



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월16일
(11) 등록번호 10-2717921
(24) 등록일자 2024년10월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/565 (2006.01) A61P 15/18 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/565 (2013.01)
A61P 15/18 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7025456
- (22) 출원일자(국제) 2019년02월07일
심사청구일자 2021년12월30일
- (85) 번역문제출일자 2020년09월03일
- (65) 공개번호 10-2020-0118464
- (43) 공개일자 2020년10월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2019/052980
- (87) 국제공개번호 WO 2019/154899
국제공개일자 2019년08월15일
- (30) 우선권주장
18155571.5 2018년02월07일
유럽특허청(EPO)(EP)
18160586.6 2018년03월07일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
Contraception 95 (2017) 140-147*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
에스테트라, 소시에떼 아 레스폰서빌리떼 리미떼
벨기에 비-4000 리에주 뒤 생 조르주 5
- (72) 발명자
조스트, 마우드
벨기에 4020 쥐펠-쉬르-되즈 6 뒤 데 녹투엘레스
라우신, 글웨디스
벨기에 4870 트로즈 뒤 데 브뤼에르 1비
- (74) 대리인
특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 9 항

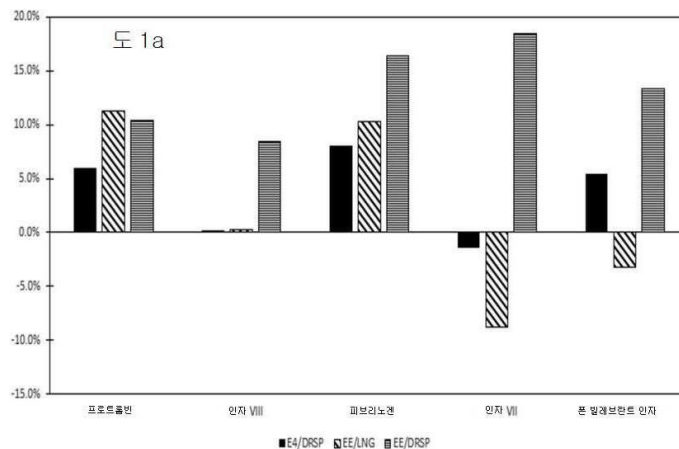
심사관 : 이동욱

(54) 발명의 명칭 심혈관 효과가 감소된 피임약 조성물

(57) 요약

본 발명은 정맥 혈전 색전증(VTE) 위험도 감소 및 대동맥 혈전 색전증(ATE) 위험도 감소와 같은 혈전 색전증 위험도 감소와 같은 심혈관 효과가 감소된 피임 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법은 암컷 포유류에게 프로게스테론 성분과 함께 유효량의 에스테트럴 성분을 투여하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 이른바 2세대, 3세대 또는 4세대의 피임약을 사용하는 현재 이용 가능한 방법에 비해 혈전 색전증에 유리한 프로파일을 갖는다.

대표도



명세서

청구범위

청구항 1

복합 경구 피임약(combined oral contraceptive; COC)으로 사용하기 위한, 에스트로겐(estrogenic) 성분으로서 유효량의 에스테트롤(estetrol)을 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 약제학적 조성물은 프로게스토겐(progestogenic) 성분으로서 유효량의 드로스피레논(drospirenone)을 포함하고,

상기 에스테트롤의 유효량은 약 15 mg이고, 정맥 혈전 색전증(venous thromboembolism, VTE) 위험도는 2세대 복합 경구 피임약(COC)과 관련된 정맥 혈전 색전증(VTE) 위험도보다 낮은 것인, 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 정맥 혈전 색전증(VTE)인 경우의 수는 1년 동안 10,000명의 여성 당 10명 미만인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

드로스피레논은 0.5 mg 내지 10 mg의 1일량, 또는 1 mg 내지 4 mg의 1일량, 또는 약 3 mg의 1일량으로 사용되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

투여 방법은 약 7일의 비-투여 간격, 또는 약 4일의 비-투여 간격을 갖는 병용 방법(combined method)인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 에스테트롤은 에스테트롤 모노하이드레이트(estetrol monohydrate)인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,

드로스피레논은 약 3 mg의 1일량으로 사용되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

경구 투여 단위(oral dosage unit)가 일일 투여 단위에 부합하도록 제형화되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 정맥 혈전 색전증(VTE) 이외의 부작용의 프로파일은 2세대 복합 경구 피임약(COC)과 관련된 부작용의 프로파일보다 우수한 것인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 약제학적 조성물은, 생전 처음인 사용자인 여성; 또는 4주 이상의 휴식을 취한 교체자(switcher) 또는 재사용자(re-starter)인 여성; 또는 BMI 30 초과, 높은 연령, 및 양성인 개인 이력 및/또는 가족력으로부터 선택되는 하나 이상의 주요 위험 인자로 인해 정맥 혈전 색전증(VTE)에 대한 기준 위험도(baseline risk)가 증가된 여성에 투여되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 정맥 혈전 색전증(venous thromboembolism, VTE)의 위험도(risk) 감소 및 대동맥 혈전 색전증(aortic thromboembolism, ATE)의 위험도 감소와 같은 혈전 색전증(thromboembolism)의 위험도 감소와 같은 심혈관 효과가 감소된 피임 방법에 관한 것이다.

[0002] 본 발명의 방법은 암컷 포유류에게 프로게스토겐 성분(progestogenic component)과 함께 유효량의 에스테트롤(estetrol) 성분을 투여하는 단계를 포함한다.

[0003] 본 명세서에서 추가로 설명되는 바와 같이, 상기 방법은 이른바 2세대, 3세대 또는 4세대의 피임약을 적용하는 현재 이용 가능한 방법에 비해 혈전 색전증에 유리한 프로파일을 갖는다.

배경 기술

- [0004] 최초의 복합 호르몬 피임약(Combined Hormonal Contraceptive, CHC)에는 50 μg 초과와 에스트로겐 투여량이 함유되어 있었다. 그러나, 연구에서 이러한 제제가 심혈관 효과의 위험도의 허용할 수 없는 증가와 관련되며, 이는 에스트로겐 성분의 복용량에 따라 달라지는 것이 밝혀졌다. 후속 연구에서 에스트로겐의 복용량을 낮춤으로써 이 위험도가 크게 감소되었으며, 이로 인해 50 μg 미만의 에스트로겐을 함유한 더욱 새로운 제제를 도입하게 된 것이 밝혀졌다. 그러나, 저용량의 에스트로겐을 가짐으로써, 프로게스토겐(progestogen)의 특성이 혈전 색전증의 위험도에 영향을 미칠 수 있다는 사실을 인식하게 되었다.
- [0005] 초기 프로게스토겐은 모두 테스토스테론에서 유래되었으며, 가능한 심혈관 위험도에 대한 우려로 인해 심혈관 부작용을 감소시킬 의도로 설계된 더욱 새로운 프로게스토겐 세트가 진화되었다. 시장에 대한 단계별 도입의 결과로, 다양한 유형의 복합 호르몬 피임약(CHC)이 '세대'로 분류되었다:
- [0006] · 1세대 (에스트론(estrone)): 에티닐에스트라디올(ethinylestradiol, EE) 이외의 에스트로겐, 및 노르에티스테론(norethisterone) 및 노르에틴드론(norethindrone)과 같은 프로게스토겐을 함유하는 원래의 복합 호르몬 피임약(CHC)을 말한다;
- [0007] · 2세대 (고난(gonane)): 테스토스테론으로부터 유래된 프로게스토겐(가장 일반적으로 레보노르게스트렐(levonorgestrel, LNG) 및 노르게스트렐(norgestrel))과 함께 에티닐에스트라디올을 혼합한 1970년대에 개발된 제제를 말한다. 이들은 1세대 복합 호르몬 피임약(CHC)에 비해 프로게스테론 및 안드로겐 수용체에 대해 더 높은 친화도를 갖는다;
- [0008] · 3세대: 레보노르게스트렐로부터 유래된 프로게스토겐(게스토덴(gestodene), 데소게스트렐(desogestrel) 및 노르게스티메이트(norgestimate))을 함유하는 1980년대에 개발된 제제를 말한다. 이는 적은 대사 부작용을 가질 것으로 예상되었다;
- [0009] · 4세대: 항-안드로겐 프로게스토겐, 일반적으로 사이프로테론 아세테이트(cyproterone acetate), 드로스피레논(drospirenone, DRSP), 디에노게스트(dienogest) 및 클로르마디논(chlormadinone)을 함유하는 제제를 말한다.
- [0010] 4세대 복합 경구 피임약(COC)은 보다 나은 삶의 질을 제공하기 위해 개발되었다는 점에 유의하는 것이 중요하다. 예를 들어, 드로스피레논(DRSP)을 사용하는 복합 경구 피임약(COC)은 실제로 이전 세대의 복합 경구 피임약(COC)과 비교하여 다수의 부작용의 감소(attenuation)를 나타낸다.
- [0011] 정맥 혈전 색전증(VTE)이 모든 복합 경구 피임약(COC)의 드문 부작용이지만, 이는 다음과 같이 나타났다:
- [0012] · 30 μg 의 에티닐에스트라디올을 갖는 3세대 복합 경구 피임약(COC)을 사용하는 여성은 2세대 복합 경구 피임약(COC)을 사용하는 여성에 비해 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도가 소폭으로 증가되고;
- [0013] · 20 μg 의 에티닐에스트라디올을 갖는 3세대 복합 경구 피임약(COC)에 대해서, 역학 데이터는 30 μg 의 에티닐에스트라디올을 함유하는 3세대 복합 경구 피임약(COC)보다 정맥 혈전 색전증(VTE) 위험도가 낮다는 것을 제시하지 못하고;
- [0014] · 여성이 임의의 복합 경구 피임약(COC)을 사용한 첫 해 동안 정맥 혈전 색전증(VTE)의 과도한 위험도(excess risk)가 존재한다. 따라서, 2세대 복합 경구 피임약(COC)에 비해 3세대 복합 경구 피임약의 추가 경우의 수에 대한 상대적인 영향은 여성이 복합 경구 피임약(COC)을 사용한 첫 해에 가장 클 것이다. 이는 복합 경구 피임약(COC)이 첫번째로 여성에게 처방 및 사용될 때 고려되어야 한다.
- [0015] 레보노르게스트렐(LNG) 또는 노르에티스테론, 또는 노르게스티메이트에 기초하는 복합 호르몬 피임약(CHC)의 사용자에게 추정된 혈병(blood clot) 발생의 위험도는 1년 동안 10,000명의 여성 당 5 내지 7명이다. 드로스피레논을 함유하는 복합 호르몬 피임약(CHC)의 사용자의 경우, 대략적인 혈병 발생의 위험도는 1년 동안 10,000명의 여성 당 9 내지 12명이다.
- [0016] 이에 비해, 임신하지 않은 비-복합 호르몬 피임약 사용자에게서 추정된 혈병의 위험도는 1년 동안 10,000명의 여성 당 약 2명이다.
- [0017] 이와 같이, 복합 피임약의 사용은 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도 증가와 관련이 있다. 비-사용자에 비해, 이는 일반적으로, 2세대 복합 경구 피임약(COC)을 사용하면 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도가 2배가 되고, 3세대 및 4세대 복합 경구 피임약(COC)을 사용하면 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도가 4배가 되는 것이 인정된다. 특정 복합 피임약의 사용과 관련된 혈전 색전증(VTE)의 절대적인 위험도는 단지 매우 넓은 역학 시험 동안 평가될 수 있다. 그러나, 및 유럽 의약청에 의해 요구되는 바와 같이, 정맥 혈전 색전증(VTE) 위험도의 몇 가지 대리

지표는 위험도를 추정하기 위한 더 작은 임상 세팅에서 측정될 수 있다.

[0018] 사용되는 복합 경구 피임약(COC)의 세대의 기능으로서 정맥 혈전증 위험도의 진전을 억제하는 다른 방법은, 경구 피임약을 사용하지 않은 것(상대 위험도(relative risk) 1.0)과 비교할 때 상대 위험도를 살펴보는 것이다. 다수의 공개 문헌들(WHO (1995) Lancet 346, 1575-1588; Jick et al. (1995) Lancet 346, 1589-1593; Spitzer et al. (1996) BMJ 312, 127-132; Vlieg et al. (2009) BMJ 339:b2921; Lidegaard et al. (2009) BMJ 339:b2890; Lidegaard et al. (2011) BMJ 343:d6423)은 이러한 문제를 다루었고, 이들의 발견을 하기 표에 요약했다.

	상대 위험도
COC 없음	1.0
2 세대 COC (레보노르게스트렐)	3.2 - 3.5
3 세대 COC (데소게스트렐/게스토덴)	4.8 - 9.1
4 세대 COC (드로스피레논)	4.0 - 6.3

[0019]

[0020] 그러나, 상기 기재된 접근법 모두는 에티닐 에스트라디올(EE)과 같은 합성 에스트로겐을 적용하는 복합 경구 피임약(COC)에 의존한다.

[0021] 에스트로겐이 간에서 안지오텐시노젠(angiotensinogen), 성 호르몬 결합 글로불린(SHBG), 세룰로플라스민(ceruloplasmin), 코르티코스테로이드 결합 글로불린(Corticosteroid Binding Globulin, CBG), 일부 응고 인자, 응고 억제제 또는 섬유소 용해 마커(fibrinolysis marker)와 같은 다양한 단백질의 합성의 조절에 참여한다는 사실이 특히 중요하다. 에티닐 에스트라디올(EE)과 같은 강한 에스트로겐의 영향 하에서 이러한 지혈 마커(haemostasis marker)의 변화는 전체적으로 응고 인자와 항응고 인자 사이의 불균형을 유발하여 정맥 혈전 색전증(VTE) 사건의 위험도를 증가시킬 수 있다.

[0022] 성 호르몬 결합 글로불린(SHBG)의 혈장 수준은 간 세포에 의한 이들 단백질의 합성에 대한 에스트로겐의 영향의 확실한 마커이다. 이는 특정 복합 경구 피임약(COC)에 의해 유발된 성 호르몬 결합 글로불린(SHBG)의 수준과 해당 복합 경구 피임약(COC)과 관련된 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도 사이의 상관 관계가 존재할 수 있음을 의미한다(Odland V, et al.; *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:482).

[0023] 특정 복합 경구 피임약(COC)으로 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도를 평가하기 위해 충분한 수의 대상에 대해 수행된 코호트(cohort) 연구가 필요하지만, 제한된 수의 대상에 대한 이러한 위험도를 평가하기 위해 다른 지혈 마커 및 캐리어 단백질(예를 들어, 성 호르몬 결합 글로불린(SHBG))이 측정될 수 있다.

[0024] 프로게스토젠 성분의 효과에 대해, 상당수의 연구 및 2개의 우수한 메타-분석이 이제 드로스피레논(drospirenone) 함유 복합 호르몬 피임약(CHC)의 혈전 위험도를 평가했다. 이들은 다른 국가들에서 다른 데이터 소스를 사용하였으며, 덩거(Dinger)의 연구(Dinger J, Assmann A, Mϕhner S, Minh TD. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010; 36(3):123-9)를 제외하고, 대부분의 경우 통계적으로 유의미한 레보노르게스트렐의 사용자에 비해 드로스피레논 사용자의 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도가 높은 것이 지속적으로 나타났다. 위험도 추정치는 가장 일반적으로 레보노르게스트렐에 비해 약 1.5 내지 2배이다. 관찰 연구에 대한 한계가 항상 식별될 수 있지만, 편견과 잔류 혼란은 관측되는 전체 위험도 증가를 설명하지 않을 것이다. 시드니 연구(Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Davis D, Sorel M, Quesenberry CP Jr, Cooper WO. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception* 2013, 87(1): 93-100)는 특히 이 분석이 새로운 사용자(이 코호트 연구에서 거의 140,000명)로 제한되기 때문에 강력한 증거를 제공하는 것으로 간주된다.

[0025] 전반적으로, 일관된 발견은 레보노르게스트렐(LNG)과 관련하여 드로스피레논(DRSP)으로 과도한 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도를 지지한다.

[0026] 최근 공개된 연구에서, 클러프트(Kluft) 등은 에스트로겐으로서 에티닐 에스트라디올(EE)을 사용하는 복합 경구

피임약(COC)과 비교함으로써 에스트로겐으로서 에스테트롤을 사용하는 복합 경구 피임약(COC)에 의한 감소된 지혈 효과의 관찰을 보고했다(Kluft et al., Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol, Contraception, 95 (2017), p.140-147).

[0027] 이 공보에서, 새로운 에스테트롤계 복합 경구 피임약(COC) 및 비교기(comparator)(YAZ® 시판 제품) 모두 프로게스토겐으로서 드로스피레논을 사용했다. 이 연구에서 도출될 수 있는 결론은 이들 모두가 드로스피레논과 관련될 때 에스트로겐 에스테트롤이 에스트로겐 에티닐 에스트라디올보다 더 안전한 지혈 프로파일을 제공한다는 것이다. 클러프트(Kluft) 등에 의해 상기 논의 및 보고된 바와 같이(141페이지, 왼쪽 컬럼, 4번째 단락의 시작 부분), 안전 프로파일에 대한 프로게스토겐의 효과에 대해서, "마커 및 변수가 [...] 드로스피레논(DRSP)에 비해 레보노르게스트렐(LNG)로 현저히 덜 변형되었다".

[0028] 이러한 이유를 위해, 및 클러프트(Kluft) 등의 공보는, 에티닐 에스트라디올(EE)이 프로게스토겐으로서 드로스피레논(DRSP)을 사용하여 복합 경구 피임약(COC)에서 에스테트롤로 대체되는 경우 우수한 안전성 프로파일을 교시했지만, 본 발명 전에는 에스테트롤 및 드로스피레논(DRSP)을 사용하는 복합 경구 피임약(COC)이 프로게스토겐으로서 레보노르게스트렐(LNG)을 사용하는 것과 같은 2세대 복합 경구 피임약(COC)에 유리하게 비교될 것이라는 것은 예측하지 못했다. 특히, 클러프트(Kluft) 등의 공보는 에스테트롤 성분 및 프로게스토겐 성분으로서 드로스피레논(DRSP)을 포함하는 조성이 드로스피레논계 복합 경구 피임약(DRSP-based COC)과 관련된 혈병 위험도에 대한 하한보다 더 낮은 수준으로 혈병의 위험도를 감소시킨다는 것을 개시 내지 시사하지 않는다. 4세대 복합 경구 피임약(COC)(드로스피레논계(DRSP-based))은 감소된 부작용의 관점에서의 다수의 이점을 가짐에도 불구하고 이전 세대의 복합 경구 피임약(COC)보다 훨씬 높은 혈병 위험도가 존재한다는 일반적인 지식을 고려할 때, 본 발명의 이전에는 드로스피레논계 복합 경구 피임약(DRSP-based COC)이 선행 기술의 드로스피레논계 복합 경구 피임약(DRSP-based COC)과 관련된 위험도의 범위를 벗어난 혈병 위험도를 나타낼 수 있다는 것을 생각할 수 없었다.

[0029] W02018/024912 및 W02018/065076은 생리통의 증상을 완화하도록 에스테트롤을 사용하는 것을 개시한다. 이들 특허 출원은 혈병 위험도의 감소에 대해 언급하지 않는다. 이들 특허 출원에서의 표 7은 조금 상이한 방식이지만 클러프트(Kluft) 등의 표 1과 동일한 임상 데이터를 나타낸다; 클러프트(Kluft) 등의 공보는 중앙값(기준 값의 퍼센트로 나타냄, 100%로 표시됨)을 나타내고, 본 특허 출원은 평균값(퍼센트 변화)을 나타낸다.

[0030] 따라서, 현재 이용 가능한 복합 경구 피임약(COC)보다 우수한 안전 프로파일을 제공하는, 특히 더 낮은 혈전 색전 사건의 위험도를 보이는 피임약 접근법이 여전히 필요하다. 이는 생전 처음인 사용자; 4주 이상의 휴식을 취한 교체자(switcher)/재사용자(re-starter); 하나 이상의 주요 위험 인자(예를 들어, 이에 한정되지 않지만, BMI 30 초과, 높은 연령, 및 양성인 개인 이력 및/또는 가족력)로 인해 정맥 혈전 색전증(VTE)에 대한 기준 위험도(baseline risk)가 증가된 여성과 같이 위험한 환경에 있는 인구 집단에서 특히 중요하다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0031] 본 발명은 심혈관 효과가 감소된 피임 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 프로게스토겐 성분과 조합하여 유효량의 에스테트롤 성분을 암컷 포유류에 투여하는 단계를 포함한다.

[0032] 본 발명의 일 양태에서, 정맥 혈전 색전증(VTE)의 횟수, 주기 및/또는 중증도는 다른 피임 방법에 비해 감소된다.

[0033] 특정 양태에서, 본 발명의 피임 방법 중에 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도는 레보노르게스트렐, 노르게스트렐 또는 노르에티스테론을 기초로 하는 복합 호르몬 피임약(CHC)을 사용하는 중에 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도와 유사하다.

[0034] 바람직한 양태에서, 본 발명의 피임 방법 중에 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도는 레보노르게스트렐, 노르게스트렐 또는 노르에티스테론을 기초로 하는 복합 호르몬 피임약(CHC)을 사용하는 중에 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도보다 낮다.

[0035] 본 발명의 일 양태에서, 폐색전증(pulmonary embolism) 사건의 횟수, 주기 및/또는 중증도는 다른 피임 방법에 비해 감소된다.

[0036] 본 발명의 다른 양태에서, 심부 정맥 혈전증(deep venous thrombosis, DVT) 사건의 횟수, 주기 및/또는 중증도

는 다른 피임 방법에 비해 감소된다.

- [0037] 본 발명의 다른 양태에서, 본 명세서에 추가로 정의된 바와 같이, 정상 범위의 경계를 초과하는 지혈 변화가 본 발명의 조성물의 투여 시에 발생하지 않는다.
- [0038] 또 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 2세대, 3세대, 4세대 복합 호르몬 피임약(CHC)을 적용하는 피임 방법보다 더 적은 "지혈 변화"(본 명세서에서 추가로 정의되는 바와 같이)를 보인다. 특히 바람직한 양태에서, 본 발명은 2세대 복합 호르몬 피임약(CHC)을 적용하는 피임 방법보다 더 적은 "지혈 변화"를 보인다.
- [0039] 추가 양태에서, 응고 마커 및/또는 섬유소 분해 마커는 다른 피임 방법에서 관측되는 변화보다 더 적은 본 발명의 피임 방법 중의 변화(입양의 피임 조성물의 투여 전에 이들의 수준을 비교함으로써)를 보인다.
- [0040] 특정 양태에서, 응고 마커 및/또는 섬유소 분해 마커는 2세대, 3세대, 4세대 복합 호르몬 피임약(CHC)을 사용하는 피임 방법 중에서보다 본 발명의 피임 방법 중에서 더 적은 변화를 보인다. 바람직한 양태에서, 응고 마커 및/또는 섬유소 분해 마커는 2세대 복합 호르몬 피임약(CHC)을 사용하는 피임 방법 중에서보다 본 발명의 피임 방법 중에 더 적은 변화를 보인다.
- [0041] 본 발명의 일 양태에서, 드로스피레논(drospirenone)의 사용과 관련된 혈병의 위험도를 감소시키기 위해서, 유효량의 에스테트룰 성분은 프로게스토겐(progestogenic) 성분으로 드로스피레논을 사용하는 복합 경구 피임약 조성물(combined oral contraceptive composition)에 사용된다.
- [0042] 본 발명의 다른 양태에서, 드로스피레논을 포함하는 복합 경구 피임약 조성물의 사용과 관련된 혈병의 위험도를 감소시키기 위해서, 유효량의 에스테트룰 성분은 프로게스토겐 성분으로 드로스피레논을 사용하는 복합 경구 피임약 조성물에 사용된다.
- [0043] 이들 상기 양태 전체에서, 혈병의 위험도는 유리하게는 1년 동안 상기 피임약을 사용하는 10,000명의 여성 당 8명 미만, 바람직하게는 7명 미만, 더욱 바람직하게는 6명 미만, 보다 더욱 바람직하게는 5명 미만, 그보다 더욱 바람직하게는 4명 미만으로 감소된다.
- [0044] 본 발명의 일 양태에서, 본 발명은 유효량의 에스테트룰 성분 및 프로게스토겐 성분을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0045] 본 발명의 일부 양태에서, 에스테트룰 및 프로게스토겐 성분은 단일 투여 단위(single dosage unit)에 포함된다. 추가 양태에서, 투여 단위는 일일 투여 단위(daily dosage unit)이다.
- [0046] 추가 양태에서, 프로게스토겐 성분은 드로스피레논이고, 0.5 mg 내지 10 mg의 1일량, 바람직하게는 1 mg 내지 4 mg의 1일량으로 사용되는 성분이다.
- [0047] 또 다른 양태에서, 에스테트룰 성분은 1 mg 내지 40 mg의 1일량, 바람직하게는 5 mg 내지 25 mg의 1일량, 보다 더욱 바람직하게는 10 mg 내지 20 mg의 1일량으로 사용된다. 특정 양태에서, 에스테트룰 성분은 에스테트룰 모노하이드레이트(estetrol monohydrate)이다.
- [0048] 본 발명의 특정 양태에서, 에스테트룰 성분은 약 15 mg의 1일량인 에스테트룰 모노하이드레이트이고, 프로게스토겐 성분은 약 3 mg의 1일량인 드로스피레논이다.
- [0049] 하기 넘버링된 단락 1 내지 22에서, 본 발명의 추가 양태가 기재된다.
- [0050] 1. 암컷 포유류의 피임 방법에 사용하기 위한 조성물로서, 상기 조성물은 유효량의 에스테트룰 성분을 포함하는 것인, 조성물.
- [0051] 2. 단락 1에 있어서, 상기 조성물은 프로게스토겐 성분을 더 포함하는 것인, 조성물.
- [0052] 3. 단락 1 또는 2에 있어서, 상기 방법은 다른 피임 방법에 비해 정맥 혈전 색전증(VTE) 사건의 횡수, 주기 및/또는 중증도 중 하나 이상을 감소시키는 것인, 조성물.
- [0053] 4. 단락 3에 있어서, 상기 프로게스토겐 성분은 드로스피레논인 것인, 조성물.
- [0054] 5. 단락 1-4 중 어느 하나에 있어서, 상기 에스테트룰 성분은 1 mg 내지 40 mg의 1일량, 바람직하게는 5 mg 내지 25 mg의 1일량으로 사용되는 것인, 조성물.
- [0055] 6. 단락 4에 있어서, 상기 드로스피레논은 0.5 mg 내지 10 mg의 1일량, 바람직하게는 1 mg 내지 4 mg의 1일량으로 사용되는 것인, 조성물.

- [0056] 7. 단락 1-6 중 어느 하나에 있어서, 투여 방법은 약 7일의 비-투여 간격(administration-free interval), 바람직하게는 약 4일의 비-투여 간격을 갖는 병용 방법인 것인, 조성물.
- [0057] 8. 단락 1-7 중 어느 하나에 있어서, 상기 에스테트롤 성분은 에스테트롤, 바람직하게는 에스테트롤 모노하이드레이트인 것인, 조성물.
- [0058] 9. 단락 8에 있어서, 상기 에스테트롤은 약 15 mg의 에스테트롤의 1일량으로 사용되는 것인, 조성물.
- [0059] 10. 단락 9에 있어서, 드로스피레논은 약 3 mg의 1일량으로 사용되는 것인, 조성물.
- [0060] 11. 단락 1-10 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 경구 투여 단위로 제형화되는 것인, 조성물.
- [0061] 12. 단락 11에 있어서, 상기 경구 투여 단위는 일일 투여 단위에 부합하도록 제형화되는 것인, 조성물.
- [0062] 13. 단락 3-12 중 어느 하나에 있어서, 혈병 발생의 위험도는 1년 동안 상기 피임약을 사용하는 10,000명의 여성 당 12명 미만, 바람직하게는 11명 미만, 더욱 바람직하게는 10명 미만, 보다 더욱 바람직하게는 9명 미만인 것인, 조성물.
- [0063] 14. 단락 13에 있어서, 상기 혈병 발생의 위험도는 1년 동안 상기 조성물을 사용하는 10,000명의 여성 당 8명 미만, 바람직하게는 7명 미만, 더욱 바람직하게는 6명 미만, 보다 더욱 바람직하게는 5명 미만, 그보다 더욱 바람직하게는 4명 미만인 것인, 조성물.
- [0064] 15. 단락 1-12 중 어느 하나에 있어서, 정맥 혈전 색전증(VTE) 경우의 수가 1년 동안 10,000명의 여성 당 15-20 미만의 정맥 혈전 색전증(VTE)인 것인, 조성물.
- [0065] 16. 단락 15에 있어서, 상기 정맥 혈전 색전증(VTE) 경우의 수는 1년 동안 10,000명의 여성 당 15 미만, 바람직하게는 13 미만, 더욱 바람직하게는 11 미만, 보다 더욱 바람직하게는 10 미만의 정맥 혈전 색전증(VTE)인 것인, 조성물.
- [0066] 17. 단락 1-16 중 어느 하나에 있어서, 상기 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도는 3세대 또는 4세대 복합 경구 피임약(COC)과 관련된 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험보다 낮은 것인, 조성물.
- [0067] 18. 단락 1-17 중 어느 하나에 있어서, 상기 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도는 2세대 복합 경구 피임약(COC)과 관련된 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도보다 낮은 것인, 조성물.
- [0068] 19. 단락 17 또는 18에 있어서, 상기 정맥 혈전 색전증(VTE) 이외의 부작용의 프로파일은 2세대 복합 경구 피임약(COC)과 관련된 부작용의 프로파일보다 우수한 것인, 조성물.
- [0069] 20. 단락 1-19 중 어느 하나에 있어서, 상기 복합 경구 피임약(COC)을 사용하지 않는 여성과 비교하여 상대적인 정맥 혈전증의 위험도는 4.5 미만, 바람직하게는 4.0 미만, 더욱 바람직하게는 3.5 미만, 보다 더욱 바람직하게는 3.2 미만, 그보다 더욱 바람직하게는 3.0 미만인 것인, 조성물.
- [0070] 21. 단락 1-20 중 어느 하나에 있어서, 복합 경구 피임약(COC)을 사용하지 않는 대상과 비교하여 혈전 색전증의 위험도에 대해 2 또는 그 이상의 교차비(odds ratio)를 갖는 대상으로 정의되는, 혈전 색전증의 고위험 카테고리에 있는 대상의 퍼센트는 상기 조성물을 사용하는 총 인구의 40% 미만, 바람직하게는 35% 미만, 더욱 바람직하게는 30% 미만, 보다 더욱 바람직하게는 25% 미만, 그보다 더욱 바람직하게는 20% 미만으로 나타나는 것인, 조성물.
- [0071] 22. 단락 1-21 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 생전 처음인 사용자인 여성; 또는 4주 이상의 휴식을 취한 교체자 또는 재사용자인 여성; 또는 BMI 30 초과, 높은 연령, 및 양성인 개인 이력 및/또는 가족력으로부터 선택되는 하나 이상의 주요 위험 인자로 인해 정맥 혈전 색전증(VTE)에 대한 기준 위험도가 증가된 여성에 투여되는 것인, 조성물.
- [0072] 하기 넘버링된 단락 31 내지 52에서, 본 발명의 추가 양태가 기재된다.
- [0073] 31. 암컷 포유류의 피임 방법으로서, 상기 방법은 유효량의 에스테트롤을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것인, 피임 방법.
- [0074] 32. 단락 31에 있어서, 상기 조성물은 프로게스토겐 성분을 더 포함하는 것인, 피임 방법.
- [0075] 33. 단락 31 또는 32에 있어서, 상기 방법은 다른 피임 방법에 비해 정맥 혈전 색전증(VTE) 사건의 횟수, 주기

및/또는 중증도 중 하나 이상을 감소시키는 것인, 피임 방법.

- [0076] 34. 단락 33에 있어서, 상기 프로게스테겐 성분은 드로스피레논인 것인, 피임 방법.
- [0077] 35. 단락 31-34 중 어느 하나에 있어서, 상기 에스테트롤 성분은 1 mg 내지 40 mg의 1일량, 바람직하게는 5 mg 내지 25 mg의 1일량으로 사용되는 것인, 피임 방법.
- [0078] 36. 단락 34에 있어서, 상기 드로스피레논은 0.5 mg 내지 10 mg의 1일량, 바람직하게는 1 mg 내지 4 mg의 1일량으로 사용되는 것인, 피임 방법.
- [0079] 37. 단락 31-36 중 어느 하나에 있어서, 투여 방법은 약 7일의 비-투여 간격, 바람직하게는 약 4일의 비-투여 간격을 갖는 병용 방법인 것인, 피임 방법.
- [0080] 38. 단락 31-37 중 어느 하나에 있어서, 상기 에스테트롤 성분은 에스테트롤, 바람직하게는 에스테트롤 모노하이드레이트인 것인, 피임 방법.
- [0081] 39. 단락 38에 있어서, 상기 에스테트롤은 약 15 mg의 에스테트롤의 1일량으로 사용되는 것인, 피임 방법.
- [0082] 40. 단락 39에 있어서, 드로스피레논은 약 3 mg의 1일량으로 사용되는 것인, 피임 방법.
- [0083] 41. 단락 31-40 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 경구 투여 단위로 제형화되는 것인, 피임 방법.
- [0084] 42. 단락 41에 있어서, 상기 경구 투여 단위는 일일 투여 단위에 부합하도록 제형화되는 것인, 피임 방법.
- [0085] 43. 단락 33-42 중 어느 하나에 있어서, 혈병 발생의 위험도는 1년 동안 상기 피임약을 사용하는 10,000명의 여성 당 12명 미만, 바람직하게는 11명 미만, 더욱 바람직하게는 10명 미만, 보다 더욱 바람직하게는 9명 미만인 것인, 피임 방법.
- [0086] 44. 단락 43에 있어서, 상기 혈병 발생의 위험도는 1년 동안 상기 조성물을 사용하는 10,000명의 여성 당 8명 미만, 바람직하게는 7명 미만, 더욱 바람직하게는 6명 미만, 보다 더욱 바람직하게는 5명 미만, 그보다 더욱 바람직하게는 4명 미만인 것인, 피임 방법.
- [0087] 45. 단락 31-42 중 어느 하나에 있어서, 정맥 혈전 색전증(VTE) 경우의 수가 1년 동안 10,000명의 여성 당 15-20 미만의 정맥 혈전 색전증(VTE)인 것인, 피임 방법.
- [0088] 46. 단락 45에 있어서, 상기 정맥 혈전 색전증(VTE) 경우의 수는 1년 동안 10,000명의 여성 당 15 미만, 바람직하게는 13 미만, 더욱 바람직하게는 11 미만, 보다 더욱 바람직하게는 10 미만의 정맥 혈전 색전증(VTE)인 것인, 피임 방법.
- [0089] 47. 단락 31-46 중 어느 하나에 있어서, 상기 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도는 3세대 또는 4세대 복합 경구 피임약(COC)과 관련된 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도보다 낮은 것인, 피임 방법.
- [0090] 48. 단락 31-47 중 어느 하나에 있어서, 상기 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도는 2세대 복합 경구 피임약(COC)과 관련된 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도보다 낮은 것인, 피임 방법.
- [0091] 49. 단락 47 또는 48에 있어서, 상기 정맥 혈전 색전증(VTE) 이외의 부작용의 프로파일은 2세대 복합 경구 피임약(COC)과 관련된 부작용의 프로파일보다 우수한 것인, 피임 방법.
- [0092] 50. 단락 31-49 중 어느 하나에 있어서, 상기 복합 경구 피임약(COC)을 사용하지 않는 여성과 비교하여 상대적인 정맥 혈전증의 위험도는 4.5 미만, 바람직하게는 4.0 미만, 더욱 바람직하게는 3.5 미만, 보다 더욱 바람직하게는 3.2 미만, 그보다 더욱 바람직하게는 3.0 미만인 것인, 피임 방법.
- [0093] 51. 단락 31-50 중 어느 하나에 있어서, 복합 경구 피임약(COC)을 사용하지 않는 대상과 비교하여 혈전 색전증의 위험도에 대해 2 또는 그 이상의 교차비를 갖는 대상으로 정의되는, 혈전 색전증의 고위험 카테고리에 있는 대상의 퍼센트는 상기 조성물을 사용하는 총 인구의 40% 미만, 바람직하게는 35% 미만, 더욱 바람직하게는 30% 미만, 보다 더욱 바람직하게는 25% 미만, 그보다 더욱 바람직하게는 20% 미만으로 나타나는 것인, 피임 방법.
- [0094] 52. 단락 31-51 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 생전 처음인 사용자인 여성; 또는 4주 이상의 휴식을 취한 교체자 또는 재사용자인 여성; 또는 BMI 30 초과, 높은 연령, 및 양성인 개인 이력 및/또는 가족력으로부터 선택되는 하나 이상의 주요 위험 인자로 인해 정맥 혈전 색전증(VTE)에 대한 기준 위험도가 증가된 여성에 투여되는 것인, 피임 방법.

- [0095] 하기 넘버링된 단락 61 내지 82에서, 본 발명의 추가 양태가 기재된다.
- [0096] 61. 암컷 포유류의 피임 방법을 위한 조성물의 제조에서 유효량의 에스테르를 성분의 용도.
- [0097] 62. 단락 61에 있어서, 상기 조성물은 프로게스토겐 성분을 더 포함하는 것인, 용도.
- [0098] 63. 단락 61 또는 62에 있어서, 상기 방법은 다른 피임 방법에 비해 정맥 혈전 색전증(VTE) 사건의 횡수, 주기 및/또는 중증도 중 하나 이상을 감소시키는 것인, 용도.
- [0099] 64. 단락 63에 있어서, 상기 프로게스토겐 성분은 드로스피레논인 것인, 용도.
- [0100] 65. 단락 61-64 중 어느 하나에 있어서, 상기 에스테르를 성분은 1 mg 내지 40 mg의 1일량, 바람직하게는 5 mg 내지 25 mg의 1일량으로 사용되는 것인, 용도.
- [0101] 66. 단락 64에 있어서, 상기 드로스피레논은 0.5 mg 내지 10 mg의 1일량, 바람직하게는 1 mg 내지 4 mg의 1일량으로 사용되는 것인, 용도.
- [0102] 67. 단락 61-66 중 어느 하나에 있어서, 투여 방법은 약 7일의 비-투여 간격, 바람직하게는 약 4일의 비-투여 간격을 갖는 병용 방법인 것인, 용도.
- [0103] 68. 단락 61-67 중 어느 하나에 있어서, 상기 에스테르를 성분은 에스테르를, 바람직하게는 에스테르를 모노하이드레이트인 것인, 용도.
- [0104] 69. 단락 68에 있어서, 상기 에스테르를은 약 15 mg의 에스테르를의 1일량으로 사용되는 것인, 용도.
- [0105] 70. 단락 69에 있어서, 드로스피레논은 약 3 mg의 1일량으로 사용되는 것인, 용도.
- [0106] 71. 단락 61-70 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 경구 투여 단위로 제형화되는 것인, 용도.
- [0107] 72. 단락 71에 있어서, 상기 경구 투여 단위는 일일 투여 단위에 부합하도록 제형화되는 것인, 용도.
- [0108] 73. 단락 63-72 중 어느 하나에 있어서, 혈병 발생의 위험도는 1년 동안 상기 피임약을 사용하는 10,000명의 여성 당 12명 미만, 바람직하게는 11명 미만, 더욱 바람직하게는 10명 미만, 보다 더욱 바람직하게는 9명 미만인 것인, 용도.
- [0109] 74. 단락 73에 있어서, 상기 혈병 발생의 위험도는 1년 동안 상기 조성물을 사용하는 10,000명의 여성 당 8명 미만, 바람직하게는 7명 미만, 더욱 바람직하게는 6명 미만, 보다 더욱 바람직하게는 5명 미만, 그보다 더욱 바람직하게는 4명 미만인 것인, 용도.
- [0110] 75. 단락 61-72 중 어느 하나에 있어서, 정맥 혈전 색전증(VTE) 경우의 수가 1년 동안 10,000명의 여성 당 15-20 미만의 정맥 혈전 색전증(VTE)인 것인, 용도.
- [0111] 76. 단락 75에 있어서, 상기 정맥 혈전 색전증(VTE) 경우의 수는 1년 동안 10,000명의 여성 당 15 미만, 바람직하게는 13 미만, 더욱 바람직하게는 11 미만, 보다 더욱 바람직하게는 10 미만의 정맥 혈전 색전증(VTE)인 것인, 용도.
- [0112] 77. 단락 61-76 중 어느 하나에 있어서, 상기 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도는 3세대 또는 4세대 복합 경구 피임약(COC)과 관련된 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도보다 낮은 것인, 용도.
- [0113] 78. 단락 61-77 중 어느 하나에 있어서, 상기 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도는 2세대 복합 경구 피임약(COC)과 관련된 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도보다 낮은 것인, 용도.
- [0114] 79. 단락 77 또는 78에 있어서, 상기 정맥 혈전 색전증(VTE) 이외의 부작용의 프로파일은 2세대 복합 경구 피임약(COC)과 관련된 부작용의 프로파일보다 우수한 것인, 용도.
- [0115] 80. 단락 61-79 중 어느 하나에 있어서, 상기 복합 경구 피임약(COC)을 사용하지 않는 여성과 비교하여 상대적인 정맥 혈전증의 위험도는 4.5 미만, 바람직하게는 4.0 미만, 더욱 바람직하게는 3.5 미만, 보다 더욱 바람직하게는 3.2 미만, 그보다 더욱 바람직하게는 3.0 미만인 것인, 용도.
- [0116] 81. 단락 61-80 중 어느 하나에 있어서, 복합 경구 피임약(COC)을 사용하지 않는 대상과 비교하여 혈전 색전증의 위험도에 대해 2 또는 그 이상의 교차비를 갖는 대상으로 정의되는, 혈전 색전증의 고위험 카테고리에 있는 대상의 퍼센트는 상기 조성물을 사용하는 총 인구의 40% 미만, 바람직하게는 35% 미만, 더욱 바람직하게는 30% 미만, 보다 더욱 바람직하게는 25% 미만, 그보다 더욱 바람직하게는 20% 미만으로 나타나는 것인, 용도.

- [0117] 82. 단락 61-81 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 생전 처음인 사용자인 여성; 또는 4주 이상의 휴식을 취한 교체자 또는 재사용자인 여성; 또는 BMI 30 초과, 높은 연령, 및 양성인 개인 이력 및/또는 가족력으로부터 선택되는 하나 이상의 주요 위험 인자로 인해 정맥 혈전 색전증(VTE)에 대한 기준 위험도가 증가된 여성에 투여되는 것인, 용도.
- [0118] 하기 넘버링된 단락 91 내지 105에서, 본 발명의 추가 양태가 기재된다.
- [0119] 91. 암컷 포유류의 피임 방법으로서, 상기 방법은 에스트로겐 성분으로서 유효량의 에스테트룰 성분 및 프로그스테겐 성분으로서 유효량의 드로스피레논을 포함하는 복합 경구 피임약을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 에스테트룰 성분은 드로스피레논의 사용과 관련된 혈전증의 위험도를 감소시키는 것인, 피임 방법.
- [0120] 92. 단락 91에 있어서, 상기 혈전증의 위험도는 1년 동안 상기 피임약을 사용하는 10,000명의 여성 당 8명 미만, 바람직하게는 7명 미만, 더욱 바람직하게는 6명 미만, 보다 더욱 바람직하게는 5명 미만, 그보다 더욱 바람직하게는 4명 미만으로 감소되는 것인, 피임 방법.
- [0121] 93. 단락 91 또는 92에 있어서, 상기 에스테트룰 성분은 1 mg 내지 40 mg의 1일량, 바람직하게는 5 mg 내지 25 mg의 1일량으로 사용되는 것인, 피임 방법.
- [0122] 94. 단락 91-93 중 어느 하나에 있어서, 상기 드로스피레논은 0.5 mg 내지 10 mg의 1일량, 바람직하게는 1 mg 내지 4 mg의 1일량으로 사용되는 것인, 피임 방법.
- [0123] 95. 단락 91-94 중 어느 하나에 있어서, 투여 방법은 약 7일의 비-투여 간격, 바람직하게는 약 4일의 비-투여 간격을 갖는 병용 방법인 것인, 피임 방법.
- [0124] 96. 단락 91-95 중 어느 하나에 있어서, 상기 에스테트룰 성분은 에스테트룰, 바람직하게는 에스테트룰 모노하이드레이트인 것인, 피임 방법.
- [0125] 97. 단락 96에 있어서, 상기 에스테트룰은 약 15 mg의 에스테트룰의 1일량으로 사용되는 것인, 피임 방법.
- [0126] 98. 단락 97에 있어서, 드로스피레논은 약 3 mg의 1일량으로 사용되는 것인, 피임 방법.
- [0127] 99. 단락 91-98 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 경구 투여 단위로 제형화되는 것인, 피임 방법.
- [0128] 100. 단락 99에 있어서, 상기 경구 투여 단위는 일일 투여 단위에 부합하도록 제형화되는 것인, 피임 방법.
- [0129] 101. 단락 91-100 중 어느 하나에 있어서, 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도는 2세대 복합 경구 피임약(COC)과 관련된 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도보다 낮은 것인, 피임 방법.
- [0130] 102. 단락 100 또는 101에 있어서, 상기 정맥 혈전 색전증(VTE) 이외의 부작용의 프로파일은 2세대 복합 경구 피임약(COC)과 관련된 부작용의 프로파일보다 우수한 것인, 피임 방법.
- [0131] 103. 91-102 중 어느 하나에 있어서, 상기 복합 경구 피임약(COC)을 사용하지 않는 여성과 비교하여 상대적인 정맥 혈전증의 위험도는 3.5 미만, 바람직하게는 3.2 미만, 더욱 바람직하게는 3.0 미만, 보다 더욱 바람직하게는 2.5 미만, 그보다 더욱 바람직하게는 2.0 미만인 것인, 피임 방법.
- [0132] 104. 91-103 중 어느 하나에 있어서, 복합 경구 피임약(COC)을 사용하지 않는 대상과 비교하여 혈전 색전증의 위험도에 대해 2 또는 그 이상의 교차비를 갖는 대상으로 정의되는, 혈전 색전증의 고위험 카테고리에 있는 대상의 퍼센트는 상기 조성물을 사용하는 총 인구의 40% 미만, 바람직하게는 35% 미만, 더욱 바람직하게는 30% 미만, 보다 더욱 바람직하게는 25% 미만, 그보다 더욱 바람직하게는 20% 미만으로 나타나는 것인, 피임 방법.
- [0133] 105. 단락 91-104 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 생전 처음인 사용자인 여성; 또는 4주 이상의 휴식을 취한 교체자 또는 재사용자인 여성; 또는 BMI 30 초과, 높은 연령, 및 양성인 개인 이력 및/또는 가족력으로부터 선택되는 하나 이상의 주요 위험 인자로 인해 정맥 혈전 색전증(VTE)에 대한 기준 위험도가 증가된 여성에 투여되는 것인, 피임 방법.
- [0134] 하기 넘버링된 단락 111 내지 125에서, 본 발명의 추가 양태가 기재된다.
- [0135] 111. 암컷 포유류의 피임 방법을 위한 복합 경구 피임약의 제조에서 유효량의 에스테트룰 성분의 용도로서, 유효량의 드로스피레논은 프로그스테겐 성분이고, 상기 에스테트룰 성분은 드로스피레논의 사용과 관련된 혈전증의 위험도를 감소시키는 것인, 용도.
- [0136] 112. 단락 111에 있어서, 상기 혈전증의 위험도는 1년 동안 상기 피임약을 사용하는 10,000명의 여성 당 8명 미

만, 바람직하게는 7명 미만, 더욱 바람직하게는 6명 미만, 보다 더욱 바람직하게는 5명 미만, 그보다 더욱 바람직하게는 4명 미만으로 감소되는 것인, 용도.

- [0137] 113. 단락 111 또는 112에 있어서, 상기 에스테트룰 성분은 1 mg 내지 40 mg의 1일량, 바람직하게는 5 mg 내지 25 mg의 1일량으로 사용되는 것인, 용도.
- [0138] 114. 단락 111-113 중 어느 하나에 있어서, 상기 드로스피레논은 0.5 mg 내지 10 mg의 1일량, 바람직하게는 1 mg 내지 4 mg의 1일량으로 사용되는 것인, 용도.
- [0139] 115. 단락 111-114 중 어느 하나에 있어서, 투여 방법은 약 7일의 비-투여 간격, 바람직하게는 약 4일의 비-투여 간격을 갖는 병용 방법인 것인, 용도.
- [0140] 116. 단락 111-115 중 어느 하나에 있어서, 상기 에스테트룰 성분은 에스테트룰, 바람직하게는 에스테트룰 모노하이드레이트인 것인, 용도.
- [0141] 117. 단락 116에 있어서, 상기 에스테트룰은 약 15 mg의 에스테트룰의 1일량으로 사용되는 것인, 용도.
- [0142] 118. 단락 117에 있어서, 드로스피레논은 약 3 mg의 1일량으로 사용되는 것인, 용도.
- [0143] 119. 단락 111-118 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 경구 투여 단위로 제형화되는 것인, 용도.
- [0144] 120. 단락 119에 있어서, 상기 경구 투여 단위는 일일 투여 단위에 부합하도록 제형화되는 것인, 용도.
- [0145] 121. 단락 111-120 중 어느 하나에 있어서, 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도는 2세대 복합 경구 피임약(COC)과 관련된 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도보다 낮은 것인, 용도.
- [0146] 122. 단락 120 또는 121에 있어서, 상기 정맥 혈전 색전증(VTE) 이외의 부작용의 프로파일은 2세대 복합 경구 피임약(COC)과 관련된 부작용의 프로파일보다 우수한 것인, 용도.
- [0147] 123. 111-122 중 어느 하나에 있어서, 상기 복합 경구 피임약(COC)을 사용하지 않는 여성과 비교하여 상대적인 정맥 혈전증의 위험도는 3.5 미만, 바람직하게는 3.2 미만, 더욱 바람직하게는 3.0 미만, 보다 더욱 바람직하게는 2.5 미만, 그보다 더욱 바람직하게는 2.0 미만인 것인, 용도.
- [0148] 124. 111-123 중 어느 하나에 있어서, 복합 경구 피임약(COC)을 사용하지 않는 대상과 비교하여 혈전 색전증의 위험도에 대해 2 또는 그 이상의 교차비를 갖는 대상으로 정의되는, 혈전 색전증의 고위험 카테고리에 있는 대상의 퍼센트는 상기 조성물을 사용하는 총 인구의 40% 미만, 바람직하게는 35% 미만, 더욱 바람직하게는 30% 미만, 보다 더욱 바람직하게는 25% 미만, 그보다 더욱 바람직하게는 20% 미만으로 나타나는 것인, 용도.
- [0149] 125. 단락 111-124 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 생전 처음인 사용자인 여성; 또는 4주 이상의 휴식을 취한 교체자 또는 재사용자인 여성; 또는 BMI 30 초과, 높은 연령, 및 양성인 개인 이력 및/또는 가족력으로부터 선택되는 하나 이상의 주요 위험 인자로 인해 정맥 혈전 색전증(VTE)에 대한 기준 위험도가 증가된 여성에 투여되는 것인, 용도.
- [0150] 본 방법은 천연 에스트로겐(즉, 자연에서 발견된) 및 생물 기원(biogenic)의 에스트로겐(즉, 인체에서 자연스럽게 발생하는)인 에스테트룰 성분을 적용한다.
- [0151] 생물 기원 에스트로겐이 태아 및 여성 신체에서 자연적으로 존재하기 때문에, 특히 이러한 에스트로겐의 외인성 투여로 인한 혈청 수준이 자연 발생 농도를 사실상 초과하지 않는 경우에, 우수한 내약성 및 안전성 프로파일이 관측된다.

도면의 간단한 설명

- [0152] 도 1a 내지 1f는 사이클 6에서 20개의 지혈 파라미터에서 관측된 변화를 나타낸다. 각각의 파라미터에서, 퍼센트로 기준선에서 사이클 6으로의 평균 상대 변화를 에스테트룰(E4)/드로스피레논(DRSP) 그룹(검정색 막대), 에티닐에스트라디올(EE)/레보노르게스트렐(LNG) 그룹(사진) 및 에티닐에스트라디올(EE)/드로스피레논(DRSP) 그룹(수평선)으로 나타냈다. 또한, 데이터를 하기 실시예의 표 3에 나타냈다. 도 1a는 응고 인자인 5개의 파라미터를 나타낸다. 도 1b는 항응고 단백질인 5개의 파라미터를 나타낸다. 도 1c는 기능성 응고 시험(functional clotting test)에 관한 4개의 파라미터를 나타낸다. 도 1d는 섬유소 분해 단백질인 3개의 파라미터를 나타낸다. 도 1e는 응고가 진행 중인 마커인 2개의 파라미터를 나타낸다. 또한, 도 1f는 성 호르몬 결합 글로불린(SHBG)에 대해 관측된 수준을 나타낸다.

도 2는 사이클 6과 기준선 사이의 APC-r 변화 (ETP)를 나타낸다. 또한, 데이터를 하기 실시예의 표 1에 나타냈다.

도 3은 사이클 6과 기준선 사이의 D-다이머 및 프로트롬빈 단편 1+2의 변화를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0153] 정의
- [0154] 본 명세서에 사용되는 용어 "에스테트룰 성분(estetrol component)"은 히드록실기의 적어도 하나의 수소 원자가 1-25개 탄소 원자의 탄화수소 카르복시산(hydrocarbon carboxylic acid), 술폰산 (sulfonic acid) 또는 술폰산 (sulfamic acid)의 아실 라디칼(acyl radical)로 치환된 에스테트룰, 에스테트룰의 에스테르(ester) 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 물질을 포함한다. 더욱 바람직하게는, 에스테트룰 성분은 에스테트룰 (에스테트룰 하이드레이트를 포함)이다. 가장 바람직하게는, 투여 단위에 함유된 에스테트룰 성분은 에스테트룰 모노하이드레이트이다.
- [0155] 용어 "프로게스토겐 성분(progestogenic component)"은 생체 내에서 프로게스토겐 반응(progestogenic response)을 촉발시킬 수 있는 물질, 또는 생체 내에서 이러한 물질을 유리시킬 수 있는 전구체로 정의된다. 일반적으로, 프로게스토겐 성분은 프로게스토겐 수용체에 결합될 수 있다.
- [0156] 파라미터, 양, 시간적인 기간 등과 같은 측정 가능한 값을 나타내는 본 명세서에 사용되는 "약(about)"은 +/-10% 이하, 더욱 바람직하게는 +/-5% 이하, 더욱 더 바람직하게는 +/-1% 이하의 변동(variation)을 포함하는 것이 되, 단 이러한 변동은 명시된 값으로부터의 변동이 개시된 발명에서 수행하기에 적합해야 하는 것을 의미한다. 그러나, 수식어(modifier) "약"이 지칭하는 값이 그 자체로 또한 구체적으로 개시된다는 것이 이해될 것이다.
- [0157] 용어 "유효량(an effective amount)"은 생리학적 효과를 획득하기에 충분한 양을 말한다. 생리학적 효과는 1회 투여량 또는 반복적인 투여량에 의해 달성될 수 있다.
- [0158] 본 명세서에 사용되는 용어 "혈병 위험도(blood clot risk)"는 "혈전증 위험도(thromboembolism risk)" 및 "정맥 혈전 색전증 위험도(venous thromboembolism risk)"와 동등한 것으로 간주된다.
- [0159] 본 명세서에 사용되는 용어 "2세대 복합 경구 피임약(COC)(2nd generation COC)"은 에스트로겐으로서 에티닐에스트라디올을 프로게스토겐 성분으로서 레보노르게스트렐(levonorgestrel, LNG) 및 노르게스트렐(norgestrel)과 혼합한 복합 경구 피임약(COC)을 말한다.
- [0160] 본 명세서에 사용되는 용어 "3세대 복합 경구 피임약(COC)(3rd generation COC)"은 프로게스토겐 성분으로서 게스토덴(gestodene), 데소게스트렐(desogestrel) 및 노르게스티메이트(norgestimate)를 사용하는 복합 경구 피임약(COC)을 말한다.
- [0161] 본 명세서에 사용되는 용어 "4세대 복합 경구 피임약(COC)(4th generation COC)"은 프로게스토겐 성분으로서 사이프로테론 아세테이트(cyproterone acetate), 드로스피레논(drospirenone, DRSP), 디에노게스트(dienogest) 및 클로르마디논(chlormadinone)을 사용하는 복합 경구 피임약(COC)을 말한다.
- [0162] 위험 인자의 맥락에서 사용될 때, 본 명세서에 사용되는 "양성 가족력(positive family history)"은 복합 경구 피임약 사용자의 정맥 혈전 색전증의 위험 인자로 간주되는 혈전성 변이(thrombogenic mutation)로 알려진(일례로서, 이에 한정되지 않지만, 인자 V 레이던(Factor V Leiden); 프로트롬빈 변이(prothrombin mutation); 단백질 S, 단백질 C 및 안티트롬빈 결핍(antithrombin deficiency)) 정맥 또는 동맥 혈전증 또는 폐색전증(pulmonary embolism)의 가족력을 말한다.
- [0163] 위험 인자의 맥락에서 사용될 때, 본 명세서에 사용되는 "양성 개인 이력(positive personal history)"은 복합 경구 피임약 사용자의 정맥 혈전 색전증의 위험 인자로서 간주되는 정맥 또는 동맥 혈전증 또는 폐색전증의 개인 이력을 말한다.
- [0164] 위험 인자의 맥락에서 사용될 때, 본 명세서에 사용되는 "높은 연령(older age)"은 35세 초과를 말한다.
- [0165] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 여성이 복합 호르몬 피임약(CHC)를 사용한 첫해에 "생전 처음인 사용자(first-ever user)"이다. 이는 일반적으로 정맥 혈전 색전증(VTE) 위험도가 증가한 기간으로 이해된다.

- [0166] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 여성이 4주 이상 동안 복합 호르몬 피임약(CHC)의 사용을 중단했을 때 4주 이상의 휴식을 취한 재사용자(re-starter)이다. 4주 이상 사용 중단 후 복합 호르몬 피임약(CHC)을 다시 시작하면 정맥 혈전 색전증(VTE) 위험도가 증가한다는 증거가 존재한다.
- [0167] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 여성이 다른 유형의 복합 호르몬 피임약(CHC)의 사용을 개시하기 위해 하나의 유형의 복합 호르몬 피임약(CHC)의 사용을 중단할 때 "교체자(switcher)"이다. 임의로, 이러한 교체는 4주 이상의 사용을 중단하는 것을 포함한다.
- [0168] 본 명세서에 사용되는 "BMI"는 체질량지수를 의미하고, 체질량을 신장의 제곱으로 나눈 것으로 정의되고, 킬로그램의 질량과 미터의 높이로부터 얻어지는 kg/m^2 의 단위로 나타낸다.
- [0169] 본 명세서에 사용되는 "COC"는 복합 경구 피임약을 의미하고, "CHC"는 복합 호르몬 피임약을 의미한다. 본 특허 출원에서, 이들 2개의 용어는 상호 교환하여 사용되어, 복합 경구 피임약(COC)을 기재하는 양태가 복합 호르몬 피임약(CHC)을 기재하는 양태로 이해되어야 하며, 그 반대도 마찬가지이다. 특히, 2세대, 3세대 및 4세대 복합 경구 피임약(COC)은 각각 2세대, 3세대 및 4세대 복합 호르몬 피임약(CHC)과 동등하다.
- [0170] 실시예에 나타내는 바와 같이, 본 발명의 피임 방법은 4세대 또는 2세대 복합 경구 피임약(COC)을 적용하는 피임 방법과 직접 비교함으로써 놀라게도 안전한 프로파일을 갖는 것이 입증되었다.
- [0171] 본 에스테트롤 성분의 다른 중요한 이점은 다른 약물과의 상호 작용(약물-약물 상호 작용)에 상대적 무감각성으로부터 유래된다. 특정 약물이 에티닐 에스트라디올과 같은 에스트로겐의 효능을 감소시킬 수 있고, 다른 약물은 이들의 활성을 향상시켜 가능한 부작용을 증가시킬 수 있는 것이 알려져 있다. 마찬가지로, 에스트로겐은 다른 약물의 대사를 간섭할 수 있다. 일반적으로, 에스트로겐에 대한 다른 약물의 효과는, 이들 에스트로겐의 흡수, 대사 또는 배출의 간섭에 기인하지만, 다른 약물에 대한 에스트로겐의 효과는 대사 경로의 경쟁에 기인한다.
- [0172] 에스트로겐-약물 상호작용의 임상적으로 가장 중요한 그룹은 간효소 미세소체 효소를 유도할 수 있는 약물에서 발생하며, 이는 치료 수준 미만으로 에스트로겐 혈장 수준을 감소시킬 수 있다(예를 들어, 항경련제(anticonvulsant), 페니토인(phenytoin), 프리미돈(primidone), 바르비투레이트(barbiturate), 카르바마제핀(carbamazepine), 에토숙시미드(ethosuximide), 및 메토숙시미드(methosuximide); 리팜피신(rifampin)과 같은 항결핵제(antituberculous drug); 그리세오폴빈(griseofulvin)과 같은 항진균성 약물(antifungal drug)). 본 에스트로겐 물질은 미세소체 간 효소(예를 들어, P450)의 상향 및 하향 조절에 의존하지 않고, 또한 다른 P450 물질과 경쟁에 민감하지 않다. 마찬가지로, 이들의 다른 약물의 대사에 상당히 간섭하지 않는다.
- [0173] 특히, $10 \mu\text{mol/l}$ 의 고농도 에스테트롤은 에스트라디올과 달리 주요 사이토크롬 P450 효소(CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4)를 억제하지 않는다. 실제로, 에스트라디올은 각각 63% 및 19%인 CYP2C19 및 CYP1A2에 대한 사실상 억제 효과를 나타낸다. 마찬가지로, 다수의 복합 경구 피임약(COC)에 사용되는 에스트로겐인 에티닐 에스트라디올은 각각 82% 및 45%의 CYP2C19 및 CYP3A4에 대한 사실상 억제 효과를 나타낸다.
- [0174] 상기 관측은 본 발명의 에스테트롤 성분이 왜 약물-약물 상호 작용으로부터 거의 겪지 않고, 따라서 매우 일정한, 즉 예측 가능한 영향을 생성할 수 있는지를 설명하기 위해 제공된다.
- [0175] 추가로, 자연적으로 발생하는 에스트로겐의 소실기 반감기(terminal half-life)는 2 내지 14시간의 범위이지만, 에스테트롤은 소실기 반감기가 31.7시간인 것이 특징이다. 결과적으로, 본 발명의 방법에서 에스테트롤을 사용하는 것은 치료에 의해 수용체의 24시간 초과 커버리지(coverage)를 허용한다. 이러한 약동학적 특성은 사용자에게 의해 치료 순응도(treatment compliance)가 낮은 경우에도 생성물의 효능을 향상시킨다.
- [0176] 에스테트롤(E4)이 3 mg의 드로스피레논(DRSP)과 관련될 때, 출혈 프로파일(bleeding profile) 및 사이클 제어는 생리학적 에스트로겐, 즉 에스트라디올-발레레이트(E2V) 또는 에스트라디올(E2)을 사용하는 다른 복합 경구 피임약에 비해 개선되는 것을 숙지해야 한다.
- [0177] 에스트라디올-발레레이트(E2V) 및 데소게스트렐(DSG)을 함유하는 시판되는 사변형(quadriphasic) 복합 경구 피임약과 비교하여 상이한 에스테트롤(E4)/드로스피레논(DRSP)의 조합의 출혈 패턴 및 사이클 제어를 평가하는 연구에서, 15 mg 에스테트롤(E4)/드로스피레논(DRSP)의 조합은 비교기보다 예정되지 않은 출혈/스포팅(spottings)의 더 낮은 발생과 관련된다. 또한, 위축 출혈(withdrawal bleeding)(무월경(amenorrhea)이라고도 함)의 부재는 에스테트롤(E4) 함유 제제, 특히 드로스피레논(DRSP)과 관련된 에스테트롤(E4)이 비교기보다 훨씬 더 낮았다. 마지막으로, 사이클 별로 예정되지 않은 출혈/스포팅이 있는 평균 일수가 에스트라디올-발레레이트

(E2V)/DNG 제제와 비교하여 15 mg 에스테트롤(E4)/드로스피레논(DRSP)의 조합으로 더 낮았다. 이는 노메게스트롤 아세테이트(NOMAC)와 관련된 에스트로겐으로서 에스트라디올(E2)을 함유하는 시판되는 복합 경구 피임약에 대한 공개적으로 이용 가능한 데이터와 비교할 때도 마찬가지이다.

- [0178] 게다가, 현재 시판되는 에스트로겐(에티닐에스트라디올(EE), 에스트라디올(E2), 에스트라디올-발레레이트(E2V), 쾨슈게이트 이퀸 에스트로겐(conjugated equine estrogen, CEE))의 일일 사용은 트리글리세라이드(triglyceride) 수준의 투여량-비례 증가와 관련된다. 인체에서, 혈류에서 높은 수준의 트리글리세라이드는 죽상동맥경화증(atherosclerosis) 및 더 나아가 심장병 및 뇌졸중의 위험도와 관련된다. 현재 이용 가능한 에스트로겐과는 반대로, 에스테트롤(E4)은 더 높은 투여량에도 트리글리세라이드 수준을 최소로 증가시킨다.
- [0179] 실시예에 나타내는 바와 같이, 정맥 혈전 색전증(VTE)의 대리 마커(surrogate marker)의 변화는 Yaz®에서 관측된 변화와 비교하여 최소였다(20 µg 에티닐에스트라디올(EE) 및 3 mg 드로스피레논(DRSP)의 조합). 드로스피레논(DRSP)은 합성 에스트로겐 에티닐에스트라디올(EE)과 혼합될 때 더 높은 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도와 관련된다는 4세대 프로게스틴(progestin)이다.
- [0180] 따라서, 에티닐에스트라디올(EE) 및 드로스피레논(DRSP)의 조합으로 보여지는 정맥 혈전 색전증(VTE)의 대리 마커의 변화는 상당하다. 이에 비해, 에스테트롤 성분 조합으로 관측되는 변화는 드로스피레논(DRSP)이 에스테트롤 성분과 관련있는 경우에도 최소이다.
- [0181] 더욱 중요하게는, 본 발명의 에스테트롤 및 드로스피레논(DRSP) 조합이 150 mcg의 레보노르게스트렐(LNG)(Melleva®)와 30 mcg의 에티닐에스트라디올(EE)로 구성되는 2세대 복합 경구 피임약(COC) 비교기에 유리하게 비교되는 것을 실시예에서 볼 수 있다. 레보노르게스트렐(LNG)이 드로스피레논(DRSP)으로 대체될 때 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도가 두 배로 증가한 것을 감안할 때, 이러한 결과를 발견한 것은 매우 놀라운 일이다.
- [0182] 특히, APC 저항성과 같은 파라미터(예를 들어, ETP-기반 APC 저항성)는 에스트라디올-기반 요법과 비교하여 에스테트롤-기반 요법보다 거의 1배 더 낮다(하기 표 2 및 3에서 및 표 5에서 평균 퍼센트 변화).
- [0183] 획득된 활성화된 단백질 C 저항성 (변이-관련된 것과 반대로)은 복합 경구 피임약(COC) 사용자 집단에서 증가하는 정맥 혈전증의 독립적인 위험 인자인 것으로 나타났다(Rosing et al., 1997, Br. J. Haematol. 97, 233-8). ETP-기반 분석(본 출원과 같은)으로 측정된 APC 저항성은 복합 경구 피임약(COC)의 트롬보젠(thrombogenicity)에 대한 우수한 마커이다.
- [0184] 또한, 하기 표 1 및 4에서 볼 수 있듯이, 통계적 유의성(기준선에서 사이클 6으로의 변화에 대해서)은 하기 파라미터에 대해 본 발명의 복합 경구 피임약(COC)과 2세대 (Melleva®) 및 4세대 (Yaz®) 복합 경구 피임약(COC) 사이에서 발견되었다: 플라스미노젠(Plasminogen) (%), t-PA (ng/mL), ETP-기반 APC-r, 프로트롬빈 단편(Prothrombin Fragment) 1+2 (nmol/L), 및 수용성 E-셀렉틴(E-Selectin) (ng/mL).
- [0185] 통계적 유의성(기준선에서 사이클 6으로의 변화에 대해서)은 하기 파라미터에 대해 본 발명의 복합 경구 피임약(COC)과 4세대 (Yaz®) 복합 경구 피임약(COC) 사이에서 발견되었다: 인자 VII 활성 (%), 단백질 S (%), 단백질 S, 유리(free) (%), 단백질 C 활성 (%), aPTT-APC (sec) 및 성 호르몬 결합 글로불린(SHBG) (nmol/L).
- [0186] 치료 방법
- [0187] 본 방법은 보통 적어도 10일, 바람직하게는 적어도 20일의 기간 동안 프로게스토겐 성분 및 에스테트롤 성분을 중단 없이 경구 투여하는 것을 적용한다.
- [0188] 여기서 사용되는 용어 "중단 없이(uninterrupted)"는, 성분이 (치료적으로) 현저한 중단 없이 비교적 규칙적인 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 당연히, 본 방법의 전반적인 효과에 영향을 미치지 않는 사소한 중단이 발생할 수 있으며, 실제로 이러한 착오(aberration)는 본 발명에 포함된다. 바람직한 양태에서, 및 더욱 산술적으로, 투여 요법은 2개의 후속 투여들 사이의 가장 긴 간격이 평균 간격의 3.5배 이하인 경우 연속적인 것으로 간주된다. 보다 더욱 바람직하게는, 상기 가장 긴 간격은 평균 간격보다 2.5 배 이하, 가장 바람직하게는 1.5 배 이하이다.
- [0189] 본 방법에서, 에스테트롤 및 프로게스토겐 성분은 개별적인 투여 단위로 투여될 수 있다. 그러나, 이들 2개 성분을 단일 투여 단위로 혼합하는 것 또한 가능하고, 실제로 매우 편리하다.
- [0190] 본 발명에 따른 방법에서, 프로게스토겐 및 에스테트롤 성분의 혼합은 적어도 10일의 기간 동안 중단 없이 적합하게 투여된다.

- [0191] 본 발명은 당업자에게 알려진 다양한 투여 방법의 형태로 실시하기 위해 적합하게 감소될 수 있다. 이러한 방법들 중에 이른바 "병용" 방법이 있다. 병용 방법은 일정량의 에스트로겐 및 프로게스토겐을 갖는 투여 단위를 함유하는 1상 제제, 또는 에스트로겐 및 프로게스토겐의 수준이 변화되는 2상 또는 3상 제제를 사용한다; 대부분의 경우에, 사이클에서 단계별로 증가하는 프로게스토겐과 비교적 일정한 수준의 에스트로겐으로 구성된다. 병용 방법은 이들이 약 7일의 비-투여 간격을 수반하는 요법에 기초하고 있으며, 이로 인해 자연 월경을 시뮬레이션하는 위축 출혈이 발생한다. 따라서, 21일 간격의 호르몬 투여는 7일로 교대되며, 이 기간 동안에는 호르몬이 투여되지 않는다.
- [0192] 본 발명의 방법의 바람직한 양태에서, 약 4일의 비-투여 간격이 사용된다. 이러한 양태에서, 24일 간격의 호르몬 투여는 호르몬이 투여되지 않는 4일과 번갈아 진행된다.
- [0193] 본 방법의 또 다른 바람직한 양태에서, 에스테트룰 성분 및 프로게스토겐 성분이 투여되는 24일 간격의 호르몬 투여는 에스테트룰 성분만이 투여되는 4일과 번갈아 진행된다(25일부터 28일까지).
- [0194] 상술한 병용 방법에 대한 대안으로서, 이른바 "순차적인(sequential)" 방법이 제안되었다. 일반적인 순차적인 방법은 2개의 연속적인 단계, 즉 프로게스토겐을 투여하지 않고 에스트로겐을 투여하는 1단계 및 에스트로겐과 프로게스토겐의 조합을 투여하는 다른 단계를 포함하는 것이다. 상술한 병용 방법과 같이, 제1 병용 방법은 약 7일의 비-투여 간격을 사용한다. 보다 최근에, 비-투여(또는 위약) 기간을 포함하지 않는 순차적인 방법이 제안되었는데, 이는 에스트로겐이 전체 사이클에 걸쳐 투여되고 프로게스토겐이 그 사이클의 일부 동안에만 공동 투여되는 것을 의미한다. WO 95/17895 (에를리히(Ehrlich) 등)에는 이러한 중단없는 순차적인 방법이 기술된다.
- [0195] 본 발명에 포함되는 방법의 또 다른 예는 이른바 "연속 조합된(continuous combined)" 방법인데, 이는 장기간, 예를 들어 50일 초과 동안 프로게스토겐 및 에스트로겐 성분의 중단없는 병용 투여를 사용하는 조합된 방법의 특정 버전이다. 통상적인 병용된 및 순차적 방법과 대조적으로, 지시된 양의 프로게스토겐의 연속 투여가 무월경을 유도하기 때문에 연속 병용 방법에서 규칙적인 월경이 발생하지 않는다.
- [0196] 연속 병용 방법과 관련된 본 발명의 일 양태에서, 본 방법은 적어도 28일, 바람직하게는 적어도 60일의 기간 동안 에스테트룰 성분 및 프로게스토겐 성분의 조합의 중단 없는 경구 투여를 포함한다.
- [0197] 본 발명에 따른 연속 병용 방법의 하나의 특정 양태에서, 에스테트룰 성분 및 프로게스토겐 성분의 조합을 포함하는 하나의 정제(tablet)는 초기에 적어도 연속 24일 동안 매일 섭취된다. 이어서, 25 내지 12일 동안, 환자는 4일간 정제 없이 휴식을 취할 것을 결정할 수 있다. 상기 정제 없는 휴식은 4일을 초과할 수 없다. 임의의 경우에, 4일간의 정제 없는 휴식은 연속 정제 투여의 120일 후에 취해져야 한다. 각각의 4일간의 정제 없는 휴식 후, 최소 24일 및 최대 120일의 연속 투여로 새로운 사이클을 시작한다.
- [0198] 상당한 비-투여 간격을 적용하는 순차적인 및 병용 방법과 관련된 본 발명의 다른 양태에서, 본 발명의 방법은 적어도 2일, 바람직하게는 3-9일, 가장 바람직하게는 5-8일의 간격을 포함하며, 이 기간 동안 프로게스토겐 성분 및 에스테트룰 성분이 투여되지 않으며, 결과적으로 프로게스토겐 성분 및 에스테트룰 성분의 혈청 농도의 감소는 월경을 유발한다.
- [0199] 상당한 멈춤 없는 순차적인 방법과 관련되는 본 발명의 또 다른 양태는, 적어도 28일, 바람직하게는 적어도 60일의 기간 동안 에스테트룰 성분의 중단없는 경구 투여를 포함한다는 점, 에스테트룰 성분과 프로게스토겐 성분의 병용 투여 후, 에스테트룰 성분과 프로게스토겐 성분을 연속 3-18일 동안, 바람직하게는 5-16일 동안 투여하며, 결과적으로 프로게스토겐 성분의 혈청 농도의 감소가 월경을 유발하기에 충분하다는 점을 특징으로 한다.
- [0200] 본 발명에 따라서, 피임약 조성물은 정맥 혈전 색전증(VTE), ATE를 포함하는 부작용의 횟수, 주기 및/또는 중증도를 감소시킬 수 있다.
- [0201] 본 발명의 특정 양태에서, 본 방법은 정상 범위의 경계를 초과하는 지혈 변화를 일으키지 않는다. 본 명세서에 사용되는 "지혈 변화"는, 본 발명에 따른 조성물의 투여 시에, 하기로부터 선택되는 하나 이상의 마커의 혈장 수준의 변화로 정의된다: 성 호르몬 결합 글로불린(SHBG), 유리 조직 인자 경로 억제제(free tissue factor pathway inhibitor, 유리(free) TFPI), 유리 및 총 단백질-S, 단백질-S 활성, 코르티코스테로이드 결합 글로불린(Corticosteroid Binding Globulin, CBG), 세룰로플라스민(Ceruloplasmin), 안티트롬빈(antithrombin) III, 활성화 단백질 C (APC) 저항성 (예를 들어, APTT-기반 APCr 또는 ETP-기반 APCr), 단백질-C 활성, D-다이머, 프로트롬빈, 프로트롬빈 활성, 프로트롬빈 단편 1+2, 인자 VII, 인자 VIII, 폰 빌레브란트 인자(von Willebrand

factor), 인자 II, PAI-1, 조직형 플라스미노겐(tissue-type plasminogen, t-PA), 플라스미노겐(plasminogen), E-셀렉틴(selectin), 및 피브리노겐(fibrinogen).

- [0202] 상기-나열된 마커는 당업자에게 잘 알려져 있고, 이들의 수준을 결정하는 방법은 당업자의 일반적인 지식 내에 있다.
- [0203] 지혈 마커의 수준을 언급할 때 본 명세서에 사용되는 "정상 범위(normal range)"는 인구 집단의 95%에 속하는 예측 구간(prediction interval)을 말한다.
- [0204] 본 발명의 일 양태에서, 본 방법은 한번의 치료 사이클 후에 정상 범위의 경계를 초과하는 지혈 변화를 야기하지 않고, 바람직하게 본 방법은 두번의 치료 사이클 후에 정상 범위의 경계를 초과하는 지혈 변화를 야기하지 않고, 보다 더욱 바람직하게 본 방법은 세번의 치료 사이클 후에 정상 범위의 경계를 초과하는 지혈 변화를 야기하지 않는다.
- [0205] 본 발명의 다른 특정 양태에서, 본 방법은 정상 범위의 경계를 초과하는 단백질-S의 수준의 변화를 야기하지 않는다.
- [0206] 본 발명의 다른 특정 양태에서, 본 방법은 정상 범위의 경계를 초과하는 유리 TFPI의 수준의 변화를 야기하지 않는다.
- [0207] 바람직한 양태에서, 현재 이용 가능한 복합 경구 피임약(COC)보다 우수한 안전성 프로파일을 제공하고, 특히 혈전 색전증 사건의 더 낮은 위험도를 나타내는 본 발명의 피임 방법은 위험에 처한 인구 집단, 예를 들어 생전 처음인 사용자; 4주 이상의 휴식을 취한 교체자(switcher)/재사용자(re-starter); 및 하나 이상의 주요 위험 인자(예를 들어, 이에 한정되지 않지만, BMI 30 초과, 높은 연령, 및 양성인 개인 이력 및/또는 가족력, 및 Anderson and Spencer, 2003, *Circulation*, 107:I-9 - I-16, "Risk factors for venous thromboembolism" which include, by way of example and not limitation, major surgery, prolonged immobility, childbirth, postpartum에서 확인된 것들과 같은 위험 인자들)로 인해 정맥 혈전 색전증(VTE)에 대한 기준 위험도가 증가된 여성에 적용된다.
- [0208] 높은 연령의 위험에 처한 인구 집단과 관련하여, Lidegaard et al. (2011) *BMJ* 343:d6423("Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9")에서, 특히 9페이지 표 1에 보고된 바와 같이, 비-사용자의 정맥 혈전 색전증(VTE) 위험도는 15-19세 인구 집단에서 10,000명의 여성 당 0.7에서 45-49세 인구 집단에서 10,000명의 여성 당 5.8로 증가하는 것을 인지하는 것이 중요하다. 후자의 경우에, 복합 경구 피임약(COC)의 사용은 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도는 3.6배 증가한다(Lidegaard 등의 표 1, 2011). 본 발명에 따른 복합 경구 피임약(COC)의 유리한 용도는 모든 연령의 그룹에서 유리하지만, 복합 경구 피임약(COC)을 사용하지 않을 때 발생률이 가장 높고, 발생률이 선행 기술의 복합 경구 피임약(COC)을 사용하는 것에 가장 큰 영향을 받는 높은 연령의 그룹(예를 들어, 35세 초과)의 경우에 훨씬 더 그렇다.
- [0209] 조성물
- [0210] 본 발명의 에스테르를 성분은 히드록실기의 적어도 하나의 수소 원자가 1-25개 탄소 원자의 탄화수소 카르복시산(hydrocarbon carboxylic acid), 술폰산(sulfonic acid) 또는 술폰산(sulfamic acid)의 아실 라디칼(acyl radical)로 치환된 에스테르를, 에스테르를의 에스테르로 이루어진 군에서 선택되는 물질을 포함한다. 더욱 바람직하게는, 에스테르를 성분은 에스테르를 (에스테르를 하이드레이트를 포함)이다. 가장 바람직하게는, 투여 단위에 함유된 에스테르를 성분은 에스테르를 모노하이드레이트이다.
- [0211] 본 발명의 에스테르를 성분은 0.1 mg 내지 100 mg의 1일량으로 사용될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 에스테르를 성분은 1 mg 내지 40 mg의 1일량으로 사용된다. 보다 더욱 바람직하게는, 본 발명의 에스테르를 성분은 5 mg 내지 25 mg의 1일량으로 사용된다. 보다 더욱 바람직하게는, 본 발명의 에스테르를 성분은 10 mg 내지 20 mg의 1일량으로 사용된다.
- [0212] 가장 바람직한 양태에서, 본 발명의 에스테르를 성분은 약 15 mg의 1일량으로 사용된다.
- [0213] 다른 양태에서, 투여량은 사이클(2상, 3상 또는 4상 투여)에서 변화될 수 있다.
- [0214] 본 발명의 특히 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 매일 투여를 위해 고안되고, 즉 상기 조성물은 일일 투여 단위를 나타낸다.

[0215] 경구 투여의 경우에, 본 발명에 따른 경구 투여 단위는 바람직하게는 정제, 캡슐, 카세제(cachet), 펠릿, 알약, 분말 및 과립과 같은 고체 또는 반고체 제형이다. 또한, 용어 "고체 또는 반고체 제형"은 본 발명의 에스테르를 성분이 용해 또는 분산되는 액체, 예를 들어 오일을 함유하는 캡슐을 포함한다. 정제 및 등가의 고체 및 반고체 제형은 적합하게는 바인더(예를 들어, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 다른 셀룰로오스 재료 및 전분), 희석제(예를 들어, 락토오스 및 다른 설탕, 전분, 디칼슘 포스페이트 및 셀룰로오스 재료), 분해제(disintegrating agent)(예를 들어, 전분 폴리머 및 셀룰로오스 재료) 및 윤활제(예를 들어, 스테아레이트 및 탈크)와 같은 재료를 함유할 수 있다. 이러한 정제 및 등가의 고체 및 반고체 제형은, 예를 들어 수용액 또는 유기 용액을 사용하는 습식 제립법(wet granulation)에 의해, 또한 직접 타정법(direct compression)에 의해 제조될 수 있다.

[0216] 본 발명에 따라 적합하게 이용될 수 있는 프로게스토겐 성분의 예는 하기를 포함한다: 레보노르게스트렐, 노르게스티메이트, 노르에티스테론, 디드로게스테론, 드로스피레논, 3-베타-히드록시데소게스트렐(3-beta-hydroxydesogestrel), 3-케토데소게스트렐(3-ketodesogestrel), 17-데아세틸노르게스티메이트(17-deacetylnorgestimate), 19-노르프로게스테론(19-norprogesterone), 아세톡시프레그네놀론(acetoxypregnenolone), 알릴에스트레놀(allylestrenol), 암게스톤(amgestone), 클로르마디논(chlormadinone), 사이프로테론(cyproterone), 데메게스톤(demegestone), 데소게스트렐, 디에노게스트, 디하이드로게스테론(dihydrogesterone), 디메티스테론(dimethisterone), 에티스테론(ethisterone), 에티노디올 디아세테이트(ethynodiol diacetate), 플루오로게스톤 아세테이트(flurogestone acetate), 가스트리논(gastrinone), 게스토텐, 게스트리논(gestrinone), 히드록시메틸프로게스테론, 히드록시프로게스테론, 리네스트레놀(lynestrenol), 메시로게스톤(mecirogestone), 메드록시프로게스테론, 메게스트롤(megestrol), 멜렌게스트롤(mele.gestrol), 노메게스트롤(nomegestrol), 노르에틴드론(norethindrone), 노르에티노드렐(norethynodrel), 노르게스트렐(norgestrel) (d-노르게스트렐, 및 d1-노르게스트렐을 포함), 노르게스트리엔논(norgestrienone), 노르메티스테론(normethisterone), 프로게스테론, 퀴게스타놀(quingestanol), (17알파)-17-히드록시-11-메틸렌-19-노르프레그나-4, 15-디엔-20-인-3-온, 티볼론(tibolone), 트리메게스톤, 알게스톤-아세토펜이드(algestone-acetophenide), 네스토론(nestorone), 프로메게스톤(promegestone), 17-히드록시프로게스테론 에스테르, 19-노르-17히드록시프로게스테론, 17알파-에티닐테스토스테론, 17알파-에티닐-19-노르테스토스테론, d-17베타-아세톡시-13베타-에틸-17알파-에티닐곤-4-엔-3-온 옥심(oxime), 6베타, 7베타; 15베타, 16베타-디메틸렌-3-옥소-17-프레그나-4,9(11)-디엔-21, 17베타-카르보락톤 또는 타나프로게트(tanaproget) 및 본 발명에 이용되는 경우에 이들 프로게스토겐을 생체 내에서 유리시킬 수 있는 이들 화합물의 전구체.

[0217] 바람직하게는, 본 발명의 방법에 이용되는 프로게스토겐 성분은 프로게스테론, 데소게스트렐, 게스토텐, 디에노게스트, 레보노르게스트렐, 노르게스티메이트, 노르에티스테론, 드로스피레논, 트리메게스톤, 디드로게스테론, 이들 프로게스토겐의 전구체, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0218] 본 발명의 프로게스토겐 성분이 드로스피레논인 경우에, 이는 바람직하게는 0.5 mg 내지 10 mg의 일일 투여량, 보다 더욱 바람직하게는 1 mg 내지 4 mg의 일일 투여량으로 이용된다. 가장 바람직한 양태에서, 본 발명의 프로게스토겐 성분은 드로스피레논이고, 이는 약 3 mg의 일일 투여량으로 이용된다.

[0219] 상이한 프로게스토겐 성분이 이용되는 경우, 일일 투여량은 조정되어, 예를 들어, 0.5 mg 내지 10 mg 투여량의 드로스피레논과 동일한 약리학적 효과(pharmacological effect)를 제공하고, 바람직하게는 1 mg 내지 4 mg 투여량의 드로스피레논과 동일한 약리학적 효과를 제공한다.

[0220] 본 발명의 바람직한 양태에서, 조성물은 5 mg 내지 25 mg의 일일 투여량의 에스테르들과 0.5 mg 내지 10 mg의 일일 투여량의 드로스피레논을 병용한다. 본 발명의 더욱 바람직한 양태에서, 조성물은 10 mg 내지 20 mg의 일일 투여량의 에스테르들을 1 mg 내지 4 mg의 일일 투여량의 드로스피레논과 병용한다. 본 발명의 보다 더욱 바람직한 양태에서, 조성물은 약 15 mg의 일일 투여량의 에스테르들과 약 3 mg의 일일 투여량의 드로스피레논을 병용한다. 다른 양태에서, 조성물은 약 5 mg의 일일 투여량의 에스테르들과 약 3 mg의 일일 투여량의 드로스피레논을 병용한다. 또 다른 양태에서, 조성물은 약 10 mg의 일일 투여량의 에스테르들과 약 3 mg의 일일 투여량의 드로스피레논을 병용한다.

[0221] 본 발명은 많은 예시적 양태를 참조하여 상기에서 기술되었다. 일부분 또는 일부 요소의 변경 및 대안적인 실행이 가능하며, 첨부되는 청구항에서 정의된 보호의 범위에 포함된다.

[0222] 실시예

[0223] 연구 프로토콜

[0224] 6번의 치료 사이클 동안 내분비 기능, 대사 조절 및 지혈에 대한 15 mg의 에스테트롤(E4) 및 3 mg의 드로스피레논(DRSP)을 함유하는 복합 경구 피임약(COC)과, 30 mcg의 에티닐에스트라디올(EE) 및 150 mcg의 레보노르게스트렐(LNG)을 함유하거나 20 mcg의 에티닐에스트라디올(EE) 및 3 mg의 드로스피레논(DRSP)을 함유하는 2개의 참조 복합 경구 피임약(COC)의 효과를 평가하기 위해 단일 센터, 무작위, 공개-라벨, 제어된 3-암 연구(three-arm study)가 수행되었다.

[0225] 연구 유형: 개입(Interventional) (임상 시험)

[0226] 실제 등록: 101명 참가자

[0227] 할당(Allocation): 무작위

[0228] 개입 모델(Intervention Model): 병렬 할당(Parallel Assignment)

[0229] 마스킹: 없음 (오픈 라벨)

[0230] 주요 목적: 예방

[0231] [표]

암(arm)	개입/치료
실험군: 15 mg E4/3 mg DRSP 복합 경구 피임약	24/4일 요법(즉, 24일간 분홍색 활성 정제 후 4일간 백색 플라시보 정제)으로 투여된 3 mg DRSP와 병용된 15 mg E4. 6번의 치료 사이클에서 하루 당 하나의 정제.
활성 비교기: 30 mcg EE/150 mcg LNG 복합 경구 피임약	21/7일 요법(즉, 21일간 황색 활성 정제 후 7일간 백색 플라시보 정제)으로 투여된 150 mcg LNG와 병용된 30 mcg EE. 6번의 치료 사이클에서 하루 당 하나의 정제.
활성 비교기: 20 mcg EE/3 mg DRSP 복합 경구 피임약	24/4일 요법(즉, 24일간 분홍색 활성 정제 후 4일간 백색 플라시보 정제)으로 투여된 3 mg DRSP와 병용된 20 mcg EE. 6번의 치료 사이클에서 하루 당 하나의 정제.

[0232]

[0233] 1차 결과 측정:

[0234] 하기 나열된 파라미터 1 내지 16의 각각에 대해, 다음을 적용했다:

[0235] [기간 : 전처리 사이클에 18일 내지 21일, 사이클 3과 6의 경우 18일 내지 21일 (1 사이클= 28일).]

- [0236] 1. 프로트롬빈 단편 1+2의 혈장 농도
- [0237] 2. APC 저항성(ETP-기반, APTT-기반)의 혈장 농도
- [0238] 3. D-다이머의 혈장 농도
- [0239] 4. 인자 VII의 혈장 농도
- [0240] 5. 인자 VIII의 혈장 농도
- [0241] 6. 폰 빌레브란트 인자의 혈장 농도
- [0242] 7. 인자 II의 혈장 농도
- [0243] 8. 안티트롬빈의 혈장 농도
- [0244] 9. 유리 및 총 단백질 S의 혈장 농도
- [0245] 10. 단백질 C의 혈장 농도
- [0246] 11. 플라스미노겐 활성화제 억제제 유형-1(PAI-1)의 혈장 농도
- [0247] 12. 조직 유형 플라스미노겐 활성화제(t-PA)의 혈장 농도
- [0248] 13. 플라스미노겐의 혈장 농도
- [0249] 14. 유리 조직 인자 경로 억제제(TPFI)의 혈장 농도

- [0250] 15. E-셀렉틴의 혈장 농도
- [0251] 16. 피브리노겐의 혈장 농도
- [0252] 하기 나열된 파라미터 17 내지 21의 각각에 대해, 다음을 적용했다:
- [0253] [기간 : 선별 시, 전처리 사이클에 18일 내지 21일, 사이클 3과 6의 경우 18일 내지 21일 (1 사이클= 28일).]
- [0254] 17. 인슐린의 혈청 농도
- [0255] 18. 글루코오스의 혈청 농도
- [0256] 19. C-헵티드의 혈청 농도
- [0257] 20. 당화 혈색소(HbA1c)의 혈장 농도
- [0258] 21. 항상성 모델 평가-인슐린 저항성 (HOMA-IR)
- [0259] 22. 글루코오스 경구 부하 시험 (Oral glucose tolerance test, OGTT) [기간: 전처리 사이클 동안, 0 (글루코오스 챌린지 전), 글루코오스 챌린지 후, 30, 60, 90, 120 및 180분; 사이클 3 및 6 동안, 0 (글루코오스 챌린지 전), 글루코오스 챌린지 후, 30, 60, 90, 120 및 180분 (1 사이클 = 28일).]
- [0260] 하기 나열된 파라미터 23 내지 35의 각각에 대해, 다음을 적용했다:
- [0261] [기간 : 전처리 사이클에 18일 내지 21일, 사이클 3과 6의 경우 18일 내지 21일 (1 사이클= 28일).]
- [0262] 23. 프로락틴의 혈청 농도
- [0263] 24. 난포 자극 호르몬(FSH)의 혈청 농도
- [0264] 25. 황체 형성 호르몬(LH)의 혈청 농도
- [0265] 26. 에스트라디올의 혈청 농도
- [0266] 27. 프로게스테론의 혈청 농도
- [0267] 28. 갑상선 자극 호르몬의 혈청 농도
- [0268] 29. 유리 티록신(ft3)/유리 트리요오드티로닌(triiodothyronine)(ft4)의 혈청 농도
- [0269] 30. 디하이드로에피안드로스테네디온(dihydroepiandrostenedione, DHEAS)의 혈청 농도
- [0270] 31. 안드로스테네디온의 혈청 농도
- [0271] 32. 총 테스토스테론(T)의 혈청 농도
- [0272] 33. 디하이드로테스토스테론(DHT)의 혈청 농도
- [0273] 34. 총 코르티솔의 혈청 농도
- [0274] 35. 알도스테론의 혈청 농도
- [0275] 하기 나열된 파라미터 36 내지 39의 각각에 대해, 다음을 적용했다:
- [0276] [기간 : 선별 시, 전처리 사이클에 18일 내지 21일, 사이클 3과 6의 경우 18일 내지 21일 (1 사이클= 28일).]
- [0277] 36. 고밀도 지방단백질(HDL)-콜레스테롤의 혈청 농도
- [0278] 37. 저밀도 지방단백질(LDL)-콜레스테롤의 혈청 농도
- [0279] 38. 총 콜레스테롤의 혈청 농도
- [0280] 39. 트리글리세라이드의 혈청 농도
- [0281] 하기 나열된 파라미터 40 내지 47의 각각에 대해, 다음을 적용했다:
- [0282] [기간 : 전처리 사이클에 18일 내지 21일, 사이클 3과 6의 경우 18일 내지 21일 (1 사이클= 28일).]
- [0283] 40. 지방단백질(a)의 혈청 농도

- [0284] 41. 아포지방단백질 A1의 혈청 농도
- [0285] 42. 아포지방단백질 B의 혈청 농도
- [0286] 43. C-반응성 단백질의 혈청 농도
- [0287] 44. 코르티코스테로이드 결합 글로불린(corticosteroid binding globulin, CBG)의 혈청 농도
- [0288] 45. 성 호르몬 결합 글로불린(SHBG)의 혈청 농도
- [0289] 46. 티록신 결합 글로불린(TBG)의 혈청 농도
- [0290] 47. 안지오텐시노겐(angiotensinogen)의 혈청 농도
- [0291] 2차 결과 측정:
- [0292] 1. 안전성 및 내약성의 척도로서 부작용이 있는 대상의 수 [기간 : 무작위 배정 전 28일 이하에서 사이클 7의 최대 4일까지(1 사이클= 28일).]
- [0293] 2. 락테이트 탈수소 효소(LDH) 1 및 2의 혈청 농도 [기간 : 전처리 사이클에 18일 내지 21일, 사이클 3과 6의 경우 18일 내지 21일 (1 사이클= 28일).]
- [0294] 3. 트로피닌 T 및 I의 혈청 농도[기간 : 전처리 사이클에 18일 내지 21일, 사이클 3과 6의 경우 18일 내지 21일 (1 사이클= 28일).]
- [0295] 4. 심전도(ECG) 파라미터 [기간 : 선별 시 및 사이클 6에서 18일 내지 21일 (1 사이클= 28일).]
- [0296] 하기 ECG 파라미터가 기록될 것이다: 심박수, PR-간격, QRS-기간, QT-간격, QTc 간격 (Fridericias's)
- [0297] 5. 에코 심박동 기록기의 파라미터 [기간 : 선별 시 및 사이클 6에서 18일 내지 21일 (1 사이클= 28일).]
- [0298] 6. 월경전증후군 설문지(MDQ) 폼 C의 다른 항목에서 기준선에서 치료 종료로의 변경[기간: 전처리 사이클에 및 사이클 6에서 18일 내지 21일 (1 사이클= 28일).]
- [0299] 자격 기준
- [0300] 연구 적격 연령 18세 내지 50세 (성인)
- [0301] 연구 적격 성별 여성
- [0302] 건강한 지원자 수용 예
- [0303] 기준
- [0304] 포함 기준:
- [0305] · 건강한 성인 여성
- [0306] · 대상 선별 및 무작위 배정시 음성 임신 검사
- [0307] · ICF에 서명할 때 18-50세 (포함)
- [0308] · 의학적, 외과적 및 부인과 병력, 신체 검사, 부인과 검사, 임상 실험실, 심전도, 심 초음파 검사 (echocardiography) 및 활력 징후에 기초한 양호한 신체적 및 정신적 건강
- [0309] · 선별 방문시 18.0 내지 30.0 kg/m² (포함)의 BMI
- [0310] · 서면 동의서를 제공함으로써, 프로토콜의 요건을 충족할 수 있으며, 연구에 참여할 의사가 있음을 나타냄
- [0311] 배제 조건:
- [0312] · 임의의 임상 시험용 제품 성분에 대해 알려진 과민증
- [0313] · 35세 이상인 경우 흡연
- [0314] · 이상 지질 단백혈증 또는 항지혈제의 사용
- [0315] · 알려진 당뇨병

- [0316] · 인슐린을 포함한 항당뇨병 약물의 현재 사용
- [0317] · 동맥 고혈압
- [0318] · 정맥 혈전 색전증 및/또는 동맥 혈전 색전증의 위험도 증가와 관련된 임의의 질환
- [0319] · 비정상 자궁/질 출혈과 관련된 임의의 질환
- [0320] · 진단되지 않은 유방 덩어리의 존재
- [0321] · 현재 증상적 담낭 질환(gallbladder disease)
- [0322] · 임신 또는 복합 경구 피임약(COC) 관련 담즙 울혈(cholestasis)의 병력
- [0323] · 심각한 간 질환의 존재 또는 병력
- [0324] · 이상 지질혈증(hypertriglyceridemia)과 관련된 경우 췌장염의 존재 또는 병력
- [0325] · 포르피린증(Porphyria)
- [0326] · 양성 간 종양(benign liver tumor)의 존재 또는 병력 (국소 결절성 과증식(focal nodular hyperplasia) 및 간세포 선종(hepatocellular adenoma))
- [0327] · 신장 손상의 존재 (사구체 여과율 [GFR] <60 mL/min/1.73m²)
- [0328] · 고 칼륨 혈증(Hyperkalemia) 또는 고 칼륨 혈증에 취약한 질환의 존재
- [0329] · 호르몬 관련 악성 종양의 존재 또는 병력
- [0330] · 선별 전 5년 이내에 비-호르몬 관련 악성 종양의 병력; 비-흑색종 피부암(non-melanoma skin cancer)에 걸린 대상은 연구에 허용됨
- [0331] · 복합 경구 피임약(COC)과의 상호 작용을 잠재적으로 촉발시키는 약물의 사용
- [0332] · 선별 전 12개월 이내에 알코올 또는 약물 남용의 병력
- [0333] · 갑상선 질환의 존재 또는 병력
- [0334] · 1개월(30일) 이내에 다른 임상 시험용 약물의 임상 시험에 참여하거나 무작위 배정 전 마지막 3개월(90일) 이내에 임상 시험용 약물을 받음. FDA(Food and Drug Administration)/EU(European Union)에서 승인한 활성 성분을 사용한 경구 피임약 임상 시험에 참여한 대상은 이전 연구를 마친 후 2개월(60일)에 무작위 배정될 수 있음.
- [0335] · 이 연구와 직접 관련된 스폰서, 계약 연구 기관(CRO) 또는 최고 개발자(Principal Investigator's, PI's)의 현장 직원
- [0336] · 어떤 이유로든 최고 개발자(PI)가 부적합하다고 판단된 것
- [0337] **결과**
- [0338] 하기 지혈 파라미터는 기준선(복합 경구 피임약을 사용하지 않음) 및 복합 경구 피임약 사용의 3번의 사이클 및 6번의 사이클 후에 결정했다:
- [0339] 응고 인자: 피브리노겐, 프로트롬빈, 인자 VII, 인자 VIII 및 폰 빌레브란트 인자(주의: 쉽게 참조하도록 이 그룹으로 분류하였지만, 폰 빌레브란트 인자는 실제로 응고 요인이 아님)
- [0340] 항응고 단백질: 안티트롬빈, 단백질 S(ELISA 및 활성), 인자 XIV = 단백질 C, 및 TFPI.
- [0341] 섬유소 분해와 관련된 단백질(Proteins involved in fibrinolysis): 플라스미노겐, 조직 플라스미노겐 활성화제(tPA), 플라스미노겐 활성화제 억제제-1 (PAI-1)
- [0342] 기능적 응고 시험(Functional clotting test): aPTT-기반 활성화 단백질 C 저항성(APCr), ETP-기반 활성화 단백질 C 저항성, 활성화된 응고 시간-APC, 활성화된 응고 시간 + APC.
- [0343] 지속적인 응고의 마커(Markers of ongoing coagulation): 프로트롬빈 단편 1+2 및 D-다이머
- [0344] 기타(Miscellaneous): 가용성 E-셀렉틴 및 성 호르몬 결합 글로불린(SHBG)

- [0345] 복합 경구 피임약(COC)의 혈전 형성과 관련하여, 정맥 혈전증의 위험도 증가와 관련이 있거나 정맥 혈전증의 이른바(대리) 위험 지표인 지혈 파라미터는 다음과 같다:
- [0346] 응고 인자: 피브리노겐, 프로트롬빈, 및 인자 VIII
- [0347] 항응고 단백질: 안티트롬빈, 단백질 S(ELISA 및 활성), 인자 XIV = 단백질 C, 및 TFPI.
- [0348] 섬유소 분해와 관련된 단백질: 일반적으로 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험 인자로 간주되지 않음
- [0349] 기능적 응고 시험: aPTT-기반 활성화 단백질 C 저항성(APCr), ETP-기반 활성화 단백질 C 저항성
- [0350] 지속적인 응고의 마커: 프로트롬빈 단편 1+2 및 D-다이머
- [0351] 기타: 성 호르몬 결합 글로불린(SHBG)은 호르몬을 사용하는 경우에 정맥 혈전 색전증(VTE) 위험도의 대리 마커임
- [0352] 프로트롬빈의 맥락에서 포르트(Poort) 등의 공보가 특히 관심의 대상이 된다(프로트롬빈 유전자의 3'-비번역 부위에서의 일반적인 유전적 변이는 증가된 혈장 프로트롬빈 수준 및 정맥 혈전증의 증가와 관련됨, *Blood*, Vol. 88, N° 10, 1996, pages 3698-3703). 이 공보의 3701페이지의 표 2는 혈전증 위험도에 대한 프로트롬빈 활성 수준과 교차비(Odds Ratio) 사이의 관계를 확립했다. 이 표로부터, 이는, 예를 들어 프로트롬빈 활성이 정상의 5% 내지 15% 이상의 수준으로 증가하고, 혈전증 위험도의 교차비가 1.4인 경우에 확인할 수 있다. 프로트롬빈 활성 수준이 115% 이상으로 올라가면, 교차비가 2.1로 변화한다.
- [0353] 실제 인구 집단이 사실상 정규 분포(Gaussian distribution)에서 평균값 주변으로 퍼지기 때문에, 명확하게는 정규 분포의 중앙의 위치(평균 프로트롬빈 수준)에서의 작은 변화는 고위험 카테고리에 있는 대상의 수의 현저한 변화를 시사한다(포르트(Poort) 등의 표 2에서 마지막에 나타나는 카테고리, 즉 프로트롬빈 수준으로 115% 이상을 나타내어 2.1 교차비를 갖는 대상). 예를 들어, 복합 경구 피임약을 복용하지 않은 대상의 그룹에서(따라서, 평균 트롬빈 수준을 100% 나타내는), 고위험의 대상(교차비가 2.1인)에 대응하는 정규 곡선의 "꼬리(tail)"가 전체 인구 집단의 14%를 나타내지만, 평균 프로트롬빈 수준을 111%로 대체하는 복합 경구 피임약(COC)을 복용한 대상의 그룹에서(에티닐에스트라디올(EE)/레보노르게스트렐(LNG) 치료의 실시예의 데이터에서의 경우와 같이, 사이클 6에서 표 3의 "프로트롬빈 활성" 엔트리를 참조), 고위험의 환자의 인구 집단(2.1의 교차비)은 전체 집단의 38%로 매우 현저히 증가할 것이다.
- [0354] 이러한 예시적인 산출로부터, 혈전성 파라미터의 평균 수준의 작은 변화는 실제로 고위험 카테고리에 속하는 대상의 수의 관점에서 매우 큰 영향을 미칠 수 있음이 쉽게 이해될 수 있다.
- [0355] 지혈 파라미터에 대한 상이한 복합 경구 피임약의 효과를 요약하기 위해, 각각의 파라미터에서, 다수의 상이한 접근법이 사용되었다. 첫번째 방법으로, 제공된 그룹의 대상들 중에서 평균 측정 수준의 변화는 기준선의 평균 수준과 비교함으로써 사이클 3 및 사이클 6에서 산출했다. 대응 값을 하기 표 1에 나타냈다.
- [0356] 두번째 접근법에서, 기준선과의 비교에 의해 사이클 3 및 6에서의 변화는 처음에 각각의 환자에 대해 산출하고, 그 후 이들 변화의 평균을 산출했다. 대응하는 결과를 하기 표 2에서 퍼센트로 나타냈다.
- [0357] 세번째로, 기준선 및 사이클 3 및 6에서 평균 측정된 수준을 사용하여 기준선에서 사이클 3 및 6으로의 퍼센트 변화를 산출하였고, 하기 표 3에 나타냈다.
- [0358] 현재의 연구에서, 지혈 파라미터에 대한 에티닐에스트라디올(EE)/드로스피레논(DRSP)의 효과는 에티닐에스트라디올(EE)/레보노르게스트렐(LNG)보다 더욱 두드러진다. 매우 놀랍게도, 그러나, 에스테트롤(E4)/드로스피레논(DRSP)의 효과는 에티닐에스트라디올(EE)/레보노르게스트렐(LNG)(2세대 복합 경구 피임약(COC))와 비교할 만하다. 실제로, 대부분의 파라미터에서, 에스테트롤(E4)/드로스피레논(DRSP)의 효과는 에티닐에스트라디올(EE)/레보노르게스트렐(LNG)보다 훨씬 적으며, 이는 에스테트롤(E4)/드로스피레논(DRSP)이 에티닐에스트라디올(EE)/레보노르게스트렐(LNG)보다 혈전이 더 적을 수 있음을 시사한다.
- [0359] 상술한 포르트(Poort) 등의 논문에서의 교차비와 관련하여, 본 발명에서 사용되는 경우, 프로트롬빈 활성은 6번째 사이클 후에 단지 5.9% 증가하는 것이 확인되지만, 에티닐에스트라디올(EE)/레보노르게스트렐(LNG) 및 에티닐에스트라디올(EE)/드로스피레논(DRSP)이 사용되는 경우에, 각각 11,2% 및 10,4% 증가하는 것이 확인되었다는 점을 표 3에서 주목하는 것이 중요하다. 이러한 관점으로부터, 본 발명의 방법은 훨씬 적은 수의 대상이 "위험에 처한" 카테고리에 들어가는 것으로 나타났다.

표 1 - 지혈 파라미터 평균 (SD) 중양값 (최소-최대)	E4DRSP				E4LNG				E4DRSP			
	기준선	기준선에서 사이클 3으로의 변화	기준선에서 사이클 6으로의 변화	기준선	기준선에서 사이클 3으로의 변화	기준선에서 사이클 6으로의 변화	기준선	기준선에서 사이클 3으로의 변화	기준선	기준선에서 사이클 3으로의 변화	기준선에서 사이클 6으로의 변화	
단백질 S (%)	중양값 변화 (최소-최대)	96.0 (87 - 110)	0.0 (-11 - 12)	-1.0 (-9 - 11)	99.0 (64 - 124)	-2.0 (-21 - 12)	-5.0 (-13 - 11)	96.5 (88 - 114)	-2.5 (-13 - 13)	-3.5 (-17 - 15)		
	평균 변화 (SD) (최소-최대)	94.5 (13.08)	0.6 (13.77)	-2.3 (12.16)	104.1 (16.89)	-1.2 (18.26)	-7.4 (15.62)	104.9 (17.07)	-25.0 (12.16)	-31.8 (13.42)		
유리 단백질 S.(%)	중양값 변화 (최소-최대)	93.0 (74 - 134)	1.0 (-29 - 36)	-5.0 (-22 - 26)	105.0 (82 - 142)	-2.0 (-30 - 50)	-5.0 (-41 - 29)	104.0 (65 - 149)	-26.0 (-57 - -6)	-30.5 (-67 - -8)		
	평균 변화 (SD) (최소-최대)	85.2 (11.57)	6.5 (8.96)	3.7 (10.23)	95.6 (13.14)	2.3 (16.58)	-1.1 (14.77)	91.0 (14.77)	20.0 (8.67)	-23.3 (14.22)		
단백질 C 활성 (%)	중양값 변화 (최소-최대)	95.0 (15.42)	1.5 (9.81)	1.6 (10.46)	96.7 (14.84)	10.6 (11.47)	9.4 (13.79)	97.7 (15.19)	17.7 (12.18)	18.5 (13.69)		
	평균 변화 (SD) (최소-최대)	95.0 (73 - 141)	1.0 (-15 - 32)	2.0 (-19 - 26)	98.0 (71 - 135)	12 (-11 - 31)	8.0 (-14 - 36)	97.5 (69 - 122)	19.5 (-11 - 54)	18.0 (0 - 66)		
TFPI (U/ml)	중양값 변화 (최소-최대)	1.108 (0.30)	0.032 (0.47)	0.079 (0.27)	0.141 (0.292)	0.005 (0.407)	-0.067 (0.388)	0.18 (0.328)	-0.133 (0.49)	-0.212 (0.278)		
	평균 변화 (SD) (최소-최대)	1.060 (0.50 - 1.60)	0.070 (-0.89 - 0.68)	-0.095 (0.84 - 0.55)	1.030 (0.69-1.60)	0.020 (-0.57 - 0.80)	-0.090 (-0.90 - 0.62)	1.025 (0.69-1.60)	-0.190 (-0.92-0.79)	-0.205 (-0.67-0.24)		
섬유소 분해 단백질 플라스미노겐 (%)	중양값 변화 (최소-최대)	93.5 (10.70)	10.2 (8.96)	12.2 (9.15)	97.8 (13.17)	39.3 (10.81)	39.1 (13.20)	98.2 (11.69)	35.2 (14.86)	35.5 (12.78)		
	평균 변화 (SD) (최소-최대)	94.0 (68 - 123)	12.0 (-12 - 29)	12.0 (-5 - 33)	96.0 (78 - 127)	39.0 (17 - 54)	39.0 (19 - 77)	98.5 (78 - 123)	32.5 (9 - 67)	37.0 (6 - 68)		
t-PA (mg/ml)	중양값 변화 (최소-최대)	4.89 (2.118)	-0.92 (1.674)	-0.39 (1.756)	5.06 (2.599)	-2.19 (2.395)	-2.18 (2.496)	5.08 (2.395)	-1.77 (1.843)	-2.23 (1.819)		
	p-값*						<0.0001			<0.0001		

표 1 - 지혈 파라미터		E4/DRSP		E4/ANG		E4/DRSP				
평균 (SD) 중앙값 (최소-최대)	기준선	기준선에서 사이클 3호문의 변화	기준선에서 사이클 6호문의 변화	기준선	기준선에서 사이클 3호문의 변화	기준선에서 사이클 6호문의 변화	기준선	기준선에서 사이클 3호문의 변화	기준선에서 사이클 6호문의 변화	
PAT-1 (U/ml)	평균 변화 (SD)	1.41 (1.282)	-0.12 (1.284)	0.04 (1.152)	1.29 (1.620)	-0.50 (1.783)	-0.68 (1.634)	1.49 (1.484)	-0.64 (1.344)	-0.61 (1.671)
	중앙값 변화 (최소-최대)	4.50 (2.0 - 10.6)	-0.75 (-4.4 - 2.4)	-0.30 (-5.5 - 3.4)	4.30 (1.9 - 12.7)	-1.70 (-9.3 - 1.0)	-1.70 (-9.8 - 1.0)	4.40 (1.5 - 13.1)	-1.40 (-5.9 - 1.4)	-1.65 (-6.1 - 1.2)
	p-값*					0.0046			0.0004	
aPTT-기반 APC 저항성	평균 변화 (SD)	0.881 (0.2184)	0.089 (0.2073)	0.076 (0.2499)	0.745 (0.2294)	0.555 (0.2865)	0.624 (0.3425)	0.724 (0.1494)	0.734 (0.2716)	0.864 (0.3575)
	중앙값 변화 (최소-최대)	0.830 (0.55 - 1.63)	0.110 (-0.32 - 0.51)	0.030 (-0.61 - 0.69)	0.760 (0.33 - 1.47)	0.500 (0.20 - 1.47)	0.560 (0.06 - 1.55)	0.705 (0.44 - 1.06)	0.725 (0.36 - 1.37)	0.820 (0.34 - 1.43)
	p-값*					<0.0001				<0.0001
aPTT-기반 APC 저항성	평균 변화 (SD)	0.49 (0.576)	0.06 (0.666)	0.08 (0.720)	4.47 (1.264)	-0.00 (0.815)	0.43 (0.816)	5.08 (0.598)	-0.15 (0.704)	-0.02 (0.668)
	중앙값 변화 (최소-최대)	4.90 (3.8 - 6.3)	0.10 (-1.5 - 1.3)	0.00 (-1.1 - 1.6)	4.50 (1.4 - 6.9)	0.20 (-2.1 - 1.4)	0.10 (-0.5 - 2.4)	5.00 (3.9 - 6.2)	-0.15 (-2.1 - 1.3)	-0.05 (-1.1 - 1.7)
	p-값*									
aPTT-APC (sec)	평균 변화 (SD)	20.0 (1.40)	-0.1 (0.93)	-0.4 (1.03)	19.9 (2.07)	-0.6 (0.84)	-0.3 (1.06)	19.7 (1.63)	0.2 (1.10)	0.4 (1.16)
	중앙값 변화 (최소-최대)	20.0 (17 - 23)	0.0 (-2 - 2)	0.0 (-3 - 1)	20.0 (16 - 25)	-1.0 (-2 - 1)	-1.0 (-2 - 2)	20.0 (17 - 23)	0.0 (-2 - 2)	1.0 (-2 - 2)
	p-값*						0.9836			0.0329
aPTT+APC (sec)	평균 변화 (SD)	99.7 (16.98)	0.4 (16.07)	-0.2 (15.98)	89.4 (31.51)	-3.9 (19.07)	6.4 (19.74)	99.9 (17.22)	-1.8 (16.26)	2.0 (15.45)
	중앙값 변화 (최소-최대)	98.0 (69 - 145)	0.0 (-39 - 29)	-1.0 (-26 - 37)	86.0 (29 - 176)	0.0 (-56 - 29)	2.0 (-16 - 54)	97.0 (67 - 130)	-0.5 (-50 - 31)	2.0 (-22 - 35)
	p-값*									

지속적인 응고의 마커

표 1 - 지혈 파라미터	E4/DRSP				EE/LNG				EE/DRSP			
	기준선	기준선에서 사이클 3으로의 변화	기준선에서 사이클 6으로의 변화	기준선	기준선에서 사이클 3으로의 변화	기준선에서 사이클 6으로의 변화	기준선	기준선에서 사이클 3으로의 변화	기준선에서 사이클 6으로의 변화			
평균 (SD) 중앙값 (최소-최대)	0.1374 (0.0522)	0.0082 (0.0387)	0.0300 (0.0506)	0.1265 (0.0520)	0.0670 (0.0423)	0.0948 (0.1272)	0.1260 (0.0460)	0.0696 (0.0527)	0.0793 (0.0484)			
	0.1325 (0.060 - 0.261)	0.0065 (-0.075 - 0.095)	0.0290 (-0.064 - 0.173)	0.1110 (0.060 - 0.332)	0.0650 (0.003 - 0.165)	0.0640 (-0.091 - 0.639)	0.1135 (0.073 - 0.260)	0.0500 (-0.016 - 0.201)	0.0745 (0.001 - 0.208)			
프로트롬빈 단면 1+2 (nmol/L)	0.300 (0.0529)	0.014 (0.1272)	0.039 (0.0866)	0.439 (0.4473)	-0.027 (0.1733)	-0.065 (0.4206)	0.351 (0.1849)	0.021 (0.1033)	0.024 (0.0934)			
	0.270 (0.27 - 0.43)	0.000 (-0.15 - 0.59)	0.010 (-0.14 - 0.29)	0.270 (0.27-2.28)	0.000 (-0.57 - 0.16)	0.020 (-1.92 - 0.29)	0.270 (0.27-1.14)	0.000 (-0.27 - 0.29)	0.000 (-0.21 - 0.25)			
D-다이머 (µg/mL FEU)	0.300 (0.0529)	0.014 (0.1272)	0.039 (0.0866)	0.439 (0.4473)	-0.027 (0.1733)	-0.065 (0.4206)	0.351 (0.1849)	0.021 (0.1033)	0.024 (0.0934)			
	0.270 (0.27 - 0.43)	0.000 (-0.15 - 0.59)	0.010 (-0.14 - 0.29)	0.270 (0.27-2.28)	0.000 (-0.57 - 0.16)	0.020 (-1.92 - 0.29)	0.270 (0.27-1.14)	0.000 (-0.27 - 0.29)	0.000 (-0.21 - 0.25)			
SHBG (nmol/L)	68.02 (21.137)	37.71 (29.523)	39.39 (31.290)	73.16 (28.950)	46.91 (35.855)	47.41 (36.496)	73.13 (23.086)	183.27 (51.167)	187.49 (59.528)			
	64.75 (25.3 - 117.9)	30.30 (-21.3 - 102.7)	30.30 (-20.4 - 108.0)	67.30 (27.1 - 144.4)	51.40 (-11.8 - 135.9)	49.40 (-24.6 - 135.1)	70.55 (36.2 - 125.6)	173.95 (112.3 - 301.2)	204.40 (89.3 - 335.4)			
수용성 E-엘렉틴 (ng/mL)	29.7 (11.827)	0.90 (7.775)	0.31 (6.857)	37.10 (13.513)	-8.81 (6.114)	-11.02 (7.029)	30.42 (10.822)	-6.24 (7.711)	-7.31 (5.150)			
	30.10 (11.6 - 58.9)	2.20 (-16.0 - 27.0)	0.95 (-10.4 - 30.4)	37.90 (11.3 - 64.0)	-7.80 (-23.2 - 4.6)	-11.20 (-33.5 - 2.3)	30.55 (13.8 - 63.4)	-6.75 (-26.2 - 14.7)	-6.85 (-22.1 - 0.1)			
		p-값*			0.7045				<0.0001			

APC. 활성 단백질 C - TFP1. 유리 조직 인자 경로 억제제 - tPA. 조직 유형 플라스미노겐 억제제 - PAI-1. 플라스미노겐 활성제 억제제 유형 1. SD. 표준편차. SHBG. 성 호르몬 결합 글로블린. vWF. 폰 빌레브란트 인자.

[0365]

[0366]

* 추가 탐색적 비-파라미터적 분석은 지혈, 내분비, 간 단백질 및 지질 프로파일 파라미터의 기준선으로부터 절대적인 변화에 대해 수행되었다. 사이클 6의 기준선으로부터의 변화와 관련하여 치료들 간의 가능한 차이를 조사하기 위해, 크루스칼-윌리스(Kruskal-Wallis) 시험이 사용되었다. 가능한 차이가 검출되면, Dwass-Steel-Critchlow-Fligner 절차를 사용하여 EE/LNG 대 E4/DRSP 및 EE/DRSP 대 E4/DRSP 치료의 처리의 쌍별 비교를 수행했다(다중성에 대한 조정 없이). 이 시험은 기준선에서 사이클 6까지의 절대적인 변화에 적용된다. 가능한 차이가 검출되면, 대응하는 p-값은 EE/LNG 대 E4/DRSP의 비교를 위한 EE/LNG 컬럼 및 EE/DRSP 대 E4/DRSP의 비교를 위한 EE/DRSP 컬럼에서 대응하는 파라미터의 "p-값" 선에 나타났다. p-값 ≤ 0.05는 차이가 통계적으로 유의미하다는 것을 나타낸다.

[0367]

[표 2] 기준선(이하, "BL")에서 사이클 3 및 6으로의 개인간 상대 변화(%), 평균 및 중앙값(프로토콜 인구 집단 당)

표 2 - 지혈 파라미터.	E4DRSP		EE/INC		EE/DRSP		
	기준선에서 사이클 3으로의 변화	기준선에서 사이클 6으로의 변화	기준선에서 사이클 3으로의 변화	기준선에서 사이클 6으로의 변화	기준선에서 사이클 3으로의 변화	기준선에서 사이클 6으로의 변화	
평균 % (+/- SD) 증양값 %	응고 인자						
	피브리노겐						
	평균	10.0 (21.6)	9.8 (18.0)	15.7 (28.8)	13.7 (31.3)	21.1 (24.9)	18.6 (22.1)
	증양값	3.8	10.2	7.9	4.6	22.0	15.7
	평균	6.2 (8.2)	6.3 (9.3)	13.9 (9.2)	11.3 (9.8)	14.7 (9.4)	11.0 (12.0)
	프로트롬빈 활성						
	증양값	9.2	6.6	13.0	13.0	14.4	6.9
	평균	-4.7 (10.3)	0.5 (16.3)	-6.1 (16.5)	-6.9 (16.4)	20.7 (19.3)	18.8 (16.3)
	인자 VII 활성						
	증양값	-4.3	-3.2	-7.2	-4.7	18.2	19.8
	평균	10.1 (20.2)	3.5 (22.8)	10.2 (21.8)	2.4 (27.8)	19.2 (21.9)	9.6 (25.2)
	인자 VIII 활성						
증양값	11.3	4.9	8.6	2.9	20.6	8.6	
평균	6.3 (14.6)	7.2 (18.6)	0.5 (17.0)	-1.3 (18.6)	11.6 (15.9)	13.8 (18.1)	
vWF							
증양값	5.1	4.8	-1.9	-2.1	7.9	13.4	
항응고 단백질							
인티트롬빈							
평균	0.0 (5.6)	0.3 (5.4)	-2.4 (6.3)	-3.7 (6.7)	-1.8 (7.2)	-1.9 (8.6)	
증양값	0.0	-0.9	-2.1	-5.0	-2.3	-3.5	
단백질 S							
평균	-2.1 (13.5)	-2.1 (12.7)	0.4 (17.8)	-5.7 (14.4)	-23.3 (8.9)	-29.2 (9.8)	
증양값	1.0	-4.3	-2.4	-5.1	-26.1	-30.6	
우리 단백질 S							
평균	4.5 (10.8)	4.5 (11.6)	3.8 (19.0)	-0.0 (15.6)	-21.7 (8.3)	-24.3 (11.9)	
증양값	7.8	4.9	2.5	-3.4	-21.1	-22.2	
단백질 C 활성							
평균	1.9 (10.2)	2.0 (11.0)	11.9 (12.8)	10.7 (15.0)	18.8 (12.5)	19.4 (13.9)	
증양값	1.2	2.3	12.4	7.1	20	17.8	
TFPI							
평균	-4.7 (38.8)	-3.7 (24.2)	5.7 (38.6)	-1.7 (30.2)	-3.3 (45.5)	-14.2 (23.3)	
증양값	9.0	-8.4	-2.6	-6.2	-18.9	-20.4	
섬유소 분해 단백질							
플라스미노겐							
평균	11.4 (10.0)	13.4 (10.0)	41.3 (13.6)	40.5 (14.4)	37.0 (17.7)	36.9 (14.9)	

표 2. 지혈 파라미터. 평균 % (+/- SD) 중앙값 %	F4/DRSP		FE/INIG		FE/DRSP		
	기준선에서 사이클 3호문의 변화	기준선에서 사이클 6호문의 변화	기준선에서 사이클 3호문의 변화	기준선에서 사이클 6호문의 변화	기준선에서 사이클 3호문의 변화	기준선에서 사이클 6호문의 변화	
t-PA	중앙값	11.9	12.2	45.3	40.4	32.0	35.3
	평균	-8.4 (0.3)	-0.0 (0.3)	-33.7 (25.9)	-34.5 (27.1)	-26.7 (33.7)	-35.6 (29.9)
PAI-1	중앙값	-15.7	-6.9	-34.9	-33.3	-35.7	-39.7
	평균	46.1 (136.5)	39.8 (92.9)	17.0 (108.1)	-4.2 (67.4)	-16.9 (50.5)	-0.6 (80.6)
중앙값	0.0	20.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
기능적 응고 시험							
ETP-기반 APC 저항성	평균	11.0 (22.5)	9.9 (27.9)	82.1 (49.8)	92.0 (57.9)	108.8 (49.5)	125.1 (57.5)
	중앙값	11.9	2.9	69.8	77.9	95.9	121.8
aPTT-기반 APC 저항성	평균	2.0 (13.2)	2.8 (15.3)	1.8 (15.5)	10.9 (18.5)	-2.3 (13.3)	1.1 (13.5)
	중앙값	2.1	0.0	4.5	5.0	-3	-1.0
aPTT-APC	평균	-0.4 (4.6)	-1.7 (4.9)	-3.0 (4.2)	-1.1 (5.5)	1.4 (5.6)	2.0 (5.9)
	중앙값	0.0	0.0	-4.2	-4.0	0.0	4.8
aPTT+APC	평균	1.8 (15.5)	1.3 (16.8)	-1.5 (16.8)	9.7 (23.0)	-0.7 (15.8)	3.2 (16.0)
	중앙값	0.0	-1.1	0.0	4.5	-0.4	2.5
지속적인 응고의 마커							
프로트롬빈 단편 1+2	평균	9.6 (25.4)	26.2 (37.5)	58.8 (36.4)	80.0 (73.7)	57.6 (39.1)	65.5 (38.4)
	중앙값	6.7	23.1	62.2	71.1	47.6	64.3
D-다이머	평균	7.8 (44.1)	14.3 (27.8)	4.7 (26.2)	11.0 (42.7)	6.4 (25.9)	11.5 (27.7)
	중앙값	0	3.7	0.0	7.4	0.0	0.0
기타							
SHBG	평균	57.9 (40.67)	61.3 (44.23)	82.4 (76.92)	80.0 (68.3)	269.3 (105.3)	274.7 (117.6)
	중앙값	51.4	55.1	66.9	73.8	239.5	251.5

APC: 활성 단백질 C; TFP: 유리 조직 인자 경로 억제제; t-PA: 조직 유형 플라스미노겐 억제제; PAI-1: 플라스미노겐 활성제 억제제 유형 I; SD: 표준편차; SHBG: 성 호르몬 결합 글로블린; vWF: 폰 빌레브란트 인자.

[표 3] 기준선에서 사이클 3 및 6으로의 평균 상대 변화(%)(프로토콜 인구 집단 당)

지혈 파라미터, 평균 (%)	E4/DRSP		EE/LNG		EE/DRSP	
	사이클 3	사이클 6	사이클 3	사이클 6	사이클 3	사이클 6
응고 인자						
피브리노겐	4.5	8.1	10.6	10.3	18.3	16.4
프로트롬빈 활성	6.0	5.9	13.2	11.2	14.3	10.4
인자 VII 활성	-5.3	-1.4	-7.7	-8.8	20.9	18.5
인자 VIII 활성	7.5	0.2	7.2	0.2	17.5	8.4
vWF	4.4	5.5	-1.6	-3.3	10.7	13.4
항응고 단백질						
안티트롬빈	-0.1	0.2	-2.8	-4.4	-2.1	-2.3
단백질 S	0.6	-2.5	-1.2	-7.0	-23.7	-29.6
유리 단백질 S	7.6	4.4	2.4	-0.2	-22.0	-25.3
단백질 C 활성	1.6	1.7	11.0	9.7	18.1	18.7
TFPI	-2.9	-7.1	0.4	-7.9	-11.3	-18.1
섬유소 분해 단백질						
플라스미노겐	10.9	13.1	40.1	40.7	35.8	36.1
t-PA	-18.8	-8.0	-43.2	-42.9	-34.8	-42.5
PAI-1	-8.5	2.8	-38.5	-51.3	-43.3	-39.8
기능적 응고 시험						
ETP-기반 APC 저항성	10.1	8.7	74.4	81.4	102.6	120.7
aPTT-기반 APC 저항성	1.1	1.6	-0.0	9.9	-3.0	-0.2
aPTT-APC	-0.6	-1.8	-3.2	-1.7	-1.2	1.9
aPTT+APC	-0.4	-0.2	-4.4	7.0	-1.8	1.5
지속적인 응고의 마커						
프로트롬빈 단편 1+2	5.9	21.8	53.0	74.8	55.2	61.0
D-다이머	4.7	12.9	-6.1	-13.6	6.1	7.7
기타						
SHBG	55.4	57.9	64.1	63.6	250.6	255.3
APC. 활성 단백질 C; TFPI. 유리 조직 인자 경로 억제제; t-PA. 조직 유형 플라스미노겐 억제제; PAI-1. 플라스미노겐 활성제 억제제 유형 1; SD. 표준편차; SHBG. 성 호르몬 결합 글로블린; vWF. 폰 빌레브란트 인자.						

[0371]

[0372] 정맥 혈전 색전증(VTE) 위험도의 산출

[0373] 상기 보고된 것과 병행한 임상 프로그램은 16~50세의 건강한 여성에서 E4/드로스피레논(DRSP)의 효능, 사이클 제어, 일반적인 안전성 및 수용성을 평가했으며, 12개월 동안 대상 참가가 포함된다(13주기, 1주기 = 28일). 체질량 지수(BMI)가 최대 35.0 kg/m²인 여성이 연구에 포함되었다. 3417명의 대상을 포함하는 임상 시험에서, 단일 사례의 정맥 혈전 색전증(VTE)가 발생했다. 시험에 참여한 대상의 수와 각 대상에 대한 복합 경구 피임약(COC)의 투여 기간을 기준으로, 이 발생은 매년 3.7 정맥 혈전 색전증(VTE)/10,000명의 여성의 발명 복합 경구 피임약(COC)에 대한 추정된 정맥 혈전 색전증(VTE)의 위험도로 전환될 수 있다.

[0374] 상기 배경 기술 부분에 보고된 바와 같이, 레보노르게스트렐(LNG), 노르에티스테론(norethisterone) 또는 노르게스테이트(norgestimate)를 기초로 한 복합 호르몬 피임약(CHC) 사용자의 혈전 발생 위험도는 1년 동안 여성 10,000명당 5 내지 7명이다. 드로스피레논을 함유하는 복합 호르몬 피임약(CHC) 사용자의 경우에, 혈전 발생의 대략적인 위험도는 1년 동안 여성 10,000 명당 9 내지 12명이다.

[0375] 따라서, 본 발명의 복합 경구 피임약(COC)은 2세대, 3세대, 4세대의 초기 제품과 비교하여 유리한 것을 알 수 있다. 참고로, 임신하지 않은 비-복합 호르몬 피임약(CHC) 사용자의 혈전 발생 위험도는 1년 동안 여성 10,000 명당 약 2명이다(더욱 자세하게, 바스토스(Bastos) 등에 의한 논문, "Combined oral contraceptives: venous thrombosis."; Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 3;(3)은 비-복합 호르몬 피임약(CHC) 사용자 집단에서 연당 10,000명당 1.6의 이전 발견과 함께, 연당 10,000명 당 1.9 및 3.7의 발생률을 보고한다).

[0376] 상기로부터, 일년에 여성 10,000명 당 3.7의 정맥 혈전 색전증(VTE) 발생률로, 본 발명의 복합 경구 피임약은 비-복합 호르몬 피임약(CHC) 사용자의 상한(Lidegaard et al. (2011) BMJ 343:d6423 에 보고된 여성 10,000명

p-값은 EE/LNG 대 E4/DRSP의 비교를 위한 EE/LNG 컬럼 및 EE/DRSP 대 E4/DRSP의 비교를 위한 EE/DRSP 컬럼에서 대응하는 파라미터의 "p-값" 선에 나타났다. p-값≤0.05는 차이가 통계적으로 유의하다는 것을 나타낸다.

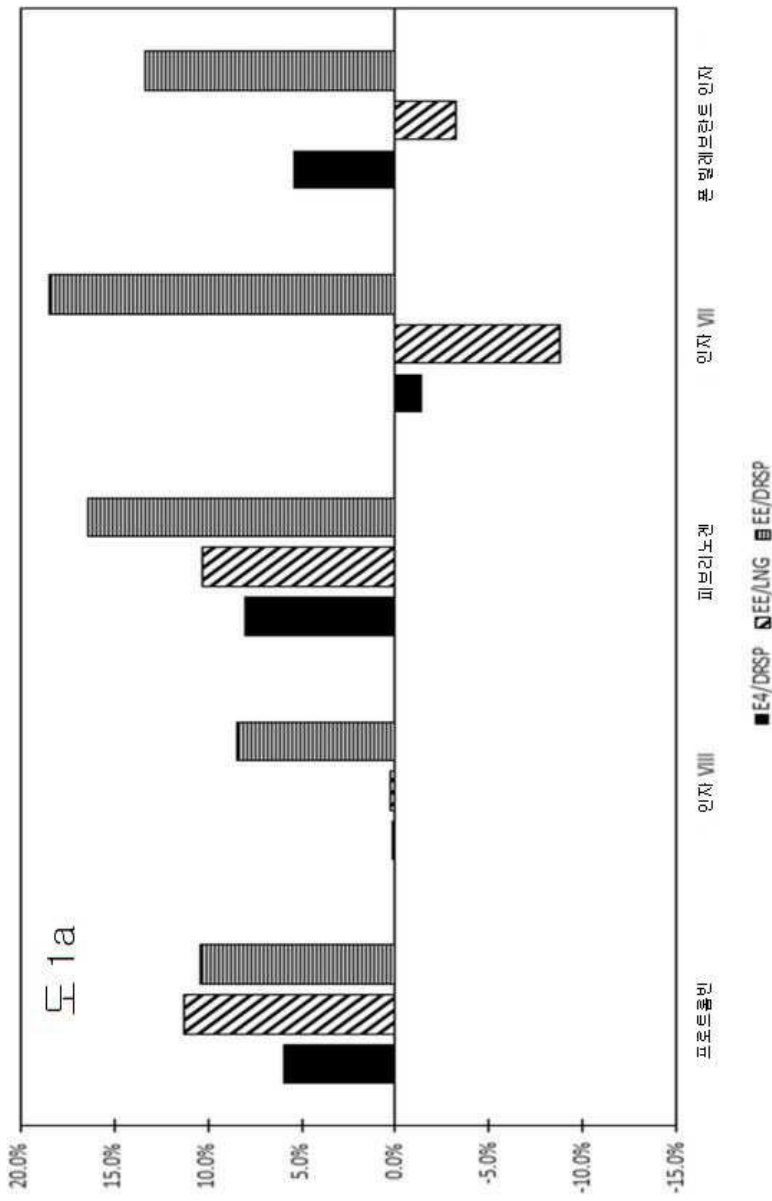
[0383] [표 5] 기준선(이하, "BL")에서 사이클 3 및 6으로의 개인간 상대 변화(% , 평균 및 중앙값)(프로토콜 인구 집단 당)

표 5 APC ⁺ (ETP-기반) 평균 % (+/- SD) 중앙값 % (최소-최대)	E4/DRSP		EE/LNG		EE/DRSP	
	기준선에서 사이클 3으로의 변화	기준선에서 사이클 6으로의 변화	기준선에서 사이클 3으로의 변화	기준선에서 사이클 6으로의 변화	기준선에서 사이클 3으로의 변화	기준선에서 사이클 6으로의 변화
42.0 (34.6)	36.7 (52.6)	182.7 (114.3)	165.8 (98.6)	266.3 (162.1)	268.1 (170.7)	
39.5 (19.0-117.0)	30.0 (-53.0-233.0)	165.0 (33.0-496.0)	164.5 (30.0-424.0)	229.0 (91.0-781.0)	218.5 (99.0-763.0)	

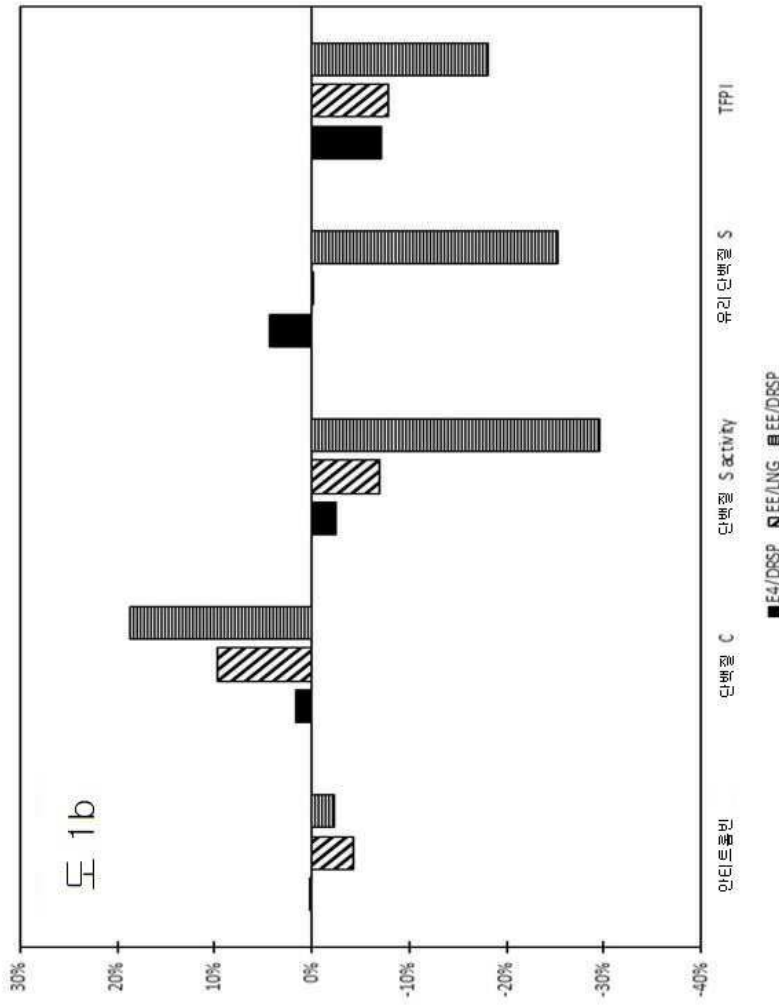
- [0384]
- [0385] 프로토콜 수정 및 모든 현장 샘플의 전체 재실행에도 불구하고, ETP 기반 APC 저항성에 대해 상기 표 1-3에 보고된 추세는 상기 표 4 및 5에서 완전히 확인되었다. 특히, 본 발명의 복합 경구 피임약(COC)의 장점은 4세대 복합 경구 피임약(COC)(Yaz®), 더욱 중요하게는 2세대 복합 경구 피임약(COC)(Melleva®)과 비교할 때 직접적으로 명백하다.
- [0386] 통계적 분석은 추가적으로 기준선, 특히 Yaz® 및 Melleva® 비교기 복합 경구 피임약(COC)과 매우 현저한 차이를 보여준다. 더욱 중요하게는, 표 1 및 4에 표시된 p-값으로 나타난 바와 같이, 본 발명의 복합 경구 피임약(COC)과 두 비교기 사이에 매우 유의미한 차이가 있는 반면에, 두 비교기는 서로 덜 상이하다.
- [0387] 상기로부터, 본 발명의 복합 경구 피임약(COC)은 종래 기술의 2세대 및 4세대 복합 경구 피임약(COC)과 현저한 차이가 있는 것으로 보인다. 전체적으로, 측정된 파라미터는, 본 발명의 복합 경구 피임약(COC)의 지혈 프로파일이 적어도 가장 안전한 2세대 레보노르게스트렐(LNG) 함유 복합 경구 피임약(COC)에 필적하고, 4세대 드로스피레논(DRSP) 함유 복합 경구 피임약(COC)보다 지혈 파라미터에 더 유리한 효과를 나타내는 것을 입증한다.

도면

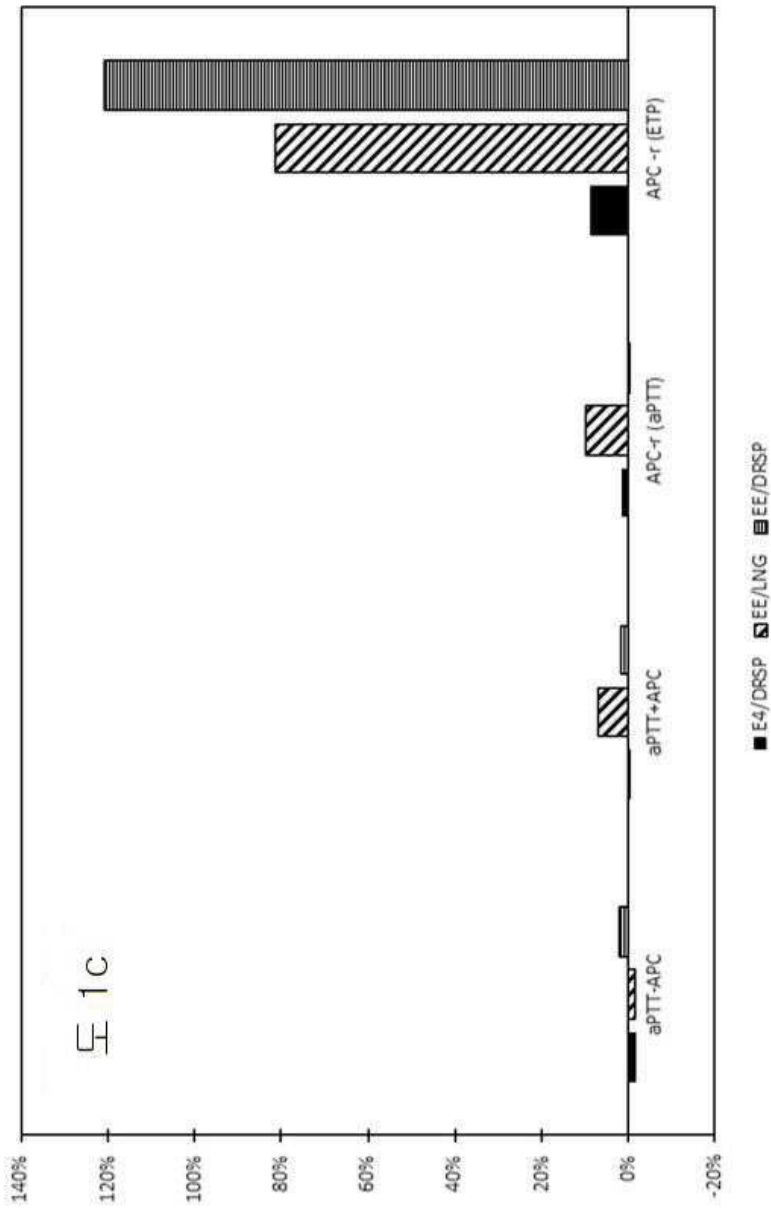
도면1a



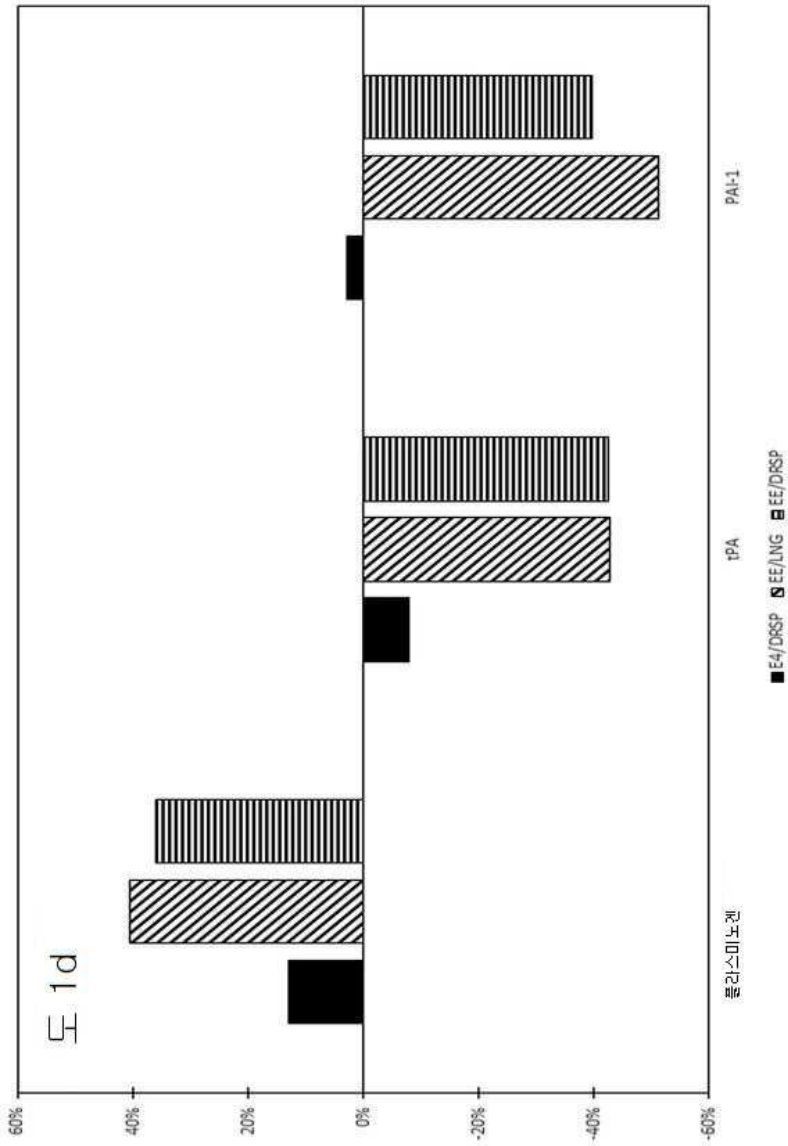
도면 1b



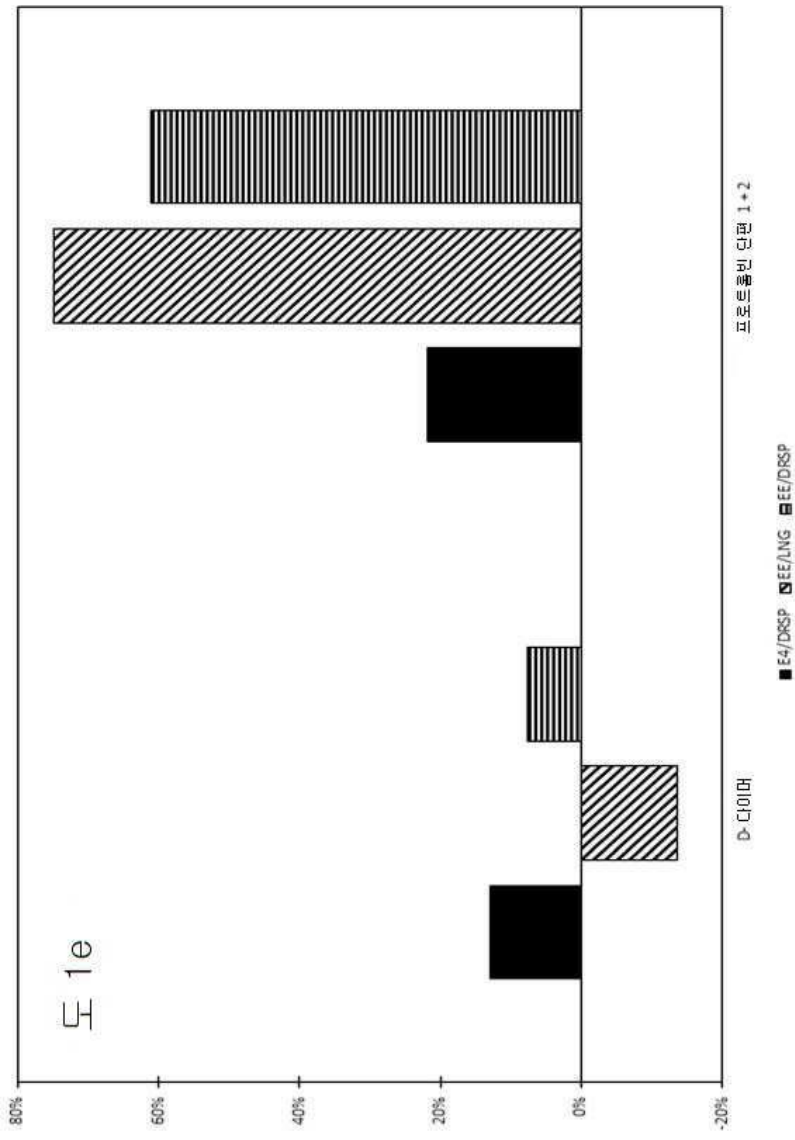
도면1c



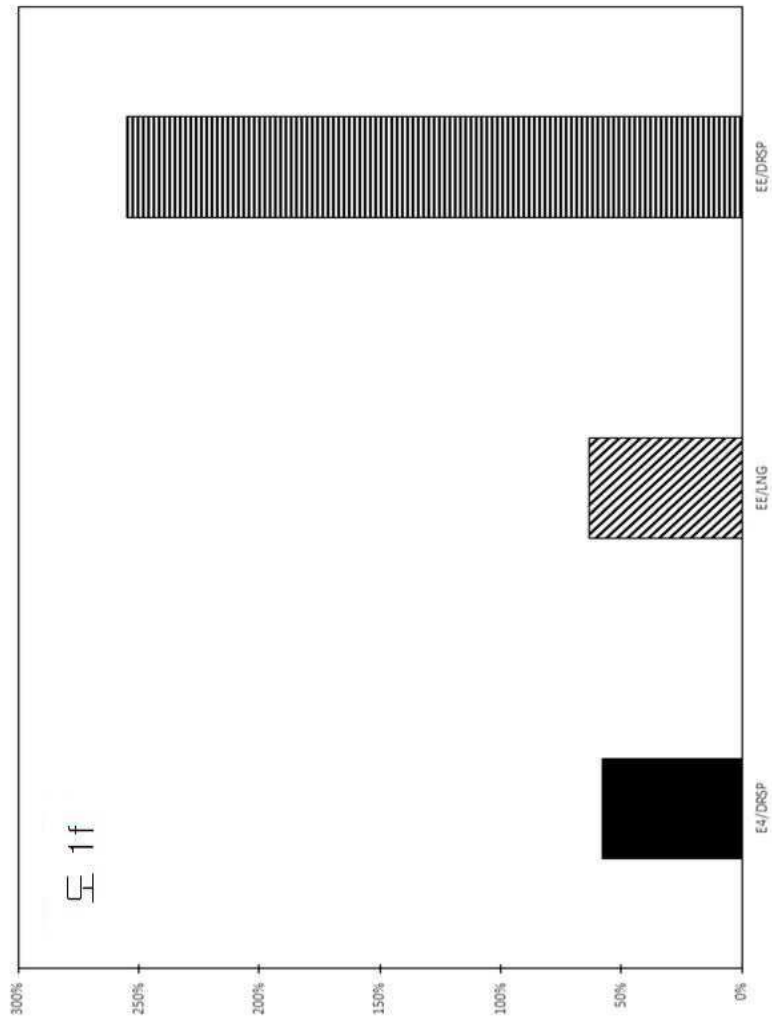
도면1d



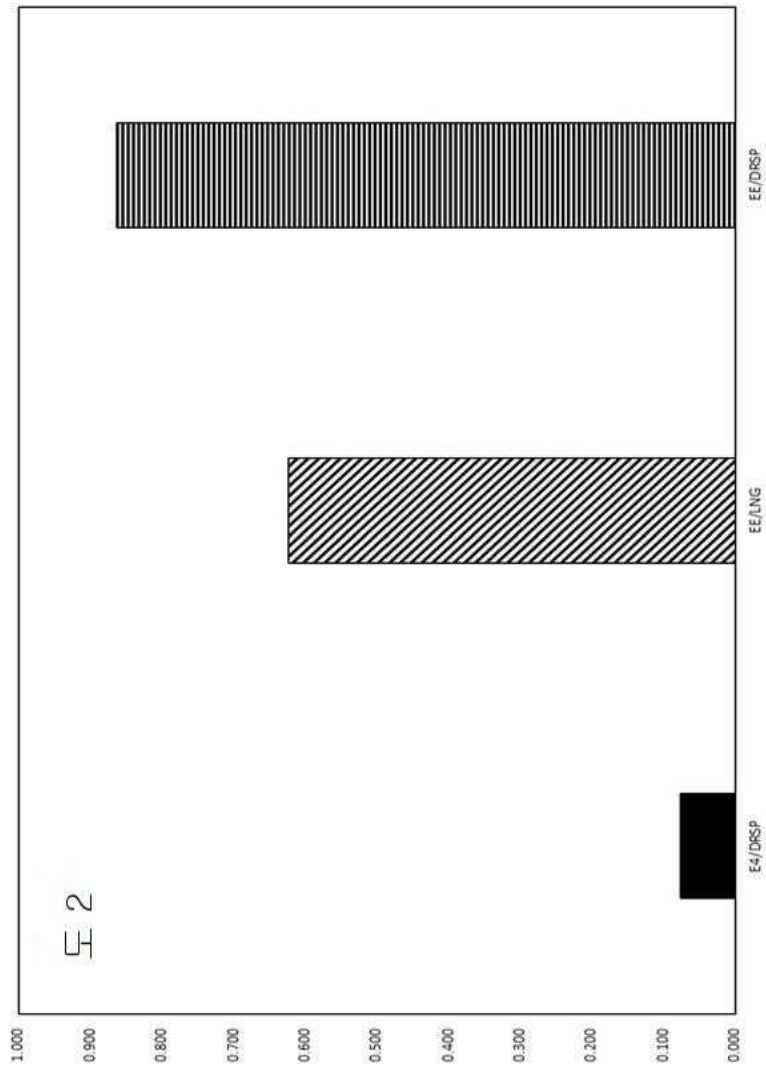
도면1e



도면1f



도면2



도면3

