



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **126746** (13) **C2**
(51) МПК
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/585 (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2020 05421</p> <p>(22) Дата подання заявки: 07.02.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 19.01.2023</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 18155571.5, 18160586.6</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 07.02.2018, 07.03.2018</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP, EP</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.11.2020, Бюл.№ 21</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 18.01.2023, Бюл.№ 3</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2019/052980, 07.02.2019</p>	<p>(72) Винахідник(и): Йост Мауд (BE), Раусін Гладіс (BE)</p> <p>(73) Володілець (володільці): ЕСТЕТРА СПРЛ, Rue Saint-Georges, 5, 4000 Liège, Belgium (BE)</p> <p>(74) Представник: Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: KLUFT CORNELIS ET AL, "Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol", CONTRACEPTION, GERON-X, INC., LOS ALTOS, CA, US, (2016-09-01), vol. 95, no. 2, pages 140-147, XP029882667 Abot A at al, "The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor α modulation, uncoupling nuclear and membrane activation", EMBO Mol Med., 2014 Oct; vol. 6, no. 10, pages 1328-1346 WO 2015/086643 A1, 18.06.2015</p>
---	---

(54) КОМПОЗИЦІЯ КОНТРАЦЕПТИВА ЗІ ЗНИЖЕНИМИ ЕФЕКТАМИ ЩОДО СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується способу контрацепції у особини ссавця жіночої статі, який включає введення особині ссавця жіночої статі від 5 до 25 мг компонента на основі естетролу як естрогенного компонента у комбінованому пероральному контрацептиві (COC) та від 1 до 4 мг дроспіренону як прогестогенного компонента, при цьому введення не призводить до гемостатичної зміни, яка б виходила за межі нормального діапазону у особини ссавця жіночої статі, та де особина ссавця жіночої статі вибрана з особини, яка застосовує препарат вперше, або особини, яка змінює або відновлює прийом препарату після перерви більше 4 тижнів, або жінки з підвищеним початковим ризиком VTE внаслідок одного або більше основних факторів ризику, вибраних із ВМІ більше 30, старшого віку і позитивного особистого та/або сімейного анамнезу.

UA 126746 C2

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується способу контрацепції зі зниженими ефектами щодо серцево-судинної системи, такими як знижений ризик тромбоемболії, наприклад знижений ризик венозної тромбоемболії (VTE) і знижений ризик аортальної тромбоемболії (АТЕ).

5 Спосіб згідно з даним винаходом передбачає введення особині ссавця жіночої статі ефективною кількістю компонента на основі естетролу в комбінації з прогестогенним компонентом.

Як додатково описано в даному документі, спосіб має перевагу сприятливого профілю тромбоемболії порівняно з доступними в даний час способами, в яких застосовуються контрацептиви так званих другого, третього або четвертого покоління.

Рівень техніки

10 Перші комбіновані гормональні контрацептиви (СНС) містили дозу естрогену, яка становить більше 50 мкг. Однак дослідження невдовзі показали, що ці препарати були асоційовані з неприйнятним збільшенням ризику ефектів щодо серцево-судинної системи, і що він залежав від дози компонента на основі естрогену. Наступні дослідження показали, що ризик значно знижувався шляхом зменшення дози естрогену, і це привело до появи новіших препаратів, які містять <50 мкг естрогену. Однак зі зменшенням доз естрогену стало зрозуміло, що властивості прогестогену також можуть здійснювати вплив на ризик тромбоемболії.

20 Перші прогестогени були всі одержані з тестостерону, і побоювання з приводу можливої наявності опосередкованого ними ризику щодо серцево-судинної системи привели до розвитку новішого ряду прогестогенів, які були розроблені з метою зниження їх негативного впливу на серцево-судинну систему.

У результаті їх поетапного виведення на ринок різні типи СНС розділили на "покоління".

25 - Перше покоління (естрони) означає перші СНС, які містили естрогени, відмінні від етинілестрадіолу (ЕЕ), і прогестогени, такі як норетистерон і норетиндрон.

- Друге покоління (гонани) означає продукти, розроблені у 1970-х роках, в яких комбінували етинілестрадіол з прогестогенами, одержаними з тестостерону (найчастіше з левоноргестрелом (LNG) і норгестрелом). Вони мали вищу афінність щодо рецепторів прогестерону і андрогену порівняно з СНС першого покоління.

30 - Третє покоління означає продукти, розроблені у 1980-х роках, які містять прогестогени, одержані з левоноргестрелу (гестоден, дезогестрел і норгестимат). Очікувалося, що вони будуть мати менше метаболічних побічних ефектів.

- Четверте покоління означає продукти, які містять антиандрогенні прогестогени, як правило, ципротерону ацетат, дроспіренон (DRSP), дісногест і хлормадинон.

35 Важливо відзначити, що СОС четвертого покоління були розроблені для забезпечення кращої якості життя. СОС із застосуванням, наприклад, DRSP дійсно демонструють послаблення ряду побічних ефектів у порівнянні з більш ранніми поколіннями СОС.

Незважаючи на те, що VTE є рідкісним побічним ефектом для всіх комбінованих пероральних контрацептивів (СОС), було показано наступне.

40 - У жінок, які застосовують СОС 3-го покоління з 30 мкг етинілестрадіолу, ризик VTE збільшений меншою мірою порівняно з жінками, які застосовують СОС 2-го покоління.

- У випадку СОС 3-го покоління з 20 мкг етинілестрадіолу епідеміологічні дані не вказують на менший ризик VTE порівняно з тими, що містять 30 мкг етинілестрадіолу.

45 - Існує надмірний ризик VTE протягом першого року, коли жінка вперше застосовує будь-який СОС. Отже, вплив відносного ризику VTE для СОС 3-го покоління порівняно з 2-м поколінням на кількість додаткових випадків буде найбільшим в перший рік, коли жінка вперше застосовує СОС. Це слід враховувати у разі призначення СОС жінці та застосування його нею перший раз.

50 Розрахунковий ризик виникнення тромбу в осіб, які застосовують СНС на основі LNG, норетистерону або норгестимату, становить від 5 до 7 на 10000 жінок протягом одного року. Для осіб, які застосовують СНС, що містить дроспіренон, приблизний ризик виникнення тромбу становить від 9 до 12 на 10000 жінок протягом одного року.

Для порівняння розрахунковий ризик виникнення тромбу в осіб, що не застосовують СНС, які не вагітні, становить близько 2 на 10000 жінок протягом одного року.

55 Таким чином, застосування комбінованих контрацептивів було асоційоване зі збільшеним ризиком венозних тромбоемболічних ускладнень (VTE). Загальноприйнятим є те, що застосування СОС другого покоління збільшує ризик VTE в 2 рази, і що застосування СОС 3-го і 4-го покоління збільшує ризик в 4 рази порівняно з ризиком у осіб, які не застосовують їх. Абсолютний ризик VTE, асоційований із застосуванням конкретного комбінованого контрацептива, можна оцінити тільки під час великомасштабних епідеміологічних випробувань.

Однак, і на вимогу Європейського агентства лікарських засобів кілька сурогатних маркерів ризику VTE можна виміряти з застосуванням схем клінічних випробувань з меншим масштабом для попередньої оцінки ризику.

Іншим способом представити еволюцію залежності ризику тромбозу вен від застосовуваного покоління СОС є розгляд відносного ризику, у разі якого порівняння здійснюють за відсутності застосування перорального контрацептива (відносний ризик, який становить 1,0). Дана задача розглядалася в ряді публікацій (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), та їх результати коротко викладені у таблиці нижче.

	Відносний ризик
Відсутність СОС	1,0
СОС 2-го покоління (левоноргестрел)	3,2-3,5
СОС 3-го покоління (дезогестрел/гестоден)	4,8-9,1
СОС 4-го покоління (дроспіренон)	4,0-6,3

Проте всі підходи, описані вище, були засновані на СОС, в яких використовувалися синтетичні естрогени, такі як етинілестрадіол (ЕЕ).

Особливе значення має той факт, що естрогени беруть участь у регуляції синтезу різних білків у печінці, таких як ангіотензиноген, глобулін, що зв'язує статеві гормони (SHBG), церулоплазмін, кортикостероїд-зв'язувальний глобулін (CBG), деякі фактори згортання крові, інгібітори згортання крові або маркери фібринолізу. Зміни в цих маркерах гемостазу під впливом сильних естрогенів, таких як ЕЕ, можуть у сукупності сприяти виникненню дисбалансу між факторами, які сприяють згортанню крові, і факторами, які протидіють згортанню крові, що може посилювати ризики ускладнень у вигляді венозної тромбоемболії (VTE).

Рівні SHBG у плазмі крові є надійним маркером впливу естрогену на синтез цих білків клітинами печінки. Це означає, що може існувати кореляція між рівнем SHBG, індукованим конкретним СОС, і ризиком VTE, асоційованого з даним СОС (Odland V, et al.; Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81:482).

Хоча для оцінки ризику VTE у випадку конкретного СОС потрібні когортні дослідження, які проводяться за участі достатньої кількості суб'єктів, для попередньої оцінки ризику рівні різних маркерів гемостазу і білків-носіїв (таких як SHBG) можна вимірювати на обмеженій кількості суб'єктів.

Що стосується ефекту прогестогенного компонента, в значній кількості досліджень, а також у двох якісних мета-аналізах на теперішній час вже оцінили ризик тромбоутворення для СНС, які містять дроспіренон. У них використовується ряд різних джерел даних з різних країн, і, за винятком дослідження, проведеного Dinger (Dinger J, Assmann A, Möhner 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), у всіх узгоджено показаний підвищений ризик VTE у осіб, які застосовують дроспіренон, щодо такого у осіб, які застосовують левоноргестрел, який був у більшості випадків статистично значущим. За попередніми оцінками ризик найчастіше знаходиться в діапазоні від приблизно 1,5-кратного до 2-кратного щодо такого у випадку левоноргестрелу. Хоча для спостережних досліджень завжди можна ідентифікувати обмеження, мало ймовірно, що систематичною помилкою і залишковим спотворенням можна пояснити все спостережуване збільшення ризику. Зокрема, вважається, що дослідження, проведене Sidney (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), забезпечує переконливий доказ, оскільки даний аналіз був обмежений особами, які вперше застосовували препарат (яких було майже 140000 у даному когортному дослідженні).

Загалом, узгоджені результати вказують на надмірний ризик VTE у випадку DRSP порівняно з LNG.

У нещодавно опублікованому дослідженні Kluff et al. повідомляють про спостереження знижених гемостатичних ефектів у випадку СОС, в яких застосовують естетрол як естроген, порівняно з СОС, в якому застосовують ЕЕ як естроген (Kluff et al., Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol, Contraception, 95 (2017), p. 140-147).

У даній публікації як в новому СОС на основі естетролу, так і в препараті порівняння (комерційному продукті YAZ®) як прогестоген застосовували дроспіренон. З даного дослідження можна зробити висновок, що естроген, який являє собою естетрол, забезпечує безпечніший профіль показників гемостазу, ніж естроген, який являє собою етинілестрадіол, якщо вони обидва асоційовані з дроспіреноном.

Що стосується ефекту прогестогену щодо профілю безпеки, як розглянуто вище і як повідомляють самі Kluff et al. (с. 141, ліва колонка, початок 4-го абзацу), "маркери і змінні значно менш модифіковані у випадку LNG порівняно з [...] DRSP.»

З цієї причини і не дивлячись на те, що в публікації Kluff et al. описаний ліпший профіль безпеки в разі заміни ЕЕ на естетрол в СОС, в яких застосовують DRSP як прогестоген, до появи даного винаходу було несподівано, що СОС, в якому застосовують естетрол і DRSP, буде вигідно відрізнятися від СОС 2-го покоління, такого як той, в якому застосовують LNG як прогестоген. Зокрема, в публікації Kluff et al. не розкривається і не мається на увазі, що композиція, яка містить компонент на основі естетролу і DRSP як прогестогенний компонент, знижує ризик утворення тромбів до рівня нижче, ніж нижня межа ризику утворення тромбів, асоційованого з СОС на основі DRSP. З урахуванням загальновідомих знань, що СОС четвертого покоління (на основі DRSP), незважаючи на те, що він має ряд переваг щодо зниження побічних ефектів, становить набагато більший ризик утворення тромбів, ніж СОС попередніх поколінь, до появи даного винаходу не можна було припустити, що СОС на основі DRSP може становити ризик утворення тромбів поза діапазоном ризику, асоційованого з СОС на основі DRSP з рівня техніки.

У WO 2018/024912 і WO 2018/065076 розкрито застосування естетролу для полегшення симптомів дисменореї. У даних заявках на патент нічого не повідомляється про зниження ризику утворення тромбів. У таблиці 7 у даних заявках на патент представлені ті самі клінічні дані, що і у таблиці 1 у публікації Kluff et al., хоча в дещо іншому вигляді: тоді як у публікації Kluff et al. представлені медіанні значення (виражені у вигляді частки у відсотках від вихідного значення, прийнятого за 100 %), у заявках на патент представлені середні значення (зміни, виражені у відсотках).

Таким чином, залишається необхідність у підході для здійснення контрацепції, який забезпечує ліпший профіль безпеки, ніж доступні в даний час СОС, і який, зокрема, демонструє менший ризик тромбоемболічних ускладнень. Це є особливо критичним для популяції, що піддаються ризику, таких як особи, які застосовують препарат вперше; особи, які змінюють/відновлюють прийом препарату після перерви >4 тижнів; і жінки з підвищеним початковим ризиком VTE внаслідок одного або більше основних факторів ризику (таких як без обмеження BMI>30, старший вік і позитивний особистий та/або сімейний анамнез).

Стислий опис даного винаходу

Даний винахід стосується способу контрацепції зі зниженими ефектами щодо серцево-судинної системи, який передбачає введення особині ссавця жіночої статі ефективною кількістю компонента на основі естетролу в комбінації з прогестогенним компонентом.

В одному варіанті здійснення даного винаходу кількість, частота та/або тяжкість ускладнень у вигляді VTE є зниженими порівняно з такими за інших способів контрацепції.

У конкретному варіанті здійснення ризик VTE під час застосування способу контрацепції згідно з даним винаходом є подібним ризику VTE під час застосування СНС на основі левоноргестрелу, норгестимату або норетистерону.

У переважному варіанті здійснення ризик VTE під час застосування способу контрацепції згідно з даним винаходом нижче, ніж ризик VTE під час застосування СНС на основі левоноргестрелу, норгестимату або норетистерону.

В одному варіанті здійснення даного винаходу кількість, частота та/або тяжкість ускладнень емболії легеневої артерії є зниженими порівняно з такими за інших способів контрацепції.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу кількість, частота та/або тяжкість ускладнень у вигляді тромбозу глибоких вен (DVT) є зниженими порівняно з такими за інших способів контрацепції.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу за введення композицій згідно з даним винаходом не відбувається жодної гемостатичної зміни, яка б виходила за межі нормального діапазону, визначеного нижче в даному документі.

У ще одному варіанті здійснення спосіб згідно з даним винаходом демонструє менші "гемостатичні зміни" (визначені нижче в даному документі), ніж спосіб контрацепції, в якому застосовують СНС 2-го, 3-го або 4-го покоління. В особливо переважному варіанті здійснення даний винахід демонструє менші "гемостатичні зміни", ніж спосіб контрацепції, в якому застосовують СНС 2-го покоління.

У додатковому варіанті здійснення маркери згортання крові та/або маркери фібринолізу демонструють зміни (порівняно з їх рівнями перед введенням будь-якої композиції контрацептива) під час застосування способу контрацепції згідно з даним винаходом, які є меншими, ніж зміни, що спостерігаються за іншого способу контрацепції.

5 У конкретному варіанті здійснення маркери згортання крові та/або маркери фібринолізу демонструють менші зміни під час застосування способу контрацепції згідно з даним винаходом, ніж під час застосування способу контрацепції з застосуванням СНС 2-го, 3-го або 4-го покоління. У переважному варіанті здійснення маркери згортання крові та/або маркери фібринолізу демонструють менші зміни під час застосування способу контрацепції згідно з
10 даним винаходом, ніж під час застосування способу контрацепції з використанням СНС 2-го покоління.

В одному варіанті здійснення даного винаходу в композиції комбінованого перорального контрацептива, у якій застосовують дроспіренон як прогестогенний компонент, застосовують ефективну кількість компонента на основі естетролу з метою зниження ризику виникнення
15 тромбів, асоційованого з застосуванням дроспіренону.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу в композиції комбінованого перорального контрацептива, у якій застосовують дроспіренон як прогестогенний компонент, застосовують ефективну кількість компонента на основі естетролу з метою зниження ризику виникнення
20 тромбів, асоційованого з застосуванням композиції комбінованого перорального контрацептива, яка містить дроспіренон.

У всіх цих вищевказаних варіантах здійснення ризик виникнення тромбів переважно знижений до менше 8, переважно менше 7, більш переважно менше 6, ще більш переважно менше 5, навіть ще більш переважно менше 4 на 10000 жінок, які застосовують вказаний контрацептив, протягом одного року.

25 В одному варіанті здійснення даного винаходу спосіб включає введення ефективної кількості компонента на основі естетролу і прогестогенного компонента.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу естетрол і прогестогенні компоненти включені в одинарну одиницю дозування. У додаткових варіантах здійснення одиниця дозування являє собою добову одиницю дозування.

30 У додаткових варіантах здійснення прогестогенний компонент являє собою дроспіренон, і даний компонент застосовують у добовій дозі, яка становить від 0,5 мг до 10 мг, переважно в добовій дозі, яка становить від 1 мг до 4 мг.

В інших додаткових варіантах здійснення компонент на основі естетролу застосовується в добовій дозі, яка становить від 1 мг до 40 мг, переважно в добовій дозі, яка становить від 5 мг до 25 мг, ще більш переважно в добовій дозі, яка становить від 10 мг до 20 мг. У конкретних
35 варіантах здійснення компонент на основі естетролу являє собою естетролу моногідрат.

У конкретному варіанті здійснення даного винаходу компонент на основі естетролу являє собою естетролу моногідрат в добовій дозі, яка становить приблизно 15 мг, і прогестогенний компонент являє собою дроспіренон у добовій дозі, яка становить приблизно 3 мг.

40 У наступних пронумерованих абзацах 1-22 описані додаткові варіанти здійснення даного винаходу.

1. Композиція для застосування у способі контрацепції в особини ссавця жіночої статі, де вказана композиція містить ефективну кількість компонента на основі естетролу.

2. Композиція для застосування згідно з абзацом 1, де вказана композиція додатково
45 містить прогестогенний компонент.

3. Композиція для застосування згідно з абзацом 1 або 2, де вказаний спосіб приводить до зниження одного або більше з кількості, частоти і тяжкості ускладнень у вигляді VTE порівняно з такими за інших способів контрацепції.

4. Композиція для застосування згідно з абзацом 3, де вказаний прогестогенний компонент
50 являє собою дроспіренон.

5. Композиція для застосування згідно з будь-яким із абзаців 1-4, де компонент на основі естетролу застосовується в добовій дозі, яка становить від 1 мг до 40 мг, переважно в добовій дозі, яка становить від 5 мг до 25 мг.

6. Композиція для застосування згідно з абзацом 4, де дроспіренон застосовується в добовій дозі, яка становить від 0,5 мг до 10 мг, переважно в добовій дозі, яка становить від 1 мг до 4 мг.
55

7. Композиція для застосування згідно з будь-яким із абзаців 1-6, де спосіб введення являє собою комбінований спосіб з інтервалом без введення, який становить приблизно 7 днів, переважно з інтервалом без введення, який становить приблизно 4 дні.

60 8. Композиція для застосування згідно з будь-яким із абзаців 1-7, де компонент на основі

естетролу являє собою естетрол, переважно естетролу моногідрат.

9. Композиція для застосування згідно з абзацом 8, де компонент на основі естетролу застосовується в добовій дозі, яка становить приблизно 15 мг естетролу.

5 10. Композиція для застосування згідно з абзацом 9, де дроспіренон застосовується в добовій дозі, яка становить приблизно 3 мг.

11. Композиція для застосування згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де композиція складена у вигляді одиниці дозування для перорального застосування.

12. Композиція для застосування згідно з абзацом 11, де одиниця дозування для перорального застосування складена так, щоб відповідати добовій одиниці дозування.

10 13. Композиція для застосування згідно з будь-яким із абзаців 3-12, де ризик виникнення тромбів становить менше 12, переважно менше 11, більш переважно менше 10, ще більш переважно менше 9 на 10000 жінок, які застосовують вказану композицію, протягом одного року.

15 14. Композиція для застосування згідно з абзацом 13, де ризик виникнення тромбів становить менше 8, переважно менше 7, більш переважно менше 6, ще більш переважно менше 5, навіть ще більш переважно менше 4 на 10000 жінок, які застосовують вказану композицію, протягом одного року.

15. Композиція для застосування згідно з будь-яким із абзаців 1-12, де кількість випадків VTE становить менше 15-20 VTE на 10000 жінок протягом одного року.

20 16. Композиція для застосування згідно з абзацом 15, де кількість випадків VTE становить менше 15, переважно менше 13, більш переважно менше 11, ще більш переважно менше 10 VTE на 10000 жінок протягом одного року.

17. Композиція для застосування згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де ризик VTE нижче, ніж ризик VTE, асоційований з СОС 3-го покоління або 4-го покоління.

25 18. Композиція для застосування згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де ризик VTE нижче, ніж ризик VTE, асоційований з СОС 2-го покоління.

19. Композиція для застосування згідно з абзацом 17 або 18, де профіль побічних ефектів, відмінних від VTE, поліпшений порівняно з профілем побічних ефектів, асоційованих з СОС 2-го покоління.

30 20. Композиція для застосування згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де відносний ризик тромбозу вен у порівнянні з таким у жінки, яка не застосовує СОС, нижче 4,5, переважно нижче 4,0, більш переважно нижче 3,5, ще більш переважно нижче 3,2, навіть ще більш переважно нижче 3,0.

35 21. Композиція для застосування згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де частка у відсотках суб'єктів у категорії високого ризику тромбозу, визначених як суб'єкти, у яких ризик тромбозу перевищує в 2 рази або більше порівняно з суб'єктами, які не застосовують СОС, становить менше 40 %, переважно менше 35 %, більш переважно менше 30 %, ще більш переважно менше 25 %, навіть ще більш переважно менше 20 % від всієї популяції осіб, які застосовують вказану композицію.

40 22. Композиція для застосування згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де композиція вводиться жінці, яка застосовує препарат вперше, або жінці, яка змінює або відновлює прийом препарату після перерви >4 тижнів, або жінці з підвищеним початковим ризиком VTE внаслідок одного або більше основних факторів ризику, вибраних із BMI>30, старшого віку і позитивного особистого та/або сімейного анамнезу.

45 У наступних пронумерованих абзацах 31-52 описані додаткові варіанти здійснення даного винаходу.

31. Спосіб контрацепції для особини ссавця жіночої статі, який передбачає введення композиції, що містить ефективну кількість компонента на основі естетролу.

50 32. Спосіб контрацепції згідно з абзацом 31, де вказана композиція додатково містить прогестогенний компонент.

33. Спосіб контрацепції згідно з абзацом 31 або 32, де вказаний спосіб приводить до зниження одного або більше з кількості, частоти і тяжкості ускладнень у вигляді VTE порівняно з такими за інших способів контрацепції.

55 34. Спосіб контрацепції згідно з абзацом 33, де вказаний прогестогенний компонент являє собою дроспіренон.

35. Спосіб контрацепції згідно з будь-яким із абзаців 31-34, де компонент на основі естетролу застосовують у добовій дозі, яка становить від 1 мг до 40 мг, переважно в добовій дозі, яка становить від 5 мг до 25 мг.

60 36. Спосіб контрацепції згідно з абзацом 34, де дроспіренон застосовують у добовій дозі, яка становить від 0,5 мг до 10 мг, переважно в добовій дозі, яка становить від 1 мг до 4 мг.

37. Спосіб контрацепції згідно з будь-яким із абзаців 31-36, де спосіб введення являє собою комбінований спосіб з інтервалом без введення, який становить приблизно 7 днів, переважно з інтервалом без введення, який становить приблизно 4 дні.

5 38. Спосіб контрацепції згідно з будь-яким із абзаців 31-37, де компонент на основі естетролу являє собою естетрол, переважно естетролу моногідрат.

39. Спосіб контрацепції згідно з абзацом 38, де компонент на основі естетролу застосовують у добовій дозі, яка становить приблизно 15 мг естетролу.

40. Спосіб контрацепції згідно з абзацом 39, де дроспіренон застосовують у добовій дозі, яка становить приблизно 3 мг.

10 41. Спосіб контрацепції згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де композиція складена у вигляді одиниці дозування для перорального застосування.

42. Спосіб контрацепції згідно з абзацом 41, де одиниця дозування для перорального застосування складена так, щоб відповідати добовій одиниці дозування.

15 43. Спосіб контрацепції згідно з будь-яким із абзаців 33-42, де ризик виникнення тромбів становить менше 12, переважно менше 11, більш переважно менше 10, ще більш переважно менше 9 на 10000 жінок, які застосовують вказану композицію, протягом одного року.

20 44. Спосіб контрацепції згідно з абзацом 43, де ризик виникнення тромбів становить менше 8, переважно менше 7, більш переважно менше 6, ще більш переважно менше 5, навіть ще більш переважно менше 4 на 10000 жінок, які застосовують вказану композицію, протягом одного року.

45. Спосіб контрацепції згідно з будь-яким із абзаців 31-42, де кількість випадків VTE становить менше 15-20 VTE на 10000 жінок протягом одного року.

25 46. Спосіб контрацепції згідно з абзацом 45, де кількість випадків VTE становить менше 15, переважно менше 13, більш переважно менше 11, ще більш переважно менше 10 VTE на 10000 жінок протягом одного року.

47. Спосіб контрацепції згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де ризик VTE нижче, ніж ризик VTE, асоційований з СОС 3-го покоління або 4-го покоління.

48. Спосіб контрацепції згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де ризик VTE нижче, ніж ризик VTE, асоційований з СОС 2-го покоління.

30 49. Спосіб контрацепції згідно з абзацом 47 або 48, де профіль побічних ефектів, відмінних від VTE, поліпшений порівняно з профілем побічних ефектів, асоційованих з СОС 2-го покоління.

35 50. Спосіб контрацепції згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де відносний ризик тромбозу вен у порівнянні з таким у жінки, яка не застосовує СОС, нижче 4,5, переважно нижче 4,0, більш переважно нижче 3,5, ще більш переважно нижче 3,2, навіть ще більш переважно нижче 3,0.

40 51. Спосіб контрацепції згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де частка у відсотках суб'єктів у категорії високого ризику тромбозу, визначених як суб'єкти, у яких ризик тромбозу перевищує в 2 рази або більше порівняно з суб'єктами, які не застосовують СОС, становить менше 40 %, переважно менше 35 %, більш переважно менше 30 %, ще більш переважно менше 25 %, навіть ще більш переважно менше 20 % від всієї популяції осіб, які застосовують вказану композицію.

45 52. Спосіб контрацепції згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де композицію вводять жінці, яка застосовує препарат вперше, або жінці, яка змінює або відновлює прийом препарату після перерви >4 тижнів, або жінці з підвищеним початковим ризиком VTE внаслідок одного або більше основних факторів ризику, вибраних із BMI>30, старшого віку і позитивного особистого та/або сімейного анамнезу.

У наступних пронумерованих абзацах 61-82 описані додаткові варіанти здійснення даного винаходу.

50 61. Застосування ефективної кількості компонента на основі естетролу у виготовленні композиції для способу контрацепції у особини ссавця жіночої статі.

62. Застосування згідно з абзацом 61, де вказана композиція додатково містить прогестогенний компонент.

55 63. Застосування згідно з абзацом 61 або 62, де вказаний спосіб приводить до зниження одного або більше з кількості, частоти і тяжкості ускладнень у вигляді VTE порівняно з іншими способами контрацепції.

64. Застосування згідно з абзацом 63, де вказаний прогестогенний компонент являє собою дроспіренон.

60 65. Застосування згідно з будь-яким із абзаців 61-64, де компонент на основі естетролу застосовується в добовій дозі, яка становить від 1 мг до 40 мг, переважно в добовій дозі, яка

становить від 5 мг до 25 мг.

66. Застосування згідно з абзацом 64, де дроспіренон застосовується в добовій дозі, яка становить від 0,5 мг до 10 мг, переважно в добовій дозі, яка становить від 1 мг до 4 мг.

5 67. Застосування згідно з будь-яким із абзаців 61-66, де спосіб являє собою комбінований спосіб з інтервалом без введення, який становить приблизно 7 днів, переважно з інтервалом без введення, який становить приблизно 4 дні.

68. Застосування згідно з будь-яким із абзаців 61-67, де компонент на основі естетролу являє собою естетрол, переважно естетролу моногідрат.

10 69. Застосування згідно з абзацом 68, де компонент на основі естетролу застосовується в добовій дозі, яка становить приблизно 15 мг естетролу.

70. Застосування згідно з абзацом 69, де дроспіренон застосовується в добовій дозі, яка становить приблизно 3 мг.

71. Застосування згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де композиція складена у вигляді одиниці дозування для перорального застосування.

15 72. Застосування згідно з абзацом 71, де одиниця дозування для перорального застосування складена так, щоб відповідати добовій одиниці дозування.

73. Застосування згідно з будь-яким із абзаців 63-72, де ризик виникнення тромбів становить менше 12, переважно менше 11, більш переважно менше 10, ще більш переважно менше 9 на 10000 жінок, які застосовують вказану композицію, протягом одного року.

20 74. Застосування згідно з абзацом 73, де ризик виникнення тромбів становить менше 8, переважно менше 7, більш переважно менше 6, ще більш переважно менше 5, навіть ще більш переважно менше 4 на 10000 жінок, які застосовують вказану композицію, протягом одного року.

25 75. Застосування згідно з будь-яким із абзаців 61-72, де кількість випадків VTE становить менше 15-20 VTE на 10000 жінок протягом одного року.

76. Застосування згідно з абзацом 75, де кількість випадків VTE становить менше 15, переважно менше 13, більш переважно менше 11, ще більш переважно менше 10 VTE на 10000 жінок протягом одного року.

30 77. Застосування згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де ризик VTE нижче, ніж ризик VTE, асоційований з СОС 3-го покоління або 4-го покоління.

78. Застосування згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де ризик VTE нижче, ніж ризик VTE, асоційований з СОС 2-го покоління.

79. Застосування згідно з абзацом 77 або 78, де профіль побічних ефектів, відмінних від VTE, поліпшений порівняно з профілем побічних ефектів, асоційованих з СОС 2-го покоління.

35 80. Застосування згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де відносний ризик тромбозу вен у порівнянні з таким у жінки, яка не застосовує СОС, нижче 4,5, переважно нижче 4,0, більш переважно нижче 3,5, ще більш переважно нижче 3,2, навіть ще більш переважно нижче 3,0.

40 81. Застосування згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де частка у відсотках суб'єктів у категорії високого ризику тромбозу, визначених як суб'єкти, у яких ризик тромбозу перевищує в 2 рази або більше порівняно з суб'єктами, які не застосовують СОС, становить менше 40 %, переважно менше 35 %, більш переважно менше 30 %, ще більш переважно менше 25 %, навіть ще більш переважно менше 20 % від всієї популяції осіб, які застосовують вказану композицію.

45 82. Застосування згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де композиція вводиться жінці, яка застосовує препарат вперше, або жінці, яка змінює або відновлює прийом препарату після перерви >4 тижнів, або жінці з підвищеним початковим ризиком VTE внаслідок одного або більше основних факторів ризику, вибраних із BMI>30, старшого віку і позитивного особистого та/або сімейного анамнезу.

50 У наступних пронумерованих абзацах 91-105 описані додаткові варіанти здійснення даного винаходу.

91. Спосіб контрацепції для особини ссавця жіночої статі, який передбачає введення комбінованого перорального контрацептива, що містить ефективну кількість компонента на основі естетролу як естрогенного компонента і ефективну кількість дроспіренону як прогестогенного компонента, де компонент на основі естетролу знижує ризик тромбоемболії, асоційований із застосуванням дроспіренону.

55 92. Спосіб контрацепції згідно з абзацом 91, де вказаний ризик тромбоемболії знижений до менше 8, переважно менше 7, більш переважно менше 6, ще більш переважно менше 5, навіть ще більш переважно менше 4 на 10000 жінок, які застосовують вказаний контрацептив, протягом одного року.

60 93. Спосіб контрацепції згідно з будь-яким із абзаців 91 або 92, де компонент на основі

естетролу застосовують у добовій дозі, яка становить від 1 мг до 40 мг, переважно в добовій дозі, яка становить від 5 мг до 25 мг.

5 94. Спосіб контрацепції згідно з будь-яким із абзаців 91-93, де дроспіренон застосовують у добовій дозі, яка становить від 0,5 мг до 10 мг, переважно в добовій дозі, яка становить від 1 мг до 4 мг.

95. Спосіб контрацепції згідно з будь-яким із абзаців 91-94, де спосіб введення являє собою комбінований спосіб з інтервалом без введення, який становить приблизно 7 днів, переважно з інтервалом без введення, який становить приблизно 4 дні.

10 96. Спосіб контрацепції згідно з будь-яким із абзаців 91-95, де компонент на основі естетролу являє собою естетрол, переважно естетролу моногідрат.

97. Спосіб контрацепції згідно з абзацом 96, де естетрол застосовують у добовій дозі, яка становить приблизно 15 мг естетролу.

98. Спосіб контрацепції згідно з абзацом 97, де дроспіренон застосовують у добовій дозі, яка становить приблизно 3 мг.

15 99. Спосіб контрацепції згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де контрацептив складений у вигляді одиниці дозування для перорального застосування.

100. Спосіб контрацепції згідно з абзацом 99, де одиниця дозування для перорального застосування складена так, щоб відповідати добовій одиниці дозування.

20 101. Спосіб контрацепції згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де ризик VTE нижче, ніж ризик VTE, асоційований з СОС 2-го покоління.

102. Спосіб контрацепції згідно з абзацом 100 або 101, де профіль побічних ефектів, відмінних від VTE, поліпшений порівняно з профілем побічних ефектів, асоційованих з СОС 2-го покоління.

25 103. Спосіб контрацепції згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де відносний ризик тромбозу вен у порівнянні з таким у жінки, яка не застосовує СОС, нижче 3,5, переважно нижче 3,2, більш переважно нижче 3,0, ще більш переважно нижче 2,5, навіть ще більш переважно нижче 2,0.

30 104. Спосіб контрацепції згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де частка у відсотках суб'єктів у категорії високого ризику тромбозу, визначених як суб'єкти, у яких ризик тромбозу перевищує в 2 рази або більше порівняно з суб'єктами, які не застосовують СОС, становить менше 40 %, переважно менше 35 %, більш переважно менше 30 %, ще більш переважно менше 25 %, навіть ще більш переважно менше 20 % від всієї популяції осіб, які застосовують вказану композицію.

35 105. Спосіб контрацепції згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де композицію вводять жінці, яка застосовує препарат вперше, або жінці, яка змінює або відновлює прийом препарату після перерви >4 тижнів, або жінці з підвищеним початковим ризиком VTE внаслідок одного або більше основних факторів ризику, вибраних із BMI>30, старшого віку і позитивного особистого та/або сімейного анамнезу.

40 У наступних пронумерованих абзацах 111-125 описані додаткові варіанти здійснення даного винаходу.

45 111. Застосування ефективної кількості компонента на основі естетролу як естрогенного компонента у виготовленні комбінованого перорального контрацептива для способу контрацепції у особини ссавця жіночої статі, де ефективна кількість дроспіренону являє собою прогестогенний компонент, і де компонент на основі естетролу знижує ризик тромбоемболії, асоційованої з застосуванням дроспіренону.

112. Застосування згідно з абзацом 111, де вказаний ризик тромбоемболії знижений до менше 8, переважно менше 7, більш переважно менше 6, ще більш переважно менше 5, навіть ще більш переважно менше 4 на 10000 жінок, які застосовують вказаний контрацептив, протягом одного року.

50 113. Застосування згідно з будь-яким із абзаців 111 або 112, де компонент на основі естетролу застосовується в добовій дозі, яка становить від 1 мг до 40 мг, переважно в добовій дозі, яка становить від 5 мг до 25 мг.

55 114. Застосування згідно з будь-яким із абзаців 111-113, де дроспіренон застосовується в добовій дозі, яка становить від 0,5 мг до 10 мг, переважно в добовій дозі, яка становить від 1 мг до 4 мг.

115. Застосування згідно з будь-яким із абзаців 111-114, де спосіб введення являє собою комбінований спосіб з інтервалом без введення, який становить приблизно 7 днів, переважно з інтервалом без введення, який становить приблизно 4 дні.

60 116. Застосування згідно з будь-яким із абзаців 111-115, де компонент на основі естетролу являє собою естетрол, переважно естетролу моногідрат.

117. Застосування згідно з абзацом 116, де естетрол застосовується в добовій дозі, яка становить приблизно 15 мг естетролу.

118. Застосування згідно з абзацом 117, де дроспіренон застосовується в добовій дозі, яка становить приблизно 3 мг.

5 119. Застосування згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де контрацептив складений у вигляді одиниці дозування для перорального застосування.

120. Застосування згідно з абзацом 119, де одиниця дозування для перорального застосування складена так, щоб відповідати добовій одиниці дозування.

10 121. Застосування згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де ризик VTE нижче, ніж ризик VTE, асоційований з СОС 2-го покоління.

122. Застосування згідно з абзацом 120 або 121, де профіль побічних ефектів, відмінних від VTE, поліпшений порівняно з профілем побічних ефектів, асоційованих з СОС 2-го покоління.

15 123. Застосування згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де відносний ризик тромбозу вен у порівнянні з таким у жінки, яка не застосовує СОС, нижче 3,5, переважно нижче 3,2, більш переважно нижче 3,0, ще більш переважно нижче 2,5, навіть ще більш переважно нижче 2,0.

20 124. Застосування згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де частка у відсотках суб'єктів у категорії високого ризику тромбозу, визначених як суб'єкти, у яких ризик тромбозу перевищує в 2 рази або більше порівняно з суб'єктами, які не застосовують СОС, становить менше 40 %, переважно менше 35 %, більш переважно менше 30 %, ще більш переважно менше 25 %, навіть ще більш переважно менше 20 % від всієї популяції осіб, які застосовують вказану композицію.

25 125. Застосування згідно з будь-яким із попередніх абзаців, де композиція вводиться жінці, яка застосовує препарат вперше, або жінці, яка змінює або відновлює прийом препарату після перерви >4 тижнів, або жінці з підвищеним початковим ризиком VTE внаслідок одного або більше основних факторів ризику, вибраних із BMI>30, старшого віку і позитивного особистого та/або сімейного анамнезу.

У способі згідно з даним винаходом застосовується компонент на основі естетролу, який являє собою природний естроген (тобто виявлюваний у природі) і біогенний естроген (тобто той, що зустрічається в організмі людини в природних умовах).

30 Оскільки біогенні естрогени присутні всередині плоду і жіночого організму в природних умовах, спостерігаються належні переносимість і профіль безпеки, зокрема, якщо рівні у сироватці крові, одержані в результаті екзогенного введення таких естрогенів, значно не перевищують значень концентрації, які зустрічаються в природних умовах.

Опис графічних матеріалів

35 На фіг. 1A – 1F представлені зміни, які спостерігаються для 20 параметрів гемостазу в циклі 6. Для кожного параметра середня відносна зміна від вихідного рівня до циклу 6 в частках у відсотках продемонстрована для групи E4/DRSP (чорні прямокутники), для групи EE/LNG (заштриховані похилими лініями) і для групи EE/DRSP (заштриховані горизонтальними лініями). Дані також наведені у таблиці 3 у прикладі нижче. На фіг. 1A представлені п'ять параметрів, які являють собою фактори згортання крові. На фіг. 1B представлені п'ять параметрів, які являють собою білки, що протидіють згортанню крові. На фіг. 1C представлені чотири параметри, які стосуються функціональних тестів тромбоутворення. На фіг. 1D представлені три параметри, які являють собою білки фібринолізу. На фіг. 1E представлені два параметри, які являють собою маркери активного згортання крові. При цьому на фіг. 1F представлені спостережувані рівні SHBG.

На фіг. 2 продемонстрована зміна резистентності до APC (ETP) від вихідного рівня до циклу 6. Дані також наведені у таблиці 1 у прикладі нижче.

На фіг. 3 продемонстрована зміна вмісту D-димеру і фрагмента протромбіну 1+2 від вихідного рівня до циклу 6. Дані також наведені у таблиці 1 у прикладі нижче.

50 Докладний опис винаходу

Визначення

Термін "компонент на основі естетролу", застосовуваний у всьому даному документі, охоплює речовини, вибрані з групи, яка складається з естетролу, естерів естетролу, де атом водню з щонайменше однією з гідроксильних груп був заміщений ацильним радикалом вуглеводню карбонової, сульфанової кислоти або сульфамінової кислоти з 1-25 атомами вуглецю; та їх комбінації. Ще більш переважно компонент на основі естетролу являє собою естетрол (в тому числі гідрати естетролу). Найбільш переважно компонент на основі естетролу, який міститься в одиниці дозування, являє собою естетролу моногідрат.

60 Термін "прогестогенний компонент" визначений як речовина, яка здатна зумовлювати прогестогенну відповідь *in vivo*, або попередник, який здатен вивільняти таку речовину *in vivo*.

Зазвичай прогестогенні компоненти здатні зв'язуватися з рецептором прогестогену.

Мається на увазі, що термін "приблизно", використовуваний у даному документі щодо вимірюваного значення, такого як параметр, кількість, тривалість часу тощо, охоплює відхилення +/-10 % або менше, більш переважно +/-5 % або менше, ще більш переважно +/-1 % або менше вище і нижче вказаного значення в такій мірі, що такі відхилення є придатними для здійснення в розкритому винаході. Однак слід розуміти, що значення, якого стосується модифікатор "приблизно", як таке також конкретно розкрите.

Термін "ефективна кількість" означає кількість, необхідну для одержання фізіологічного ефекту. Фізіологічний ефект може досягатися за допомогою однієї дози або повторюваних доз.

У разі використання в даному документі термін "ризик утворення тромбів" вважається еквівалентним "ризик тромбоемболії" і "ризик венозної тромбоемболії".

Термін "СОС 2-го покоління", використовуваний у даному документі, означає СОС, в якому комбінують етинілестрадіол як естроген з левоноргестрелом (LNG) або норгестрелом як прогестогенний компонент.

Термін "СОС 3-го покоління", використовуваний у даному документі, означає СОС, в якому застосовують гестоден, дезогестрел або норгестимат як прогестогенний компонент.

Термін "СОС 4-го покоління", використовуваний у даному документі, означає СОС, в якому застосовують ципротерону ацетат, дроспіренон, дієногест, номегестрол або хлормадинон як прогестогенний компонент.

У разі використання в даному документі "позитивний сімейний анамнез", якщо застосовується в контексті факторів ризику, означає сімейний анамнез венозної або артеріальної тромбоемболії або емболії легеневої артерії, відомих тромбогенних мутацій (як необмежувальний приклад: фактор V Лейдена; мутація протромбіну; дефіцит білка S, білка C і антитромбіну), які вважаються факторами ризику для венозної тромбоемболії у осіб, які застосовують комбінований пероральний контрацептив.

У разі використання в даному документі "позитивний особистий анамнез", якщо застосовується в контексті факторів ризику, означає особистий анамнез венозної або артеріальної тромбоемболії або емболії легеневої артерії, які вважаються фактором ризику для венозної тромбоемболії у осіб, які застосовують комбінований пероральний контрацептив.

У разі використання в даному документі "старший вік", якщо застосовується в контексті факторів ризику, означає вік старше 35 років.

У разі використання в даному документі жінка "застосовує препарат вперше", якщо вона проживає перший рік застосування СНС вперше. Це зазвичай розуміють як період підвищеного ризику VTE.

У разі використання в даному документі жінка "відновлює прийом препарату" після перерви >4 тижнів, якщо вона припиняла застосування СНС на 4 тижні або більше. Існують певні докази того, що ризик VTE підвищується, якщо прийом СНС відновлюють після перерви у застосуванні, яка становить 4 тижні або більше.

У разі використання в даному документі жінка "змінює препарат", якщо вона припиняє застосування одного типу СНС і починає застосування іншого типу СНС. Необов'язково ця зміна передбачає перерву в застосуванні, яка становить 4 тижні або більше.

У разі використання в даному документі "BMI" означає індекс маси тіла, і визначається як маса тіла, поділена на квадрат висоти тіла, і виражається в одиницях $\text{кг}/\text{м}^2$, одержаних з маси в кілограмах і висоти в метрах.

У разі використання в даному документі "СОС" означає комбінований пероральний контрацептив, і "СНС" означає комбінований гормональний контрацептив. У всій даній заявці на патент ці два терміни застосовують взаємозамінно, отже варіанти здійснення, в яких описані СОС, слід розглядати як варіанти здійснення, в яких описані СНС, і навпаки. Зокрема, СОС 2-го, 3-го і 4-го покоління є еквівалентними СНС 2-го, 3-го і 4-го покоління відповідно.

Як проілюстровано в прикладі, було доведено, що спосіб контрацепції згідно з даним винаходом характеризується несподівано вигідним профілем безпеки, особливо у разі прямого порівняння зі способами контрацепції, в яких застосовують СОС або 4-го покоління, або 2-го покоління.

Інша важлива перевага компонента на основі естетролу згідно з даним винаходом впливає з його відносної нечутливості до взаємодій з іншими лікарськими засобами (взаємодій лікарський засіб-лікарський засіб). Загальновідомо, що деякі лікарські засоби можуть зменшувати ефективність естрогенів, таких як етинілестрадіол, а інші лікарські засоби можуть посилювати їх активність, що приводить до можливих посиленних побічних ефектів. Подібним чином, естрогени можуть порушувати метаболізм інших лікарських засобів. В цілому, ефект інших лікарських засобів щодо естрогенів обумовлений порушенням абсорбції, метаболізму або

екскреції цих естрогенів, при цьому ефект естрогенів щодо інших лікарських засобів обумовлений конкуренцією за метаболічні шляхи.

5 Взаємодії естроген-лікарський засіб найбільш клінічно значущої групи відбуваються з лікарськими засобами, які можуть індукувати мікросомальні ферменти печінки, які можуть зменшувати рівні естрогену у плазмі крові нижче терапевтичного рівня (наприклад, антиконвульсивні засоби; фенітоїн, примідон, барбітурати, карбамазепін, етосуксимід і метосуксимід; протитуберкульозні лікарські засоби, такі як рифампіцин; протигрибкові лікарські засоби, такі як гризеофульвін). Естрогенні речовини згідно з даним винаходом не залежать від позитивної і негативної регуляції мікросомальних ферментів печінки (наприклад, P450), а також не є чутливими до конкуренції з іншими субстратами P450. Подібним чином, вони не порушують метаболізм інших лікарських засобів значною мірою.

10 Зокрема, естетрол за високої концентрації, яка становить 10 мкмоль/л, не пригнічує (менше 10 %) основні ферменти групи цитохрому P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 і CYP3A4) на відміну від естрадіолу. Справді, естрадіол проявляє значний інгібувальний ефект щодо CYP2C19 і CYP1A2, який становить 63 % і 19 % відповідно. Подібним чином, етинілестрадіол, який являє собою естроген, застосовуваний у великій кількості СОС, проявляє значний інгібувальний ефект щодо CYP2C19 і CYP3A4, який становить 82 % і 45 % відповідно.

15 Наведені вище спостереження допомагають пояснити, чому компонент на основі естетролу згідно з даним винаходом майже не піддається негативному впливу взаємодій лікарський засіб-лікарський засіб і, таким чином, забезпечує дуже стабільний, тобто передбачуваний, ефект. Таким чином, ефективність речовин на основі естетролу згідно з даним винаходом є вкрай надійною.

20 Крім того, кінцевий період напіввиведення естрогенів, що зустрічаються в природних умовах, знаходиться в діапазоні від 2 до 14 годин, тоді як естетрол характеризується кінцевим періодом напіввиведення 31,7 години. Отже, застосування естетролу у способі згідно з даним винаходом забезпечує більш ніж 24-годинний вплив на рецептори під час лікування. Ця фармакокінетична властивість підсилює ефективність продукту навіть у випадку слабого дотримання режиму лікування особами, які застосовують препарат.

25 Слід зазначити, що якщо естетрол (E4) асоційований з 3 мг дроспіренону (DRSP), профіль кровотеч і контроль циклу є поліпшеними порівняно з такими у випадку інших комбінованих пероральних контрацептивів із застосуванням фізіологічного естрогену, а саме естрадіол-валерату (E2V) або естрадіолу (E2).

30 У дослідженні, в якому оцінювали динаміку кровотеч і контроль циклу для різних комбінацій E4/DRSP порівняно з представленим на ринку чотирифазним комбінованим пероральним контрацептивом, який містить E2V і дезогестрел (DSG), комбінація 15 мг E4/DRSP була асоційована з меншою частотою виникнення днів з позачерговими кровотечею/кров'яними виділеннями, ніж препарат порівняння. Крім того, відсутність кровотечі відміни (що також називається аменореєю) зустрічалася набагато рідше у випадку препаратів, які містять E4, зокрема, E4, асоційованого з DRSP, ніж у випадку препарату порівняння. Зрештою, середня кількість днів з позачерговими кровотечею/кров'яними виділеннями за цикл також була меншою у випадку комбінації 15 мг E4/DRSP порівняно з такою у випадку препарату E2V/DNG. Це також було вірно за порівняння з загальнодоступними даними про представлений на ринку комбінований оральний контрацептив, який містить E2 як естроген в асоціації з номегестролу ацетатом (NOMAC).

35 40 Крім того, щоденне застосування представлених в даний час на ринку естрогенів (етинілестрадіолу (EE), E2, E2V, кон'югованих кінських естрогенів) асоційоване з пропорційним дозі збільшенням рівнів тригліцеридів. В організмі людини високі рівні тригліцеридів у кровотоку пов'язані з атеросклерозом і, відповідно, з ризиком захворювання серця та інсульту. На відміну від доступних в даний час естрогенів, E4 обумовлює мінімальне підвищення рівнів тригліцеридів навіть за високих доз.

45 50 Як проілюстровано в прикладі, зміни в сурогатних маркерах VTE були мінімальними в порівнянні зі змінами, спостережуваними для Yaz® (комбінації 20 мкг EE і 3 мг DRSP). DRSP являє собою прогестин четвертого покоління, асоційований з найбільшим ризиком VTE, якщо його комбінують із синтетичним естрогеном EE. Відповідно, зміни в сурогатних маркерах VTE, спостережувані для комбінації EE і DRSP, є значними. Для порівняння, зміни, спостережувані для комбінації з компонентом на основі естетролу, є мінімальними, незважаючи на те, що DRSP асоційований з компонентом на основі естетролу.

55 60 Важливіше, що у прикладі можна бачити, що комбінація естетролу і DRSP згідно з даним винаходом вигідно відрізняється від препарату порівняння, який являє собою СОС 2-го покоління, що складається з 30 мкг EE і 150 мкг LNG (Melleva®). З урахуванням згаданого

раніше подвоєння ризику VTE, якщо LNG заміщений DRSP, вкрай несподівано виявити такий результат.

5 Зокрема, параметри, такі як резистентність до APC (наприклад, резистентність до APC на основі ETP), у більшості випадків на порядок нижче (середня зміна, виражена у відсотках, у таблицях 2 і 3 нижче і у таблиці 5) у випадку схеми прийому на основі естетролу порівняно з такими у випадку схем прийому на основі етинілестрадіолу.

10 Було показано, що набута резистентність до активованого білка C (на відміну від пов'язаної з мутацією) є незалежним фактором ризику тромбозу вен, що збільшується в популяції осіб, які застосовують СОС (Rosings et al., 1997, Br. J. Haematol. 97, 233-8). Резистентність до APC, визначена за допомогою аналізу на основі ETP (як у даній заявці), є відмінним маркером тромбогенності СОС.

15 Крім того, як можна бачити в таблицях 1 і 4 нижче, була виявлена статистична значимість (для зміни від вихідного рівня до циклу 6) за порівняння СОС згідно з даним винаходом і СОС як 2-го покоління (Melleva®), так і 4-го покоління (Yaz®) для наступних параметрів: плазміноген (%), t-PA (нг/мл), резистентність до APC на основі ETP, фрагмент протромбіну 1+2 (нмоль/л) і розчинний E-селектин (нг/мл).

20 Була виявлена статистична значимість (для зміни від вихідного рівня до циклу 6) за порівняння СОС згідно з даним винаходом і СОС 4-го покоління (Yaz®) для наступних параметрів: активність фактора VII (%), білка S (%), вільного білка S (%), активність білка C (%), aPTT-APC (с) і SHBG (нмоль/л).

Способи лікування

У способах згідно з даним винаходом зазвичай застосовують безперервне пероральне введення компонента на основі естетролу і прогестогенного компонента протягом періоду часу, який становить щонайменше 10 днів, переважно щонайменше 20 днів.

25 Термін "безперервне", використовуваний у даному документі, означає, що компоненти вводять з відносно регулярними інтервалами без будь-яких (терапевтично) значущих перерв. Зрозуміло, що можуть відбуватися незначні перерви, які не впливають на загальну ефективність способу згідно з даним винаходом, і по суті такі відхилення охоплюються даним винаходом. У переважному варіанті здійснення і з забезпеченням більшої відповідності арифметичним правилам схема введення вважається безперервною, якщо найтриваліший інтервал між 2 послідовними введеннями є не більше, ніж в 3,5 рази тривалішим за середній інтервал. Ще більш переважно вказаний найтриваліший інтервал є не більше, ніж в 2,5 рази, найбільш переважно не більше, ніж в 1,5 рази тривалішим за середній інтервал.

35 У способі згідно з даним винаходом компонент на основі естетролу і прогестогенний компонент можна вводити в окремих одиницях дозування. Однак також можливо і навіть доволі зручно комбінувати ці два компоненти в одинарну одиницю дозування.

У способі згідно з даним винаходом комбінацію прогестогенного компонента і компонента на основі естетролу відповідним чином вводять безперервно протягом періоду часу, який становить щонайменше 10 днів.

40 Даний винахід можна відповідним чином реалізовувати на практиці у вигляді різних способів введення, які відомі фахівцям в даній галузі техніки. Серед таких способів є так звані "комбіновані" способи. У комбінованих способах застосовуються однофазні препарати, які містять одиниці дозування з постійною кількістю естрогену і прогестогену, або дво- або трифазні препарати, які містять різні рівні естрогену і прогестогену; які у більшості випадків складаються з відносно постійних рівнів естрогену зі ступінчастим збільшенням прогестогену протягом циклу. Комбіновані способи об'єднує те, що вони засновані на схемі прийому, яка включає інтервал без введення, який становить приблизно 7 днів, в який відбувається кровотеча відміни, яка імітує природну менструацію. Таким чином, інтервали введення гормонів тривалістю 21 день чергуються з 7 днями, протягом яких не вводять жодних гормонів.

50 У переважному варіанті здійснення способу згідно з даним винаходом застосовують інтервал без введення, який становить приблизно 4 дні. У даному варіанті здійснення інтервал введення гормонів тривалістю 24 дні чергується з 4 днями, протягом яких не вводять жодних гормонів.

55 У ще одному переважному варіанті здійснення способу згідно з даним винаходом інтервал введення гормонів тривалістю 24 дні, протягом якого вводять компонент на основі естетролу і прогестогенний компонент, чергується з 4 днями, протягом яких вводять тільки компонент на основі естетролу (з дня 25 до дня 28).

60 Як альтернатива вищевказаним комбінованим способам був запропонований так званий "послідовний" спосіб. Типовим для послідовного способу є те, що він передбачає дві послідовні фази, тобто одну фазу, протягом якої вводять естроген і не вводять прогестоген, та іншу фазу,

протягом якої вводять комбінацію естрогену і прогестогену. У перших послідовних способах, як у вищевказаних комбінованих способах, використовувався інтервал без введення, який становить приблизно 7 днів. Останнім часом були запропоновані послідовні способи, які не включають період без введення (або плацебо), що значить, що естроген вводять протягом
 5 всього циклу, і що прогестоген вводять разом тільки протягом частини такого циклу. У WO 95/17895 (Ehrlich et al.) описаний такий безперервний послідовний спосіб.

Ще одним прикладом способу, який охоплюється даним винаходом, є так званий "безперервний комбінований" спосіб, який є окремою версією комбінованого способу, у якій застосовують безперервне комбіноване введення прогестогенного і естрогенного компонентів
 10 протягом тривалого періоду часу, наприклад більше 50 днів. На відміну від стандартних комбінованих і послідовних способів, у разі безперервного комбінованого способу не відбувається регулярна менструація, оскільки безперервне введення прогестогену у вказаних кількостях спричиняє аменорею.

В одному варіанті здійснення даного винаходу, який стосується безперервного комбінованого способу, спосіб згідно з даним винаходом передбачає безперервне введення комбінації компонента на основі естетролу і прогестогенного компонента протягом періоду часу, який становить щонайменше 28, переважно щонайменше 60 днів.

В одному конкретному варіанті здійснення безперервного комбінованого способу згідно з даним винаходом одну таблетку, яка містить комбінацію компонента на основі естетролу і прогестогенного компонента, спочатку приймають щодня протягом щонайменше 24 послідовних днів. Потім протягом днів 25-120 пацієнт може вирішити зробити перерву без таблеток тривалістю 4 дні. Вказана перерва без таблеток не може бути довшою за 4 дні. У будь-якому випадку перерву без таблеток тривалістю 4 дні необхідно зробити після 120 днів безперервного введення таблеток. Після кожної перерви без таблеток тривалістю 4 дні починається новий
 20 цикл з мінімум 24 днів і максимум 120 днів безперервного введення.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу, який стосується послідовного і комбінованого способів, в яких застосовується значний інтервал без введення, спосіб згідно з даним винаходом передбачає інтервал, який становить щонайменше 2 дні, переважно 3-9 днів, найбільш переважно 5-8 днів, протягом якого не вводять ані прогестогенний компонент, ані компонент на основі естетролу, і де одержане в результаті зменшення концентрації прогестогенного компонента і компонента на основі естетролу у сироватці крові спричиняє менструацію.

Ще один варіант здійснення даного винаходу, який стосується послідовного способу без значної паузи, характеризується тим, що він передбачає безперервне пероральне введення компонента на основі естетролу протягом періоду, який становить щонайменше 28 днів, переважно щонайменше 60 днів, і тим, що після комбінованого введення компонента на основі естетролу і прогестогенного компонента вводять компонент на основі естетролу без прогестогенного компонента протягом 3-18 послідовних днів, переважно протягом 5-16 послідовних днів, і одержане в результаті зниження концентрації прогестогенного компонента у сироватці крові зазвичай повинно бути достатнім, щоб спричинити менструацію.

Згідно з даним винаходом композиція контрацептива здатна знижувати кількість, частоту та/або тяжкість негативних побічних ефектів, у тому числі VTE, АТЕ.

У конкретному варіанті здійснення даного винаходу спосіб не спричиняє гемостатичної зміни, яка виходить за межі нормального діапазону. У разі використання в даному документі "гемостатична зміна" визначена як відхилення під час введення композицій згідно з даним винаходом рівня у плазмі крові одного або більше маркерів, вибраних із глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG), вільного інгібітора шляху тканинного фактора (вільного TFPI), вільного і загального білка-S, активності білка-S, кортикостероїд-зв'язувального глобуліну (CBG), церулоплазміну, антитромбіну III, маркера резистентності до активованого білка C (APC) (наприклад, APCr на основі APTT або APCr на основі ETP), активності білка-C, D-димеру, протромбіну, активності протромбіну, фрагмента протромбіну 1+2, фактора VII, фактора VIII, фактора фон Віллебранда, фактора II, PAI-1, тканинного плазміногену (t-PA), плазміногену, Е-селектину і фібриногену.

Вищеперераховані маркери є загальновідомими для фахівця в даній галузі техніки, і способи визначення їх рівня знаходяться у межах загальних знань фахівця в даній галузі техніки.

У разі використання в даному документі "нормальний діапазон", якщо мова йде про рівні маркерів гемостазу, означає інтервал прогнозування, в який входить 95 % популяції.

В одному варіанті здійснення даного винаходу спосіб не спричиняє гемостатичної зміни, яка виходить за межі нормального діапазону після одного циклу лікування, переважно спосіб не
 60

спричиняє гемостатичної зміни, яка виходить за межі нормального діапазону після двох циклів лікування, ще більш переважно спосіб не спричиняє гемостатичної зміни, яка виходить за межі нормального діапазону після трьох циклів лікування.

5 В іншому конкретному варіанті здійснення даного винаходу спосіб не обумовлює зміну рівня білка-S, яка виходить за межі нормального діапазону.

В іншому конкретному варіанті здійснення даного винаходу спосіб не обумовлює зміну рівня вільного TFP1, яка виходить за межі нормального діапазону.

10 У переважному варіанті здійснення спосіб контрацепції згідно з даним винаходом, який забезпечує ліпший профіль безпеки, ніж доступні в даний час СОС, і, зокрема, який демонструє менший ризик тромбоемболічних ускладнень, застосовують у популяціях в категорії ризику, таких як особи, які застосовують препарат вперше; особи, які змінюють/відновлюють прийом препарату після перерви >4 тижнів; і жінки з підвищеним початковим ризиком VTE внаслідок одного або більше основних факторів ризику (таких як без обмеження BMI>30, старший вік, позитивний особистий і/або сімейний анамнез, і таких факторів ризику, як визначені в роботі 15 Anderson and Spencer, 2003, Circulation, 107:1-9 – 1-16, "Risk factors for venous thromboembolism", які включають як необмежувальний приклад важку операцію, тривалу іммобілізацію, пологи, післяпологові симптоми).

20 Стосовно популяції в категорії ризику, яка характеризується старшим віком, важливо відзначити, що, як повідомляється в 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"), зокрема, у таблиці 1 на сторінці 9 вказаного джерела, ризик VTE у осіб, які не застосовують препарат, збільшується від 0,7 на 10000 жінок за рік у популяції 15-19 років до 5,8 на 10000 жінок за рік в популяції 45-49 років. У випадку цієї останньої популяції застосування СОС збільшує ризик VTE у 3,6 рази (таблиця 1 в Lidegaard et al. 2011). 25 Переважне застосування СОС згідно з даним винаходом є сприятливим серед всіх вікових груп, але більшою мірою для старших вікових груп (наприклад, віку більше 35 років), які характеризуються найбільшою частотою виникнення за відсутності застосування СОС, і у яких на частоту виникнення додатково сильніше за всіх впливає ефект від застосування СОС із рівня техніки.

30 Композиції

Компонент на основі естетролу згідно з даним винаходом охоплює речовини, вибрані з групи, яка складається з естетролу, естерів естетролу, де атом водню з щонайменше однією з гідроксильних груп був заміщений ацильним радикалом вуглеводню карбонової, сульфанової 35 кислоти або сульфамінової кислоти з 1-25 атомами вуглецю; і їх комбінації. Більш переважно компонент на основі естетролу являє собою естетрол (у тому числі гідрати естетролу). Найбільш переважно компонент на основі естетролу, який міститься в одиниці дозування, являє собою естетролу моногідрат.

40 Компонент на основі естетролу згідно з даним винаходом може застосовуватися в добовій дозі, яка становить від 0,1 мг до 100 мг. Переважно компонент на основі естетролу згідно з даним винаходом застосовують у добовій дозі, яка становить від 1 мг до 40 мг. Ще більш переважно компонент на основі естетролу згідно з даним винаходом застосовують у добовій дозі, яка становить від 5 мг до 25 мг. Ще більш переважно компонент на основі естетролу згідно з даним винаходом застосовують у добовій дозі, яка становить від 10 мг до 20 мг.

45 У найбільш переважному варіанті здійснення компонент на основі естетролу згідно з даним винаходом застосовують у добовій дозі, яка становить приблизно 15 мг.

В інших варіантах здійснення дозування можуть змінюватися протягом циклу (двофазне, трифазне або чотирифазне введення).

50 В особливо переважному варіанті здійснення згідно з даним винаходом фармацевтична композиція згідно з даним винаходом розроблена для щоденного введення, тобто вона являє собою добову одиницю дозування.

У разі перорального введення одиниця дозування для перорального застосування згідно з даним винаходом переважно являє собою тверду або напівтверду лікарську форму, таку як таблетки, капсули, саше, пелети, пілюлі, порошки та гранули. Термін "тверда або напівтверда 55 лікарська форма" також охоплює капсули, які містять рідину, наприклад олію, у якій розчинений або диспергований компонент на основі естетролу згідно з даним винаходом. Таблетки та еквівалентні тверді та напівтверді лікарські форми можуть відповідним чином містити матеріали, такі як зв'язувальні речовини (наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу, полівінілпіролідон, інші целюлозні матеріали і крохмаль), розріджувачі (наприклад, лактозу та інші цукри, крохмаль, фосфат дикальцію і целюлозні матеріали), розпушувачі (наприклад, 60 полімери крохмалю і целюлозні матеріали) і змашувальні засоби (наприклад, стеарати і тальк).

Такі таблетки і еквівалентні тверді та напівтверді лікарські форми можна одержувати за допомогою вологої грануляції, наприклад, із застосуванням водного розчину або органічного розчину, а також за допомогою прямого пресування.

5 Приклади прогестогенних компонентів, які можна відповідним чином застосовувати згідно з даним винаходом, включають левоноргестрел, норгестимат, норетистерон, дидрогестерон, дроспіренон, 3-бета-гідроксидезогестрел, 3-кетодезогестрел, 17-деацетилноргестимат, 19-норпрогестерон, ацетоксипрегненолон, алілестренол, амгестон, хлормадион, ципротерон, демегестон, дезогестрел, дієногест, дигидрогестерон, диметистерон, етистерон, етинодіолу діацетат, фторгестону ацетат, гастринон, гестоден, гестринон, гідроксиметилпрогестерон, 10 гідроксипрогестерон, лінестрол, медрогестон, медроксипрогестерон, мегестрол, меленгестрол, номегестрол, норетиндрон, норетинодрел, норгестрел (в тому числі d-норгестрел і dl-норгестрел), норгестрієнон, норметистерон, прогестерон, квінгестанол, (17-альфа)-17-гідрокси-11-метилен-19-норpregна-4,15-дієн-20-ін-3-он, тиболон, тримегестон, альгестон-ацетофенід, несторон, промегестон, естери 17-гідроксипрогестерону, 19-нор-17-гідроксипрогестерон, 15 17-альфа-етинілгестостерон, 17-альфа-етиніл-19-нортестостерон, d-17-бета-ацетокси-13-бета-етил-17-альфа-етинілгон-4-ен-3-он-оксим, 6-бета, 7-бета, 15-бета, 16-бета-диметилен-3-оксо-17-pregна-4,9(11)-дієн-21, 17-бета-карболактон або танапрогет і попередники таких сполук, які здатні вивільняти такі прогестогени *in vivo* у разі застосування у способі згідно з даним винаходом.

20 Переважно прогестогенний компонент, застосовуваний у способі згідно з даним винаходом, вибраний із групи, яка складається з прогестерону, дезогестрелу, гестодену, дієногесту, левоноргестрелу, норгестимату, норетистерону, дроспіренону, тримегестону, дидрогестерону, попередників таких прогестогенів та їхніх сумішей.

25 Якщо прогестогенний компонент згідно з даним винаходом являє собою дроспіренон, то його переважно застосовують у добовій дозі, яка становить від 0,5 мг до 10 мг, ще більш переважно від 1 мг до 4 мг. У найбільш переважному варіанті здійснення прогестогенний компонент згідно з даним винаходом являє собою дроспіренон, і його застосовують у добовій дозі, яка становить приблизно 3 мг.

30 Якщо застосовують інший прогестогенний компонент, то добову дозу регулюють так, щоб забезпечити такий самий фармакологічний ефект, як у випадку дози від 0,5 мг до 10 мг дроспіренону, переважно щоб забезпечити такий самий фармакологічний ефект, як у випадку дози від 1 мг до 4 мг дроспіренону.

35 У переважному варіанті здійснення даного винаходу, у композиції комбінують естетрол у добовій дозі, яка становить від 5 мг до 25 мг, і дроспіренон у добовій дозі, яка становить від 0,5 мг до 10 мг. У більш переважному варіанті здійснення даного винаходу в композиції комбінують естетрол у добовій дозі, яка становить від 10 мг до 20 мг, і дроспіренон у добовій дозі, яка становить від 1 мг до 4 мг. У ще більш переважному варіанті здійснення даного винаходу в композиції комбінують естетрол у добовій дозі, яка становить приблизно 15 мг, і дроспіренон у добовій дозі, яка становить приблизно 3 мг. В іншому варіанті здійснення в композиції комбінують естетрол у добовій дозі, яка становить приблизно 5 мг, і дроспіренон у добовій дозі, яка становить приблизно 3 мг. У ще одному варіанті здійснення в композиції комбінують естетрол у добовій дозі, яка становить приблизно 10 мг, і дроспіренон у добовій дозі, яка становить приблизно 3 мг.

45 Даний винахід був описаний вище з посиланням на ряд ілюстративних варіантів здійснення. Модифікації й альтернативні варіанти реалізації деяких частин або елементів є можливими і включені в обсяг захисту, визначений формулою винаходу, яка додається.

Приклад

Протокол дослідження

50 Проводили одноцентрове рандомізоване відкрите контрольоване дослідження з трьома групами для оцінки ефекту комбінованого перорального контрацептива (COC), який містить 15 мг естетролу (E4) і 3 мг дроспіренону (DRSP), і двох контрольних COC, які містять або 30 мкг етинілестрадіолу (EE) і 150 мкг левоноргестрелу (LNG), або 20 мкг EE і 3 мг DRSP, щодо ендокринної функції, регуляції обміну і гемостазу протягом 6 циклів лікування.

Тип дослідження: інтервенційне (клінічне випробування)

Фактичний набір: 101 учасник

Розподіл: рандомізований

Модель втручання: паралельне призначення

Маскування: відсутнє (відкрите)

Первинна мета: запобігання

Група	Втручання/лікування
Експериментальна: комбінований пероральний контрацептив 15 мг Е4/3 мг DRSP	15 мг Е4 у комбінації з 3 мг DRSP, які вводяться за схемою 24/4 дні (тобто 24 дні рожевих таблеток із діючою речовиною з наступними 4 днями білих таблеток із плацебо). Одна таблетка на день перорально протягом 6 циклів лікування.
Активний препарат порівняння: комбінований пероральний контрацептив 30 мкг ЕЕ/150 мкг LNG	30 мкг ЕЕ у комбінації з 150 мкг LNG, які вводяться за схемою 21/7- днів (тобто 21 день жовтих таблеток із діючою речовиною з наступними 7 днями білих таблеток із плацебо). Одна таблетка на день перорально протягом 6 циклів лікування.
Активний препарат порівняння: комбінований пероральний контрацептив 20 мкг ЕЕ/3 мг DRSP	20 мкг ЕЕ у комбінації з 3 мг DRSP, які вводяться за схемою 24/4- (тобто 24 дні рожевих таблеток із діючою речовиною з наступними 4 днями білих таблеток з плацебо). Одна таблетка на день перорально протягом 6 циклів лікування.

Первинні критерії ефективності

Для кожного з параметрів 1-16, наведених нижче, застосовується наступне:

5 [інтервал часу: з дня 18 до дня 21 для попереднього циклу лікування, і з дня 18 до дня 21 для циклів 3 і 6 (1 цикл = 28 днів).]

1. Концентрація фрагмента протромбіну 1+2 у плазмі крові

2. Концентрація маркера резистентності до APC (на основі ЕТР, на основі АРТТ) у плазмі крові

3. Концентрація D-димеру у плазмі крові

10 4. Концентрація фактора VII у плазмі крові

5. Концентрація фактора VIII у плазмі крові

6. Концентрація фактора фон Віллебранда у плазмі крові

7. Концентрація фактора II у плазмі крові

8. Концентрація антитромбіну у плазмі крові

15 9. Концентрація вільного і загального білка-S у плазмі крові

10. Концентрація білка C у плазмі крові

11. Концентрація інгібітора активатора плазміногену типу 1 (PAI-1) у плазмі крові

12. Концентрація активатора плазміногену тканинного типу (t-PA) у плазмі крові

13. Концентрація плазміногену у плазмі крові

20 14. Концентрація вільного інгібітора шляху тканинного фактора (TPFI) у плазмі крові

15. Концентрація E-селектину у плазмі крові

16. Концентрація фібриногену у плазмі крові

Для кожного з параметрів 17-21, наведених нижче, застосовується наступне:

25 [інтервал часу: під час скринінгу, з дня 18 до дня 21 для попереднього циклу лікування, і з дня 18 до дня 21 для циклів 3 і 6 (1 цикл = 28 днів).]

17. Концентрація інсуліну у сироватці крові

18. Концентрація глюкози у сироватці крові

19. Концентрація C-пептиду у сироватці крові

20. Концентрація глікованого гемоглобіну (HbA1c) у плазмі крові

30 21. Оцінка моделі гомеостазу - резистентність до інсуліну (HOMA-IR)

22. Пероральний тест на толерантність до глюкози (OGTT) [інтервал часу: через 0 (до введення глюкози), 30, 60, 90, 120 і 180 хвилин після введення глюкози під час циклу попереднього лікування; через 0 (до введення глюкози), через 30, 60, 90, 120 і 180 хвилин після введення глюкози під час циклів 3 і 6 (1 цикл = 28 днів).]

35 Для кожного з параметрів 23-35, наведених нижче, застосовується наступне:

[інтервал часу: з дня 18 до дня 21 для попереднього циклу лікування, і з дня 18 до дня 21 для циклів 3 і 6 (1 цикл = 28 днів).]

23. Концентрація пролактину у сироватці крові

24. Концентрація фолікулостимулюючого гормону (FSH) у сироватці крові

40 25. Концентрація лютеїнізуючого гормону (LH) у сироватці крові

26. Концентрація естрадіолу (E2) у сироватці крові

27. Концентрація прогестерону (P) у сироватці крові

28. Концентрація тиреостимулюючого гормону (TSH) у сироватці крові

29. Концентрація вільного тироксину (fT3)/вільного трийодтироніну (fT4) у сироватці крові

45 30. Концентрація дигідроепіандростендіону (DHEAS) у сироватці крові

31. Концентрація андростендіону у сироватці крові

32. Концентрація загального тестостерону (T) у сироватці крові

33. Концентрація дигідротестостерону (DHT) у сироватці крові

34. Концентрація загального кортизолу у сироватці крові

35. Концентрація альдостерону у сироватці крові

Для кожного з параметрів 36-39, наведених нижче, застосовується наступне:

5 [інтервал часу: під час скринінгу, з дня 18 до дня 21 для попереднього циклу лікування, і з дня 18 до дня 21 для циклів 3 і 6 (1 цикл = 28 днів).]

36. Концентрація холестерину ліпопротеїнів високої густини (HDL) у сироватці крові

37. Концентрація холестерину ліпопротеїнів низької густини (LDL) у сироватці крові

10 38. Концентрація загального холестерину у сироватці крові

39. Концентрація тригліцеридів у сироватці крові

Для кожного з параметрів 40-47, наведених нижче, застосовується наступне:

[інтервал часу: з дня 18 до дня 21 для попереднього циклу лікування, і з дня 18 до дня 21 для циклів 3 і 6 (1 цикл = 28 днів).]

15 40. Концентрація ліпопротеїну (a) у сироватці крові

41. Концентрація аполіпопротеїну A1 у сироватці крові

42. Концентрація аполіпопротеїну B у сироватці крові

43. Концентрація C-реактивного білка у сироватці крові

44. Концентрація кортикостероїд-зв'язувального глобуліну (CBG) у сироватці крові

20 45. Концентрація глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG), у сироватці крові

46. Концентрація глобуліну, який зв'язує тироксин (TBG), у сироватці крові

47. Концентрація ангіотензиногену у сироватці крові

Вторинні критерії ефективності

1. Кількість суб'єктів із побічними явищами, як критерій безпеки і переносимості [інтервал часу: від не більше 28 днів до рандомізації до максимум дня 4 циклу 7 (1 цикл = 28 днів).]

25 2. Концентрація лактатдегідрогенази (LDH) 1 і 2 у сироватці крові [інтервал часу: з дня 18 до дня 21 для попереднього циклу лікування, і з дня 18 до дня 21 для циклу 6 (1 цикл = 28 днів).

3. Концентрація тропоніну T і I у сироватці крові [інтервал часу: з дня 18 до дня 21 для попереднього циклу лікування, і з дня 18 до дня 21 для циклу 6 (1 цикл = 28 днів).

30 4. Параметри електрокардіограми (ECG) [інтервал часу: під час скринінгу і з дня 18 до дня 21 для циклу 6 (1 цикл = 28 днів).]

Будуть записані наступні параметри ECG: частота серцевих скорочень, інтервал PR, тривалість QRS, інтервал QT, інтервал QTc (за формулою Фрідерічі)

5. Параметри ехокардіограми [інтервал часу: під час скринінгу і з дня 18 до дня 21 для циклу 6 (1 цикл = 28 днів).]

35 6. Зміна від вихідного рівня до кінця лікування в різних пунктах опитувальників про менструальний розлад (MDQ) форми C [інтервал часу: під час попереднього циклу лікування і з дня 18 до дня 21 для циклу 6 (1 цикл = 28 днів).]

Критерії придатності для участі у дослідженні

Вік, придатний для дослідження: від 18 років до 50 років (дорослий)

Стать, придатна для дослідження: жіноча

Приймаються здорові добровольці: так

Критерії

40 Критерії включення:

- здорова доросла жінка;

- негативний тест на вагітність у суб'єкта під час скринінгу і рандомізації;

- вік 18-50 років (включно) на момент підписання ICF;

45 - гарне фізичне і психічне здоров'я на основі медичного, хірургічного та гінекологічного анамнезу, фізичного обстеження, гінекологічного обстеження, даних клінічної лабораторії, ECG, ехокардіографії і показників життєдіяльності;

- BMI від 18,0 до 30,0 кг/м² включно на момент скринінгового візиту;

- здатність виконувати вимоги протоколу та заява про готовність брати участь у дослідженні шляхом надання письмової інформованої згоди.

50 Критерії виключення:

- наявна гіперчутливість до будь-якого з досліджуваних інгредієнтів продукту;

- куріння у віці > 35 років;

- дисліпопротеїнемія або застосування антиліпідемічного засобу;

55 - наявний цукровий діабет;

- поточне застосування протидіабетичних препаратів, у тому числі інсуліну;

- артеріальна гіпертензія;

- будь-який стан, пов'язаний із підвищеним ризиком венозної тромбоемболії та/або

артеріальної тромбоемболії;

- будь-який стан, пов'язаний із аномальною маточною/вагінальною кровотечею;
- наявність недиагностованого об'ємного утворення у молочній залозі;
- поточне симптоматичне захворювання жовчного міхура;

5 - наявність в анамнезі холестазу, пов'язаного з вагітністю або СОС;

- наявність або наявність в анамнезі тяжкої хвороби печінки;

- наявність або наявність в анамнезі панкреатиту, якщо він пов'язаний з гіпертригліцеридемією;

- порфірія;

10 - наявність або наявність в анамнезі доброякісних пухлин печінки (осередкової вузлової гіперплазії і гепатоцелюлярної аденоми);

- наявність ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації [GFR] <60 мл/хв./1,73 м²);

- гіперкаліємія або наявність станів, які обумовлюють схильність до гіперкаліємії;

15 - наявність або наявність в анамнезі злоякісного новоутворення, пов'язаного з гормонами;

- наявність в анамнезі злоякісного новоутворення, не пов'язаного з гормонами, у межах 5 років до скринінгу; у дослідження допускаються суб'єкти з немеланомним раком шкіри;

- застосування лікарських засобів, які потенційно ініціюють взаємодії з СОС;

20 - наявність в анамнезі алкогольної або наркотичної залежності у межах 12 місяців до скринінгу;

- наявність або наявність в анамнезі захворювань щитоподібної залози;

- участь у клінічному дослідженні іншого експериментального лікарського засобу у межах 1 місяця (30 днів) до рандомізації або отримання досліджуваного лікарського засобу у межах останніх 3 місяців (90 днів) до рандомізації; суб'єкти, які брали участь у клінічному дослідженні перорального контрацептива з використанням активних інгредієнтів, затверджених Управлінням з контролю за продуктами та ліками (FDA)/Європейським союзом (EU), допускаються до рандомізації через 2 місяці (60 днів) після завершення попереднього дослідження;

- персонал замовника, контрактної дослідницької організації (CRO) або центру головного дослідника (PI), безпосередньо пов'язаний з цим дослідженням;

30 - особа, визначена PI як непридатна з будь-якої причини.

Результати

Наступні параметри гемостазу були визначені на початковому рівні (без застосування СОС) і після 3 циклів і 6 циклів застосування СОС.

35 Фактори згортання крові: фібриноген, протромбін, фактор VII, фактор VIII і фактор фон Віллебранда (примітка: хоча цей фактор віднесений до цієї групи для зручності пошуку, фактор фон Віллебранда *per se* не є фактором згортання крові).

Білки, які протидіють згортанню крові: антитромбін, білок S (ELISA і активність), фактор XIV = білок C і TFPI.

40 Білки, які беруть участь у фібринолізі: плазміноген, тканинний активатор плазміногену (tPA), інгібітор активатора плазміногену-1 (PAI-1).

Функціональні тести тромбоутворення: резистентність до активованого білка C (APCr) на основі aPTT, резистентність до активованого білка C на основі ETP, час активованого згортання крові - APC, час активованого згортання крові + APC.

Маркери активного згортання крові: фрагмент протромбіну 1+2 і D-димер.

45 Інше: розчинний E-селектин і глобулін, що зв'язує статеві гормони (SHBG).

Щодо тромбогенності СОС, параметри гемостазу, які пов'язані з підвищеним ризиком венозного тромбозу або є так званими (сурогатними) маркерами ризику венозного тромбозу, являють собою:

Фактори згортання крові: фібриноген, протромбін і фактор VIII

50 Білки, які протидіють згортанню крові: антитромбін, білок S (ELISA і активність), фактор XIV = білок C і TFPI.

Білки, які беруть участь в фібринолізі: як правило, не вважаються факторами ризику VTE.

Функціональні тести тромбоутворення: резистентність до активованого білка C (APCr) на основі aPTT, резистентність до активованого білка C на основі ETP.

55 Маркери активного згортання крові: фрагмент протромбіну 1+2 і D-димер.

Інше: глобулін, що зв'язує статеві гормони (SHBG), являє собою сурогатний маркер ризику VTE у випадку застосування гормону.

У контексті протромбіну особливий інтерес становить публікація під авторством Poort et al. (A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis, Blood, Vol. 88, N°10,

60

1996, сторінки 3698-3703). Таблиця 2 на сторінці 3701 цієї публікації встановлює взаємозв'язок між рівнями активності протромбіну і співвідношенням шансів для ризику тромбозу. З цієї таблиці, наприклад, можна побачити, що у разі збільшення активності протромбіну на рівень від 5 % до 15 % вище норми (яка приймається за 100 %), співвідношення шансів ризику тромбозу становить 1,4. Коли рівень активності протромбіну піднімається вище 115 %, співвідношення шансів змінюється до 2,1.

Оскільки фактичні значення популяції фактично розподіляються навколо середнього значення у вигляді розподілу Гаусса, зміни, які здаються невеликими у положенні центру функції Гаусса (середній рівень протромбіну), передбачають значні зміни у кількості суб'єктів у категорії високого ризику (категорія, що з'являється останньою у таблиці 2 у Poort et al., тобто суб'єкти, для яких продемонстрований рівень протромбіну 115 % і більше, та які відповідно характеризуються співвідношенням шансів 2,1). Наприклад, у той час як у групі суб'єктів, які не приймають СОС (і, відповідно, демонструють середній рівень протромбіну 100 %), "хвіст" гауссової кривої, що відповідає суб'єктам із високим ризиком (зі співвідношенням шансів 2,1), становить 14 % від всієї популяції, у групі суб'єктів, які приймають СОС, у якій середній рівень протромбіну зміщується до 111 % (як у випадку з даними з прикладу щодо лікування за допомогою ЕЕ/ЛНГ, будь ласка, зверніться до запису "активність протромбіну" у таблиці 3 у циклі 6), популяція пацієнтів з високим ризиком (зі співвідношенням шансів 2,1) збільшиться дуже значущо, до 38 % від всієї популяції.

З цього ілюстративного розрахунку можна легко зрозуміти, що невелика зміна середнього рівня параметра тромбоутворення фактично може мати дуже великий вплив з точки зору кількості суб'єктів, які потрапляють у категорію з високим ризиком.

Для узагальнення впливу різних СОС на параметри гемостазу для кожного параметра застосовували ряд різних підходів. У першому способі зміни середніх вимірних рівнів серед суб'єктів у даній групі були розраховані в циклі 3 і циклі 6 шляхом порівняння з середніми рівнями на вихідному рівні. Відповідні значення продемонстровані у таблиці 1 нижче.

У другому підході зміни в циклах 3 і 6 порівняно з вихідним рівнем спочатку розраховували для кожного пацієнта, а потім розраховували середні значення цих змін. Відповідні результати представлені у відсотках у таблиці 2 нижче.

По-третє, середні вимірні рівні на вихідному рівні й у циклах 3 і 6 використовували для розрахунку відсотка змін від вихідного рівня до циклів 3 і 6, які представлені у таблиці 3 нижче.

У даному дослідженні ефект ЕЕ/DRSP щодо параметрів гемостазу більш виражений, ніж такий ЕЕ/ЛНГ. Однак дуже дивно, що ефекти Е4/DRSP порівнянні з ефектами ЕЕ/ЛНГ (СОС другого покоління). Фактично, для більшості параметрів ефект Е4/DRSP навіть менший, ніж ефект ЕЕ/ЛНГ, що передбачає, що Е4/DRSP може бути менш тромбогенним, ніж ЕЕ/ЛНГ.

Щодо співвідношення шансів зі статті Poort et al., розглянутої вище, у таблиці 3 важливо відмітити, що виявлено, що активність протромбіну збільшується тільки на 5,9 % після 6 циклів у разі застосування способу за даним винаходом, тоді як виявлено, що вона збільшується на 11,2 % і 10,4 % у разі застосування ЕЕ/ЛНГ і ЕЕ/DRSP відповідно. З цієї точки зору показано, що у способі за даним винаходом набагато менше суб'єктів потрапляють у категорію "із ризиком" (визначену, як особи, які мають співвідношення шансів 2,1).

Подібним чином, із роботи Odland et al. (Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills?, Acta Obstet Gynecol Scand, 2002; 81; сторінки 482–490) відомо, що частота VTE наряду пов'язана зі ступенем збільшення рівнів SHBG, який спостерігається після введення СОС. На основі рівнів, які спостерігаються у таблиці 3, можна побачити, що згідно з оцінками спосіб за даним винаходом спричиняє трохи нижчий ризик, ніж СОС ЕЕ/ЛНГ, і спричиняє значно нижчий ризик, ніж СОС ЕЕ/DRSP. Іншими словами, спосіб контрацепції за даним винаходом знаходився б на фіг. 1 з роботи Odland et al. у лівому нижньому кутку графіка, поруч із точкою даних "ЛНГ", і дуже далеко від точок даних "ДСГ/ГСТ" і "СРА".

Таблиця 1

Зміна від вихідного рівня (далі в даному документі, "BL") до циклів 3 і 6 у рівнях різних параметрів гемостазу (популяція згідно з протоколом)

Таблиця 1 – параметри гемостазу Середнє значення(SD) Медіанне значення (мінімум-максимум)		E4/DRSP			EE/LNG			EE/DRSP		
		Вихідний рівень	Зміна від BL до циклу 3	Зміна від BL до циклу 6	Вихідний рівень	Зміна від BL до циклу 3	Зміна від BL до циклу 6	Вихідний рівень	Зміна від BL до циклу 3	Зміна від BL до циклу 6
Фактори згортання крові										
Фібриноген (мг/дл)	Середня зміна (SD)	246,1 (42,24)	11,0 (48,27)	19,9 (40,62)	254,9 (77,32)	27,1 (71,74)	19,9 (73,45)	241,3 (47,63)	44,2 (60,06)	37,8 (59,86)
	Медіанна зміна (мінімум - максимум)	240,0 (173-355)	9,0 (-77-162)	27,0 (-63-93)	239 (144-472)	22,0 (-179-205)	12,0 (-167-199)	228,5 (176-409)	57,5 (-107-159)	36,5 (-182-152)
Активність протромбіну (%)	Середня зміна (SD)	85,7 (7,40)	5,2 (7,06)	5,1 (7,86)	89,0 (11,42)	11,7 (7,15)	9,5 (8,55)	90,0 (9,44)	12,9 (7,97)	9,4 (9,58)
	Медіанна зміна (мінімум - максимум)	86,0 (67-106)	7,0 (-10-18)	5,0 (-10-20)	87,0 (72-112)	11,0 (-1-25)	10,0 (-8-31)	89,0 (77-112)	14,0 (1-27)	6,5 (-3-38)
Активність фактора VII (%)	Середня зміна (SD)	97,2 (22,80)	-5,1 (11,32)	-1,3 (15,78)	93,1 (18,26)	-7,1 (14,89)	-8,0 (14,07)	95,5 (17,59)	19,9 (19,27)	17,7 (15,84)
	Медіанна зміна (мінімум - максимум)	94,0 (61-166)	-4,0 (-33-22)	-3,0 (-34-38)	93,0 (53-127)	-7,0 (-46-23)	-4,0 (-43-25)	93,5 (64-130)	18,0 (-12-68)	17,5 (-13-56)
	p-значення*						0,3711			0,0001
Активність фактора VIII (%)	Середня зміна (SD)	135,4 (47,62)	10,2 (28,16)	0,3 (28,91)	120,9 (34,88)	8,7 (29,47)	0,3 (35,79)	118,0 (33,49)	20,7 (25,10)	9,9 (30,56)
	Медіанна зміна (мінімум - максимум)	114,0 (85-255)	11,0 (-62-68)	6,0 (-69-65)	115,0 (74-217)	9,0 (-77-72)	3,0 (-83-92)	110,0 (72-203)	19,0 (-19-56)	7,0 (-53-79)
vWF (%)	Середня зміна (SD)	109,9 (38,31)	4,9 (17,14)	6,0 (20,66)	105,1 (46,84)	-1,7 (18,94)	-3,6 (20,15)	93,8 (24,48)	10,1 (14,32)	12,9 (19,10)
	Медіанна зміна (мінімум - максимум)	103,0 (60-240)	4,0 (-50-38)	6,0 (-39-55)	96,0 (56-295)	-2,0 (-60-30)	-2,0 (-60-37)	88,0 (55-154)	8,0 (-13-40)	10,0 (-29-58)
	p-значення*						0,1673			0,4016
Білки, які протидіють згортанню крові										
Антитромбін (%)	Середня зміна (SD)	97,4 (6,75)	-0,1 (5,41)	0,2 (5,09)	98,1 (11,71)	-2,8 (6,33)	-3,9 (6,43)	98,9 (6,66)	-2,1 (7,06)	-2,2 (8,43)
	Медіанна зміна (мінімум - максимум)	96,0 (87-100)	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)
Білок S (%)	Середня зміна (SD)	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)
	Медіанна зміна (мінімум - максимум)	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)
	p-значення*						0,4564			<0,0001
Вільний білок S (%)	Середня зміна (SD)	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)

Таблиця 1

Зміна від вихідного рівня (далі в даному документі, "BL") до циклів 3 і 6 у рівнях різних параметрів гемостазу (популяція згідно з протоколом)

Таблиця 1 – параметри гемостазу Середнє значення(SD) Медіанне значення (мінімум-максимум)		E4/DRSP			EE/LNG			EE/DRSP		
		Вихідний рівень	Зміна від BL до циклу 3	Зміна від BL до циклу 6	Вихідний рівень	Зміна від BL до циклу 3	Зміна від BL до циклу 6	Вихідний рівень	Зміна від BL до циклу 3	Зміна від BL до циклу 6
	Медіанна зміна (мінімум - максимум)	84,0 (59-111)	7,0 (-8-27)	4,0 (-21-25)	94,0 (76-121)	2,0 (-26-50)	-3,0 (-23-26)	88,0 (69-134)	-20,0 (-34-0)	-20,0 (-60-1)
	р-значення*						0,5045			<0,0001
Активність білка С (%)	Середня зміна (SD)	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)
	Медіанна зміна (мінімум - максимум)	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)
	р-значення*						0,0794			<0,0001
TFPI (МО/мл)	Середня зміна (SD)	1,108 (0,30)	0,032 (0,47)	0,079 (0,27)	0,141 (0,292)	0,005 (0,407)	-0,067 (0,3588)	0,18 (0,328)	-0,133 (0,49)	-0,212 (0,278)
	Медіанна зміна (мінімум - максимум)	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)
Білки фібринолізу										
Плазміноген (%)	Середня зміна (SD)	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)
	Медіанна зміна (мінімум - максимум)	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)
	р-значення*						<0,0001			<0,0001
t-PA (нг/мл)	Середня зміна (SD)	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)
	Медіанна зміна (мінімум - максимум)	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)
	р-значення*						0,0046			0,0004
PAI-1 (МО/мл)	Середня зміна (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)
	Медіанна зміна (мінімум - максимум)	0,90 (0,5-5,5)	0,00 (-3,5-2,8)	0,10 (-2,6-2,1)	0,50 (0,5-6,2)	0,00 (-5,7-2,0)	0,00 (-5,7-1,0)	0,70 (0,5-6,2)	0,00 (-5,5-0,9)	0,00 (-5,2-3,3)
	р-значення*						0,0751			0,0816
Функціональні тести тромбоутворення										
Резистентність до АРС на основі ЕТР	Середня зміна (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)
	Медіанна зміна (мінімум - максимум)	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)
	р-значення*						<0,0001			<0,0001
Резистентність до АРС на основі аРТТ	Середня зміна (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)
	Медіанна зміна (мінімум - максимум)	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)

Зміна від вихідного рівня (далі в даному документі, "BL") до циклів 3 і 6 у рівнях різних параметрів гемостазу (популяція згідно з протоколом)

Таблиця 1 – параметри гемостазу Середнє значення(SD) Медіанне значення (мінімум-максимум)		E4/DRSP			EE/LNG			EE/DRSP		
		Вихідний рівень	Зміна від BL до циклу 3	Зміна від BL до циклу 6	Вихідний рівень	Зміна від BL до циклу 3	Зміна від BL до циклу 6	Вихідний рівень	Зміна від BL до циклу 3	Зміна від BL до циклу 6
aPTT-APC (с)	Середня зміна (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)
	Медіанна зміна (мінімум - максимум)	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-значення*						0,9836			0,0329
aPTT+APC (с)	Середня зміна (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)
	Медіанна зміна (мінімум - максимум)	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)
Маркери активного згортання крові										
Фрагмент протромбіну 1+2 (нмоль/л)	Середня зміна (SD)	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)
	Медіанна зміна (мінімум - максимум)	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)
	p-значення*						0,0021			0,0005
D-димер (мкг/мл FEU)	Середня зміна (SD)	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)
	Медіанна зміна (мінімум - максимум)	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)
Інше										
SHBG (нмоль/л)	Середня зміна (SD)	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)
	Медіанна зміна (мінімум - максимум)	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)
	p-значення*						0,7045			<0,0001
Розчинний E- селектин (нг/мл)	Середня зміна (SD)	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)
	Медіанна зміна (мінімум - максимум)	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-значення*						<0,0001			<0,0001

APC - активований білок C; TFPI - вільний інгібітор шляху тканинного фактора; t-PA - інгібітор плазміногену тканинного типу; PAI-1 інгібітор активатора плазміногену типу 1; SD - стандартне відхилення; SHBG - глобулін, що зв'язує статеві гормони; vWF - фактор фон Віллебранда.

* Додатковий дослідний непараметричний аналіз проводили за абсолютною зміною від вихідного рівня для гемостатичних, ендокринних параметрів, параметрів профілю білка та ліпідів печінки. Для вивчення можливої різниці між варіантами лікування щодо зміни від вихідного рівня до циклу 6 застосовували тест Краскела-Уолліса. У випадку виявлення можливої різниці проводили парні порівняння варіантів лікування EE/LNG з E4/DRSP і EE/DRSP з E4/DRSP із застосуванням процедури Двасса-Стіла-Критчлоу-Флінгера (без коригування на множинність). Цей тест застосовували щодо абсолютної зміни від вихідного рівня до циклу 6. У випадку виявлення можливої різниці відповідне p-значення вказувати в рядку "p-значення" відповідного параметра у стовпці EE/LNG для порівняння EE/LNG з E4/DRSP та у стовпці EE/DRSP для порівняння EE/DRSP з E4/DRSP. p-значення $\leq 0,05$ вказує на те, що відмінність була статистично значущою.

Таблиця 2

Відносна зміна від вихідного рівня (далі "BL") до циклів 3 і 6 (середнє значення і медіанне значення, %) у окремого індивідуума (популяція згідно з протоколом)

Таблиця 2 - параметри гемостазу Середнє значення % (+/- SD) Медіанне значення %		E4/DRSP		EE/LNG		EE/DRSP	
		Зміна від BL до циклу 3	Зміна від BL до циклу 6	Зміна від BL до циклу 3	Зміна від BL до циклу 6	Зміна від BL до циклу 3	Зміна від BL до циклу 6
Фактори згортання крові							
Фібриноген	Середнє значення	10,0 (21,6)	9,8 (18,0)	15,7 (28,8)	13,7 (31,3)	21,1 (24,9)	18,6 (22,1)
	Медіанне значення	3,8	10,2	7,9	4,6	22,0	15,7
Активність протромбіну	Середнє значення	6,2 (8,2)	6,3 (9,3)	13,9 (9,2)	11,3 (9,8)	14,7 (9,4)	11,0 (12,0)
	Медіанне значення	9,2	6,6	13,0	13,0	14,4	6,9
Активність фактора VII	Середнє значення	-4,7 (10,3)	0,5 (16,3)	-6,1 (16,5)	-6,9 (16,4)	20,7 (19,3)	18,8 (16,3)
	Медіанне значення	-4,3	-3,2	-7,2	-4,7	18,2	19,8
Активність фактора VIII	Середнє значення	10,1 (20,2)	3,5 (22,8)	10,2 (21,8)	2,4 (27,8)	19,2 (21,9)	9,6 (25,2)
	Медіанне значення	11,3	4,9	8,6	2,9	20,6	8,6
vWF	Середнє значення	6,3 (14,6)	7,2 (18,6)	0,5 (17,0)	-1,3 (18,6)	11,6 (15,9)	13,8 (18,1)
	Медіанне значення	5,1	4,8	-1,9	-2,1	7,9	13,4
Білки, які протидіють згортанню крові							
Антитромбін	Середнє значення	0,0 (5,6)	0,3 (5,4)	-2,4 (6,3)	-3,7 (6,7)	-1,8 (7,2)	-1,9 (8,6)
	Медіанне значення	0,0	-0,9	-2,1	-5,0	-2,3	-3,5
Білок S	Середнє значення	-2,1 (13,5)	-2,1 (12,7)	0,4 (17,8)	-5,7 (14,4)	-23,3 (8,9)	-29,2 (9,8)
	Медіанне значення	1,0	-4,3	-2,4	-5,1	-26,1	-30,6
Вільний білок S	Середнє значення	4,5 (10,8)	4,5 (11,6)	3,8 (19,0)	-0,0 (15,6)	-21,7 (8,3)	-24,3 (11,9)
	Медіанне значення	7,8	4,9	2,5	-3,4	-21,1	-22,2
Активність білка C	Середнє значення	1,9 (10,2)	2,0 (11,0)	11,9 (12,8)	10,7 (15,0)	18,8 (12,5)	19,4 (13,9)
	Медіанне значення	1,2	2,3	12,4	7,1	20	17,8
TFPI	Середнє значення	-4,7 (38,8)	-3,7 (24,2)	5,7 (38,6)	-1,7(30,2)	-3,3 (45,5)	-14,2 (23,3)
	Медіанне значення	9,0	-8,4	-2,6	-6,2	-18,9	-20,4
Білки фібринолізу							
Плазміноген	Середнє значення	11,4 (10,0)	13,4 (10,0)	41,3 (13,6)	40,5 (14,4)	37,0 (17,7)	36,9 (14,9)
	Медіанне значення	11,9	12,2	45,3	40,4	32,0	35,3
t-PA	Середнє значення	-8,4 (0,3)	-0,0 (0,3)	-33,7 (25,9)	-34,5 (27,1)	-26,7 (33,7)	-35,6 (29,9)

Відносна зміна від вихідного рівня (далі "BL") до циклів 3 і 6 (середнє значення і медіанне значення, %) у окремого індивідуума (популяція згідно з протоколом)

Таблиця 2 - параметри гемостазу Середнє значення % (+/- SD) Медіанне значення %		E4/DRSP		EE/LNG		EE/DRSP	
		Зміна від BL до циклу 3	Зміна від BL до циклу 6	Зміна від BL до циклу 3	Зміна від BL до циклу 6	Зміна від BL до циклу 3	Зміна від BL до циклу 6
	Медіанне значення	-15,7	-6,9	-34,9	-33,3	-35,7	-39,7
PAI-1	Середнє значення	46,1 (136,5)	39,8 (92,9)	17,0 (108,1)	-4,2 (67,4)	-16,9 (50,5)	-0,6 (80,6)
	Медіанне значення	0,0	20,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Функціональні тести тромбоутворення							
Резистентність до APC на основі ETP	Середнє значення	11,0 (22,5)	9,9 (27,9)	82,1 (49,8)	92,0 (57,9)	108,8 (49,5)	125,1 (57,5)
	Медіанне значення	11,9	2,9	69,8	77,9	95,9	121,8
Резистентність до APC на основі aPTT	Середнє значення	2,0 (13,2)	2,8 (15,3)	1,8 (15,5)	10,9 (18,5)	-2,3 (13,3)	1,1 (13,5)
	Медіанне значення	2,1	0,0	4,5	5,0	-3	-1,0
aPTT-APC	Середнє значення	-0,4 (4,6)	-1,7 (4,9)	-3,0 (4,2)	-1,1 (5,5)	1,4 (5,6)	2,0 (5,9)
	Медіанне значення	0,0	0,0	-4,2	-4,0	0,0	4,8
aPTT+APC	Середнє значення	1,8 (15,5)	1,3 (16,8)	-1,5 (16,8)	9,7 (23,0)	-0,7 (15,8)	3,2 (16,0)
	Медіанне значення	0,0	-1,1	0,0	4,5	-0,4	2,5
Маркери активного згортання крові							
Фрагмент протромбіну 1+2	Середнє значення	9,6 (25,4)	26,2 (37,5)	58,8 (36,4)	80,0 (73,7)	57,6 (39,1)	65,5 (38,4)
	Медіанне значення	6,7	23,1	62,2	71,1	47,6	64,3
D-димер	Середнє значення	7,8 (44,1)	14,3 (27,8)	4,7 (26,2)	11,0 (42,7)	6,4 (25,9)	11,5 (27,7)
	Медіанне значення	0	3,7	0,0	7,4	0,0	0,0
Інше							
SHBG	Середнє значення	57,9 (40,67)	61,3 (44,23)	82,4 (76,92)	80,0 (68,3)	269,3 (105,3)	274,7 (117,6)
	Медіанне значення	51,4	55,1	66,9	73,8	239,5	251,5

APC - активований білок C; TFPI - вільний інгібітор шляху тканинного фактора; t-PA - інгібітор плазміногену тканинного типу; PAI-1 - інгібітор активатора плазміногену типу 1; SD - стандартне відхилення; SHBG - глобулін, що зв'язує статеві гормони; vWF - фактор фон Віллебранда.

Середня відносна зміна від вихідного рівня до циклу 3 і 6 (%) (згідно з протоколом)

Параметри гемостазу Середнє значення (%)	E4/DRSP		EE/LNG		EE/DRSP	
	Цикл 3	Цикл 6	Цикл 3	Цикл 6	Цикл 3	Цикл 6
Фактори згортання крові						
Фібриноген	4,5	8,1	10,6	10,3	18,3	16,4
Активність протромбіну	6,0	5,9	13,2	11,2	14,3	10,4
Активність фактора VII	-5,3	-1,4	-7,7	-8,8	20,9	18,5
Активність фактора VIII	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
Білки, які протидіють згортанню крові						
Антитромбін	-0,1	0,2	--2,8	-4,4	-2,1	-2,3
Білок S	0,6	-2,5	-1,2	-7,0	-23,7	-29,6
Вільний білок S	7,6	4,4	2,4	-0,2	-22,0	-25,3
Активність білка C	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
Білки фібринолізу						
Плазміноген	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
Функціональні тести тромбоутворення						
Резистентність до APC на основі ETP	10,1	8,7	74,4	81,4	102,6	120,7
Резистентність до APC на основі aPTT	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
Маркери активного згортання крові						
Фрагмент протромбіну 1+2	5,9	21,8	53,0	74,8	55,2	61,0
D-димер	4,7	12,9	-6,1	-13,6	6,1	7,7
Інше						
SHBG	55,4	57,9	64,1	63,6	250,6	255,3

APC - активований білок C; TFPI - вільний інгібітор шляху тканинного фактора; t-PA - інгібітор плазміногену тканинного типу; PAI-1 - інгібітор активатора плазміногену типу 1; SHBG - глобулін, що зв'язує статеві гормони; vWF - фактор фон Віллебранда.

Розрахунок ризику VTE

Клінічна програма, паралельна тій, яка описана вище, оцінювала ефективність, контроль циклу, загальну безпеку і прийнятність E4/DRSP у здорових жінок у віці 16-50 років і передбачала участь суб'єкта протягом 12 місяців (13 циклів, 1 цикл = 28 днів). У дослідження були включені жінки з індексом маси тіла (BMI) не більше 35,0 кг/м². У цьому клінічному випробуванні, яке включало 3417 суб'єктів, мав місце єдиний випадок VTE. Виходячи з кількості суб'єктів у випробуванні та тривалості введення СОС для кожного суб'єкта, це значення частоти виникнення можна перетворити в розрахунковий ризик VTE для СОС за даним винаходом, який становить 3,7 VTE/10000 жінок на рік.

Як повідомлялося вище в розділі "Рівень техніки", розрахунковий ризик виникнення тромбу в осіб, які застосовують СНС на основі LNG, норетистерону або норгестимату, становить від 5 до 7 на 10000 жінок протягом одного року. Для осіб, які застосовують СНС, що містить дроспіренон, приблизний ризик виникнення тромбу становить від 9 до 12 на 10000 жінок протягом одного року.

Таким чином, можна побачити, що СОС за даним винаходом вигідно відрізняється від більш ранніх продуктів 2-го, 3-го і 4-го покоління. Для довідки, розрахунковий ризик виникнення тромбу в осіб, що не застосовують СНС, які не є вагітними, становить близько 2 на 10000 жінок протягом одного року (більш детально у статті de Bastos et al., "Combined oral contraceptives: venous thrombosis.», Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 3; (3) повідомляються значення

частоти виникнення в когортах осіб, які не застосовують СНС, що становлять 1,9 і 3,7 на 10000 осіб на рік, разом із раніше одержаними результатами, які становлять 1,6 на 10000 осіб на рік).

5 Виходячи з вищевикладеного, можна зробити висновок, що за частоти виникнення VTE, яка становить 3,7 на 10000 жінок на рік, СОС за даним винаходом знаходиться на верхній межі значень для осіб, які не застосовують СНС (3,7 на 10000 жінок на рік, як повідомлялося у роботі Lidegaard et al. (2011) BMJ 343:d6423, - див. таблицю 2 на сторінці 10 у зазначеній статті), та далеко від нижньої межі значень найбезпечнішого покоління СОС із попереднього рівня техніки (для СОС другого покоління повідомляється ризик, який становить щонайменше 5 на 10000 жінок на рік).

10 Друге визначення резистентності до АРС на основі ЕТР

У спробі підтвердити дані, представлені вище, автори даного винаходу вирішили провести другий аналіз зразків плазми крові, зібраних під час клінічного випробування, описаного вище, і, зокрема, вимірювання резистентності до АРС на основі ЕТР.

15 Лабораторний протокол аналізу зразків плазми крові поліпшили і використовували нову процедуру калібрування. Наступні результати одержані після виконання цих нових вимірювань, де у таблиці 4 і таблиці 5 представлені результати з тим самим форматуванням, що й у таблиці 1 і таблиці 2 вище відповідно.

Таблиця 4

Зміна від вихідного рівня (надалі "BL") до циклів 3 і 6 рівнів резистентності до активованого білка С - на основі ЕТР (популяція згідно з протоколом)

Таблиця 4 АРС-г (на основі ЕТР)	E4/DRSP			EE/LNG			EE/DRSP		
	Вихідний рівень	Зміна від BL до циклу 3	Зміна від BL до циклу 6	Вихідний рівень	Зміна від BL до циклу 3	Зміна від BL до циклу 6	Вихідний рівень	Зміна від BL до циклу 3	Зміна від BL до циклу 6
Середня зміна +/- SD	1,803 (0,7770)	0,618 (0,4889)	0,472 (0,6360)	1,496 (0,9739)	2,229 (0,7831)	2,042 (0,8805)	1,375 (0,5951)	2,970 (0,7936)	3,014 (0,8506)
Медіанна зміна (мінімум максимум)	1,665 (0,53- 3,35)	0,570 (-0,47- 2,22)	0,460 (-0,93- 1,80)	1,490 (0,00- 5,03)	2,250 (1,15- 3,77)	1,910 (0,17- 3,43)	1,370 (0,46- 3,06)	2,960 (1,64- 4,53)	3,055 (1,57- 4,58)
p-значення*						< 0,0001			< 0,0001

* Додатковий дослідний непараметричний аналіз проводили за абсолютною зміною від вихідного рівня. Для вивчення можливої різниці між варіантами лікування щодо зміни від вихідного рівня до циклу 6 застосовували тест Краскела-Уолліса. У випадку виявлення можливої різниці проводили парні порівняння варіантів лікування EE/LNG з E4/DRSP і EE/DRSP з E4/DRSP із застосуванням процедури Двасса-Стіла-Критчлоу-Флінгера (без коригування на множинність). У такому випадку відповідне р-значення вказують у рядку "р-значення", у стовпці "EE/LNG" для порівняння EE/LNG з E4/DRSP і у стовпці "EE/DRSP" для порівняння EE/DRSP з E4/DRSP. р-значення $\leq 0,05$ вказує на те, що відмінність була статистично значущою

Таблиця 5

Відносна зміна від вихідного рівня (далі "BL") до циклів 3 і 6 (середнє значення і медіанне значення, %) у окремого індивідуума (популяція згідно з протоколом)

Таблиця 5 АРС-г (на основі ЕТР)	E4/DRSP		EE/LNG		EE/DRSP	
	Зміна від BL до циклу 3	Зміна від BL до циклу 6	Зміна від BL до циклу 3	Зміна від BL до циклу 6	Зміна від BL до циклу 3	Зміна від BL до циклу 6
Середнє значення % (+/- SD)	42,0 (34,6)	36,7 (52,6)	182,7 (114,3)	165,8 (98,6)	266,3 (162,1)	268,1 (170,7)
Медіанне значення % (мінімум максимум)	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)

Незважаючи на модифікації протоколу і повний повторний аналіз всіх зразків плазми крові, тенденція, зазначена у таблицях 1-3 вище, для резистентності до АРС на основі ЕТР повністю підтверджується у таблицях 4 і 5 вище. Зокрема, переваги СОС за даним винаходом очевидні у разі порівняння з СОС 4-го покоління (Yaz®), а також, що більш важливо, СОС 2-го покоління (Melleva®).

У статистичних аналізах додатково виявлені дуже суттєві відмінності від вихідного рівня, і особливо у випадку СОС порівняння Yaz® і Melleva®. Що ще більш важливо, як показано за допомогою р-значень, показаних у таблицях 1 і 4, відмінності між СОС за даним винаходом і обома препаратами порівняння були дуже істотними, у той час як обидва препарати порівняння відрізнялися один від одного меншою мірою.

Із вищесказаного очевидно, що СОС за даним винаходом значно відрізняється від СОС 2-го і 4-го поколінь попереднього рівня техніки. Загалом, вимірні параметри демонструють, що гемостатичний профіль СОС за даним винаходом щонайменше є порівняним із таким найбезпечнішого СОС 2-го покоління, який містить LNG, і для нього показаний сприятливіший ефект щодо параметрів гемостазу, ніж для СОС 4-го покоління, який містить DRSP.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб контрацепції у особини ссавця жіночої статі, який включає введення особині ссавця жіночої статі від 5 до 25 мг компонента на основі естетролу як естрогенного компонента у комбінованому пероральному контрацептиві (СОС) та від 1 до 4 мг дроспіренону як прогестогенного компонента, при цьому введення не призводить до гемостатичної зміни, яка б виходила за межі нормального діапазону у особини ссавця жіночої статі, та де особина ссавця жіночої статі вибрана з особини, яка застосовує препарат вперше, або особини, яка змінює або відновлює прийом препарату після перерви більше 4 тижнів, або жінки з підвищеним початковим ризиком VTE внаслідок одного або більше основних факторів ризику, вибраних із ВМІ більше 30, старшого віку і позитивного особистого та/або сімейного анамнезу.
2. Спосіб за п. 1, де кількість, частота та/або тяжкість ускладнень у вигляді VTE є зниженими, порівняно з такими у разі інших способів контрацепції.
3. Спосіб за п. 1 або 2, де кількість випадків VTE становить менше 10, переважно менше 8, більш переважно менше 7, ще більш переважно менше 6, навіть ще більш переважно менше 5, найбільш переважно менше 4 на 10000 жінок протягом одного року.
4. Спосіб за будь-яким із пп. 1-3, де компонент на основі естетролу застосовують у добовій дозі, яка становить приблизно 15 мг.
5. Спосіб за будь-яким із пп. 1-4, де дроспіренон застосовують у добовій дозі, яка становить приблизно 3 мг.
6. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, де спосіб введення являє собою комбінований спосіб з інтервалом без введення, який становить приблизно 7 днів, переважно з інтервалом без введення, який становить приблизно 4 дні.
7. Спосіб за будь-яким із пп. 1-6, де компонент на основі естетролу являє собою естетрол, переважно естетролу моногідрат.
8. Спосіб за будь-яким із пп. 1-7, де контрацептив складений у вигляді одиниці дозування для перорального застосування, переважно, де одиниця дозування складена так, щоб відповідати добовій одиниці дозування.
9. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, де гемостатичні зміни менші, ніж гемостатичні зміни, асоційовані з СОС 2-го, 3-го або 4-го покоління, переважно, де гемостатичні зміни менші, ніж гемостатичні зміни, асоційовані з СОС 2-го покоління.
10. Спосіб за будь-яким із пп. 1-9, де ризик VTE нижче, ніж ризик VTE, асоційований з СОС 3-го або 4-го покоління, переважно, де ризик VTE нижче, ніж ризик VTE, асоційований з СОС 2-го покоління, більш переважно, де ризик VTE нижче, ніж ризик VTE, асоційований з СОС на основі левоноргестрелу, норгестимату або норетистерону, ще більш переважно, де ризик VTE нижче, ніж ризик VTE, асоційований з СОС на основі левоноргестрелу.
11. Спосіб за будь-яким із пп. 1-10, де профіль побічних ефектів, відмінних від VTE, поліпшений, порівняно з профілем побічних ефектів, асоційованим з СОС 2-го покоління.
12. Спосіб за будь-яким із пп. 1-11, де відносний ризик VTE у порівнянні з таким у жінки, яка не застосовує СОС, нижче 3,5, переважно нижче 3,2, більш переважно нижче 3,0, ще більш переважно нижче 2,5, найбільш переважно нижче 2,0.
13. Спосіб за будь-яким із пп. 1-12, де частка у відсотках суб'єктів у категорії високого ризику щодо тромбозу, визначених як суб'єкти, у яких ризик тромбозу перевищує в 2 рази або більше

такий для суб'єктів, які не застосовують СОС, становить менше 40 %, переважно менше 35 %, більш переважно менше 30 %, ще більш переважно менше 25 %, навіть ще більш переважно менше 20 % від всієї популяції особин, які застосовують вказаний СОС.

5 14. Застосування композиції для виготовлення лікарського препарату для застосування у
спосіб контрацепції в особини ссавця жіночої статі, де вказана композиція містить від 5 до 25
мг компонента на основі естетролу як естрогенного компонента у комбінованому пероральному
контрацептиві (СОС) і від 1 до 4 мг дроспіренону як прогестогенного компонента, при цьому
10 спосіб не призводить до гемостатичної зміни, яка б виходила за межі нормального діапазону у
особини ссавця жіночої статі, та де особина ссавця жіночої статі вибрана з особини, яка
застосовує препарат вперше, або особини, яка змінює або відновлює прийом препарату після
перерви більше 4 тижнів, або жінки з підвищеним початковим ризиком VTE внаслідок одного
або більше основних факторів ризику, вибраних із BMI більше 30, старшого віку і позитивного
особистого та/або сімейного анамнезу.

15 15. Застосування за п. 14, де кількість, частота та/або тяжкість ускладнень у вигляді VTE є
зниженими, порівняно з такими у разі інших способів контрацепції.

16. Застосування за п. 14 або 15, де кількість випадків VTE становить менше 10, переважно
менше 8, більш переважно менше 7, ще більш переважно менше 6, навіть ще більш переважно
менше 5, найбільш переважно менше 4 на 10000 жінок протягом одного року.

20 17. Застосування за будь-яким із пп. 14-16, де компонент на основі естетролу застосовують у
добовій дозі, яка становить приблизно 15 мг.

18. Застосування за будь-яким із пп. 14-17, де дроспіренон застосовують у добовій дозі, яка
становить приблизно 3 мг.

25 19. Застосування за будь-яким із пп. 14-18, де спосіб введення являє собою комбінований
спосіб з інтервалом без введення, який становить приблизно 7 днів, переважно з інтервалом
без введення, який становить приблизно 4 дні.

20. Застосування за будь-яким із пп. 14-19, де компонент на основі естетролу являє собою
естетрол, переважно естетролу моногідрат.

30 21. Застосування за будь-яким із пп. 14-20, де контрацептив складений у вигляді одиниці
дозування для перорального застосування, переважно, де одиниця дозування складена так,
щоб відповідати добовій одиниці дозування.

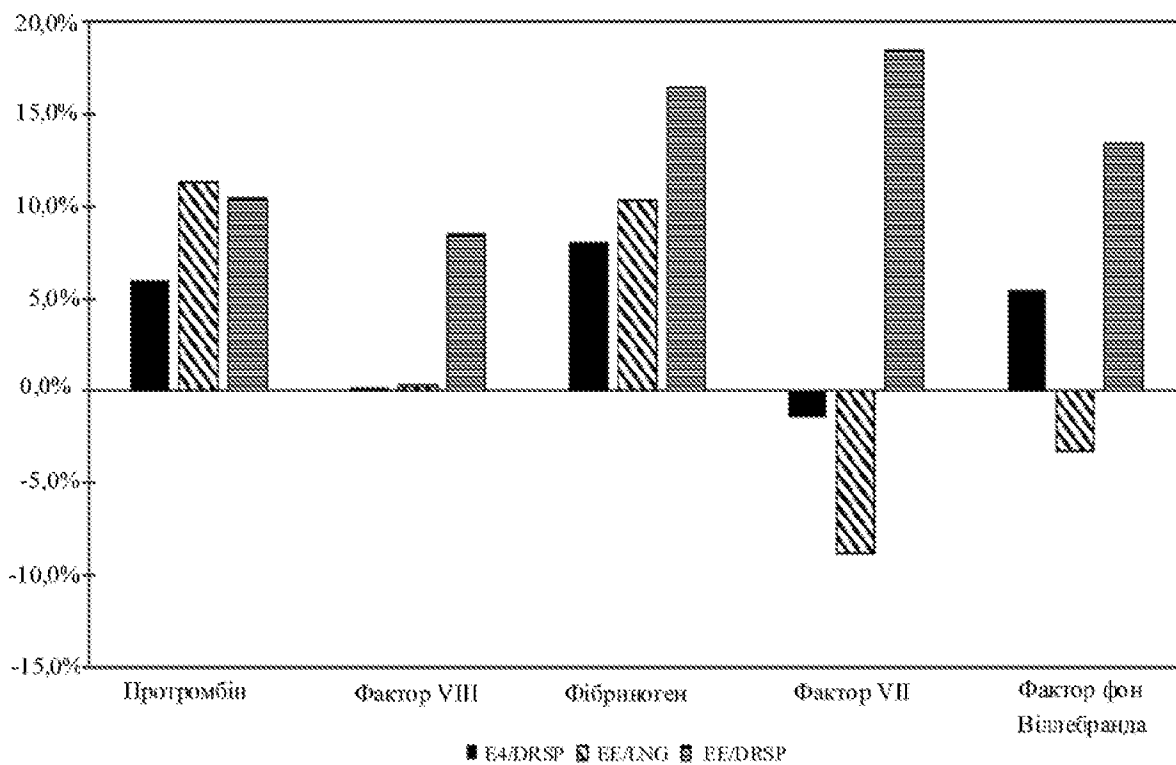
22. Застосування за будь-яким із пп. 14-21, де гемостатичні зміни менші, ніж гемостатичні зміни,
асоційовані з СОС 2-го, 3-го або 4-го покоління, переважно, де гемостатичні зміни менші, ніж
гемостатичні зміни, асоційовані з СОС 2-го покоління.

35 23. Застосування за будь-яким із пп. 14-22, де ризик VTE нижче, ніж ризик VTE, асоційований з
СОС 3-го або 4-го покоління, переважно, де ризик VTE нижче, ніж ризик VTE, асоційований з
СОС 2-го покоління, більш переважно, де ризик VTE нижче, ніж ризик VTE, асоційований з СОС
на основі левоноргестрелу, норгестимату або норетистерону, ще більш переважно, де ризик
VTE нижче, ніж ризик VTE, асоційований з СОС на основі левоноргестрелу.

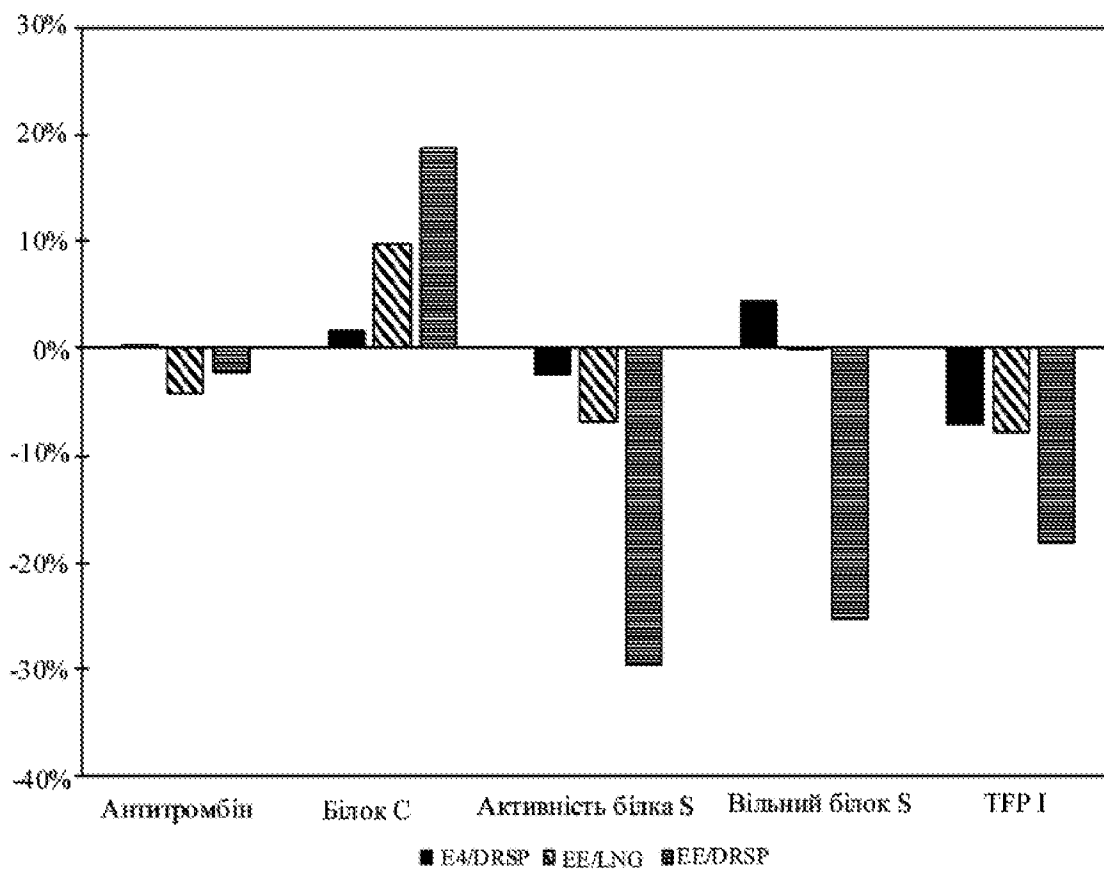
40 24. Застосування за будь-яким із пп. 14-23, де профіль побічних ефектів, відмінних від VTE,
поліпшений, порівняно з профілем побічних ефектів, асоційованим з СОС 2-го покоління.

25. Застосування за будь-яким із пп. 14-24, де відносний ризик VTE у порівнянні з таким у жінки,
яка не застосовує СОС, нижче 3,5, переважно нижче 3,2, більш переважно нижче 3,0, ще більш
переважно нижче 2,5, найбільш переважно нижче 2,0.

45 26. Застосування за будь-яким із пп. 14-25, де частка у відсотках суб'єктів у категорії високого
ризикі щодо тромбозу, визначених як суб'єкти, у яких ризик тромбозу перевищує в 2 рази або
більше такий для суб'єктів, які не застосовують СОС, становить менше 40 %, переважно менше
35 %, більш переважно менше 30 %, ще більш переважно менше 25 %, навіть ще більш
переважно менше 20 % від всієї популяції особин, які застосовують вказаний СОС.



Фіг. 1А



Фіг. 1В

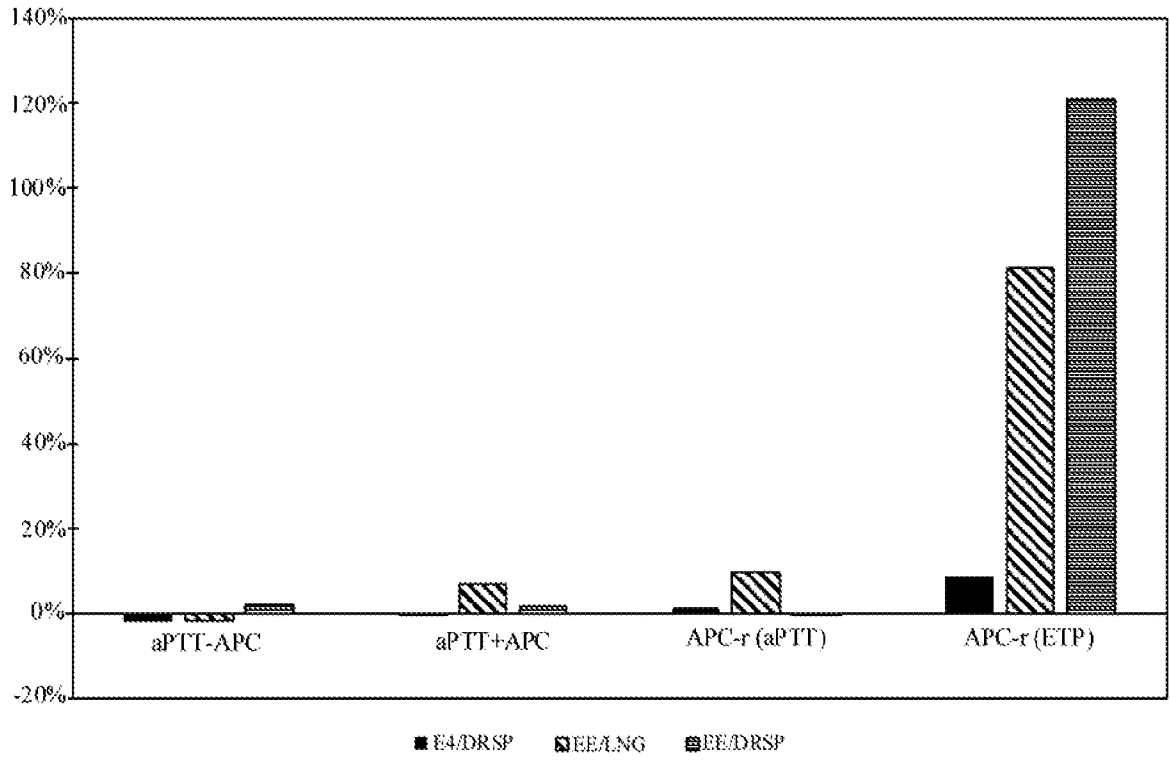


Fig. 1C

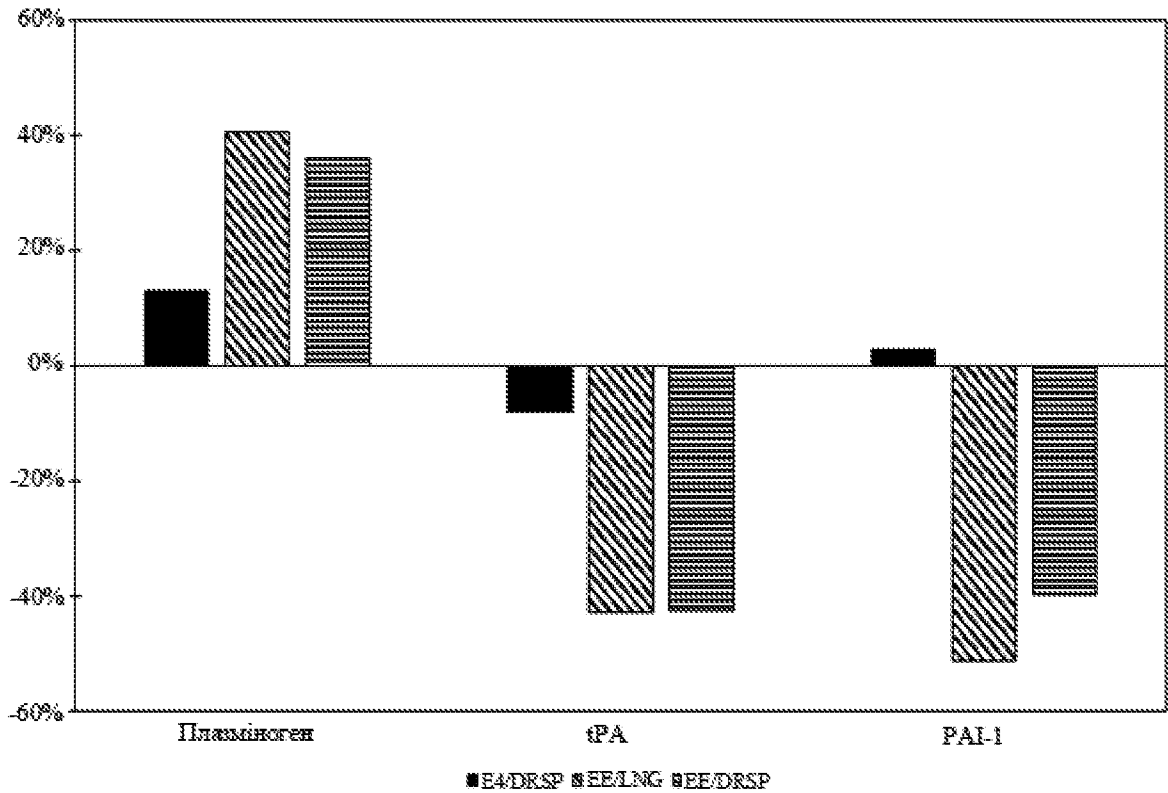
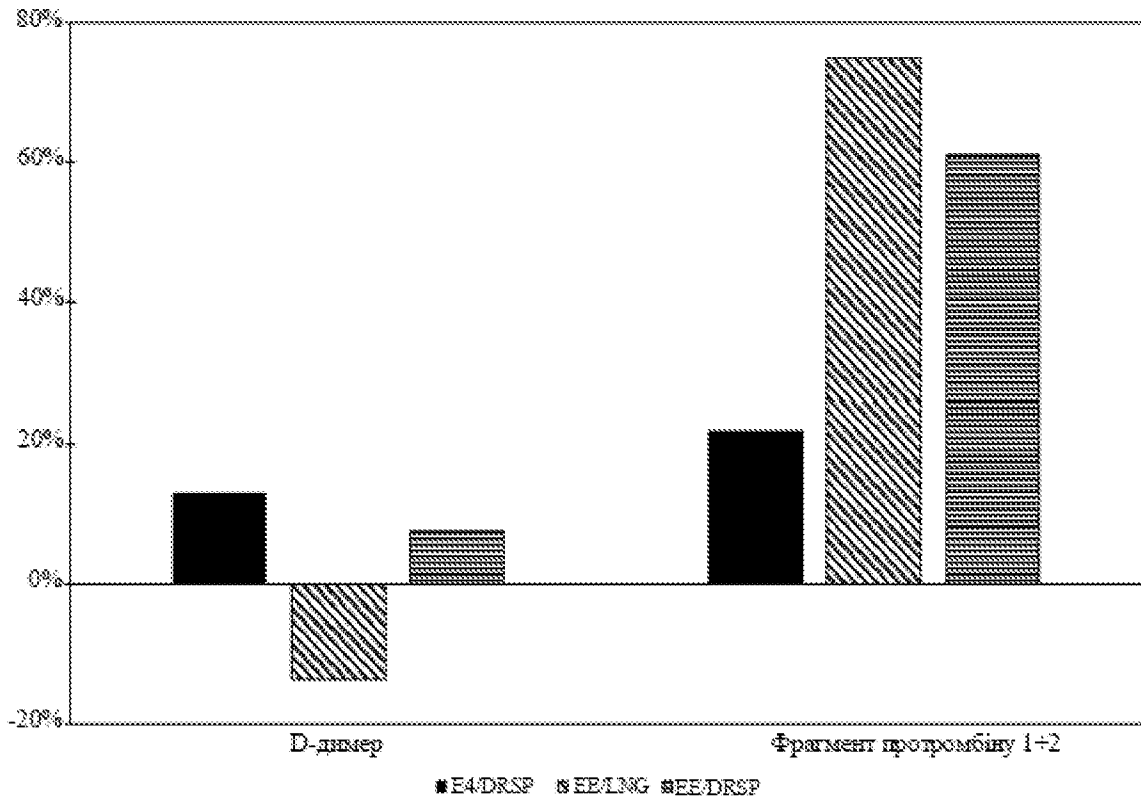
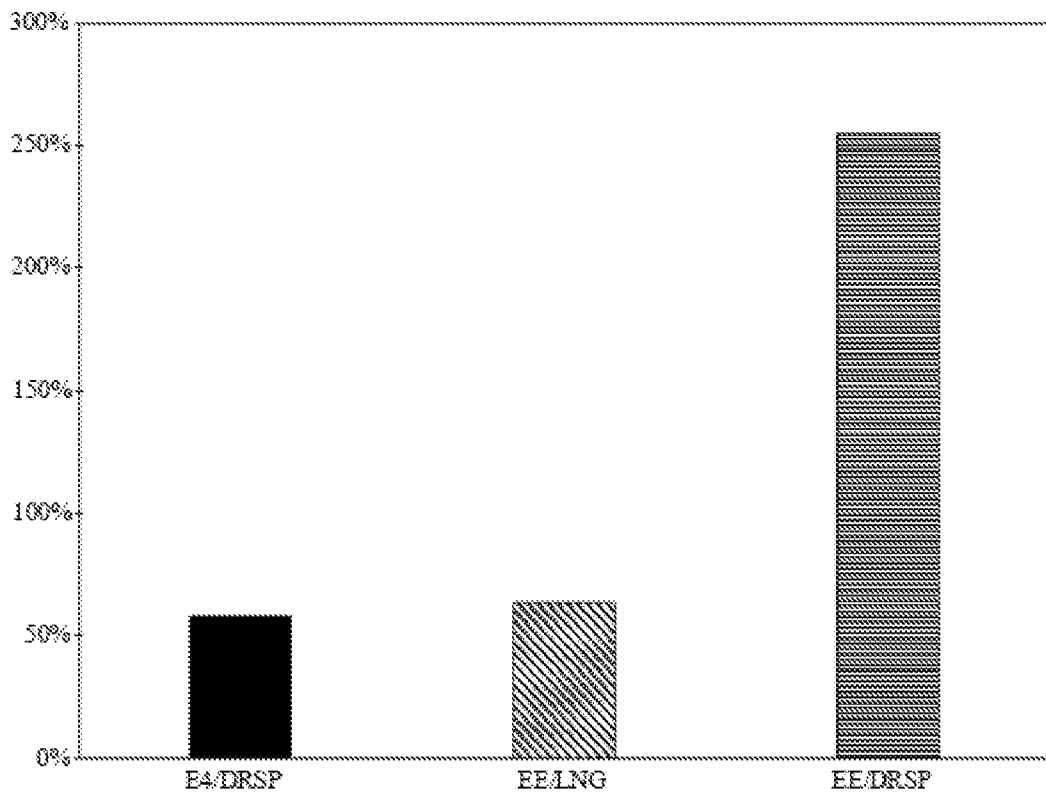


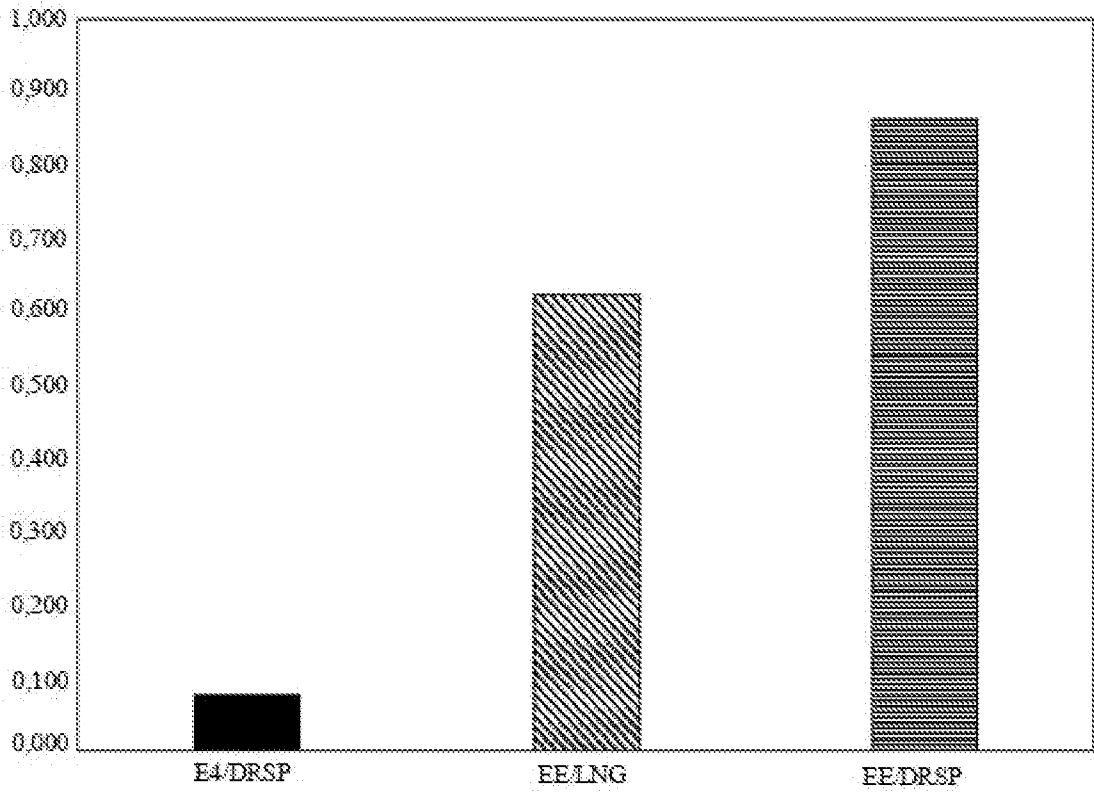
Fig. 1D



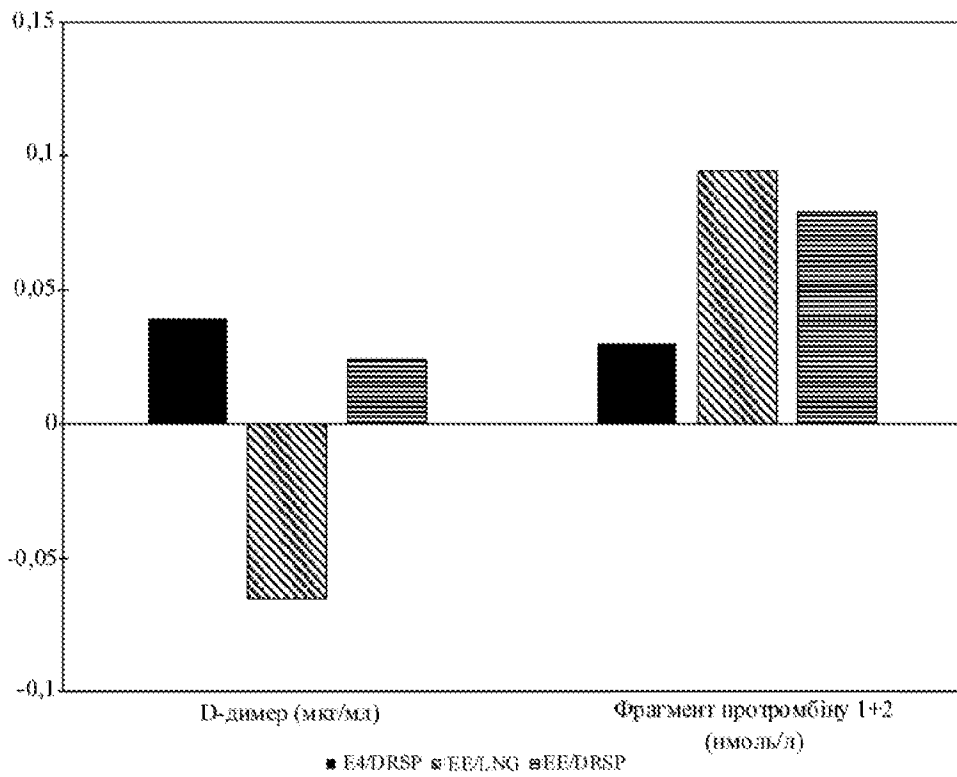
Фиг. 1E



Фиг. 1F



Фиг. 2



Фиг. 3

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

ДО "Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601