

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **016625**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2012.06.29

(21) Номер заявки
200601908

(22) Дата подачи заявки
2005.04.29

(51) Int. Cl. **A61K 31/565** (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61K 31/585 (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)

(54) СПОСОБ КОНТРОЛЯ ПРОРЫВНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ПРОЛОНГИРОВАННОМ РЕЖИМЕ ПРИЕМА ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

(31) **60/566,443; 60/575,024; 60/577,199;
60/638,380; 60/660,068**

(32) **2004.04.30; 2004.05.28; 2004.06.07;
2004.12.27; 2005.03.10**

(33) **US**

(43) **2007.04.27**

(86) **PCT/EP2005/004777**

(87) **WO 2005/105103 2005.11.10**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

БАЙЕР ФАРМА

АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

(72) Изобретатель:

Заксе Андреас (DE)

(74) Представитель:

**Веселицкая И.А., Пивницкая Н.Н.,
Кузенкова Н.В., Веселицкий М.Б.,
Каксис Р.А., Комарова О.М., Белоусов
Ю.В. (RU)**

(56) **WO-A-0222110
US-A1-2003119798
WO-A-9804269
US-B1-6451778
US-E1-RE37838**

JENAPHARM: "NEUES PERIODENDSYSTEM MIT VALETTE". JENAPHARM, March 2004 (2004-03), XP002350231, the whole document

SILLEM M. ET AL.: "Use of an oral contraceptive containing drospirenone in an extended regimen". THE EUROPEAN JOURNAL OF CONTRACEPTION & REPRODUCTIVE HEALTH CARE: THE OFFICIAL JOURNAL OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CONTRACEPTION. SEP 2003, vol. 8, no. 3, September 2003 (2003-09), pages 162-169, XP008064769, ISSN: 1362-5187, abstract, page 163, paragraph 3, page 165, paragraphs 1, 2, page 167, column 2, paragraph 3 - page 168, column 2, paragraph 2

WIEGRATZ I. ET AL.: "Attitude of German women and gynecologists towards long-cycle treatment with oral contraceptives". CONTRACEPTION, GERON-X, INC., LOS ALTOS, CA, US, vol. 69, no. 1, January 2004 (2004-01), pages 37-42, XP002353728, ISSN: 0010-7824, the whole document

BIRKHAEUSER M. ET AL.: "EMPFEHLUNGEN ZUR HORMONALEN KONTRAZEPTION". FRAUENARZT, PUBLIMED, MED. U. MEDIEN DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNKOLOGIE, DE, vol. 44, no. 12, 2003, pages 1270-1273, XP009055739, ISSN: 0016-0237, the whole document

ROSENBERG ET AL.: "Causes and consequences of oral contraceptive noncompliance". AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS & GYNECOLOGY, MOSBY, ST LOUIS, MO, US, vol. 180, no. 2, February 1999 (1999-02), pages S276-S279, XP005179066, ISSN: 0002-9378, the whole document

EP-A-0911029

US-B1-6500814

(57) Настоящее изобретение касается способа женской пероральной контрацепции, который включает монофазный гибкий длительный циклический режим приема гормонального контрацептива, применяемого для контроля проблем, связанных с кровотечением. Причем пероральный контрацептив включает 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, его принимают ежедневно в течение первого периода, который составляет 24 дня, а затем прием указанного перорального контрацептива ежедневно в течение второго периода, который составляет максимум 96 дней, в течение которого (а) указанная женщина инициирует перерыв, который составляет 3-6 дня, при котором пероральный контрацептив не принимается, или (б) если такой перерыв не инициируется в течение указанного максимума 96 дней, указанная женщина инициирует перерыв, который составляет 3-6 дней в конце периода, который составляет 96 дней (1). После указанного перерыва прием указанного перорального контрацептива осуществляют со схемой приема/перерыва в соответствии с вышеприведенным (1).

016625 B1

016625 B1

Настоящее изобретение касается режима пролонгированного применения гормонального контрацептива, применяемого для контроля проблем, связанных с кровотечениями, ассоциированных с применяемым в настоящее время в практике фиксированным пролонгированным использованием гормональных контрацептивов, например Seasonale®, и упаковки фармацевтического препарата, содержащей гормональный контрацептив для применения в таком пролонгированном режиме.

Предпосылки создания изобретения

Идея применять пероральные контрацептивы (ПК) в течение 21 дня, за которыми следует 7-дневный перерыв в приеме таблеток, во время которого наступает кровотечение отмены, базировалась, прежде всего, на желании симулировать естественный менструальный цикл, обуславливающий наступление 13 менструальных кровотечений в год. Результаты телефонного опроса, проведенного в Голландии (Contraception, 1999; 59: 357-362), показали, что большинство женщин предпочли бы или уменьшение частоты менструального кровотечения до меньше чем один раз в месяц либо его полное отсутствие благодаря пролонгированному применению пероральных контрацептивов. Дополнительно, большинство женщин (80,5%) предпочли иметь либо менее болезненные, менее продолжительные либо менее обильные менструации или даже хотели полного отсутствия менструальных кровотечений (аменореи).

Результаты первого большого исследования фиксированного пролонгированного режима приема перорального контрацептива (90 дней=84 дня приема активных таблеток, за которыми следует 6 дней приема таблеток, не содержащих гормонов (таблеток плацебо)) были опубликованы Loudon и его коллегами в 1977 году (British Medical Journal, 1977; 2:487-490). В этом исследовании применялся монофазный ПК [50 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ)/2,5 мг линэстренола]. Прорывные кровотечения уменьшались с каждым трехмесячным циклом и через 9 месяцев применения не было отмечено ни одного прорывного кровотечения. Количество участников, выбывших из исследования вследствие межменструальных кровянистых выделений, составляло 11%.

Семнадцать лет спустя Kovacs и соавт. опубликовали результаты перспективного исследования непрерывного применения комбинации 30 мкг ЭЭ + 150 мкг ЛНГ (Nordette®) в течение более чем 84 дней, за которыми следовала одна неделя приема плацебо (The British Journal of Family Planning, 1994; 19:274-275). Из 203 женщин, включенных в исследование, только 59 (29,1%) закончили 12 месяцев приема (4×84+7 дней). Наиболее частыми причинами для прекращения приема было прорывное кровотечение у 73 пациенток (50,7%), напряженность молочных желез у 31 пациентки (21,5%), а также головные боли у 31 пациентки (21,5%). Процент выбывших из исследования был наиболее высоким в течение первого пролонгированного цикла (13 недель), в котором выбыло 34,5% (n=70) женщин-участниц, в то время как процент выбывших из исследования во втором-четвертом пролонгированных циклах (26, 39 + 52 недели) составлял 21,8% (43), 12,3% (25) и 3,0% (6) соответственно. Авторы указывают, что, несмотря на то что способность уменьшить частоту менструального кровотечения положительно воспринималась многими женщинами, это нивелировалось до некоторой степени высокой частотой прорывных кровотечений.

Hodgen раскрыл фиксированный режим для применения перорального контрацептива, который должен поддерживать эффективность и в то же время обеспечивать улучшение контроля эндометриального кровотечения (US 5898032). Кроме уменьшения менструального кровотечения и анемии пациенток в качестве преимуществ данного способа были указаны более высокий показатель соблюдения схемы приема пациентками и улучшение их качества жизни. Согласно формуле изобретения монофазная комбинация эстрогена и прогестина непрерывно принимается на протяжении 60-110 дней подряд, за которыми следует 3-10 дней без приема таблеток (фиксированная, предопределенная продолжительность приема). Указанные в формуле изобретения суточные количества эстрогена и прогестина эквивалентны 5-35 мкг ЭЭ и 0,025-10 мг норэтиндрона ацетата (НЭТА). Также описаны другие прогестины, как, например, левоноргестрел (ЛНГ) или дезогестрел.

Hesch (патент US 6500814) описывает режим/низкодозированный препарат с фиксированным пролонгированным циклом приема, который согласно изобретению неожиданно обеспечивает высокую контрацептивную надежность и предотвращает возникновение межменструальных кровотечений. Кроме того, описано снижение количества связанных с приемом ПК побочных эффектов (например, тромбоза) и благоприятный эффект на предменструальный синдром (ПМС). Более того, согласно изобретению с помощью препарата возможны профилактика и лечение рака молочной железы. В формуле изобретения Hesch заявляет непрерывный прием комбинированного гормонального контрацептива на протяжении периода, превышающего 110 дней. Описаны различные природные или синтетические эстрогены и прогестины. При использовании ЭЭ его доза, указанная в формуле изобретения, составляет 1-20 мкг/сутки. Kulmann (WO 02/22110) описывает другой способ гормональной контрацепции, который уменьшает количество кровотечений отмены, обеспечивая надежную контрацепцию. Способ характеризуется чередованием последовательных пролонгированных циклов ("периодов приема") с увеличивающейся продолжительностью. Таким образом, например, пациентка может начать с одного периода приема 21 активной таблетки, за которым следует 7 дней приема плацебо (21/7), после чего начинается период приема n×42/7. За исключением заключительного периода приема продолжительность всех предшествующих периодов предопределена (фиксирована). Согласно изобретению также возможно последовательно

уменьшать дозы гормонов (различных перечисленных прогестинов и/или эстрогенов) между периодами приема.

Sulak и соавт. (Am J. Obstet Gynecol, 2002; 186: 1142-1149) изучил в ретроспективном исследовании приемлемость применения пролонгированного цикла среди большого количества пациенток с симптомами, связанными с отменой гормонов. К первичным причинам для рассмотрения пролонгированного режима приема ПК относились облегчение таких симптомов, как головная боль (35%), дисменорея (21%), гиперменорея (19%) и предменструальные симптомы (13%). Пациенткам разрешали изменить их стандартный 21+7-дневный режим путем продления приема до определенного количества недель, как, например, 6, 9 или 12, или путем продления приема до появления прорывного кровотечения или кровомазания ("мажущих" выделений), прекращения приема на 3-7 дней и его возобновления. После завершения 12 недель приема активных таблеток пациенткам, при желании, разрешали продолжить прием контрацептива без перерыва, свободного от приема гормонов. Не было ограничения в количестве дней, на которые пациентка могла продлить прием. Все пациентки ранее использовали пероральные контрацептивы, принимая монофазные контрацептивы, содержащие 30-35 мкг этинилэстрадиола и один из следующих прогестинов: норэтиндрон, левоноргестрел, норгестимат или дезогестрел. Из 267 пациенток, которые начали режим с пролонгированным циклом, 57 (21%) решили прекратить применение ПК по различным причинам, таким как возникновение побочных эффектов, включая тошноту, головную боль, акне, судороги ног, высокое артериальное давление, грибковые инфекции, прорывные кровянистые выделения и ПМС (24 пациентки), а также желание забеременеть (13 пациенток). Из 210 пациенток, которые продолжали использовать ПК, 38 (18%) решили возвратиться к стандартному режиму (21/7), как правило, из-за прорывных кровотечений (11 пациенток), прорывного кровомазания ("мажущих" выделений) (9) и обильного кровотечения отмены (2 пациентки). Типичным образцом пролонгированного применения ПК пациентками было 12 ± 12 недель (средний+СО) приема активных таблеток с медианой в 9 недель и диапазоном, достигающим 104 недель. Сообщалось, что типичный перерыв в приеме таблеток составлял 6 ± 2 дня с медианой в 5 дней и диапазоном, равным 0-7 дней.

Недавно Андерсоном и соавт. (Contraception, 2003; 68:89-96) были опубликованы результаты фазы III мультицентрового 1-летнего исследования фиксированного пролонгированного режима приема ПК с 91-дневным циклом в сравнении со стандартным 28-дневным циклом (21 день приема активных таблеток + 7 дней приема таблеток плацебо). Согласно Hodgen (US 5898032) обнаружено, что режим с пролонгированным циклом является эффективным в предупреждении беременности и обладает профилем безопасности, который сопоставимый с 28-дневным режимом (по 30 мкг ЭЭ/150 мг ЛНГ). Однако у пациенток с режимом пролонгированного цикла зарегистрировано большее количество незапланированных (прорывных) кровотечений, составляющее 37,6 дней по сравнению с 18,3 днями для 28-дневного режима. Общее количество дней кровотечений, незапланированных+запланированных (=менструальных кровотечений) в течение года исследования (364 дня) составило 48,2 дня для пролонгированного цикла по сравнению с 50,8 днями для стандартного цикла. Сообщалось, что в случае пролонгированного цикла длительность прорывных кровотечений уменьшалась с каждым последующим циклом ($84+7$) от в среднем 12 дней в течение цикла 1 до в среднем 4 дней в течение цикла 4. К наиболее распространенным причинам, указанным для прекращения исследования, относились кровотечения, увеличение веса, колебания настроения и акне (=неблагоприятные эффекты). Прекращение из-за неприемлемых кровотечений составляло 7,7% пациенток с 91-дневным режимом приема по сравнению с 1,8% в группе пациенток с 28-дневным режимом. Общее количество выбывших из исследования составляло 40,6% и 28,8% соответственно.

Препарат, который изучался в этом исследовании, был выведен на рынок в США в сентябре 2003 г. (Seasonale®, Barr Laboratories). В инструкции к препарату указано, что пациентки, принимающие препарат в течение 91-дневного цикла, должны первоначально ожидать более длительного кровотечения или кровомазания между менструальными циклами, чем в случае 28-дневного цикла приема. И подчеркнуто, что применение Seasonale® не следует прекращать из-за возникновения кровянистых выделений.

В клиническом обзоре NDA 21-544 (от 4 сентября 2003 г.) сообщаются дополнительные результаты касательно Seasonale® на примере Seasonale® Ultra-Lo (20 мкг ЭЭ/100 мг ЛНГ в сутки). Наблюдалось, что применение фиксированного пролонгированного режима приема ($84+7$ дней) с более низкой дозой ЭЭ приводит к еще худшему контролю кровотечений. Таким образом, для Seasonale® Ultra-Lo количество выбывших из исследования из-за проблем, связанных с кровотечением, увеличилось до 13,8% по сравнению с 7,7% для Seasonale® (табл. 23). Для сравнения, в том же исследовании для соответствующего стандартного цикла (21+7 дней) приема препарата Levlite® количество выбывших пациенток составляет только 0,9%.

Среди наиболее частых зарегистрированных неблагоприятных реакций, связанных с кровянистыми выделениями, чаще всего упоминалась меноррагия. Соответствующие показатели составляют 11,6% для Seasonale®, 14,9% для Seasonale® Ultra-Lo и 2,6% для Levlite® (табл. 24). Следует отметить, что термин меноррагия из словаря MedDRA, который использовался для этого исследования, включает ряд неблагоприятных реакций, связанных с влагалищным кровотечением, типа перемежающегося, неожиданного,

прорывного кровотечения и т.д.

Подобные заключения можно сделать при сравнении препаратов Loestrin 30 (30 мкг ЭЭ/1,5 мг НЭТА) и Loestrin 20 (20 мкг ЭЭ/1,0 мг НЭТА). Loestrin 30 представляет собой широко применяемый пероральный контрацептив, обеспечивающий превосходный контроль цикла. Известно, что Loestrin 30 подходит для приема в режиме пролонгированного использования. Loestrin 20 обеспечивает очень плохой контроль цикла (Szarewski 1991, Szarewski & Guillebaud 1994, 1998, 2000, 2002, Wilkinson & Szarewski 2003), поэтому его нельзя рекомендовать для фиксированного пролонгированного применения (Opposition proceedings against EP 0911029 B1, Declaration of Anne Szarewski, par. 9-11).

Spona и соавт. (патент US RE37564 E) изучали комбинированный препарат для пероральной контрацепции, включающий 23 или 24 таблетки, каждая из которых содержит эстроген (20 мкг ЭЭ) и прогестин (2,5-3,0 мг дроспиренона или 1-2 мг ципротерона ацетата) и 5 или 4 таблетки плацебо для создания 28-дневного цикла. Такие препараты обуславливают выраженную супрессию яичников без частых созреваний фолликулов.

Hodgen (патент US 5552394) описывает способ женской контрацепции, который обращается к вопросу увеличения количества проблем, связанных с кровянистыми выделениями, в случае низкодозированных (эстроген+прогестин) ПК со стандартным циклом приема (28-дневный режим) на протяжении первых месяцев применения контрацептива. Таким образом, общее количество проблем, связанных с контролем кровотечений, для ПК увеличилось с уменьшением дозы гормонов, что выражается увеличением случаев прорывных кровянистых выделений (межменструального кровотечения или кровомазания). При приеме монофазной комбинации эстрогена и прогестина в течение 23-25 дней подряд, за которыми следует 2-5-дневный период, свободный от приема гормонов, после первого 28-дневного цикла можно было наблюдать уменьшение количества случаев возникновения прорывных кровянистых выделений. Указанные в формуле изобретения суточные количества эстрогена и прогестина эквивалентны приблизительно 1-35 мкг ЭЭ и приблизительно 0,025-10 мг НЭТА соответственно, причем соотношение по массе эстрогена к прогестину составляет не менее 1:45 в пересчете на ЭЭ к НЭТА.

При использовании других эстрогенов или прогестинов необходимо сделать коррекцию в используемых количествах, на основании их относительной силы действия. Таким образом, 3,5 мг НЭТА примерно эквивалентны 1 мг ЛНГ или дезогестрела или 0,7 мг гестодена.

Согласно предшествующему опыту в данной области режимов с пролонгированным циклом (см. выше) предполагалось, что даже для низкодозированных (эстроген) гормональных контрацептивов можно было достичь устойчивых пролонгированных циклов (т.е. отсутствия межменструальных кровянистых выделений) с фиксированной длительностью и поддерживать их даже в течение первого года приема. Однако опубликованные данные клинических исследований не подтверждают указанные заявления. Наоборот, в больших контролируемых клинических исследованиях наблюдалось, что прием низкодозированного состава с эстрогеном (<30 мкг ЭЭ) в режиме с фиксированным пролонгированным циклом приводит к намного большему количеству осложнений, связанных с кровянистыми выделениями и, таким образом, к большему количеству выбывших из исследования в клинической практике по сравнению с применением препаратов с более высокой дозой ЭЭ (> 30 мкг) в режимах с пролонгированным циклом. В особенности обнаружено, что количество осложнений, связанных с кровянистыми выделениями, в случае режимов с фиксированным пролонгированным циклом, как правило, намного больше, чем для соответствующих режимов со стандартным циклом (21+7 дней).

В недавнем обзоре касательно имеющихся составов и способов для пролонгированного применения ПК, опубликованного Henzl и Polan, сделано заключение, что с целью улучшения некоторых недостатков данного режима, в особенности возникновения прорывных кровотечений и кровомазаний, необходимо проводить поиск либо путей введения, альтернативных пероральному применению, либо применения других гормональных средств, отличных от применяемых в имеющихся препаратах (Journal of Reproductive Medicine 2004; 49:162-174).

Таким образом, существует очевидная потребность в пролонгированном режиме приема ПК, который уменьшит или устранил причиняющие беспокойство проблемы, связанные с межменструальными кровянистыми выделениями (прорывными кровотечениями и/или кровомазаниями), наблюдаемые в случае фиксированных пролонгированных режимов. Такой режим позволил бы осуществить желание большинства женщин, которые предпочли бы или уменьшение частоты менструального кровотечения до меньше чем одного раза в месяц, или его полное отсутствие путем пролонгированного применения пероральных контрацептивов. Все еще существует дополнительная потребность в том, что такой пролонгированный режим предпочтительно должен быть низкодозированным (особенно по отношению к эстрогену) режимом. Аспект низкой дозы при таких непрерывных режимах приема имеет особое значение с целью сведения к минимуму общего (ежегодного) влияния гормонов, чтобы компенсировать дополнительный прием гормонов вследствие уменьшения количества фаз свободных от применения гормонов по сравнению с режимом со стандартным циклом (21+7 дней).

При более коротких перерывах в приеме таблеток, как имеет место в пролонгированном режиме, должно еще больше минимизироваться количество случаев межменструальных и/или менструальных кровотечений и дополнительно уменьшиться количество расстройств, которые наблюдаются в течение

периода, свободного от приема гормонов, как, например, симптомы, связанные с ПМС (предменструальным синдромом), включая головные боли, дисменорею и боль в области таза, гиперменорею и акне (т.е. расстройства, связанные с менструацией).

Кроме того, такой пролонгированный режим приема ПК должен обеспечить гибкость относительно его продолжительности, чтобы позволить пациенткам адаптировать режим (т.е. время и частоту менструальных кровотечений) к их определенным биологическим/медицинским и индивидуальным потребностям. Дополнительно, такой гибкий пролонгированный режим приема ПК должен потенциально позволить в дальнейшем сократить дозы эстрогена и/или прогестина по сравнению с имеющимися препаратами со стандартными циклами приема (например, 21+7 или 24+4 дня).

Наконец, такой контрацептивный режим должен предложить дополнительные терапевтические преимущества (например, положительное влияние на эндометриоз, ПМС, предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР), синдром поликистозных яичников), которые непосредственно не связаны с нарушениями менструального цикла у пациенток. Следовательно, такой режим должен также подходить для лечения эндометриоза, ПМС, ПМДР или синдрома поликистозных яичников.

Детальное описание изобретения

Можно продемонстрировать, что возможно избежать проблем, связанных с межменструальными кровянистыми выделениями, при фиксированном пролонгированном использовании гормональных контрацептивов у женщин с помощью нового способа контрацепции (комбинация или режим эстрогена/прогестина), который включает прием монофазного контрацептива, содержащего эстроген и прогестин, женщиной на протяжении, по крайней мере, первого минимального периода до наступления неприемлемого кровотечения, при котором она инициирует добровольный перерыв в приеме, максимальная продолжительность которого 6 дней (=контролируемое кровотечение). Изобретение касается способа женской гормональной контрацепции, который включает непрерывное применение монофазного препарата с содержанием этинилэстрадиола в количестве от 5 до <30 мкг или другого эстрогена в количестве, эквивалентном от 5 до <30 мкг этинилэстрадиола, и прогестина в контрацептивном количестве женщиной в течение первого минимального периода, длительность которого определяется по желанию женщины или который продолжается до наступления неприемлемого кровотечения, при котором она инициирует перерыв в приеме активных веществ, в дальнейшем указывается как перерыв в приеме таблеток, составляющий 1-6 дней, и в котором за перерывом в приеме таблеток следует по крайней мере один дальнейший цикл приема, длительностью не менее первого минимального периода (следующее описание с точки зрения таблеток применяется только для удобства. Изобретение включает другие способы применения (т.е. пути введения + типы лекарственных форм), как указано в контексте данного изобретения).

Подход по контролю кровотечений означает, что перерыв в приеме таблеток (=фаза, свободная от приема гормонов или перерыв в приеме активных веществ) инициируется после наступления неприемлемых кровянистых выделений, которые причиняют беспокойство женщинам при режиме с пролонгированным циклом. Неприемлемые кровянистые выделения чаще всего наблюдаются в виде кровомазания (не требующего применения санитарных средств), которое не прекращается спонтанно. Альтернативно/дополнительно может возникнуть прорывное кровотечение (требующее применения санитарных средств). В случае наступления такого причиняющего беспокойства кровотечения женщины могут инициировать перерыв в приеме таблеток через 1-10 дней подряд межменструальных кровянистых выделений, предпочтительно через 2-8 и наиболее предпочтительно через 3-5 дней.

Укороченный перерыв в приеме таблеток, составляющий 1-6 дней, приводит к дальнейшему сокращению межменструальных и/или менструальных кровотечений и связанных с менструациями расстройств, как, например, головных болей, ПМС, ПМДР, дисменореи, гиперменореи и эндометриоза. Предпочтительные перерывы в приеме таблеток [т.е. отсутствие приема таблеток или прием таблеток плацебо (неактивных таблеток)] составляют 3 или 4 дня.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения перерыв в приеме таблеток из-за неприемлемого кровотечения инициируется только после прорывного кровотечения. В более предпочтительных случаях перерыв в приеме таблеток устанавливается на определенное число дней. Минимальный период приема активных таблеток составляет 7-59 дней.

Предпочтительны минимальные периоды приема, составляющие 14-35 дней, более предпочтительно 21-28 дней и наиболее предпочтительно 21-24 дня. После перерыва в приеме таблеток (фазы, свободной от приема гормонов) пациентка должна снова начать использовать активные таблетки в течение, по крайней мере, минимального периода приема, предпочтительно в течение по крайней мере 14-35 дней, более предпочтительно в течение 21-28 дней и наиболее предпочтительно в течение 21-24 дней перед следующим перерывом в приеме таблеток.

В предпочтительных случаях эти последующие циклы можно продлить на более длительные периоды (продолжительность не predetermined), чем предыдущий цикл, благодаря стабилизации эндометрия. Однако в случае наступления неприемлемого кровотечения во время минимального периода приема или из других соображений женщина может принять решение не продлевать последующий цикл, а соблюдать минимальный интервал приема (например, 14-35 дней) в течение нескольких циклов подряд.

Если не возникает никаких проблем, связанных с кровянистыми выделениями, цикл можно про-

длительности по желанию женщины, что представляет собой максимальную длительность цикла. В предпочтительных случаях перерыв в приеме таблеток делают только тогда, когда женщина желает наступления менструального кровотечения, например, чтобы удостовериться в отсутствии беременности. Как правило, женщина должна будет проконсультироваться со своим врачом/медицинским работником относительно подходящей длительности цикла, который даст ей соответствующие указания на основании индивидуальной ситуации/потребностей пациентки и в пределах соответствующей информации, указанной в маркировке к препарату. Максимальная длительность пролонгированного цикла может, как правило, достигаться в пределах 2 лет после начала режима контролируемых кровотечений. В предпочтительных случаях максимальная длительность цикла достигается уже через 6-12 месяцев. Из-за законодательных/регуляторных требований максимальная длительность цикла может ограничиваться фиксированным максимумом (например, 77-91, 112-126 днями, 175-189 днями или 336-364 днями) в зависимости от имеющихся данных безопасности при длительном применении (доклинических и/или клинических).

Такие режимы согласно изобретению приведут к значительному снижению количества выбывших из исследования в клинической ситуации из-за проблем, связанных с кровянистыми выделениями по сравнению, например, с Seasonale®. Следовательно, такие режимы также приведут к лучшему соблюдению режима и высокой приемлемости пациентками, применяющими этот способ контрацепции. Предпочтительный эстроген представляет собой этинилэстрадиол (ЭЭ) в суточном количестве, составляющем от 5 до <30 мкг, более предпочтительно 10-25 мкг и наиболее предпочтительно 20 мкг.

Эстрадиол и его эфиры могут также использоваться в качестве эстрогена. Суточное количество эстрадиола, которое должно приниматься, составляет 0,5-3 мг, предпочтительно 1-2 мг.

Кроме того, могут использоваться синтетические эстрогены в дозах, эквивалентных от 5 до <30 мкг ЭЭ (т.е. эквивалентных относительно ингибирования гонадотропинов и овуляции, а также пролиферативных эффектов на эпителий эндометрия и влагалища).

В качестве прогестинов согласно изобретению могут использоваться все прогестины, известные для применения в гормональной контрацепции. Предпочтительно используются дроспиренон, диеногест, левоноргестрел, гестоден, дезогестрел, 3-кетодезогестрел, норэтиндрона ацетат, норгестимат, норелгестромин, тримегестон, ципротерона ацетат или этоноргестрел.

Из них наиболее предпочтительны для применения в пролонгированных режимах согласно изобретению дроспиренон, обладающий выраженным эффектом на предменструальные симптомы, ПМДР, дисменорею и на акне и диеногест, проявляющий превосходный контроль цикла и также обладающий выраженным эффектом на акне, дисменорею и эндометриоз.

Дозы прогестина, применяемые в сутки, составляют количества, которые, как известно, являются эффективными для контрацепции. В случае специально указанных прогестинов эти суточные количества составляют дроспиренон 1,0-4,0 мг, предпочтительно 2,5-3,5 мг, диеногест 0,5-3,0 мг, предпочтительно 1,0-2,5 мг, левоноргестрел 0,050-0,15 мг, гестоден 0,04-0,1 мг, дезогестрел 0,075-0,15 мг, 3-кетодезогестрел (этоноргестрел) 0,075-0,15 мг, норэтиндрона ацетат 0,5-1 мг, норгестимат 0,1-0,25 мг, норелгестромин 0,075-0,15 мг, тримегестон 0,1-0,5 мг или ципротерона ацетат 1-2 мг.

В способе согласно изобретению препарат, который принимается, будет готовиться и вводиться с помощью традиционных способов, т.е. для осуществления изобретения могут использоваться все стандартные пути введения, включая различные известные типы препаратов (терапевтических систем), например трансдермальные пластыри, внутриматочные системы и вагинальные кольца, и другие лекарственные формы, применяемые в гормональной контрацепции. Предпочтителен пероральный путь введения.

Препарат, который используется в способе согласно изобретению, предоставляется в упаковке, которая поддерживает подход по контролю кровотечений и обеспечивает соблюдение режима приема. В предпочтительных случаях в такой упаковке используются электронные средства для напоминания женщине о приеме таблетки. Упаковка такого препарата включает специальную информацию для пациента, предоставляющую указания, как использовать препарат согласно способу, указанному в формуле изобретения. К преимуществам способа контролируемых кровотечений по сравнению с препаратами с фиксированными пролонгированными циклическими режимами и/или стандартным циклом (например, 21+7 или 24+4) согласно изобретению относятся

достижение общего улучшенного показателя менструальных кровотечений (=сокращение общего количества дней кровотечений), потенциально даже в течение первого года применения; и/или

сокращение количества случаев межменструальных кровянистых выделений (прорывных кровотечений и/или кровомазания); и/или

улучшение касательно соблюдения режима приема/снижение показателя случаев прекращения приема; и/или

улучшение гибкости режима относительно потребностей пользователя; и/или

сокращение количества расстройств, связанных с циклом и/или менструальным кровотечением, таких как ПМС, ПМДР, головные боли (мигрень), дисменорея и боль в области таза, гиперменорея, эндометриоз, синдром поликистозных яичников и акне; и/или

сокращение побочных эффектов (таких как, например, тошнота, головная боль, акне, высокое арте-

риальное давление, колебание настроения, увеличение веса, кровотечение); и/или улучшение качества жизни.

Следующие примеры должны более подробно объяснить данное изобретение, при этом изобретение не ограничивается этими конкретными примерами.

Пример 1.

С целью исследования профиля кровотечений, полученного на основании подхода по контролю кровотечений настоящего изобретения, может применяться указанный ниже клинический протокол. Этот протокол предложен для демонстрации лучших свойств, касающихся менструальных кровотечений, пролонгированного циклического режима приема ПК с низкой дозой ЭЭ по сравнению с фиксированным пролонгированным циклическим режимом. Из соображений практичности (т.е. продолжительности исследования) максимальная длина цикла в протоколе стандартизирована к фиксированной величине, находящейся в пределах 112-140 дней, которая будет установлена до начала исследования (например, 120 дней).

Проводится однолетнее, мультицентровое, открытое, рандомизированное исследование со сравнением параллельных групп среди молодых женщин репродуктивного возраста (18-35 лет) с применением ПК, содержащего 20 мкг этинилэстрадиола в виде клатрата с бетациклодекстрином и 3 мг дроспиренона. Используются стандартные критерии включения и исключения для исследований ПК. В данном протоколе фиксированный пролонгированный циклический режим сравнивается с гибким режимом (контроль кровотечений), который предусматривает 4-дневный перерыв в приеме таблеток в случае прорывного кровотечения или кровомазания в течение 3 дней подряд после минимального периода приема активных таблеток на протяжении 24 дней. После каждого перерыва в приеме таблеток начинается новый пролонгированный цикл, минимальная продолжительность которого составляет 24 дня и максимальна продолжительность, например, 120 дней. Дополнительно для сравнения включается стандартный цикла приема ПК (24+4).

Характер кровотечения и параметры контроля цикла оцениваются с помощью электронного или бумажного дневника. Оценивается количество нежелательных беременностей (индекс Перля, анализ таблиц жизни).

Дополнительно изучаются стандартные параметры безопасности для ПК. Количество субъектов определяется на основании биометрических соображений по крайней мере с 150 пациентками в каждой ветке исследования.

Пример 2.

Потенциальная маркировка для препарата, проверенная согласно примеру 2: "препарат" должен приниматься ежедневно на протяжении не менее 24 дней и может приниматься ежедневно максимум до 120 дней, до начала 4-дневного перерыва без приема таблеток. В случае наступления неприемлемого кровотечения (в любое время) между днем 25 и запланированным окончанием приема таблеток (день 120), может предусматриваться 4-дневный перерыв без приема таблеток. После 4-дневного перерыва без приема таблеток начинается новый цикл и "препарат" должен снова приниматься на протяжении не менее 24 дней и максимум до 120 дней до начала следующего 4-дневного перерыва без приема таблеток.

Пример 3.

Чтобы продемонстрировать лучшие свойства, касающиеся менструальных кровотечений, пролонгированного циклического режима приема ПК с низкой дозой ЭЭ и ЛНГ по сравнению с соответствующим обычным циклом приема ПК, используется следующий клинический протокол. Из соображений практичности (т.е. продолжительности исследования) максимальная длина цикла в протоколе стандартизирована к фиксированной величине, находящейся в пределах 77-126 дней, которая будет установлена до начала исследования (например, 84 дня).

Проводится однолетнее, мультицентровое, открытое, рандомизированное исследование со сравнением параллельных групп среди молодых женщин репродуктивного возраста (18-40 лет) с применением ПК, содержащего 20 мкг этинилэстрадиола и 100 мкг левоноргестрела. Используются стандартные критерии включения и исключения для исследований с ПК. В данном протоколе гибкий режим (контроль кровотечений) согласно изобретению сравнивается с соответствующим стандартным циклическим режимом (21+7, например, Alesse®). Режим контролируемых кровотечений предусматривает 3-4-дневный перерыв в приеме таблеток в случае прорывного кровотечения или кровомазания на протяжении 1-10 дней подряд после минимального периода приема активных таблеток в течение 21 дня. После каждого перерыва в приеме таблеток начинается новый пролонгированный цикл, минимальная продолжительность которого составляет 21 день, а максимальная продолжительность, например, 84 дня.

Характер кровотечения и параметры контроля цикла оцениваются с помощью электронного или бумажного дневника. Оценивается количество нежелательных беременностей (индекс Перля, анализ таблиц жизни). Дополнительно изучаются стандартные параметры безопасности для ПК. Количество субъектов определяется на основании биометрических соображений по крайней мере с 150 пациентками в каждой ветке исследования.

Сравнительный пример.

Женщинам, которые применяют ПК, их врач-гинеколог рекомендует, по желанию, продлить интервал приема активных таблеток стандартных ПК с минимальным периодом приема, составляющим 21 день, и сокращенным перерывом в приеме таблеток (отсутствием приема активных таблеток), равным 3-4 дня, с целью контролировать кровотечения (т.е. когда возникают причиняющие беспокойство прорывные кровотечения или кровомазания). Используются монофазные пероральные контрацептивы с содержанием 35 мкг ЭЭ или меньше и различными прогестинами (норэтиндрон, левоноргестрел, дезогестрел, норгестимат+дроспиренон).

Приблизительно 95% пациентов, получивших рекомендации, хотят изменить свой стандартный 21+7-дневный циклический режим по различным причинам, включая предменструальные симптомы (45%), дисменорея/боль в области таза (40%), обильное кровотечение отмены (36%), головные боли, связанные с менструацией (35%), удобство применения (13%), угревые высыпания (акне), связанные с менструациями (1,0%) и другие (15%).

Приблизительно 70% пациенток, которые начинают пролонгированный режим приема ПК, продолжают его применять и после двух лет. Из них приблизительно 50% принимают пролонгированную схему из 13 недель или больше приема активных таблеток, 88% из которых используют перерыв в приеме таблеток меньше 4 дней.

В отличие от этого 25% пациенток в конечном счете прекращают применение ПК по одной или нескольким причинам, включая побочные эффекты (23%), желание забеременеть (23%), состояние здоровья (12%), гистерэктомия (12%) и другие (30%). Наиболее распространенным побочным эффектом в этой группе является прорывное кровотечение или кровомазание (=60% или 3,5% от общего количества пациенток, первоначально применяющих пролонгированный режим).

Только 6% пациенток, которые начинают пролонгированный режим приема ПК, возвращаются к стандартному 21+7 режиму, главным образом, из-за побочных эффектов (60%). Наиболее распространенным побочным эффектом является прорывное кровотечение или кровомазание (35% или 1,2% от общего количества пациенток, применяющих пролонгированный цикл).

В целом только 4,7% пациенток, которые делают попытку применить пролонгированный циклический режим, используя подход по контролю кровотечений, прекращают его применение из-за причиняющего беспокойство кровотечения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ женской пероральной контрацепции, который включает монофазный гибкий длительный циклический режим:

(1) прием указанной женщиной перорального контрацептива, который включает 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона ежедневно в течение первого периода, который составляет 24 дня, а затем прием указанного перорального контрацептива ежедневно в течение второго периода, который составляет максимум 96 дней, в течение которого (а) указанная женщина инициирует перерыв, который составляет 3-6 дней, при котором пероральный контрацептив не принимается, или (б) если такой перерыв не инициируется в течение указанного максимума 96 дней, указанная женщина инициирует перерыв, который составляет 3-6 дней в конце периода, который составляет 96 дней;

(2) после указанного перерыва прием указанного перорального контрацептива со схемой приема/перерыва в соответствии с вышеприведенным (1).

2. Способ по п.1, в котором указанный перерыв составляет 4 дня.

3. Способ по п.2, при котором в схеме прием/перерыв в соответствии с (1) второй период составляет до 96 дней, при которой указанный пероральный контрацептив принимается в течение периода, который составляет более чем первый 24-дневный период.

4. Способ по п.2, при котором женщина прекращает прием указанного перорального контрацептива в указанный второй период, который составляет до 96 дней, когда происходит межменструальное кровотечение.

5. Способ по п.2, при котором женщина не прекращает прием перорального контрацептива в указанный второй период, который составляет до 96 дней.

6. Способ по п.2, при котором в схеме прием/перерыв в соответствии с (1) второй период составляет до 96 дней, при которой указанный пероральный контрацептив принимается в течение периода, который составляет, по меньшей мере, столько, сколько длится первый 24-дневный период.

7. Способ по п.2, при котором женщина прекращает применение указанного перорального контрацептива в течение указанного периода, который составляет до 96 дней, в соответствии с ее индивидуальными потребностями при отсутствии проблем, связанных с кровотечением.

8. Способ по п.2, при котором женщина прекращает применение указанного перорального контрацептива в течение указанного периода, который составляет до 96 дней, после нескольких дней, которые требуются пока отсутствуют проблемы, связанные с кровотечением.

9. Способ управления нежелательными кровотечениями в течение женской пероральной контра-

цепции, который включает монофазный гибкий длительный циклический режим:

(1) прием указанной женщиной перорального контрацептива, который включает 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона ежедневно в течение первого периода, который составляет 24 дня, а затем прием указанного перорального контрацептива ежедневно в течение второго периода, который составляет максимум 96 дней, в течение которого (а) указанная женщина инициирует перерыв, который составляет 3-6 дней, при котором пероральный контрацептив не принимается, или (б) если такой перерыв не инициируется в течение указанного максимума 96 дней, указанная женщина инициирует перерыв, который составляет 3-6 дней, в конце периода, который составляет 96 дней; и

(2) после указанного перерыва прием указанного перорального контрацептива со схемой приема/перерыва в соответствии с вышеприведенным (1).

10. Способ по п.9, в котором указанный перерыв составляет 4 дня.

11. Способ по п.10, где в схеме прием/перерыв в соответствии с (1) второй период составляет до 96 дней, при которой указанный пероральный контрацептив принимается в течение периода, который составляет более чем первый 24-дневный период.

12. Способ по п.10, при котором женщина прекращает прием указанного перорального контрацептива в указанный второй период, который составляет до 96 дней, когда происходит межменструальное кровотечение.

13. Способ по п.10, при котором женщина не прекращает прием перорального контрацептива в указанный второй период, который составляет до 96 дней.

14. Способ по п.10, где в схеме прием/перерыв в соответствии с (1) второй период составляет до 96 дней, при которой указанный пероральный контрацептив принимается в течение периода, который составляет, по меньшей мере, столько, сколько длится первый 24-дневный период.

15. Способ по п.2, при котором второй период длится по меньшей мере один день.

16. Способ по п.10, при котором второй период длится по меньшей мере один день.

