, карбонат кальцію, лактозу, декстрозу, сахарозу, маніт і сорбіт та їх комбінації.

Приклади змащувальних речовин включають, але не обмежуються ними, стеарат магнію, стеарат кальцію, магнію цинку, тальк, пропіленгліколь, ПЕГ, стеаринову кислоту, рослинне масло, бензоат натрію, лаурилсульфат натрію, лаурилсульфат магнію, поліоксиетиленомоностеарат мінерального масла і їх комбінації.

Приклади в'язучих речовин включають, але не обмежуються ними, крохмалі, наприклад, картопляний крохмаль, пшеничний крохмаль, кукурудзяний крохмаль; камеді, такі як трагакантова камедь, аравійська камедь, і желатин; мікрокристалічну целюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксиетилцелюлозу і гідроксипропілметилцелюлозу; полівінілпіролідон і їх комбінації.

Приклади ковзних речовин включають діоксид кремнію, трисилікат магнію, порошкоподібну целюлозу, крохмаль, тальк і триосновний фосфат кальцію.

У переважному варіанті здійснення фармацевтична композиція згідно із даним винаходом не містить значної кількості поверхнево-активної речовини. Значна кількість поверхнево-активної речовини може порушувати профіль розчинення DRSP in vitro шляхом збільшення його початкової швидкості розчинення. Поверхнево-активні речовини включають неіоногенні поверхнево-активні речовини, такі як складні ефіри поліоксиетиленсорбітану і жирних кислот, та іонногенні поверхнево-активні речовини, такі як лаурилсульфат натрію.

Зрозуміло, що використовуваний DRSP може мати форму частинок, що мають питому площу поверхні і/або розміри частинок d_{90} , d_{10} і d_{50} , які повністю описані в даному описі.

Зазначена контрацептивна композиція може необов'язково містити додаткові наповнювачі, які можуть становити від приблизно 0,1 до 10 мас. %.

Контрацептивна композиція згідно із даним винаходом може бути виготовлена у вигляді лікарської форми, придатної для перорального введення. Такі форми включають, не обмежуючись ними, таблетки, капсулоподібні таблетки, гранули, пігулки, капсули, порошки і суспензії.

У переважних варіантах здійснення контрацептивна композиція виготовлена в твердій формі для перорального введення, такий як таблетки, капсули, гранули, капсулоподібні таблетки і пігулки.

Такі тверді форми особливо підходять для застосування як добова активна одиниця дозування у контрацептивному наборі згідно із даним винаходом.

Коли фармацевтичну композицію готують в твердих формах, таких як таблетки або пігулки, зазначені тверді форми можуть бути загальноприйнятим способом покриті відповідним плівкоутворювальним агентом, таким як гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза або етилцелюлоза, до яких необов'язково може бути доданий відповідний ексципієнт, наприклад, пом'якшувальний агент, такий як гліцерин, пропіленгліколь, диетилфталат або триацетат гліцерину, наповнювач, такий як сахароза, сорбіт, ксиліт, глюкоза або лактоза, або барвник, такий як гідроксид титану і т.п.

Фармацевтична композиція у формі таблеток, пігулок або гранул може бути одержана загальноприйнятими способами, такими як пряме пресування, сухе гранулювання і вологе гранулювання.

У деяких варіантах здійснення твердих форм одержують прямим пресуванням.

Ще одним об'єктом винаходу є забезпечення способу одержання контрацептивної композиції, як описано у даному документі, який включає наступні стадії:

- (i) забезпечення DRSP у формі частинок, як повністю описано раніше у даному описі;
- (ii) забезпечення одного або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів; і
- (iii) змішування DRSP, забезпеченого на стадії (i), з одним або більше ексципієнтами, забезпеченими на стадії (ii).

Як повністю описано вище, заявник надає технічні вказівки для одержання композиції, що містить DRSP, в такій формі, що:

- (i) не більше 50 % DRSP, первинно присутнього в зазначеній композиції, розчиняється протягом 30 хвилин, і

(ii) щонайменше 50 % зазначеного DRSP розчиняється протягом періоду часу від 3 до 4 годин, коли композицію піддають тесту на розчинення *in vitro*, де процентні частки DRSP розраховані відносно кількості DRSP, первинно присутнього в зазначеній композиції.

Композиція, що містить DRSP з таким профілем розчинення *in vitro* або фармакокінетичним профілем *in vivo*, як повністю описано вище, може бути одержана різними іншими способами.

За допомогою звичайних експериментів і з урахуванням його загальних знань фахівець в даній галузі техніки може модифікувати (i) розподіл частинок DRSP за розмірами та (ii) кількістю, і характером ексципієнтів для одержання інших альтернативних композицій, які демонструють профіль розчинення *in vitro* і фармакокінетичний профіль *in vivo*, описані в цій заявці.

Наприклад, фахівець в даній галузі техніки може створити композицію, яка містить (i) мікронізований DRSP спільно з (ii) агентом для уповільнення вивільнення, щоб зменшити швидкість розчинення зазначеної DRSP.

Фахівець у даній галузі техніки може також розглянути можливість комбінування (i) великих частинок DRSP спільно з (ii) поверхнево-активною речовиною і/або змочувальним агентом для забезпечення розчинення зазначеного DRSP.

У деяких варіантах здійснення зазначена фармацевтична композиція містить контрацептивний набір, що містить одну або більше пакувальних одиниць, де кожна пакувальна одиниця містить від 21 до 28 добових активних одиниць дозування, і де:

- (a) кількість дроспіренону в кожній добовій активній одиниці дозування становить щонайменше 3 мг без естрогену, і

(b) кожна добова активна одиниця дозування містить дроспіренон в такій формі, що:

- (i) не більше 50 % дроспіренону, первинно присутнього у вказаній добовій активній одиниці дозування, розчиняється протягом 30 хвилин, і

(ii) щонайменше 50 % зазначеного дроспіренону розчиняється протягом періоду часу від 3 до 4 годин, коли добову активну дозу піддають тесту на розчинення *in vitro* в способі з використанням лопатевої мішалки згідно з Фармакопеею США XXIII, де процентні частки дроспіренону розраховані відносно кількості дроспіренону, первинно присутнього у вказаній добовій активній одиниці дозування.

Зазначений контрацептивний набір містить одну або більше пакувальних одиниць.

Одна або більше пакувальних одиниць включають, не обмежуючись ними, 1 пакувальну одиницю, 2 пакувальні одиниці, 3 пакувальні одиниці, 4 пакувальні одиниці, 5 пакувальних одиниць і 6 пакувальних одиниць.

Кожна пакувальна одиниця містить від 21 до 28 добових активних одиниць дозування. Як повністю описано вище, кожна добова активна одиниця дозування складається з контрацептивної композиції згідно із даним винаходом.

Як повністю описано вище, добові активні одиниці дозування переважно не містять ніякого естрогену або похідного естрогену, такого як етинілестрадіол, местранол або 8-пренілнарінгенін. Іншими словами, DRSP переважно присутній в добових активних одиницях дозування без естрогену.

У більш переважних варіантах здійснення DRSP є єдиним контрацептивним інгредієнтом, що міститься в добових активних одиницях дозування.

Кожна пакувальна одиниця необов'язково містить від 1 до 7 добових одиниць дозування фармацевтично прийнятного плацебо.

У деяких варіантах здійснення контрацептивний набір характеризується тим, що кожна пакувальна одиниця містить 28 добових одиниць дозування і не містить добової одиниці дозування фармацевтично прийнятного плацебо. Такий контрацептивний набір особливо підходить для здійснення способу контрацепції згідно із даним винаходом, що складається у введенні DRSP "безперервно" без періоду без контрацепції.

В інших варіантах здійснення кожна пакувальна одиниця містить:

- від 21 до 27 активних добових одиниць дозування, що складаються з контрацептивної композиції, повністю описаної в цій заявці, і

- необов'язково, від 1 до 7 добових одиниць дозування фармацевтично прийнятного плацебо.

Такий набір контрацептивних засобів особливо підходить для здійснення способу контрацепції згідно із даним винаходом, що включає:

- першу фазу, в якій активні добові одиниці дозування згідно із даним винаходом, що не містять естроген, вводять пацієнтці, яка страждає на ожиріння, протягом періоду від 21 до 27 днів поспіль; з подальшою

- другою фазою, в якій пацієнтці не вводять жодної контрацептивної композиції протягом періоду від 1 до 7 днів поспіль.

У деяких інших варіантах здійснення кожна пакувальна одиниця набору містить 24 добові одиниці дозування, які містять ефективну кількість контрацептивної композиції, як описано у даному документі, і необов'язково 4 добові одиниці дозування фармацевтично прийнятного плацебо.

Пакувальна одиниця, як описано вище, може мати одну із загальноприйнятих форм, які звичайно застосовуються для пероральних контрацептивних засобів.

Наприклад, пакувальна одиниця може являти собою загальноприйнятну блістерну упаковку з відповідною кількістю одиниць дозування в герметичній блістерній упаковці з основою з картону, негофрованого картону, фольги або пластика, і закриту схожим верхнім шаром. Кожна блістерна ємність може бути зручним чином пронумерована або промаркована для сприяння дотриманню режиму лікування.

Пакувальна одиниця може містити добові одиниці дозування в тому порядку, в якому їх слід приймати, тобто, починаючи з першої з щонайменше 21 одиниці дозування, що містять композицію DRSP, необов'язково з подальшими 7 або менше порожніми блістерами або 7 або менше одиницями дозування, що містять фармацевтично прийнятне плацебо.

Набір згідно із даним винаходом може містити інші відповідні компоненти, такі як інструкції по застосуванню.

Наступні приклади є ілюстративними і не призначені для обмеження обсягу заявленого винаходу.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1 - лікування LF111 (DRSP) знижує кількість днів з кровотечею і/або мажучими кров'яними виділеннями

1/Завдання

Наведене нижче дослідження CF111/302 представляє собою базове, багатоцентрове, подвійне сліпе, контрольоване за допомогою двох плацебо, рандомізоване дослідження контрацептивної ефективності, переносимості та безпеки LF111 (DRSP) протягом 9 циклів протяжністю 28 днів лікування (24 таблетки активного досліджуваного препарату з подальшими 4 днями таблеток плацебо).

Першим завданням є демонстрація контрацептивної ефективності LF111, а другим завданням є демонстрація безпеки і переносимості LF111, особливо щодо картини кровотеч.

2/Матеріали і способи

а) Досліджуваний препарат, дози і спосіб введення

В ході даного дослідження перорально вводили таблетки з плівковою оболонкою LF111 (досліджуваний препарат, 24 таблетки, що містять 4 мг DRSP, а потім 4 таблетки плацебо, León Farma).

Таблетки LF111 мають наступний склад:

5

	інгредієнт	мг/таблетка
Активний інгредієнт	Дроспіренон ¹	4,00
Експіцієнт	Мікрокристалічна целюлоза	33,02
	Лактоза, безводна	17,50
	Діоксид кремнію, колоїдний безводний	0,29
	Стеарат магнію	0,29
	Система білої оболонки	1,65
Всього		56,75

¹ кристалізований та немікронізований дроспіренон, одержаний згідно зі способом, аналогічним описаному в WO 2006/061309

б) План дослідження

Дане проспективне, багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, контрольоване за допомогою двох плацебо дослідження проводили на 857 жінках без неконтрольованих поточних захворювань, схильних до ризику вагітності, у віці 18-45 років, з артеріальним тиском систоли менше 140 мм рт. ст., діастолічним артеріальним тиском менше 90 мм рт.ст., приблизно в 73 центрах в Австрії, Чехії, Німеччині, Угорщині, Польщі, Румунії, Словаччині та Іспанії.

Після надання інформованої згоди при візиті 1a (скринінг, V 1a) і отримання досліджуваного лікарського засобу при візиті 1b суб'єкти будуть здійснювати візити з 2 по 4 в 24±2 день 1-го, 3-го і 6-го циклів, і 5 візит (V5) в 29±2 день 9-го циклу. Подальше спостереження (6 візит; V6) відбудеться через 7-10 днів після останнього прийому LF111.

Запланована загальна тривалість дослідження склала 16 місяців: максимум 6 місяців для процесу реєстрації, максимум 9 місяців безпосередньо для прийому контрацептивних засобів і 10 днів для стадії подальшого спостереження. Тривалість прийому контрацептивних засобів для окремих жінок становить 9 × 28 днів.

с) Критерії виключення

Вагітність суб'єкта; грудне вигодовування у суб'єкта; суб'єкт відомий або підозрюється в неможливості дотримання протоколу дослідження і застосування IMP (досліджуваних лікарських препаратів); виявлена на ультразвуковому дослідженні органів малого таза, грудному або інтравагінальному ультразвуковому дослідженні патологія, що виключає участь в дослідженні; незрозуміла аменорея, відомий синдром полікістозу яєчників; суб'єкт, який має ASC-US (атипові клітини плоского епітелію неясного значення) або більше серйозна зміна на мазку Папаніколау; відоме протипоказання або гіперчутливість до активного інгредієнта (дроспіренон) або експіцієнтів IMP (целюлоза, лактоза, діоксид кремнію, стеарат магнію, кукурудзяний крохмаль, поліетиленгліколь, полівінілпіролідон, полівініловий спирт, aquarius BT16035 cottage green, тальк, діоксид титану, діоксид кремнію колоїдний безводний, повністю рацемічний токоферол, лактоза, маїсовий крохмаль, повідон, стеаринова кислота, гіпромелоза, макрогол 400); значуще серцево-судинне захворювання, захворювання печінки або нирок, діабет із залученням судин, неконтрольований розлад щитовидної залози або поточний венозний тромбоз або емболія; недіагностована вагінальна кровотеча; відомі або підозрювані чутливі до статевих стероїдів злоякісні пухлини; наявність або анамнез важкого захворювання печінки за умови, що значення функції печінки не повернулися до норми; свідчення або анамнез зловживання алкоголю, лікарських засобів або вживання наркотиків (протягом останніх 12 місяців); відомий розлад кровотечі або анамнез нез'ясовної кровотечі або появи синців протягом останніх 12 місяців до V1a; заборонені раніше лікарські засоби/контрацептивні засоби (ін'єкційні гормональні методи контрацепції протягом останніх 6 місяців до V1a, прогестин-вивільняючий ВМП (внутрішньоматочний пристрій) або контрацептивний імплантат за останні 2 місяці до V1a, антиретровірусна терапія за останні 6 місяців до V1a, мікросомальні фермент-індукуючі лікарські засоби за останні 28 днів до початку прийому IMP); залежність від забороненого спільного лікування (естрогени, прогестагени, активоване вугілля, мікросомальні фермент-індукуючі лікарські засоби, протисудомні засоби [наприклад, гідантоїн, фенітоїн, карбамазепін, окскарбазепін, топірамат, фелбарнат, примідон], барбітурати, антибіотики [такі як рифабутин або рифампіцин], ритонавір, нелфінавір, аторвастатин, бозентан, гризеофульвін, фенілбутазон, звіробій [hypericum perforatum], лікарські засоби, які можуть збільшити вміст калію

в сироватці [інгібітори АПФ (ангіотензинперетворюючого ферменту), антагоністи ангіотензин-Н-рецепторів, калійзберігаючі діуретики, калієві добавки, гепарин, антагоністи альдостерону і НПЗП]); планована хірургічна операція протягом передбачуваного часу участі в даному дослідженні, що вимагає скасування перорального контрацептивного засобу; регулярне супутнє застосування бар'єрних контрацептивних способів, сперміцидів, ВМП або інших способів контрацепції (за винятком випадкового застосування через ризик зараження); свідоцтво або анамнез невротичної особистості, психічних захворювань або спроб суїциду; участь в іншому дослідженні експериментальних препаратів або пристроїв, паралельно або менш ніж за 90 днів до початку дослідження, або участь раніше в даному дослідженні; співробітник дослідницького або випробувального центру, або член сім'ї співробітників або дослідників; будь-яка умова, яке, на думку дослідника, може поставити під загрозу дослідження згідно із протоколом.

d) Критерії оцінки

d.1) Ефективність

- первинний: Загальний індекс Перля (загальний PI);

- вторинні: PI для помилок способу; PI після корекції резервної контрацепції; Коефіцієнт вагітності.

d.2) Безпека/Переносимість

Частка суб'єктів з позаплановими кровотечею/мажучими кров'яними виділеннями в циклах з 2 по 6; частка суб'єктів з позаплановими кровотечею/мажучі кров'яними виділеннями в кожному циклі з циклів з 2 по 9 і сукупно в циклах з 2 по 6, і циклах з 2 по 9; Кількість днів кровотечі/мажучих кров'яних виділень протягом циклів з 2 по 4; Кількість днів кровотечі/мажучих кров'яних виділень протягом циклів з 7 по 9; Кількість днів кровотечі/мажучих кров'яних виділень протягом циклів з 2 по 9; Кількість епізодів кровотечі/мажучих кров'яних виділень протягом циклів з 2 по 4; Кількість епізодів кровотечі/мажучих кров'яних виділень протягом циклів з 7 по 9; Кількість епізодів кровотечі/мажучих кров'яних виділень протягом циклів з 2 по 9; Частка суб'єктів з аменореєю; Зміна маси тіла від вихідного рівня (V1a); Зміна систолічного і діастолічного артеріального тиску від вихідного рівня (V1a); Небажані явища (АЕ); Частота пульсу; Електрокардіограма (ЕКГ) для підмножини суб'єктів; Клінічні лабораторні параметри; Спеціальні клінічні лабораторні параметри (гемостатичні змінні, вуглеводний метаболізм і кістковий метаболізм) для підмножини суб'єктів.

d.3) Статистичні методи

d.3.1) Параметри ефективності

Аналіз первинної змінної ефективності, яка визначається як загальний PI, буде виконаний для повної вибірки суб'єктів аналізу (FAS) і вибірки суб'єктів без порушень протоколу (PPS). Первинна оцінка ефективності буде основана на FAS. Двосторонній 95 % довірчий інтервал (CI) для загального PI буде розрахований за умови, що події вагітності мають розподіл Пуассона. Аналіз вторинної ефективності буде оснований на FAS. Для PI для помилок способу будуть розраховані двосторонні 95 % CI. 95 % довірчий інтервал за методом Клоппера-Пірсона буде розрахований для співвідношення вагітностей. Сукупна частота виникнення вагітності буде розрахована із застосуванням оцінки Каплана-Мейера. Двосторонній 95 % CI буде розрахований для PI після корекції резервної контрацепції.

d.3.2) Параметри безпеки і переносимості

Аналізи параметрів артеріального тиску, маси тіла і картини кровотечі будуть основані на FAS. Аналіз кінцевих точок безпеки буде проведено тільки із застосуванням вибірки для оцінки безпеки. Всі небажані явища (АЕ) і небажані явища, що виникають при лікуванні (ТЕАЕ), будуть узагальнені шляхом обчислення кількості і відсотка суб'єктів з АЕ за переважними строками і класом системних органів. Також ТЕАЕ будуть підсумовані за ступенем тяжкості і відношенню до лікування. Будуть надані кількість і відсоток ТЕАЕ, що ведуть до припинення дослідження. Лабораторні параметри, частота пульсу і аномальні результати ЕКГ (наприклад, подовження QT) будуть підсумовані шляхом обчислення зведеної статистики за абсолютними значеннями і зміни від V1a (спеціальні лабораторні параметри і ЕКГ: V1b) до V3, V4 і V5. Таблиці зрушень будуть надані для ілюстрації змін відносно лабораторних нормальних діапазонів між V1a і V5 (або EDV). Буде підсумовано кількість і відсоток суб'єктів зі значеннями поза межами клінічної значущості.

2/ Результати

Як показано в таблиці 1 нижче, спостерігалось значне скорочення кількості днів з кровотечею і/або мажучими кров'яними виділеннями при лікуванні DRSP у жінок з надлишковою масою тіла (ІМТ 25 кг/м² або вище) в порівнянні з жінками, які не мають надлишку маси тіла, які отримували таке ж контрацептивне лікування.

Таблиця 1

Кількість днів з мажучими кров'яними виділеннями і/або кровотечею за періодами циклів лікування для когорти жінок з надлишковою масою тіла в порівнянні з когортою жінок, які не мають надлишкової маси тіла, при лікуванні DRSP

Цикл		ІМТ<25 кг/м ² (N=660)	% за цикл лікування	ІМТ≥25 кг/м ² (N=198)	% за цикл лікування	Всього (N=858)	р-значення критерію суми рангів Уїлкоксона
Цикли 2-4	n	401		126		527	
	Середнє (СКО)	13,8 (12,84)	16,4 %.	10,7 (13,46)	12,7 %.	13,1 (13,05)	0,0007
	Медіана	11,0		6,0		10,0	
	Мін/Макс	0/60		0/66		0/66	
Цикли 2-6	n	315		107		422	
	Середнє (СКО)	20,6 (18,62)	14,7 %.	14,9 (18,64)	10,6 %.	19,1 (18,77)	0,0005
	Медіана	17,0		7,0		14,0	
	Мін/Макс	0/100		0/89		0/100	
Цикли 2-9	n	221		84		305	
	Середнє (СКО)	32,1 (27,85)	14,3 %.	22,2 (26,65)	9,9 %.	29,4 (27,84)	0,0010
	Медіана	26,0		13,5		21,0	
	Мін/Макс	0/109		0/106		0/109	
Цикли 5-7	n	315		108		423	
	Середнє (СКО)	10,8 (11,13)	12,8 %.	8,3 (10,98)	9,9 %.	10,2 (11,13)	0,0053
	Медіана	7,0		4,0		6,0	
	Мін/Макс	0/67		0/49		0/67	
Цикли 7-9	n	280		94		374	
	Середнє (СКО)	10,2 (10,10)	12,1 %.	7,9 (11,09)	9,4 %.	9,7 (10,39)	0,0040
	Медіана	8,0		3,5		6,0	
	Мін/Макс	0/60		0/55		0/60	

N: Кількість суб'єктів в тестовій групі в групі з певним ІМТ

n: Кількість суб'єктів з доступними даними

СКО: Середньоквадратичне відхилення

5 Як показано в таблиці 2 нижче, спостерігається значне скорочення кількості днів з кровотечею і/або мажучими кров'яними виділеннями при лікуванні DRSP у жінок з ожирінням в порівнянні з жінками, які не мають ожиріння, при такому ж контрацептивному лікуванні.

Таблиця 2

Число днів з мажучими кров'яними виділеннями і/або кровотечею за періодами циклів лікування для когорти жінок з ожирінням в порівнянні з когортою жінок, які не мають ожиріння, при лікуванні DRSP

Цикл		ІМТ<30 кг/м ² (N=828)	% за цикл лікування	ІМТ≥30 кг/м ² (N=30)	% за цикл лікування	Всього (N=858)	р-значення критерію суми рангів Уїлкоксона
Цикли 2-4	n	511		16		527	
	Середнє (СКО)	13,3 (13,13)	15,8 %.	5,3 (6,66)	6,3 %.	13,1 (13,05)	0,0097
	Медіана	10,0		2,0		10,0	
	Мін/Макс	0/66		0/22		0/66	
Цикли 2-6	n	408		14		422	
	Середнє (СКО)	19,6 (18,88)	14,0 %.	6,3 (7,89)	4,5 %.	19,1 (18,77)	0,0053
	Медіана	16,0		2,0		14,0	
	Мін/Макс	0/100		0/24		0/100	
Цикли 2-9	n	291		14		305	
	Середнє (СКО)	30,4 (28,02)	13,6 %.	9,2 (12,10)	4,1 %.	29,4 (27,84)	0,0027
	Медіана	22,0		2,0		21,0	
	Мін/Макс	0/109		0/36		0/109	
Цикли 5-7	n	405		18		423	
	Середнє (СКО)	10,4 (11,18)	12,4 %.	5,4 (8,76)	6,4 %.	10,2 (11,13)	0,0217
	Медіана	7,0		1,5		6,0	
	Мін/Макс	0/67		0/29		0/67	
Цикли 7-9	n	356		18		374	
	Середнє (СКО)	10,0 (10,47)	11,9 %.	3,8 (6,62)	4,5 %.	9,7 (10,39)	0,0037
	Медіана	7,0		0,0		6,0	
	Мін/Макс	0/60		0/20		0/60	

N: Кількість суб'єктів в тестовій групі в групі з певним ІМТ

n: Кількість суб'єктів з доступними даними

СКО: Середньоквадратичне відхилення

Приклад 2 - Кореляція між ІМТ і лікуванням на основі DRSP, з одного боку, і зміною маси тіла і зміною частоти серцевих скорочень, з іншого боку

5 1/Способи

У прикладі 2 використовували склад LF111, описаний в прикладі 1.

10 Протокол клінічних випробувань CF111/301 включав 713 здорових сексуально активних жінок, бажаючих застосовувати пероральні контрацептивні засоби, зареєстрованих приблизно в 41 центрі, розташованих в 5 країнах (Угорщина, Польща, Чеська Республіка, Німеччина і Румунія).

15 Після підписання форми інформованої згоди при візиті 1a (скринінг) і отримання досліджуваного лікарського засобу при візиті 1b суб'єкти, які підходять для участі в дослідженні, здійснювали візити з 2 по 6 в 24±2 день 1-го, 3-го, 6-го, 9-го і 13-го циклів. Подальше спостереження (7 візит) відбувалося через 10-28 днів після 6 візиту. Щонайменше 515 суб'єктів завершили дослідження, по 13 циклів кожен.

20 У наборі даних була представлена інформація про демографічні і клінічні параметри, дані гінекологічного та медичного анамнезу, оцінки лабораторних даних і показників життєво важливих функцій, що передують/супутні лікарським засобам/данам, пов'язаним з контрацептивними пристроями.

Статистичні р-значення розраховували за допомогою точного критерію Фішера, і

р-значення брали значущим критерієм при пороговому значенні р, який є меншим або дорівнює 0,05.

2/Результати

Для жінок, які страждають на ожиріння (ІМТ більше або дорівнює 30 кг/м²), спостерігалася тенденція до зниження їх маси і частоти серцевих скорочень від 1 візиту (виміряно на вихідному рівні) до 6 візиту (виміряно в кінці дослідження).

Розподіл зміни маси тіла і частоти серцевих скорочень від 1 до 6 візиту для жінок групи з ІМТ (ІМТ менше 30 і ІМТ більше або дорівнює 30 кг/м²) показано на фіг. 1 і 2, відповідно.

Аналіз лінійної моделі показав, що ефект в групі з ІМТ був статистично значущим в зміні маси тіла (F-статистика: 14,49 на 1 і 668 DF, р-значення: 0,0001541) і частоти серцевих скорочень (F-статистика: 4,947 на 1 і 666 DF, р-значення: 0,02647) від 1 до 6 візиту.

Приклад 3 - Зниження небажаних явищ лікування на основі DRSP у жінок з ожирінням

1/Способи

В протокол клінічних випробувань CF111/1SS включали 1 571 (1500+71) здорових сексуально активних жінок, бажаних застосовувати пероральні контрацептивні засоби, зареєстрованих приблизно в 114 центрах, розташованих в Австрії, Чеській Республіці, Німеччині, Угорщині, Польщі, Румунії, Словаччині та Іспанії. Групи жінок, які не мають ожиріння (ІМТ менше 30 кг/м²), і жінок з ожирінням (ІМТ більше або дорівнює 30 кг/м²) вивчали окремо.

2/Результати

У таблиці 3 представлені результати кількісної оцінки TEAE (небажаних явищ, що виникають при лікуванні) в когорті жінок, що приймали контрацептивні засоби з композицією, що містить дроспіренон, згідно із даним винаходом ("LF111"). Вивчали жінок, які не мають ожиріння (ІМТ менше 30 кг/м²), і жінок з ожирінням (ІМТ більше або дорівнює 30 кг/м²), відповідно.

Результати, наведені в таблиці 3, показують, що відсоток TEAE був аналогічним у жінок, що приймали склад DRSP-РОС, незалежно від того, чи мали ці жінки ожиріння.

Таким чином, результати показують, що для складу, що містить дроспіренон згідно із даним винаходом, слід точно дотримуватися режиму прийому жінками з ожирінням.

Таблиця 3

Виникнення TEAE у підгрупі з ІМТ індивідуумів, які отримували лікування LF111

	ІМТ<30 кг/м ² (N=1500)	ІМТ≥30 кг/м ² (N=71)
	n (%)	n (%)
Суб'єкти с щонайменше одним TEAE [a]	650 (43,3)	30 (42,3)

N: Кількість суб'єктів у конкретній групі лікування.

n: Кількість суб'єктів з небажаними явищами.

%: Відсоток на основі N.

[A] TEAE: Небажані явища, що виникають при лікуванні TEAE визначають як АЕ, що виникають при або після першого введення ІМР, і вони включають ті явища, які виникли до першого введення ІМР, але погіршилися після першого прийому. Небажані явища, що починаються після останнього введення ІМР, але протягом періоду подальшого спостереження після останнього ІМР, розглядають як такі, що виникають при лікуванні.

Частоту серцевих скорочень розуміють як кількість ударів серця людини в хвилину в стані спокою (наприклад, поза фізичним навантаженням). Переважно, частоту серцевих скорочень можна виміряти після того, як пацієнт лежав протягом щонайменше 5 хвилин, переважно протягом щонайменше 10 хвилин, і найбільш переважно протягом щонайменше 15 хвилин. Як альтернатива, частоту серцевих скорочень можна вимірювати при пробудженні вранці і перед підйомом з ліжка. Частота серцевих скорочень є важливим показником здоров'я.

У той час як нормальна частота серцевих скорочень для дорослих може становити від приблизно 60 до приблизно 100 ударів в хвилину, більш низька частота серцевих скорочень вказує на більш ефективну функцію серця і хороший стан серцево-судинної системи. У той час як у жінок з надлишком маси тіла та ожирінням, в цілому, спостерігають більш високу частоту серцевих скорочень, ніж у жінок з нормальною масою тіла, було також виявлено, що більш висока частота серцевих скорочень є попереджувачим знаком зростаючих серцево-судинних проблем, а також як прогнозує параметр ожиріння в майбутньому. Було виявлено, що жінки з більш високою частотою серцевих скорочень схильні до ожиріння та цукровий діабет. Shigetoh, et al., Am. J. Hypertension, vol. 22, number 2, pp. 151-155, Feb. 2009. Вважають, що

більш висока частота серцевих скорочень пов'язана з метаболічним синдромом, діабетом, утворенням тромбів, які можуть викликати інсульт або серцевий напад, серцеву недостатність, падіння в непритомність і навіть раптову смерть.

Таким чином, зниження частоти серцевих скорочень є вкрай бажаним, особливо для жінок з надлишком маси тіла або ожирінням, оскільки зниження частоти серцевих скорочень може призвести до зниження ризику розвитку різних небажаних порушень здоров'я. Вважають, що зниження частоти серцевих скорочень на щонайменше 5 ударів в хвилину, на щонайменше 10 ударів в хвилину і на щонайменше 15 ударів в хвилину забезпечує значне зниження таких факторів ризику.

Приклад 4 - Порівняння явищ кровотечі або незначних кров'янистих виділень, які спостерігаються у жінок з ожирінням, при лікуванні на основі DRSP згідно із даним винаходом і лікуванні на основі дезогестрелу

1/Завдання

Наведене нижче дослідження CF111/302 представляє собою опорне, багатоцентрове, подвійне сліпе, контрольоване за допомогою двох плацебо, рандомізоване дослідження контрацептивної ефективності, переносимості та безпеки LF111 (DRSP) протягом 9 циклів в порівнянні з дезогестрелом 0,075 мг (Cerazette).

Першим завданням є демонстрація контрацептивної ефективності LF111, а другим завданням є демонстрація безпеки і переносимості LF111 в порівнянні з дезогестрелом 0,075 мг, особливо щодо картини кровотеч.

2/Матеріали і способи

а) Досліджуваний і контрольний препарати, дози і спосіб введення

Протягом даного дослідження перорально вводили два види пігулок:

- в ході даного дослідження перорально вводили таблетки з плівковою оболонкою LF111 (досліджуваний препарат, 24 таблетки, що містять 4 мг DRSP, а потім 4 таблетки плацебо, Leob Pharma).

Склад таблеток LF111 розкритий в прикладі 1 (див. Розділ 2, підрозділ а)).

- Таблетки дезогестрелу 0,075 мг, вкриті плівковою оболонкою (контрольний препарат, 28 активних таблеток, NV Organon).

б) План дослідження

Дане проспективне, багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, контрольоване за допомогою двох плацебо дослідження, проводили на 1200 жінок без неконтрольованих поточних захворювань, схильних до ризику вагітності, у віці 18-45 років, з артеріальним тиском систоли менше 140 мм рт. ст., діастолічним артеріальним тиском менше 90 мм рт.ст. (857 для LF111 і 343 для дезогестрелу 0,075 мг; співвідношення рандомізації 5:2), приблизно в 88 центрах в Австрії, Чеській Республіці, Німеччині, Угорщині, Польщі, Румунії, Словаччині та Іспанії.

Після надання інформованої згоди при візиті 1а (скринінг, V 1а) і отримання досліджуваного лікарського засобу при візиті 1b суб'єкти будуть здійснювати візити з 2 по 4 в 24±2 день 1-го, 3-го і 6-го циклів, і 5 візит (V5) в 29±2 день 9-го циклу. Подальше спостереження (6 візит; V6) відбудеться через 7-10 днів після останнього прийому LF111.

Запланована загальна тривалість дослідження становила 16 місяців: максимум 6 місяців для процесу реєстрації, максимум 9 місяців безпосередньо для прийому контрацептивних засобів і 10 днів для стадії подальшого спостереження. Тривалість прийому контрацептивних засобів для окремих жінок становить 9 * 28 днів.

с) Критерії виключення

Див. Відповідний розділ прикладу 1 вище.

д) Критерії оцінки

Див. Відповідний розділ прикладу 1 вище.

3/Результати

У таблицях 4 і 5 показано порівняння явищ кровотечі або незначних кров'янистих виділень, які спостерігаються у жінок з ожирінням при лікуванні на основі DRSP згідно із даним винаходом (LF111) і лікуванні на основі дезогестрелу (комерційно доступний як таблетки Cerazette®).

Таблиця 4

Явища кровотечі або незначних кров'янистих виділень, які спостерігаються у індивідуумів жіночої статі з ожирінням (ІМТ більше або дорівнює 30 кг/м²) відносно проведеного лікування

Кровотечі або мажучі кров'яністі виділення Середня кількість днів	ІМТ ≥ 30 кг/м ²	
	Лікування на основі DRSP	дезогестрел
Менструальні цикли 2-4	5,3	21,8
Менструальні цикли 2-6	6,3	16,3
Менструальні цикли 2-9	9,2	33,9

Таблиця 5

Явища кровотечі або незначних кров'янистих виділень, які спостерігаються у індивідуумів жіночої статі з нормальною масою тіла або надлишком маси тіла (ІМТ менше 30 кг/м²) відносно проведеного лікування

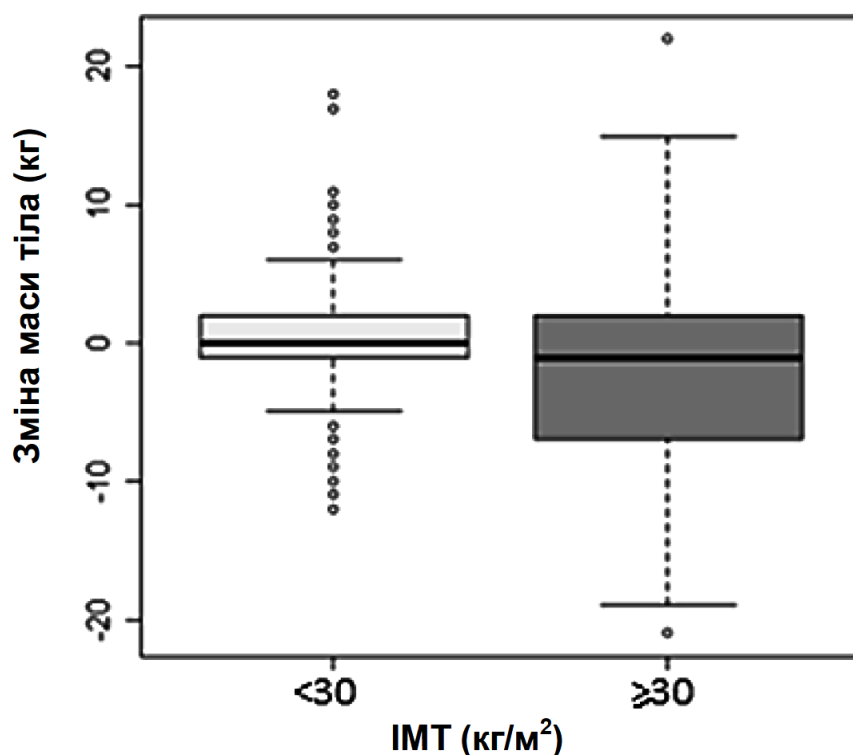
Кровотечі або мажучі кров'яністі виділення Середня кількість днів	ІМТ < 30 кг/м ²	
	Лікування на основі DRSP	дезогестрел
Менструальні цикли 2-4	13,3	16,6
Менструальні цикли 2-6	19,6	24,1
Менструальні цикли 2-9	30,4	34,7

- Відзначено, що індивідууми жіночої статі з ожирінням, які отримують лікування контрацептивним засобом на основі дроспіренону, як розкрито у даному документі, страждають на значно меншу кількість явищ кровотечі або незначних кров'янистих виділень протягом усіх менструальних циклів, які були проаналізовані, в порівнянні з індивідуумами жіночої статі з ожирінням, які отримують лікування на основі контрацептивної композиції, що містить дезогестрел.
- Навпаки, індивідууми жіночої статі з ІМТ менше 30 кг/м², включаючи індивідуумів з нормальною масою тіла або індивідуумів з надлишковою масою тіла, страждають від ідентичних або еквівалентних явищ кровотечі або незначних кров'янистих виділень незалежно від проведеного контрацептивного лікування.

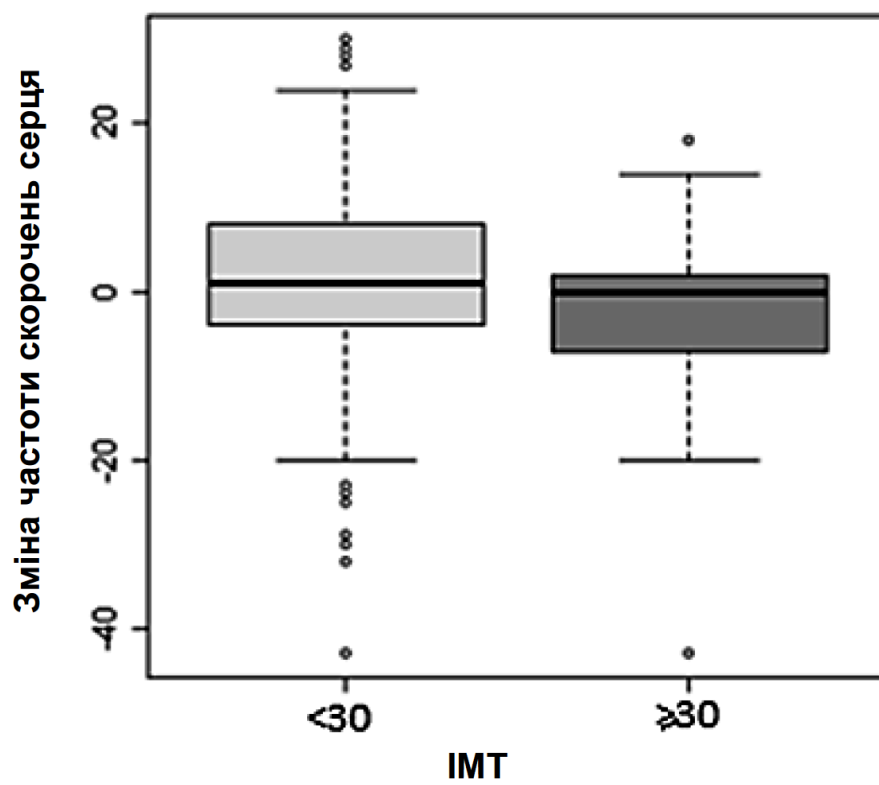
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- Спосіб контрацепції у пацієнтки, яка страждає від ожиріння, що включає введення дроспіренону як єдиного контрацептивного інгредієнта, який міститься в добовій активній одиниці дозування в кількості щонайменше 3 мг.
- Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що пацієнтка має ІМТ 30 кг/м² або більше.
- Спосіб за п. 1 або п. 2, який **відрізняється** тим, що зазначена добова активна одиниця дозування міститься в контрацептивному наборі, що містить одну або більше пакувальних одиниць, де кожна пакувальна одиниця містить від 21 до 28 добових активних одиниць дозування, і де:
 - кількість дроспіренону в кожній добовій активній одиниці дозування становить щонайменше 3 мг без естрогену, і
 - кожна добова активна одиниця дозування містить дроспіренон в такій формі, що:
 - не більше 50 % дроспіренону, первинно присутнього у вказаній добовій активній одиниці дозування, розчиняється протягом 30 хвилин, і
 - щонайменше 50 % зазначеного дроспіренону розчиняється протягом періоду часу від 3 до 4 годин, коли добову активну одиницю дозування піддають тесту на розчинення *in vitro* в спосіб з використанням лопатевої мішалки згідно з Фармакопеею США XXIII, де процентні частки дроспіренону розраховані відносно кількості дроспіренону, первинно присутнього у вказаній добовій активній одиниці дозування.
- Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що кількість дроспіренону в кожній добовій активній одиничній дозі становить від 3,5 до 4,5 мг.
- Спосіб за п. 3 або п. 4, який **відрізняється** тим, що одна або більше пакувальних одиниць додатково містять від 1 до 7 добових одиниць дозування фармацевтично прийнятного плацебо.

6. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що кожна пакувальна одиниця містить 24 добові активні одиниці дозування.
7. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що кожна пакувальна одиниця містить 4 добові одиниці дозування плацебо.
- 5 8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, який **відрізняється** тим, що дроспіренон знаходиться в кристалічній формі.
9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-8, який **відрізняється** тим, що дроспіренон знаходиться в немікронізованій формі.
- 10 10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, який **відрізняється** тим, що дроспіренон має d_{50} менше ніж 70 мкм.
11. Спосіб за будь-яким з пп. 1-10, який **відрізняється** тим, що дроспіренон знаходиться у формі частинок і має питому площу поверхні від приблизно 2000 до приблизно 8500 $\text{см}^2/\text{г}$.



Фіг. 1



Фіг. 2