

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393413 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/567* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 15/18 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.07.19

(54) ПЕРОРАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТОЛЬКО ПРОГЕСТАГЕНОВ

(31) 17/385,057

(72) Изобретатель:

(32) 2021.07.26

Эгтель Михель, Остервальд Герман
(DE), Кохгар Прити (IN)

(33) US

(86) PCT/IB2022/056637

(74) Представитель:

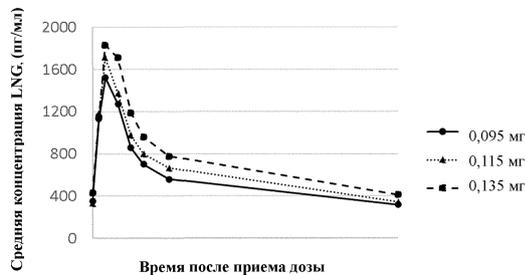
(87) WO 2023/007312 2023.02.02

Ловцов С.В., Гавриков К.В., Вилесов
А.С., Коптева Т.В., Левчук Д.В.,
Стукалова В.В. (RU)

(71) Заявитель:

НАВАД ЛАЙФ САЙНСИЗ ПТЕ (SG)

(57) Настоящее изобретение относится к способу обеспечения контрацепции только с помощью прогестагена. Способ заключается в пероральном введении субъекту-человеку, нуждающемуся в контрацепции, таблетки, содержащей от около 0,115 мг до около 0,145 мг левоноргестрела (LNG) и одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ в течение периода лечения, составляющего по меньшей мере двадцать восемь дней.



202393413

A1

A1

202393413

ПЕРОРАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТОЛЬКО ПРОГЕСТАГЕНОВ

ОПИСАНИЕ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к способу обеспечения пероральной контрацепции. Способ включает пероральное введение дозированной лекарственной формы, содержащей прогестаген, предпочтительно левоноргестрел (далее «LNG») или норгестрел (далее «NG»), по меньшей мере, один раз в день, при этом прогестаген является единственным активным ингредиентом в указанной дозированной лекарственной форме.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Таблетки, содержащие только прогестаген (далее «POP»), используются в течение многих лет, но до сих пор ограниченно приемлемы как для женщин, нуждающихся в контрацепции, так и для врачей, прописывающих их. Механизм их действия носит многофакторный характер и включает преимущественно периферические механизмы действия, такие как изменение свойств цервикальной слизи, изменения эндометрия, изменение сокращаемости маточных труб. У некоторых субъектов может наблюдаться подавление овуляции.

Дозировка таблеток, содержащих только прогестаген, как правило, находилась на уровнях ниже подавления овуляции, например, LNG 0,03 мг, NG 0,075 мг, норэтистерон 0,35 мг, норэтистерона ацетат 0,3 мг, мегестрола ацетат 0,7 мг. Однако частота сбоев при приеме POP выше, чем у комбинированных противозачаточных таблеток, поэтому их приемлемость ограничена. Например, таблетки, содержащие только LNG, включающие 0,03 мг LNG в день (МИКРОЛЮТ®, 28 мини®) остаются нишевым продуктом, несмотря на огромное преимущество, заключающееся в отсутствии повышения риска тромбозов, что характерно для всех основных комбинированных пероральных контрацептивов (далее «COC») в настоящее время присутствующих на рынке.

Дезогестрел, представляющий собой POP с дозировкой 0,075 мг в день, демонстрирует наилучший контрацептивный эффект, причиной чего является тот факт, что предписанная дозировка превышает уровень, подавляющий овуляцию, однако по-прежнему остается проблема кровотечений. Сообщалось, что на каждую беременность, которая могла бы быть

предотвращена с помощью дезогестрела в дозе 0,075 мг, пять женщин прекращали прием досрочно из-за несвоевременных кровотечений. В случае дроспиренона проблему несвоевременных кровотечений можно контролировать при помощи 4-х дневного перерыва в приеме таблеток. Однако характер кровотечений по-прежнему не был оптимальным, а эффективность контрацепции оказалась ниже, чем у дезогестрела-POP.

Таким образом, рынок POP остается нишевым из-за их относительно низкой контрацептивной эффективности, проблем с кровотечениями и/или схем применения.

Очень большая доза LNG используется в посткоитальной (экстренной) гормональной контрацепции, например, LNG, который вводится в виде 1,5 мг однократной дозы или по 0,75 мг ежедневно в течение двух дней подряд. В публикации заявки на выдачу патента США №2011/0245211 описано применение этой очень большой дозы LNG для экстренной контрацепции, после указанной экстренной дозы следует более низкая доза POP до следующего менструального периода. Хотя в публикации заявки на выдачу патента США №2011/0245211 предполагается, что более низкая доза POP может составлять менее, чем 0,150 мг POP, в заявке описано применение только 0,30 мг дозы LNG в качестве промежуточного способа до следующей менструации, когда будет начат регулярный способ контрацепции.

В международной патентной заявке WO2014/072245 описан режим POP с использованием диапазона доз LNG от 0,60 мг до 0,100 мг в непрерывном режиме, т.е. для последовательного ежедневного приема, без использования дополнительного фармацевтического активного агента, добавки или адьюванта. На стр.1-5 публикации Oettel et al., "The Progestin-Only Pill (POP) Is Not A Niche Option: New Preclinical and Clinical Data about the Interrelations between Levonorgestrel-Dose, Peripheral as Well as Central Contraceptive Effects and Bleeding Behavior," *J. Reproduktionsmed Endokrinol*, 2015; 12 (Special Issue 1) сообщается, что несвоевременных кровотечений не наблюдалось при режиме приема 0,90 мг LNG/день, описанном в WO2014/072245, и что режим приема 0,90 мг LNG/день приводил к лучшему профилю кровотечений, чем режим приема 0,60 мг LNG/день. На основании данных, представленных в WO 2014/072245 и статье Oettel 2015, считалось, что при пероральном приеме более 0,100 мг LNG/день необходимо соединение эстрогена, чтобы избежать нежелательных и побочных эффектов, связанных с более высокими дозами LNG. Точнее говоря, полагали, что если субъекту в целях контрацепции вводить более 0,100 мг LNG в день, могут возникнуть следующие нежелательные побочные эффекты: (i) слишком сильное подавление роста фолликулов в яичниках, приводящее к дефициту эстрогена с последующими

нежелательными эффектами, например, таким как нестабильность настроения, вазомоторные симптомы/приливы, генитальная гипотрофия и остеопения/остеопороз; и/или (ii) андрогенные побочные эффекты.

Таким образом, сохраняется потребность в POP с высокой контрацептивной эффективностью (т.е. полным или практически полным подавлением овуляции), приемлемым характером кровотечений и без гипоэстрогенных побочных эффектов, которые можно принимать ежедневно без или с необходимостью перерыва в приеме таблеток прогестагена.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение предлагает новый режим контрацепции POP, который отвечает вышеуказанным и другим потребностям.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу обеспечения контрацепции в отношении субъекта-человека или пациента, нуждающегося в контрацепции или желающего ее использовать, включающему пероральный прием дозированной лекарственной формы POP, содержащей LNG или NG. В некоторых аспектах дозированная лекарственная форма POP содержит от 0,110 мг до 0,150 мг LNG и предназначена для приема один раз в день. В другом аспекте дозированная лекарственная форма POP содержит от 0,220 до 0,300 мг NG и предназначена для приема один раз в день. Способ обеспечит высокую контрацептивную эффективность, приемлемый характер кровотечений, снижение гипоэстрогенных побочных эффектов и/или снижение андрогенных побочных эффектов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения LNG или NG представляют собой единственный фармацевтически активный агент, добавку или адъювант, принимаемый в целях контрацепции. В некоторых аспектах этого варианта осуществления изобретения способ контрацепции и лекарственная дозированная форма, в частности, не содержат каких-либо дополнительных гормонов, таких как соединения эстрогена, включая, помимо прочего, этинилэстрадиол, не содержат каких-либо фолатов, таких как фолиевая кислота, или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ по настоящему изобретению включает прием одной и той же дозы LNG или NG с начала желаемого контрацептивного периода в течение по меньшей мере одного месяца или дольше. Этот аспект настоящего изобретения позволяет избежать необходимости титрования дозы LNG или NG в

сторону увеличения или уменьшения в течение первых 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 дней или дольше.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ по настоящему изобретению включает введение дозированной лекарственной формы, предпочтительно твердой пероральной дозированной лекарственной формы, такой как таблетка или капсула, где дозированная лекарственная форма содержит от 0,110 мг до 0,150 мг LNG или от 0,220 мг до 0,300 мг NG, при этом дозированную лекарственную форму принимают в одной и той же дозе один раз в день в течение по меньшей мере 23 дней или дольше без необходимости перерыва или прекращения приема LNG или NG. Прием той же дозы может продолжаться в течение 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 125 дней или дольше, включая 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 или 48 месяцев, но не ограничиваясь этими сроками.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ по настоящему изобретению включает введение дозированной лекарственной формы, предпочтительно твердой пероральной дозированной лекарственной формы, такой как таблетка или капсула, где дозированная лекарственная форма содержит от 0,110 мг до 0,150 мг LNG или от 0,220 мг до 0,300 мг NG, при этом дозированную лекарственную форму принимают в одной и той же дозе один раз в день в течение по меньшей мере 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 дней с последующим 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, или 8-дневным перерывом, в течение которого не принимается LNG или NG и/или не вводится дополнительный гормональный агент, такой как эстроген. После указанного перерыва возобновляют прием дозированной лекарственной формы, содержащей от 0,110 до 0,150 мг LNG или от 0,220 до приблизительно 0,300 мг NG, один раз в день в течение по меньшей мере 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 дней с последующим еще одним 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8-дневным перерывом, в течение которого не принимается LNG или NG и/или не вводится дополнительный гормональный агент, такой как эстроген. Эта схема дозирования и перерыва может повторяться в течение 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 месяцев или дольше.

В некоторых аспектах настоящего изобретения суточная доза LNG или NG представляет собой количество, которое обеспечит после 28 дней приема, предпочтительно, после 45 дней приема и, наиболее предпочтительно, на протяжении курса приема, средний уровень эстрадиола более 120 пмоль/л, 125 пмоль/л, 130 пмоль/л, 135 пмоль/л, 140 пмоль/л, 145 пмоль/л или 150 пмоль/л. В некоторых вариантах осуществления этого аспекта изобретения по меньшей мере 45 дней или более ежедневного приема пероральной дозированной лекарственной формы LNG или NG должны приводить к средней концентрации

эстрадиола в плазме крови менее 375 пмоль/л, 350 пмоль/л, 325 пмоль/л, 300 пмоль/л, 290 пмоль/л, 280 пмоль/л, 270 пмоль/л, 260 пмоль/л, 250 пмоль/л, 240 пмоль/л, 230 пмоль/л, 220 пмоль/л, 210 пмоль/л или 200 пмоль/л.

В некоторых аспектах настоящего изобретения суточная доза LNG или NG представляет собой количество, которое обеспечит после по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней приема пероральной дозированной лекарственной формы LNG или NG один раз в день средний уровень прогестерона (P) менее 5 нмоль/л, предпочтительно, менее 4 нмоль/л и, наиболее предпочтительно, менее 3,5 нмоль/л. Вышеупомянутые уровни P следует поддерживать на протяжении курса активного приема, т.е. в течение приема LNG или NG один раз в день.

В некоторых аспектах настоящего изобретения суточная доза LNG или NG представляет собой количество, которое обеспечивает среднюю концентрацию LNG в плазме крови, составляющую

от приблизительно 800 пг/мл до приблизительно 2600 пг/мл, предпочтительно, от приблизительно 1000 пг/мл до приблизительно 2500 пг/мл, более предпочтительно, от приблизительно 1200 пг/мл до приблизительно 2400 пг/мл и, наиболее предпочтительно, по меньшей мере от приблизительно 1600 пг/мл до приблизительно 2300 пг/мл примерно через 2 часа после приема LNG или NG один раз в день;

от приблизительно 300 пг/мл до приблизительно 1200 пг/мл, предпочтительно, от приблизительно 350 пг/мл до приблизительно 1000 пг/мл, более предпочтительно, от приблизительно 400 пг/мл до приблизительно 900 пг/мл и, наиболее предпочтительно, по меньшей мере приблизительно 700 пг/мл или более примерно через 6 часов после приема LNG или NG один раз в день;

от приблизительно 200 пг/мл до приблизительно 800 пг/мл, предпочтительно, от приблизительно 250 пг/мл до приблизительно 700 пг/мл, более предпочтительно, от приблизительно 300 пг/мл до приблизительно 600 пг/мл и, наиболее предпочтительно, по меньшей мере приблизительно 350 пг/мл или выше примерно через 24 часа после приема LNG или NG один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления изобретения суточная доза LNG или NG представляет собой количество, которое обеспечит среднюю максимальную концентрацию LNG в плазме крови (C_{max}), по меньшей мере, приблизительно 900 пг/мл, предпочтительно, по меньшей мере, приблизительно 1000 пг/мл, более предпочтительно, по меньшей мере,

приблизительно 1100 пг/мл и, наиболее предпочтительно, по меньшей мере приблизительно 1200 пг/мл, и время достижения максимальной концентрации LNG в плазме крови (T_{max}) от приблизительно 0,5 часов до приблизительно 6 часов.

В некоторых аспектах настоящего изобретения суточная доза LNG или NG представляет собой количество, которое обеспечивает среднюю площадь под кривой концентрация-время (AUC) после 24 часов приема (AUC_{0-24}), по меньшей мере, приблизительно 14000 час•пг/мл, предпочтительно, по меньшей мере, приблизительно 14500 час•пг/мл и, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, приблизительно 14700 час•пг/мл. В некоторых аспектах AUC_{0-24} для LNG должна составлять менее 20000 час•пг/мл, предпочтительно, менее 19 000 час•пг/мл и, наиболее предпочтительно, менее 18500 час•пг/мл AUC.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ включает предоставление субъекту или пациенту, нуждающемуся в пероральной контрацепции или желающему ее использовать, набора, содержащего 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 таблеток, где каждая таблетка содержит от 0,110 мг до 0,150 мг LNG или от 0,220 мг до 0,300 мг NG и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент и инструкции по приему: одна таблетка один раз в день, предпочтительно утром, независимо от приема пищи. В некоторых аспектах этого варианта осуществления изобретения таблетки упакованы в блистерную упаковку.

Краткое описание фигур

Фигура 1 представляет собой блок-схему, показывающую распределение участников клинического исследования, приведенного в Примере 2.

На **фигурах 2А-2Е** показаны средние диаметры фолликулов и сывороточные концентрации эстрадиола (E_2), прогестерона (P), фолликулостимулирующего гормона (FSH) и лютеинизирующего гормона (LH) в зависимости от времени по результатам исследования, приведенного в Примере 2.

На **фигуре 3** показаны средние концентрации в плазме крови после 55 (± 1) дней приема LNG в дозах 0,095 мг, 0,115 мг или 0,135 мг в день, полученные в ходе исследования, приведенного в Примере 2.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

За исключением особо оговоренных случаев, все термины имеют свое обычное значение, принятое в данной области техники, и используются так, как их использовал бы на момент раскрытия обычный специалист в данной области. Следует понимать, что для удобства в данной заявке часто используются формы единственного числа, такие как «a», «an» и «the»; однако эти формы единственного числа предназначены для охвата множественного числа, если не указано иное или если контекст явно не требует использования только единственного числа. Следует также понимать, что все публикации, патенты, книги, журнальные статьи и т.п., на которые имеются ссылки в настоящей заявке, включены посредством ссылки во всей своей полноте и для всех целей в той степени, в которой это не противоречит настоящему раскрытию.

В контексте настоящего документа термины «левоноргестрел» или «LNG» (также известный, как 17 α -этинил-18-метил-19-нортестостерон; 17 α -этинил-18-метилэстр-4-ен-17 β -ол-3-он и 13 β -этил-17 α -гидрокси-18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он) относятся к d-изомеру рацемата норгестрела или «NG».

В контексте настоящего документа термин «прогестаген» в широком смысле относится к классу стероидных гормонов, которые связываются с рецепторами прогестерона и активируют их. Термин прогестаген включает как природные, так и синтетические прогестагены. Природный прогестаген – это прогестерон. Синтетические прогестагены иногда называют прогестинами.

«Приблизительно» означает наличие значения, которое достаточно близко к заданному значению, чтобы иметь идентичные или по существу идентичные заданному значению свойства. Таким образом, в зависимости от контекста «приблизительно» может означать, например, $\pm 10\%$, $\pm 9\%$, $\pm 8\%$, $\pm 7\%$, ± 6 , $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 3\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$ или \pm менее 1%.

«Фармацевтически приемлемый» относится к материалу или способу, который может применяться по отношению к лекарственным средствам или фармацевтическим композициям.

Термины «дозированная лекарственная форма», «фармацевтический состав» и «фармацевтическая композиция» могут использоваться взаимозаменяемо и относиться к лекарственному средству или активному фармацевтическому ингредиенту, который смешан или скомбинирован с одним или несколькими фармацевтическими эксципиентами для доставки лекарственного средства субъекту или пациенту. Дозированные лекарственные формы, описанные в настоящем документе, могут находиться в различных лекарственных формах, таких как твердые или жидкие лекарственные формы для перорального применения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения дозированная лекарственная форма представляет собой лекарственную форму в виде таблеток или капсул.

«Введение» включает пероральное введение, если не указано иное. «Введение» также может включать стадию назначения или отпуска по рецепту дозированной лекарственной формы, содержащей конкретное соединение, такое как LNG. «Введение» также может включать предоставление указаний по осуществлению способа, с участием конкретного соединения или дозированной лекарственной формы, содержащей это соединение.

«Немедленное высвобождение» (также известное как быстрое высвобождение или IR) относится к дозированной лекарственной форме, которая высвобождает или доставляет одно или несколько лекарственных средств или фармацевтических агентов фактически сразу после введения и приводит к практически полному их растворению в течение приблизительно одного часа (или менее), предпочтительно, менее чем за 45 минут и наиболее предпочтительно, приблизительно за 30 минут или менее при тестировании в аппарате для определения скорости растворения Фармакопеи США с 500-900 миллилитрами водной среды.

Термины «субъект» и «пациент» могут использоваться взаимозаменяемо, если не указано иное, и включают человека, предпочтительно женщину в предклимактерическом возрасте, нуждающуюся в контрацепции или желающую ее использовать.

Вариант дозированной лекарственной формы, которую можно использовать в настоящем изобретении, представляет собой таблетку или капсулу, содержащую терапевтическое количество LNG или NG. Таблетка или капсула может содержать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов и от 0,110 мг до 0,150 мг LNG, предпочтительно, от приблизительно 0,115 мг до приблизительно 0,145 мг LNG и, более предпочтительно, от приблизительно 0,115 мг до приблизительно 0,140 мг LNG. Альтернативно, таблетка или капсула может содержать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов и от 0,220 мг до 0,300 мг NG, предпочтительно, от приблизительно 0,230 мг до приблизительно 0,290 мг NG и, более предпочтительно, от приблизительно 0,230 мг до приблизительно 0,280 мг NG. Конкретные варианты реализации таблетки, которая будет использоваться в настоящем изобретении, содержат приблизительно 0,115 мг, приблизительно 0,120 мг, приблизительно 0,125 мг, приблизительно 0,130 мг, приблизительно 0,135 мг, приблизительно 0,140 мг или приблизительно 0,145 мг LNG и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. Альтернативно, таблетка, которая будет использоваться в настоящем изобретении, содержит приблизительно 0,230 мг, приблизительно

0,240 мг, приблизительно 0,250 мг, приблизительно 0,260 мг, приблизительно 0,270 мг, приблизительно 0,280 мг или приблизительно 0,290 мг NG и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. Таблетки будут высвобождать LNG или NG в режиме немедленного высвобождения. LNG или NG будут единственным лекарственным средством или активным фармацевтическим ингредиентом в дозированной лекарственной форме, применяемой в настоящем изобретении и/или в способе по настоящему изобретению. Дозированная лекарственная форма и/или способ по настоящему изобретению также не должны содержать других потенциально фармацевтически активных материалов или подразумевать введение каких-либо других фармацевтически активных материалов, связанных с контрацепцией, таких как фолаты, например, фолиевая кислота. Способ по настоящему изобретению охватывает одновременное введение других неконтрацептивных лекарственных средств, таких как анальгетики, противодиабетические средства, сердечно-сосудистые/гипертензивные средства, средства, снижающие уровень холестерина, антибиотики, противогрибковые средства, антидепрессанты, нейролептики, миорелаксанты, седативные средства или комбинации вышеперечисленного, но не ограничен упомянутыми средствами.

Один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают лубриканты, наполнители, связующие, разрыхлители, глиданты, солюбилизаторы, ароматизаторы, агенты, регулирующие pH, антиоксиданты, хелатирующие агенты или смеси вышеперечисленного. Примеры вышеупомянутых эксципиентов хорошо известны в данной области техники и описаны в *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6-е изд. 2009 г. и *Фармакопеи США*, 29-е изд. 2006, стр. 3257-3261, которые включены сюда посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления изобретения дозированная лекарственная форма, используемая в настоящем изобретении, содержит по меньшей мере один наполнитель или разбавитель, по меньшей мере одно связующее вещество и по меньшей мере один лубрикант или глидант, или комбинацию вышеперечисленного. Предпочтительно, дозированная лекарственная форма представляет собой таблетку, приготовленную путем гранулирования LNG или NG по меньшей мере с одним наполнителем и по меньшей мере одним связующим, смешивания гранул с одним или несколькими лубрикантами или глидантами и прессования смеси в таблетку.

Примеры наполнителей, которые могут быть использованы в твердой лекарственной форме по настоящему изобретению, включают двухосновный фосфат кальция (безводный), микрокристаллическую целлюлозу, карбонат кальция, карбонат магния, сульфат кальция, порошкообразную целлюлозу, силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу, карбонат магния, оксид магния, крахмал, лактозу, сахарозу, маннит и их смеси.

Примеры связующих, которые могут быть использованы в твердой лекарственной форме по настоящему изобретению, включают аравийскую камедь, повидон, гипромеллозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, полиэтиленоксид, полиметакрилаты, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, прежелатинизированный крахмал, желатин, трагакант, зеин или их смеси. Предпочтительно, связующее выбирают из повидона, гипромеллозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, полиметакрилатов, метилцеллюлозы, желатина и этилцеллюлозы или их смесей. Особенно предпочтительные связующие включают водорастворимые связующие, такие как повидон, гипромеллоза, гидроксипропилцеллюлоза, желатин и их смеси. Если связующее представляет собой полимерное связующее, предпочтительно, чтобы связующее имело низкую молекулярную массу и/или обладало вязкостью менее 200 мПа•сек, предпочтительно, менее 100 мПа•сек и, наиболее предпочтительно, менее 50 мПа•сек при тестировании в концентрации 2% (мас./об.) водного препарата при 20°C.

Примеры разрыхлителей, которые могут быть использованы в твердой дозированной лекарственной форме по настоящему изобретению, включают кроскармеллозу натрия, крахмал, кросповидон, натрия крахмал гликолят, альгиновую кислоту, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу кальция, порошкообразную целлюлозу, хитозан, гуаровую камедь, алюмосиликат магния, метилцеллюлозу, альгинат натрия и их смеси.

Примеры глидантов, которые могут быть использованы в твердой лекарственной форме по настоящему изобретению, включают коллоидный диоксид кремния, кукурузный крахмал, тальк и их смеси.

Примеры лубрикантов, которые могут быть использованы в твердой лекарственной форме по настоящему изобретению, включают стеарат магния, стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту, бегенат глицерина, полиэтиленгликоли (предпочтительно такие, где полиэтиленгликоль имеет молекулярную массу 6000 или более), полиоксиэтиленстеарат, лаурилсульфат магния, олеат натрия и их смеси.

Таблетки также могут содержать одно или несколько водорастворимых эстетических или защитных покрытий. Таблетки могут быть помещены в обычную фармацевтическую упаковку, такую как полиэтиленовая или полипропиленовая бутылочка с влагопоглотителем или без него, бутылочку запечатывают и закрывают крышкой, с защитой от открывания детьми. Таблетки с покрытием также могут быть помещены в обычные блистерные упаковки.

Способ по настоящему изобретению обеспечит контрацепцию субъекту или пациенту, предпочтительно женщине в предклимактерическом возрасте, которая нуждается в контрацепции или желает ее использовать. Способ включает пероральный прием дозированной лекарственной формы, предпочтительно твердой дозированной лекарственной формы, содержащей от 0,110 мг до 0,150 мг LNG, предпочтительно, от приблизительно 0,115 мг до приблизительно 0,145 мг LNG и, более предпочтительно, от приблизительно 0,115 мг до приблизительно 0,140 мг LNG, один раз в день, предпочтительно утром, независимо от приема пищи. Альтернативно, способ включает пероральное введение дозированной лекарственной формы, предпочтительно твердой дозированной лекарственной формы, содержащей от 0,220 мг до 0,300 мг NG, предпочтительно, от приблизительно 0,230 мг до приблизительно 0,290 мг NG и, более предпочтительно, от приблизительно 0,230 мг до приблизительно 0,280 мг NG, один раз в день, предпочтительно утром, независимо от приема пищи. Хотя это и не обязательно, ежедневный прием следует осуществлять примерно в одно и то же время каждый день, т.е. примерно каждые 24 часа \pm 2 часа.

Способ по настоящему изобретению обеспечит высокую контрацептивную эффективность за счет полного (100%) или практически полного (90%, 91%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%) подавления овуляции.

Способ по настоящему изобретению обеспечит приемлемый характер кровотечений, т.е. среднее количество случаев легкого кровотечения или кровянистых выделений менее 17, 16, 15, 14 или 13 дней в течение 28-дневного цикла, исключая первые 5-7 дней после начала способа или первого курса приема. Курс приема в контексте настоящего изобретения обычно относится к 23-30-дневному режиму приема и, предпочтительно, к 28-дневному режиму.

Способ по настоящему изобретению обеспечит снижение гипоэстрогенных побочных эффектов и/или уменьшение андрогенных побочных эффектов. Считается, что снижение гипоэстрогенных побочных эффектов и/или уменьшение андрогенных побочных эффектов обусловлено поддержанием приемлемого уровня эстрадиола в плазме крови, предпочтительно уровня 17β -эстрадиола (E_2) в плазме крови. В некоторых аспектах настоящего изобретения

суточная доза LNG или NG представляет собой количество, которое после 28 дней приема, предпочтительно, после 45 дней приема и, наиболее предпочтительно, на протяжении курса приема, обеспечит средний уровень E₂ более 120 пмоль/л, 125 пмоль/л, 130 пмоль/л, 135 пмоль/л, 140 пмоль/л, 145 пмоль/л или 150 пмоль/л, и менее 375 пмоль/л, 350 пмоль/л, 325 пмоль/л, 300 пмоль/л, 290 пмоль/л, 280 пмоль/л, 270 пмоль/л, 260 пмоль/л, 250 пмоль/л, 240 пмоль/л, 230 пмоль/л, 220 пмоль /л, 210 пмоль/л или 200 пмоль/л.

Способ по настоящему изобретению может дополнительно включать введение одной и той же дозы LNG или NG от начала желаемого приема контрацептивов в течение по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 месяцев или дольше непрерывного приема или курсов приема. Настоящее изобретение позволяет избежать необходимости титрования дозы LNG или NG в большую или меньшую сторону после начального курса.

Хотя это и не обязательно, способ по настоящему изобретению может включать введение дозированной лекарственной формы, предпочтительно твердой пероральной дозированной лекарственной формы, такой как таблетка или капсула, содержащей от приблизительно 0,110 мг до приблизительно 0,150 мг LNG или от приблизительно 0,220 до приблизительно 0,300 мг NG с перерывом или без перерыва между циклами. Например, дозированную лекарственную форму можно принимать, предпочтительно в одной и той же дозе, один раз в день в течение по меньшей мере 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30-дневного цикла с последующим 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8-дневным перерывом, в течение которого принимается плацебо или не принимается LNG или NG и/или не вводится дополнительный гормональный агент, такой как эстроген, включая, помимо прочего, этинилэстрадиол. После указанного перерыва возобновляют прием дозированной лекарственной формы, содержащей от приблизительно 0,110 мг до приблизительно 0,150 мг LNG или от приблизительно 0,220 мг до приблизительно 0,300 мг NG, один раз в день в течение по меньшей мере 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 дней с последующим еще одним 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8-дневным перерывом. Эта схема дозирования и перерыва может повторяться в течение 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 месяцев или дольше.

В некоторых аспектах настоящего изобретения суточная доза LNG или NG представляет собой количество, которое обеспечивает среднюю концентрацию LNG в плазме крови, предпочтительно стабильную концентрацию LNG в плазме крови, составляющую

от приблизительно 800 пг/мл до приблизительно 2600 пг/мл, предпочтительно, от приблизительно 1000 пг/мл до приблизительно 2500 пг/мл, более предпочтительно, от

приблизительно 1200 пг/мл до приблизительно 2400 пг/мл и, наиболее предпочтительно, по меньшей мере от приблизительно 1600 пг/мл до приблизительно 2300 пг/мл примерно через 2 часа после приема LNG или NG один раз в день;

от приблизительно 300 пг/мл до приблизительно 1200 пг/мл, предпочтительно, от приблизительно 350 пг/мл до приблизительно 1000 пг/мл, более предпочтительно, от приблизительно 400 пг/мл до приблизительно 900 пг/мл и, наиболее предпочтительно, по меньшей мере приблизительно 700 пг/мл или более примерно через 6 часов после приема LNG или NG один раз в день;

от приблизительно 200 пг/мл до приблизительно 800 пг/мл, предпочтительно, от приблизительно 250 пг/мл до приблизительно 700 пг/мл, более предпочтительно, от приблизительно 300 пг/мл до приблизительно 600 пг/мл и, наиболее предпочтительно, по меньшей мере приблизительно 350 пг/мл или выше примерно через 24 часа после приема LNG или NG один раз в день;

или комбинацию вышеперечисленного.

В некоторых вариантах осуществления изобретения суточная доза LNG или NG представляет собой количество, которое обеспечивает среднюю максимальную концентрацию LNG в плазме крови (C_{max}), предпочтительно в равновесном состоянии, от приблизительно 900 пг/мл до приблизительно 2700 пг/мл, предпочтительно, от приблизительно 1000 пг/мл до приблизительно 2600 пг/мл, более предпочтительно, от приблизительно 1100 пг/мл до приблизительно 2500 пг/мл и, наиболее предпочтительно, по меньшей мере от приблизительно 1500 пг/мл до приблизительно 2400 пг/мл, и время достижения максимальной концентрации LNG в плазме (T_{max}) от приблизительно 0,5 часа до приблизительно 6 часов, предпочтительно, от приблизительно 0,75 часа до приблизительно 5 часов и, наиболее предпочтительно, от приблизительно 1 до 4 часов.

В некоторых аспектах настоящего изобретения суточная доза LNG или NG представляет собой количество, которое обеспечивает среднюю площадь под кривой концентрация-время (AUC) после 24 часов приема (AUC_{0-24}), предпочтительно в равновесном состоянии, составляющую по меньшей мере приблизительно 14000 ч•пг/мл, предпочтительно, по меньшей мере приблизительно 14500 ч•пг/мл и, наиболее предпочтительно, по меньшей мере приблизительно 14 700 ч•пг/мл. В некоторых аспектах AUC_{0-24} для LNG должна составлять менее 20000 ч•пг/мл, предпочтительно, менее 19000 ч•пг/мл и, наиболее предпочтительно, менее 18500 ч•пг/мл AUC.

В некоторых аспектах настоящего изобретения способ обеспечит после по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней приема пероральной дозированной лекарственной формы LNG или NG один раз в день средний уровень прогестерона в плазме крови (P) менее 5 нмоль /л, предпочтительно, менее 4 нмоль /л и, наиболее предпочтительно, менее 3,5 нмоль/л. Вышеуказанные уровни P следует поддерживать на протяжении всего курса приема или цикла лечения.

Приведенные ниже примеры представлены только в качестве иллюстраций и ни в коем случае не предназначены для ограничения изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Таблетки LNG, которые можно использовать в способах по настоящему изобретению, получали растворением LNG в смеси хлороформа и этанола вместе с фракцией повидона (Часть А). Этот раствор гранулировали с лактозой и кукурузным крахмалом, за которой следовала грануляция с использованием очищенной воды и раствора повидона (часть В).

Полученные гранулы сушили и сортировали по размеру, затем смешивали с коллоидным диоксидом кремния и стеаратом магния и прессовали в таблетки. Состав таблеток представлен в следующей таблице.

Ингредиенты	Ссылка	0,095 мг/таб.	0,115 мг/таб.	0,135 мг/таб.
Внутри гранул				
Левоноргестрел	Ph. Eur.	0,095	0,115	0,135
Лактозы моногидрат	Ph. Eur.	81,355	81,335	81,315
Повидон (K25) (Часть А)	Ph. Eur.	0,75	0,75	0,75
Повидон (K25) (Часть В)	Ph. Eur.	0,75	0,75	0,75
Кукурузный крахмал	Ph. Eur.	1.00	1.00	1.00
Хлороформ	Собственного производства	q.s.	q.s.	q.s.
Этанол (96%)	Ph. Eur.	q.s.	q.s.	q.s.
Дистиллированная вода	Ph. Eur.	q.s.	q.s.	q.s.
Снаружи гранул				
Коллоидный диоксид кремния	Ph. Eur.	0,45	0,45	0,45
Стеарат магния	Ph. Eur.	0,60	0,60	0,60
Масса таблетки		85.00	85.00	85.00

Другие методы гранулирования, такие как ударное уплотнение, гранулирующие жидкости и наполнители, разрыхлители и лубриканты, могут быть использованы в пределах объема настоящего раскрытия.

Пример 2

Таблетки, приготовленные в Примере 1, были протестированы в рамках одноцентрового открытого исследования с адаптивным дизайном для оценки влияния на гормональную функцию, функцию яичников и характер вагинальных кровотечений различных более высоких доз LNG, принимаемых один раз в день в течение 28 дней в течение двух последовательных курсов приема у здоровых женщин с нормальным циклом.

Участниками исследования были здоровые женщины-добровольцы в возрасте 18-45 лет с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 18 кг/м², некурящие в возрасте старше 30 лет или выкуривающие максимум 10 сигарет в день в возрасте ≤ 30 лет. Основными критериями исключения были: заболевания печени, факторы риска венозных или артериальных тромбозных заболеваний, известные нарушения цикла, беременность или лактация в течение последних 3 циклов, а также заболевания или прием лекарств, которые могли повлиять на безопасность, абсорбцию или фармакокинетику исследуемого препарата. Испытуемые должны были использовать барьерные контрацептивы или воздерживаться от гетеросексуальной активности во время исследования.

Исследование имело адаптивный дизайн. Было запланировано максимум пять терапевтических групп, каждая из которых состояла из 30 женщин, по меньшей мере 5 из которых имели ИМТ ≥ 30 кг/м². Планируемые дозы составляли 0,060 мг; 0,075 мг; 0,095 мг; 0,115 мг или 0,135 мг LNG в день.

Первая протестированная дозировка составляла 0,095 мг в день. Выбор последующих дозировок зависел от возникновения овуляций в группах предыдущего введения. Исследование было остановлено, когда была выявлена самая низкая дозировка, полностью подавляющая овуляцию, и были исследованы одна более высокая и одна более низкая дозы.

После скринингового обследования для испытуемых, в случае, если они использовали гормональные контрацептивы, проводился цикл вымывания. Цикл перед приемом препарата контролировали, чтобы оценить, были ли у субъектов овуляторные циклы. Рост фолликулов измеряли каждые 3 (± 1) дня с помощью трансвагинального ультразвукового исследования (ТВУЗИ) до тех пор, пока не наблюдалась овуляция. Если овуляция происходила до 27-го дня

(± 1) и концентрация прогестерона (P) после овуляции составляла ≥ 16 нмоль/л, субъект соответствовал критериям участия и получал исследуемый препарат.

Субъекты начали прием исследуемого препарата в первый день менструального кровотечения после цикла перед приемом. Каждое утро примерно в одно и то же время перорально принимали одну таблетку в течение 56 дней подряд. Визиты для исследования планировались каждые три (± 1) дня, начиная с 3-го (± 1) дня приема по 27-й (± 1) и с 31-го дня (± 1) приема по 55-й день (± 1). При каждом посещении измеряли диаметр наибольшей фолликулоподобной структуры (FLS) и сывороточные концентрации фолликулостимулирующего гормона (FSH), лютеинизирующего гормона (LH), эстрадиола (E_2) и P.

Субъекты исключались из исследования, если на 3-й день приема присутствовала активная FLS (± 1). При подозрении на овуляцию по данным ТВУЗИ планировались дополнительные визиты для определения P через 2, 4 и 6 дней после предполагаемой овуляции.

После последнего дня приема оценки продолжали каждые три (± 1) дня до тех пор, пока не наблюдалась овуляция, с последующими измерениями P через 2 (± 1) и, при необходимости, через 4 (± 1) дня после овуляции. Обследование в конце исследования проводили через 6 (± 1) дней после овуляции или на 30 (± 1) день, если до этого момента овуляция не наблюдалась.

Концентрации SHBG в сыворотке определяли после овуляции в цикле перед приемом, на 55-й (± 1) день приема и при обследовании в конце исследования. Фармакокинетические параметры при многократных дозах исследовались приблизительно у 15 пациенток в группе каждой дозы, 5 из которых имели ИМТ ≥ 30 кг/м². Образцы крови для определения LNG брали на 55-й (± 1) день приема до приема дозы и через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6 и 24 часа после приема дозы.

На протяжении всего исследования испытуемые ежедневно записывали информацию о вагинальных кровотечениях. В период приема они также документировали время приема исследуемого лекарства.

При каждом посещении пациенток опрашивали на предмет побочных эффектов и использования сопутствующих лекарств. Лабораторные исследования безопасности и тесты на беременность проводились через регулярные промежутки времени во время исследования. Физические осмотры проводились при скрининге и в конце исследования.

Главным параметром эффективности была активность яичников по шкале Хугланда-Скуби (Таблица 1), определяемая для каждого 28-дневного периода приема (Hoogland HJ,

Skouby SO. "Ultrasound evaluation of ovarian activity under oral contraceptives," *Contraception* 1993;47: pp. 583-90).

Таблица 1

Результаты по Хугланд - Скоуби

Баллы	Активность яичников	Диаметр FLS (мм)	Гормоны	
			E ₂ (пмоль/л)	P (нмоль/л)
1	Нет активности	≤10	-	-
2	Потенциальная активность	10 < FLS ≤13	-	-
3	Неактивная FLS	> 13	≤100	-
4	Активная FLS	> 13	> 100	≤5
5	LUF	> 13, стабильная	> 100	> 5
6	«Овуляция»	> 13, лопнувшая	> 100	> 5

FLS = фолликулоподобная структура; LUF = лютеинизированный нелопнувший фолликул

Если во время лечения наблюдалась овуляция, последующую лютеиновую фазу оценивали с использованием критерия Ландгрена, т.е. лютеиновую фазу считали нормальной, когда концентрации P были >16 нмоль/л в течение по меньшей мере 5 дней (Landgren et al., "Hormonal effects of the 300 µg norethisterone (NET) minipill. 1. Daily steroid levels in 43 subjects during a pretreatment cycle and during the second month of NET administration," *Contraception* 1980;21: pp. 87-113). ТВУЗИ-измерения диаметра наибольшей FLS (среднее значение двух направлений) выполняли с использованием прибора Voluson E8 Expert (GE Medical Systems). Концентрации FSH, LH, E₂, P и SHBG в сыворотке крови определяли с помощью валидированного хемилюминесцентного иммунологического анализа микрочастиц (Abbott, Longford, Ирландия). Все фармакодинамические параметры оценивали описательно.

Концентрации LNG в плазме определяли с помощью валидированной жидкостной хроматографии, объединенной с тандемной масс-спектрометрией (ACC, Лейдерсбах, Германия). Фармакокинетические параметры получали посредством некомпартментного анализа. Для расчета 90% доверительных интервалов; точечных оценок, значений доверительных интервалов для площади под кривой (AUC) и максимальной концентрации (C_{max}), а также для сравнения групп приема, которые были рассчитаны с помощью параметрического анализа, использовали дисперсионный анализ (ANOVA). Для каждой группы приема и для подгрупп с ИМТ <30 и ≥30 кг/м² были посчитаны описательные статистические данные.

Распределение испытуемых показано на Фигуре 1. Средний (\pm SD) возраст составил 33,3 (\pm 6,2) года, средний ИМТ составил 25,4 (\pm 4,9) кг/м² во всей группе, 23,7 (\pm 3,0) кг/м² в подгруппе с низким и 33,5 (\pm 3,1) кг/м² в подгруппе с высоким ИМТ.

На основе адаптивного дизайна были протестированы три дозы LNG: 0,095 мг, 0,115 мг и 0,135 мг. Распределение баллов Хугланда-Скуби показано в Таблице 2.

Таблица 2

Баллы по Хугланду-Скуби в течение двух 28-дневных периодов приема LNG в дозах 0,095 мг, 0,115 мг или 0,135 мг в день

Баллы Хугланда-Скуби	LNG 0,095 мг				LNG 0,115 мг				LNG 0,135 мг			
	Период приема 1		Период приема 2		Период приема 1		Период приема 2		Период приема 1		Период приема 2	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1	1	3,7	0	0	1	3,7	1	3,85	1	4,0	1	4,0
2	8	29,6	6	24,0	6	22,2	6	23,1	8	32,0	6	24,0
3	1	3,7	0	0	1	3,7	2	7,7	0	0	1	4,0
4	15	55,6	19	76,0	19	70,4	17	65,4	16	64,0	17	68,0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	2	7,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N всего	27		25		27		26		25		25	

У двух субъектов (ИМТ 30,8 и 22,0 кг/м²) в группе 0,095 мг LNG овуляция произошла в период приема 1 с нормальной лютеиновой фазой в соответствии с критерием Ландгрена ($P > 16$ нмоль/л в течение ≥ 5 дней). Самая низкая дозировка, при которой не наступала овуляция, составляла 0,115 мг LNG в день. Также в группе с самой высокой дозой (0,135 мг) ни у одной из пациенток не произошла овуляция, как определялось по шкале Хугланда-Скуби. У одной из пациенток в этой группе (ИМТ 20,4 кг/м²) FLS составлял 12,3 мм на 3-й день приема, а концентрация P составляла от 6,64 до 12,19 нмоль/л с 5-го по 11-й дни. У нее могла быть аномальная овуляция небольшого фолликула, которому предшествует туповатый пик LH и за которым следует неадекватная лютеиновая фаза.

Во всех группах приема большинство пациенток имели 4 балла по шкале Хугланда-Скуби, т.е. активные FLS. За исключением двух овуляций в группе с самой низкой дозой, не было явной тенденции к снижению баллов, т.е. к большему подавлению яичников, при увеличении дозы LNG.

Максимальный диаметр наибольшей FLS, а также максимальная и средняя концентрации E₂ для одной пациентки за цикл и за весь период приема показаны в Таблице 3.

Таблица 3

			LNG 0,095 мг	LNG 0,115 мг	LNG 0,135 мг
Макс. диаметр FLS (мм)	Период приема 1	N	26	27	25
		Среднее ±SD	20,0 ± 8,6	20,4 ± 7,9	16,6 ± 5,7
		Медиана (диапазон)	20,6 (9,7–37,3)	20,3 (7,3–36,0)	13,9 (7,3–28,4)
	Период приема 2	N	25	26	25
		Среднее ±SD	20,5 ± 7,5	19,9 ± 7,5	17,4 ± 5,0
		Медиана (диапазон)	20,2 (10,5–34,1)	20,8 (9,9–35,8)	16,8 (8,8–27,8)
	Весь период приема	N	25	26	25
		Среднее ±SD	22,1 ± 7,9	21,4 ± 7,7	18,5 ± 5,3
		Медиана (диапазон)	22,5 (10,5–37,3)	20,8 (10,4–36,0)	18,1 (8,8 – 28,4)
	ИМТ<30 кг/м ²	N	20	21	20
Весь период приема	Среднее ±SD	22,5 ± 8,2	19,8 ± 7,5	18,4 ± 5,0	
ИМТ≥30 кг/м ²	N	5	5	5	
Весь период приема	Среднее ±SD	20,6 ± 6,9	27,9 ± 4,4	19,0 ± 7,1	
Макс. концентра- ция E ₂ (пмоль/л)	Период приема 1	N	26	27	25
		Среднее ±SD	595 ± 495	563 ± 551	369 ± 245
		Медиана (диапазон)	362 (99-1820)	481 (110–2270)	239 (110–892)
	Период приема 2	N	25	26	25
		Среднее	384 ± 304	367 ± 278	302 ± 184

			LNG 0,095 мг	LNG 0,115 мг	LNG 0,135 мг
		±SD			
		Медиана (диапазон)	224 (110 – 1130)	215 (103–995)	242 (128–811)
	Весь период приема	N	25	26	25
		Среднее ±SD	660 ± 500	610 ± 559	416 ± 256
		Медиана (диапазон)	580 (110–1820)	511 (128–2270)	279 (128–892)
	ИМТ<30 кг/м ²	N	20	21	20
	Весь период приема	Среднее ±SD	705 ± 537	611 ± 623	415 ± 244
	ИМТ≥30 кг/м ²	N	5	5	5
	Весь период приема	Среднее ±SD	484 ± 277	607 ± 116	421 ± 332
Средняя концентра- ция E ₂ (пмоль/л)	Период приема 1	N	26	27	25
		Среднее ±SD	289 ± 195	269 ± 217	198 ± 100
		Медиана (диапазон)	231 (74-761)	244 (45-921)	156 (84–390)
	Период приема 2	N	25	26	25
		Среднее ±SD	186 ± 97	170 ± 88	162 ± 62
		Медиана (диапазон)	144 (72-391)	146 (47–354)	148 (67–310)
	Весь период приема	N	25	26	25
		Среднее ±SD	241 ± 130	219 ± 146	180 ± 73
		Медиана (диапазон)	204 (81-472)	186 (46–631)	144 (77–311)
	ИМТ<30 кг/м ²	N	20	21	20
	Весь	Среднее	253 ± 140	213 ± 160	178 ± 72

			LNG 0,095 мг	LNG 0,115 мг	LNG 0,135 мг
	период приема	±SD			
	ИМТ \geq 30 кг/м ²	N	5	5	5
	Весь период приема	Среднее ±SD	190 ± 72	242 ± 66	190 ± 87
SHBG (нмоль/л)	До приема (базовый уровень)	N	26	27	25
		Среднее ±SD	66,0 ± 26,4	65,4 ± 30,3	66,8 ± 25,8
		Медиана (диапазон)	63,4 (19,8-132,3)	68,9 (22,1-155,9)	61,9 (24,3-122,5)
	55 ±1 день приема	N	26	26	25
		Среднее ±SD	27,7 ± 10,6	23,9 ± 12,1	24,0 ± 9,5
		Медиана (диапазон)	25,5 (9,4-50,2)	18,9 (8,7-56,3)	23,7 (10,1-49,2)
	Конец исследования	N	26	27	25
		Среднее ±SD	49,9 ± 17,4	48,1 ± 20,1	58,6 ± 28,5
		Медиана (диапазон)	47,7 (18,1-80,9)	46,7 (16,7-99,4)	47,8 (21,7-128,3)

SD: стандартное отклонение

Изменения среднего диаметра FLS и концентрации гормонов с течением времени показаны на фигурах 2А-2Е. Результаты согласуются с баллами Хугланда-Скуби: у большинства пациенток во время приема наблюдался рост фолликулов с соответствующим увеличением концентрации E₂. Диаметры FLS и концентрации E₂ были сопоставимы в группах, принимавших 0,095 и 0,115 мг. В группе, принимавшей 0,135 мг, диаметр FLS был меньше в обоих циклах приема, а концентрации E₂ были ниже в первый период приема, что указывает на то, что наибольшее подавление роста фолликулов происходило в группе с самой высокой дозой. Различия между группами были меньше в периоде приема 2, концентрации E₂ были стабильными и ниже, чем в периоде 1. Средние значения средних концентраций E₂ на одну пациентку за весь период наблюдения составляли 241, 219 и 180 пмоль/л в группах, принимавших 0,095, 0,115 и 0,135 мг, соответственно. При всех дозах средние концентрации

E_2 составляли ≥ 110 пмоль/л (30 пг/мл) у 80–90% пациенток и $\geq 73,4$ пмоль/л (20 пг/мл) у всех пациенток, за исключением одной пациентки из группы 0,115 мг.

Средние концентрации FSH незначительно снизились в течение первого периода приема из-за отрицательной обратной связи при повышении уровней E_2 . Все индивидуальные концентрации LH были ниже 12,1 МЕ/л, за исключением пика LH 68,0 МЕ/л у одной из овулирующих пациенток в группе, принимавшей 0,095 мг. У другой овулирующей пациентки не наблюдалось предовуляционного пика LH. Все отдельные концентрации P во время приема были ниже 5 нмоль/л, за исключением двух овулирующих пациенток в группе, получавшей 0,095 мг, пациентки с аномальной овуляцией в группе, принимавшей 0,135 мг, и еще одной пациентки, у которой при первом визите к врачу один раз концентрация P составила 5,85 нмоль/л, что, вероятно, является остатком цикла до приема.

Сравнение максимальных диаметров FLS и концентраций E_2 в двух группах с разными ИМТ не выявило четких различий.

У большинства пациенток овуляция произошла в течение 30-дневного периода после приема, после чего концентрация P достигла ≥ 16 нмоль/л. У 1 или 2 пациенток в каждой дозовой группе концентрации P после овуляции оставались ниже 16 нмоль/л. У 1 или 2 испытуемых в каждой группе овуляция не наступала в течение 30 дней. Овуляция наблюдалась в среднем через 15,5, 14,1 и 12,8 дней после последнего приема в группах, принимавших дозы 0,095, 0,115 и 0,135 мг, соответственно.

Во всех группах концентрации SHBG были подавлены примерно на 60% в конце периода приема 2. На момент завершения исследования, в среднем через 22 дня после последнего приема, средние концентрации SHBG еще не вернулись к исходным значениям.

Средние концентрации LNG в плазме крови после приема исследуемого препарата на 55-й ± 1 день показаны на Фигуре 3. Максимальные значения были достигнуты через 1 час после приема, с последующим быстрым снижением. Средние значения фармакокинетических параметров приведены в Таблице 4. Статистические оценки показали пропорциональность доз в отношении общего воздействия в течение наблюдаемого интервала дозирования и тенденцию к незначительному снижению максимального воздействия при увеличении дозы (фигуры 3В-С). Для всех дозировок тенденция к снижению воздействия наблюдалась в подгруппах с ИМТ ≥ 30 кг/м².

Фармакокинетические параметры после многократного перорального приема левоноргестрела в дозах 0,095 мг, 0,115 мг или 0,135 мг в день, соответственно, в течение 55 ± 1 дней подряд во всей группе приема и в подгруппах с индексом массы тела (ИМТ) <30 и ≥ 30 кг/м²

Параметр	0,095 мг левоноргестрела		0,115 мг левоноргестрела		0,135 мг левоноргестрела	
	AUC _{0-24,ss} (ч•пг/мл)	C _{max,ss} (пг/мл)	AUC _{0-24,ss} (ч•пг/мл)	C _{max,ss} (пг/мл)	AUC _{0-24,ss} (ч•пг/мл)	C _{max,ss} (пг/мл)
N	17	17	17	17	16	16
Среднее	13100	1650	14800	1790	17500	2010
SD (стандартное отклонение)	4900	603	5480	636	5070	604
Минимум	7290	903	5580	730	10200	1140
Медиана	11800	1630	12900	1810	16900	1930
Максимум	23200	3120	26100	2830	30000	3230
Среднее геометрическое	12400	1550	13800	1670	16800	1920
CV% Среднее геометрическое	36,92	37,38	41,28	41,02	28,74	30,85
ИМТ <30 кг/м²						
N	12	12	12	12	11	11
Среднее геометрическое	14000	1830	16300	2030	17600	2140
ИМТ ≥ 30 кг/м²						
N	5	5	5	5	5	5
Среднее геометрическое	9200	1050	9320	1050	15300	1520

AUC_{0-24ss}: площадь под кривой концентрации в сыворотке в зависимости от времени от момента введения дозы в 55 ± 1 день приема до 24 часов после введения,

C_{max, ss}: максимальная концентрация в пределах интервала дозирования.

Среднее (\pm SD) число дней с кровотечением или кровянистыми выделениями во время приема, за вычетом первых 7 дней приема, составило 12,3 (\pm 8,6), 14,5 (\pm 9,4) и 16,0 (\pm 11,5) дней в группах, принимавших 0,095, 0,115 и 0,135 мг, соответственно, медианные значения

составили 11,5, 14,5 и 13,0 дней. Мажущие выделения возникали чаще всего, если и возникало кровотечение, то в основном это было легкое кровотечение.

Результаты, относящиеся к акне (основной симптом повышенной андрогенности), представлены в Таблице 5.

Таблица 5

Количество случаев акне, рассматриваемых, как возможно связанных с IMP

	0,095 мг LNG	0,115 мг LNG	0,135 мг LNG
n пациенток	30	29	29
n случаев акне, возможно, связанных с IMP	3	4	4

Число случаев акне в трех группах LNG-POP было низким, что снижает опасения по поводу повышенного риска андрогенных побочных эффектов LNG-POP.

Исследуемый препарат хорошо переносился. Наиболее частыми побочными эффектами были головная боль, назофарингит и фолликулярные кисты. Одна пациентка преждевременно прекратила участие из-за головокружения, которое, возможно, было связано с исследуемым приемом. Произошло одно серьезное нежелательное явление (пневмония), не связанное с лечением. Клинически значимых изменений в результатах физического обследования или обычных лабораторных показателях обнаружено не было. Одна участница забеременела в течение периода наблюдения, зачатие произошло спустя много времени после последнего приема в ходе исследования.

Результаты исследования показали, что увеличение дозы LNG-POP приводило к согласующемуся с ним подавлению овуляции. Самая низкая эффективная доза составляла 0,115 мг в день. Хотя у большинства пациенток наблюдался рост фолликулов и соответствующее повышение концентрации E₂, во время приема LNG в дозе 0,115 мг или 0,135 мг в день ингибировалось повышение LH и нормальные овуляции. Ожидалось, что возможная аномальная овуляция в группе, принимавшей 0,135 мг, не приведет к наступлению беременности. Эффективность подавления овуляции для доз LNG 0,115 мг и 0,135 мг была выше, чем у традиционного LNG 0,03 мг в виде POP.

Препараты, содержащие только прогестаген, обычно не полностью подавляют рост фолликулов и выработку E₂. Это предотвращает возникновение гипоестрогенных побочных эффектов, в частности, потерю костной массы. Во всех группах приема LNG средние

концентрации E₂ значительно превышали 110 пмоль/л (30 пг/мл), при этом предполагается, что нижний предел не приводит к ускоренной потере костной массы и другим гипоэстрогенным побочным эффектам (например, сухости влагалища, изменениям настроения).

Неожиданно было обнаружено, что при более высокой дозе LNG (т.е. более 0,10 мг) не только происходит полное подавление овуляции, но и характер кровотечений не хуже, чем при более низких дозах, и что более высокие дозы, по-видимому, имеют лучший профиль безопасности, чем можно было бы ожидать. Как правило, в этом диапазоне доз для пероральной контрацепции LNG обычно комбинируют с эстрогеном (например, с E₂), чтобы преодолеть нехватку эстрогена (гипоэстрогенизм) и повышенный андрогенный риск. Однако наносящие вред, нежелательные побочные эффекты, как это обсуждалось выше, по-видимому, не наблюдаются при этих более высоких дозах LNG-POP.

Описанное здесь изобретение может быть реализовано на практике в отсутствие любого элемента или элементов, ограничения или ограничений, которые непосредственно здесь не раскрыты. Таким образом, например, в каждом случае в настоящем документе любой из терминов «содержащий», «состоящий по существу из» и «состоящий из» может быть заменен любым из двух других терминов. Применяемые термины и выражения используются как описательные, а не ограничивающие термины, и использование таких терминов и выражений не подразумевает исключения каких-либо эквивалентов приведенных и описанных признаков или их частей, но следует признать, что в пределах заявленного объема изобретения возможны различные модификации. Таким образом, следует понимать, что, хотя настоящее изобретение было подробно раскрыто с помощью предпочтительных вариантов осуществления изобретения и дополнительных признаков, специалисты в данной области техники могут прибегнуть к модификациям и изменениям раскрытых здесь идей, и что такие модификации и изменения рассматриваются, как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения, определенного формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ обеспечения контрацепции для субъекта-человека, желающего ее использовать, включающий пероральный прием субъектом один раз в день дозированной лекарственной формы, содержащей от приблизительно 0,110 мг до приблизительно 0,150 мг левоноргестрела (LNG), в течение периода приема, составляющего по меньшей мере двадцать восемь дней.
2. Способ по п.1, в котором дозированная лекарственная форма содержит приблизительно 0,115 мг LNG, приблизительно 0,120 мг LNG, приблизительно 0,125 мг LNG, приблизительно 0,130 мг LNG, приблизительно 0,135 мг LNG, приблизительно 140 мг LNG или приблизительно 145 мг LNG и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.
3. Способ по п.1, в котором LNG является единственным фармацевтическим активным агентом, добавкой или адьювантом, вводимым субъекту с контрацептивными целями в течение периода приема.
4. Способ по п.1, в котором в течение периода приема субъекту не вводят эстрогенные соединения.
5. Способ по п.1, в котором в течение периода приема субъекту не вводят никаких фолатов.
6. Способ по п.1, в котором в течение периода приема не проводится титрование дозы LNG.
7. Способ по п.1, в котором период приема составляет по меньшей мере 55 дней или дольше при приеме дозированной лекарственной формы LNG один раз в день, без перерыва в приеме дозированной лекарственной формы LNG.
8. Способ по п.1, где период приема составляет по меньшей мере 180 дней или дольше при приеме дозированной лекарственной формы LNG один раз в день без перерыва в приеме дозированной лекарственной формы LNG.
9. Способ по п.1, где дозированная лекарственная форма представляет собой таблетку, содержащую LNG и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

10. Способ обеспечения контрацепции для субъекта-человека, желающего ее использовать, состоящий в пероральном приеме субъектом таблетки, содержащей от приблизительно 0,115 мг до приблизительно 0,145 мг левоноргестрела (LNG) и одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов в течение периода приема, составляющего по меньшей мере двадцать восемь дней.

11. Способ по п.10, в котором таблетка содержит приблизительно 0,115 мг LNG, приблизительно 0,120 мг LNG, приблизительно 0,125 мг LNG, приблизительно 0,130 мг LNG, приблизительно 0,135 мг LNG, приблизительно 0,140 мг LNG или приблизительно 0,145 мг LNG и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, выбранный из лубрикантов, наполнителей, связующих, разрыхлителей, глидантов, солубилизирующих агентов, ароматизаторов, агентов, регулирующих рН, антиоксидантов, хелатирующих агентов или смесей вышеперечисленного.

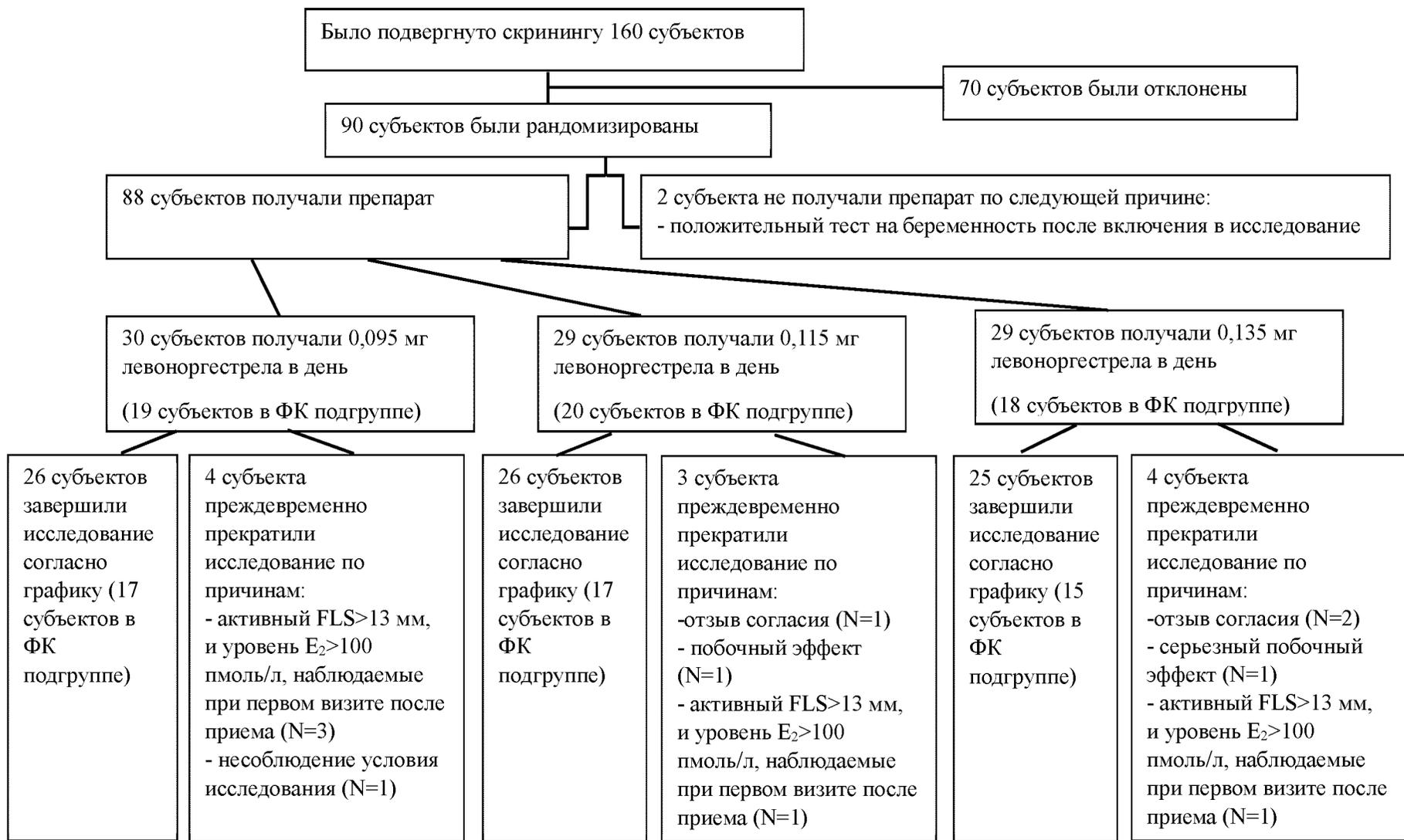
12. Способ по п.10, в котором в течение периода приема субъекту не вводят эстроген.

13. Способ по п.10, в котором в течение периода приема субъекту не вводят никаких фолатов.

14. Способ по п.10, в котором в течение периода приема не проводится титрование дозы LNG.

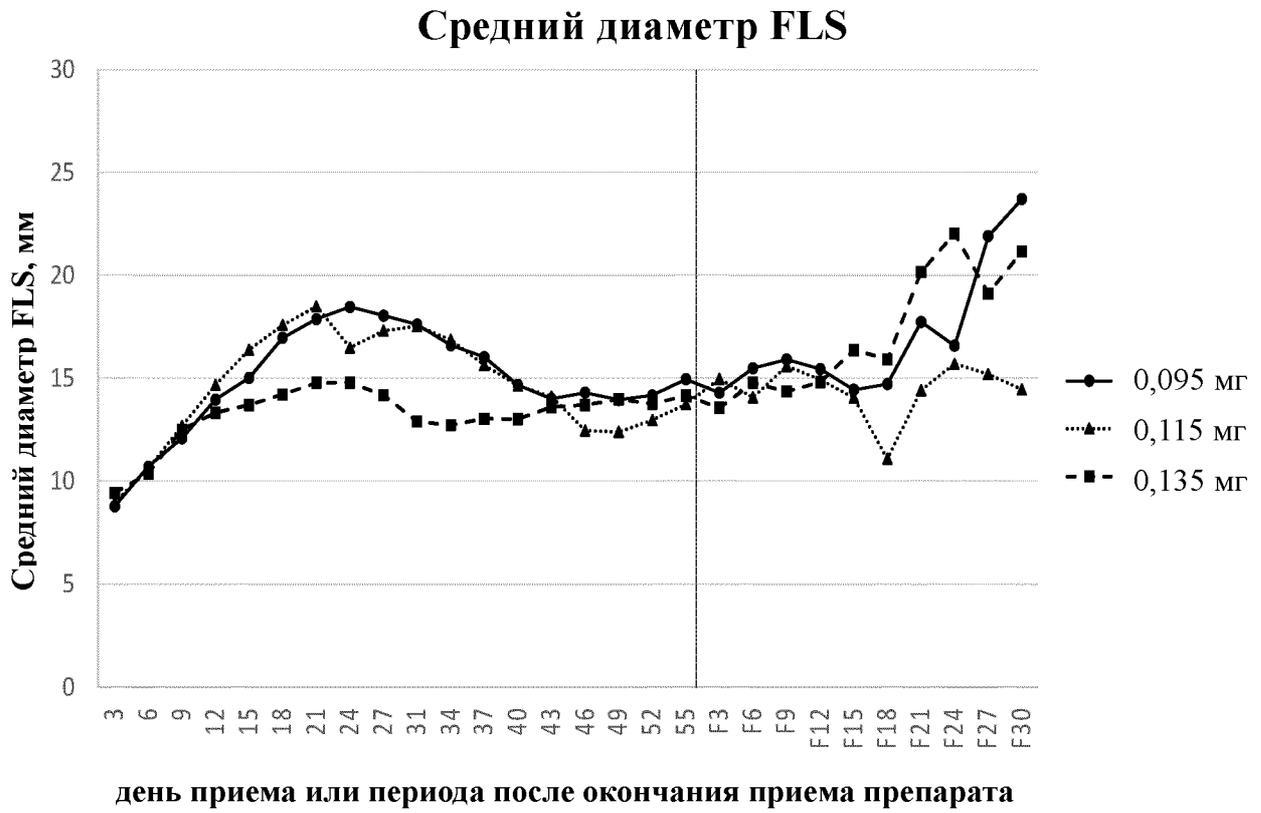
15. Способ по п.10, в котором период приема составляет по меньшей мере 60 дней или дольше при приеме таблетки LNG один раз в день без перерыва в приеме таблеток LNG.

16. Способ по п.10, в котором период приема составляет по меньшей мере 180 дней или дольше при приеме таблетки LNG один раз в день без перерыва в приеме таблеток LNG.



E₂: эстрадиол, FLS: фолликулоподобная структура, ФК: фармакокинетика

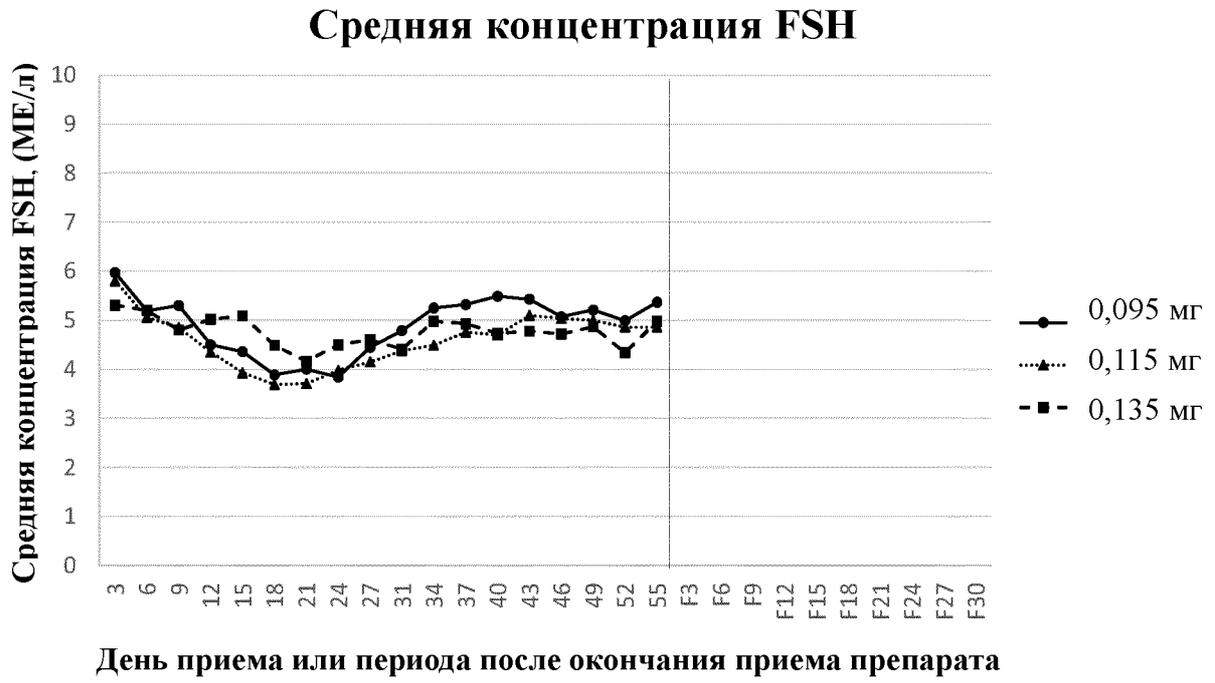
ФИГ. 1



ФИГ. 2А

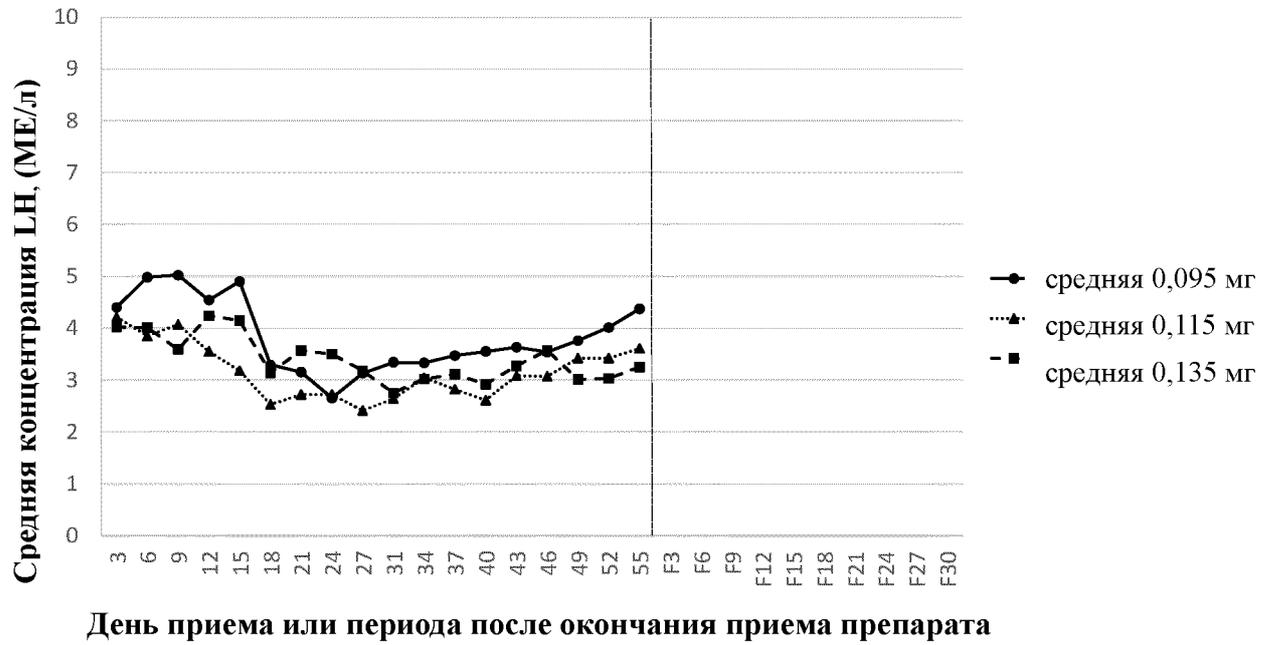


ФИГ. 2В

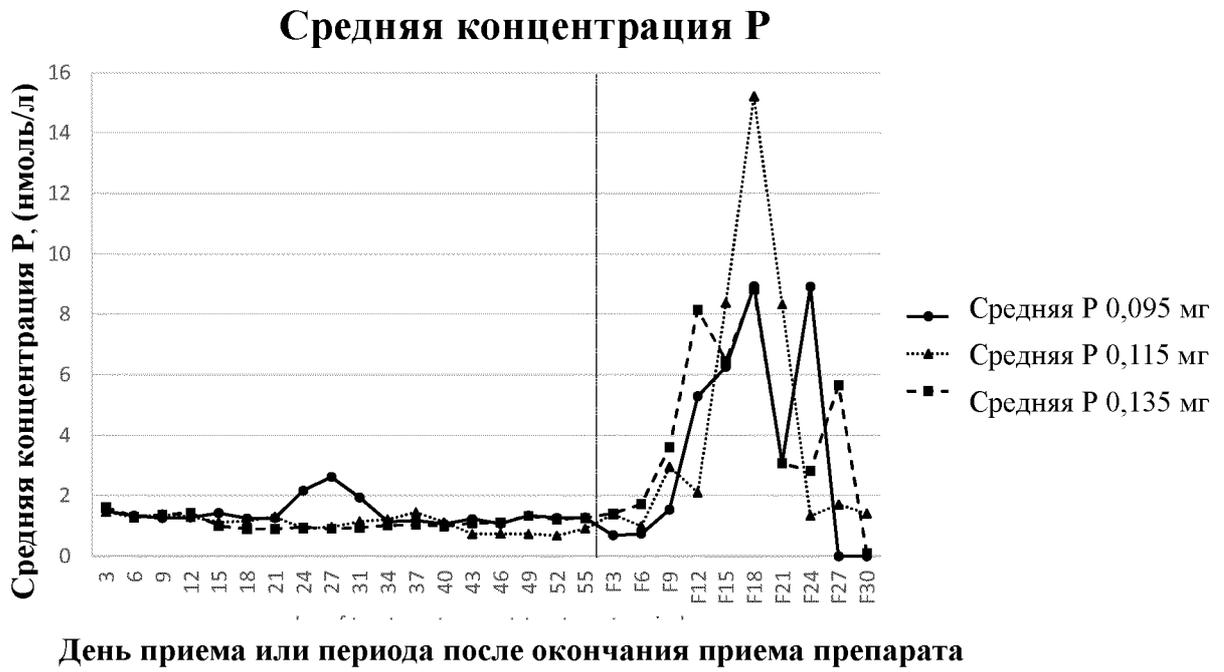


ФИГ. 2С

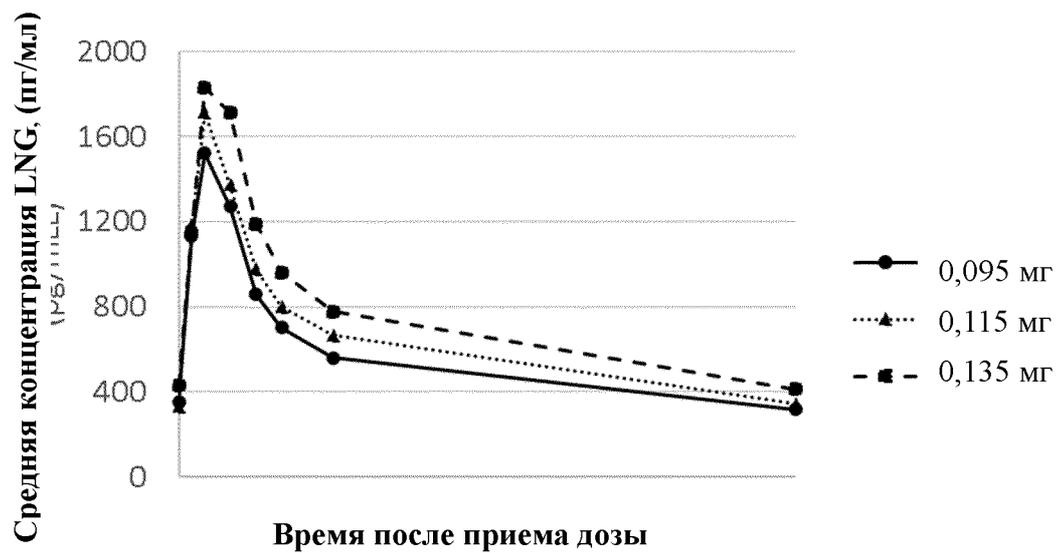
Средняя концентрация ЛН



ФИГ. 2D



ФИГ. 2Е



ФИГ. 3