

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490437 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.05.07

(51) Int. Cl. A61K 31/585 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.08.11

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА И ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОЙ
КОНТРАЦЕПЦИИ

(31) 21382757.9

(72) Изобретатель:

(32) 2021.08.12

Колли Энрико, Перес Салустиано (ES)

(33) EP

(74) Представитель:

(86) PCT/EP2022/072511

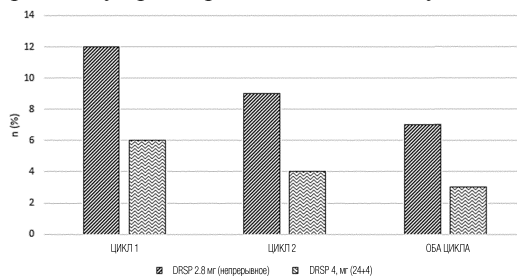
Медведев В.Н. (RU)

(87) WO 2023/017109 2023.02.16

(71) Заявитель:

ЧЕМО РИСЕРЧ, С.Л. (ES)

(57) Настоящее изобретение относится к дроспиренону для применения в способе лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореи, предусматривающем введение дроспиренона в двухфазном режиме. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению дроспиренона, вводимого в указанном двухфазном режиме, в качестве контрацептивного средства и для индуцирования аменореи, а также к фармацевтической композиции и набору, содержащему дроспиренон, вводимый в указанном двухфазном режиме.



A1

202490437

202490437

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580647EA/022

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА И ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к области женского здоровья и, более конкретно, к лечению эндометриоза, тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, и/или дисменореи. Таким образом, настоящее изобретение относится к дроспиренону для применения в способе лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореи, включающем введение дроспиренона в двухфазном режиме. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению дроспиренона, вводимого в указанном двухфазном режиме, в качестве противозачаточного средства и для индуцирования аменореи, а также к фармацевтической композиции и набору, содержащему дроспиренон, вводимый в указанном двухфазном режиме.

Уровень техники

Эндометриоз представляет собой хроническое эстрогензависимое заболевание, характеризующееся наличием ткани эндометрия вне матки, включая яичники и другие тазовые структуры. Эти поражения вызывают хроническую воспалительную реакцию, которая может привести к образованию рубцовой ткани и спаек. Женщины с эндометриозом часто испытывают симптомы дисменореи, предменструальной боли, диспареунии и хронической усталости (Schindler, 2011), а также менее распространенные симптомы боли при овуляции, констипации и болезненного мочеиспускания (Taylor et al., 2017). Кроме того, наличие эктопического эндометрия также может стать причиной бесплодия, которое может наблюдаться у 50% женщин с эндометриозом (Vercellini et al., 2014). Таким образом, женщины с эндометриозом сталкиваются с одной или обеими из двух основных проблем: болью, ассоциированной с эндометриозом, и бесплодием. Тяжесть симптомов не обязательно коррелирует со степенью заболевания органов таза или размером поражений. Многие женщины с эндометриозом легкой степени тяжести жалуются на сильную боль в области таза (Norwitz E.R and Schorge J.O., 2013).

По оценкам, эндометриозом страдают 10% женщин репродуктивного возраста, что экстраполируется приблизительно на 190 миллионов женщин во всем мире.

В настоящее время не существует метода лечения эндометриоза. Женщины с эндометриозом по-прежнему нуждаются в постоянном, коллаборативном и поддерживающем лечении своего состояния, а также в понимании значительного влияния, которое данное заболевание может оказать на качество их жизни. Основными целями лечения являются: облегчение боли и других симптомов, уменьшение эндометриоидных поражений и улучшение качества жизни больных.

Современные гормональные методы лечения боли, ассоциированной с эндометриозом, направлены на системное или местное подавление эстрогена, ингибирование пролиферации тканей и воспаления, или на то и другое. Комбинированные

пероральные контрацептивы (СОС) широко применяются в качестве терапии первой линии дисменореи или хронической тазовой боли с предполагаемым эндометриозом или без него, в частности у подростков с эндометриозом (Vercellini and Buggio 2018). Тем не менее, эстрогены оказывают стимулирующее воздействие на метаболическую активность слизистой оболочки эндометрия. Таким образом, введение СОС может обеспечить доминирование эстрогена с потенциальным риском прогрессирования поражения (Casper 2017).

Лечение только прогестином также применяется в качестве терапии первой линии при тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, а также для подавления распространенности эндометриодных поражений. Одним из прогестинов, одобренных Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) для лечения эндометриоза, вторичной аменореи и аномальных маточных кровотечений, является норэтистерона ацетат (NETA) (таблетки по 5 мг). Хотя по существу NETA может также обеспечивать ингибирование овуляции, начиная с дозы 0,35 мг/сутки при непрерывном приеме в течение 28 суток, он не одобрен для применения в качестве контрацептивного средства, поскольку для лечения эндометриоза необходима высокая доза (5-15 мг/сутки) больше, чем в 10 раз превышающая дозу, необходимую для подавления овуляции (0,35 мг/сутки). Терапию при таком высоком уровне дозировки можно осуществлять максимум от шести до девяти месяцев или до кровотечения “прорыва”, требующего временного прекращения лечения. Кроме того, при таких высоких дозах NETA может вызывать андрогенные побочные эффекты, такие как акне, гирсутизм, увеличение массы и легкие изменения голоса у некоторых женщин.

Другой одобренный прогестин, Диеногест (DNG), представляет собой синтетический прогестин, который в настоящее время применяется для клинического лечения эндометриоза в Европе в дозе 2 мг в сутки (таблетки Visanne® по 2 мг). DNG, лишенный андрогенной активности, переносится лучше, чем NETA. DNG в дозе 2 мг в сутки обеспечивает ингибирование овуляции, однако активность яичников не подавляется полностью, поэтому он не был одобрен в качестве контрацептивного средства (Caruso, 2019). Таким образом, пользователям официально предлагается применять барьерную контрацепцию или другие негормональные альтернативные варианты (Vercellini, 2016) при применении DNG в лечении эндометриоза.

Одобрены в настоящее время способы лечения боли, ассоциированной с эндометриозом, не имеют показаний к контрацепции. Кроме того, не допускается одновременное применение гормональных контрацептивных средств с некоторыми одобренными FDA или одобренными в Европе препаратами для лечения эндометриоза (например, антагонисты рецептора гонадотропин-высвобождающего гормона, такие как недавно одобренный продукт Elagolix, или прогестины, такие как диеногест). Необходимость применения барьерной контрацепции может установить предел соблюдения указаний по применению указанных продуктов и увеличить частоту отмены препарата. Таким образом, существует острая необходимость в терапии ассоциированной

с эндометриозом тазовой боли (EAPP), у женщин, нуждающихся в гормональной контрацепции.

Дроспиренон (DRSP) представляет собой производное спиронолактона, обладающее прогестомиметической, антиминералокортикоидной и антиандрогенной активностью. Дроспиренон в качестве контрацептивного ингредиента доступен в виде комбинированных таблеток для перорального применения, таких как таблетки, продаваемые под названиями Yasmin® (3 мг DRSP/30 мкг этинилэстрадиола), Yaz® (3 мг DRSP/20 мкг этинилэстрадиола) и Yasminelle® (3 мг DRSP/20 мкг этинилэстрадиола). Указанные таблетки содержат этинилэстрадиол, который усиливает ингибирующий эффект дроспиренона в отношении овуляции и обеспечивает контрацепцию и контроль цикла.

В ЕС и США DRSP недавно был одобрен в качестве POP для контрацепции у женщин репродуктивного возраста (Slinda™/Slynd™). Утвержденная дозировка составляет одну белую активную таблетку (DRSP 4 мг) в сутки в течение первых 24 суток и одну зеленую неактивную таблетку в сутки в течение 4 последующих суток. Композиции DRSP POP могут быть получены способами, описанными в предшествующем уровне техники, например, описанными в WO 2012/00981 A или WO 2016/207298 A. Обоснованием режима введения DRSP 24/4, включающего 4 суток без гормонов в каждом цикле, было создание метода, основанного только на прогестагене, обеспечивающего предсказуемые плановые кровотечения, в противном случае не связанного с контрацепцией, содержащей только прогестаген (публичный экспертный отчет о Slinda, шаблонная версия Государственного фармацевтического управления Швеции, 2019 (Slinda Public Assessment Report, Swedish MPA template version, 2019)).

Исключение или отсутствие менструации, называемое “аменорея”, достигаемое посредством непрерывных режимов дозирования, имеет особенности, которые могут быть желательны с точки зрения пациентки, включая улучшение соблюдения режима лечения, уменьшение вмешательства в повседневную жизнь и особые мероприятия, а также меньшее количество не выходов на работу или учебу, связанных с менструацией. (Côté et al., 2002; Rose et al., 2008; Edelman et al., 2014). Ранее полученные данные опросов пациентов и мнения участников клинических исследований гормональных контрацептивов позволяют предположить, что значительная часть женщин предпочитает снижение частоты менструаций или аменореи, ассоциированных с непрерывным режимом дозирования (Loudon et al., 1977; Rutter et al., 1988; den Tonkelaar et al., 1999; Glasier et al., 2003; Wiegatz et al., 2004; Ferrero et al., 2006). В крупном опросе более 4000 женщин репродуктивного возраста в Северной Америке, Южной Америке и Европе, 60% респондентов выразили желание отсрочить менструальное кровотечение (Szarewski et al., 2012). Таким образом, также существует необходимость в создании противозачаточного средства, которое бы обеспечивало высокую безопасность и надежность контрацепции и в то же время уменьшало межменструальные кровотечения (менструации), т.е. вызывало аменорею.

В двух исследованиях фазы III с участием сексуально активных женщин в течение до тринадцати 28-суточных циклов лечения оценивалась контрацептивная эффективность и безопасность перорального режима введения DRSP 24/4 суток по 4 мг в США и Европе (Palacios, 2019 и Kimble et al., 2020). В целом, после 9-13 циклов применения перорального DRSP 24/4 суток по 4 мг приблизительно у 40% пользователей отмечалась аменорея. Тем не менее, по-прежнему существует необходимость в разработке более быстрого и эффективного способа индуцирования аменореи, при котором большее количество женщин смогут получить положительный эффект от меньшего количества кровотечений или от их отсутствия после меньшего количества циклов перорального применения DRSP.

В исследовании фазы II (отчет об исследовании CF111/203, 2014 г.) оценивались два различных режима дозирования для двух циклов: непрерывный режим с дозой DRSP 2,8 мг в течение 28 суток по сравнению с утвержденным в настоящее время режимом дозирования 24+4 с DRSP 4,0 мг (Slynd™) для оценки потенциала ингибирования овуляции, отражаемого гормональной активностью и активностью яичников при применении двух схем у 50 здоровых женщин. Хотя результаты данного исследования были опубликованы (номер EudraCT: 2011-004085-15), описание исследования не содержит данные относительно характера кровотечений у женщин.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Таким образом, настоящее изобретение относится в одном аспекте к дроспиренону для применения в способе лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореей у субъектов женского пола, включающем введение дроспиренона указанному субъекту в двухфазном режиме, причем в течение первой фазы вводят суточное количество дроспиренона, а во второй фазе вводят самое низкое суточное количество дроспиренона.

В одном варианте осуществления способа по настоящему изобретению указанное суточное количество дроспиренона вводят один раз в сутки с 1 по 24-ые сутки, а затем указанное самое низкое суточное количество дроспиренона вводят один раз в сутки с 25 по 28-ые сутки.

В одном варианте осуществления способа по настоящему изобретению суточное количество дроспиренона, вводимое с 1 по 24-ые сутки, составляет от приблизительно 2,0 мг до 6,0 мг, предпочтительно от приблизительно 3,0 мг до 5,0 мг, более предпочтительно от приблизительно 3,5 мг до 4,5 мг, еще более предпочтительно от приблизительно 3,8 мг до 4,2 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 4,0 мг дроспиренона.

В дополнительном варианте осуществления способа по настоящему изобретению самое низкое суточное количество дроспиренона, вводимое с 25 по 28-ые сутки, составляет от приблизительно 2,5 мг до 3,5 мг, предпочтительно от приблизительно 2,6 мг до 3,2 мг, более предпочтительно приблизительно 3,0 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 2,8 мг дроспиренона.

В предпочтительном варианте осуществления способа по настоящему изобретению суточное количество дроспиренона, вводимое с 1 по 24-ые сутки, составляет 4,0 мг, а самое низкое суточное количество дроспиренона, вводимое с 25 по 28-ые сутки, составляет 2,8 мг.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления способа по настоящему изобретению указанный способ лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореи также обеспечивает контрацепцию.

В одном варианте осуществления способа настоящего изобретения эстроген не вводится.

Настоящее изобретение относится в дополнительном аспекте к дроспиренону для применения в способе обеспечения контрацепции субъекта женского пола, включающему введение указанному субъекту дроспиренона в двухфазном режиме, причем во время первой фазы вводится суточное количество дроспиренона, а во второй фазе вводится самое низкое суточное количество дроспиренона.

В одном предпочтительном варианте осуществления данного способа указанное введение дроспиренона индуцирует аменорею. В еще более предпочтительном варианте осуществления данного способа указанное введение дроспиренона индуцирует аменорею больше, чем у 25%, предпочтительно больше, чем у 30% субъектов женского пола после двух циклов введения.

В одном предпочтительном варианте осуществления данного способа указанное введение дроспиренона индуцирует аменорею, по меньшей мере, у 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, предпочтительно по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, более предпочтительно по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49% или по меньшей мере 50% субъектов после трех или даже после двух циклов введения.

В еще более предпочтительном варианте осуществления указанного введения дроспиренона индуцирует аменорею, по меньшей мере, у 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, предпочтительно по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, более предпочтительно по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере

44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49% или по меньшей мере 50% субъектов уже после одного цикла введения.

В другом предпочтительном варианте осуществления данного способа указанное введение дроспиренона индуцирует аменорею, по меньшей мере, у 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36% минимум 37%, минимум 38%, минимум 39%, предпочтительно минимум 40%, минимум 41%, минимум 42%, минимум 43%, минимум 44%, минимум 45%, минимум 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50% субъектов после шести циклов введения.

В одном варианте осуществления данного способа указанное суточное количество дроспиренона вводят один раз в сутки с 1 по 24-ые сутки, а затем самое низкое суточное количество дроспиренона вводят один раз в сутки с 25 по 28-ые сутки.

В дополнительном варианте осуществления суточное количество дроспиренона, вводимое с 1 по 24-ые сутки, составляет от приблизительно 2,0 мг до 6,0 мг, предпочтительно от приблизительно 3,0 мг до 5,0 мг, более предпочтительно от приблизительно 3,5 мг до 4,5 мг, еще более предпочтительно от приблизительно 3,8 мг до 4,2 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 4,0 мг дроспиренона.

В дополнительном варианте осуществления самое низкое суточное количество дроспиренона, вводимое с 25 по 28-ые сутки, составляет от приблизительно 2,5 мг до приблизительно 3,5 мг, предпочтительно от приблизительно 2,6 мг до приблизительно 3,2 мг, более предпочтительно приблизительно 3,0 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 2,8 мг дроспиренона.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению дроспиренона в качестве контрацептивного средства у субъекта женского пола, включающему введение дроспиренона в двухфазном режиме указанному субъекту, причем на первой фазе вводится суточное количество дроспиренона, а на второй фазе вводят самое низкое суточное количество дроспиренона.

В еще одном варианте осуществления указанное применение дроспиренона индуцирует аменорею. В более предпочтительном варианте осуществления указанное применение дроспиренона индуцирует аменорею, по меньшей мере, у 20%, предпочтительно по меньшей мере 25%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 30% субъектов женского пола после четырех, предпочтительно после трех, наиболее предпочтительно после двух циклов введения.

В одном предпочтительном варианте осуществления указанное применение дроспиренона индуцирует аменорею у по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, предпочтительно по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере

мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, более предпочтительно по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49% или по меньшей мере 50% субъектов после трех или даже после двух циклов введения.

В еще более предпочтительном варианте осуществления указанное применение дроспиренона индуцирует аменорею у по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, предпочтительно по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, более предпочтительно по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49% или по меньшей мере 50% субъектов уже после одного цикла введения.

В одном предпочтительном варианте осуществления указанное применение дроспиренона индуцирует аменорею у по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, предпочтительно по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50% субъектов после шести циклов введения.

В одном варианте осуществления применения дроспиренона по настоящему изобретению указанное суточное количество дроспиренона вводят один раз в сутки с 1 по 24-ые сутки, а затем указанное самое низкое суточное количество дроспиренона вводят один раз в сутки с 25 по 28-ые сутки.

В дополнительном варианте осуществления указанного применения суточное количество дроспиренона, вводимое с 1 по 24-ые сутки, составляет от приблизительно 2,0 мг до 6,0 мг, предпочтительно от приблизительно 3,0 мг до 5,0 мг, более предпочтительно от приблизительно 3,5 мг до 4,5 мг, еще более предпочтительно от приблизительно 3,8 мг до 4,2 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 4,0 мг дроспиренона.

В еще одном варианте осуществления указанного применения самое низкое суточное количество дроспиренона, вводимого с 25 по 28-ые сутки, составляет от приблизительно 2,5 мг до приблизительно 3,5 мг, предпочтительно от приблизительно 2,6 мг до приблизительно 3,2 мг, более предпочтительно приблизительно 3,0 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 2,8 мг дроспиренона.

В предпочтительном варианте осуществления указанного применения суточное количество дроспиренона, вводимое с 1 по 24-ые сутки, составляет приблизительно 4,0

мг, а самое низкое суточное количество дроспиренона, вводимое с 25 по 28-ые сутки, составляет приблизительно 2,8 мг.

В одном варианте осуществления применения настоящего изобретения эстроген не вводится.

В одном варианте осуществления способа лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореи, а также применения дроспиренона в качестве контрацептивного средства по настоящему изобретению, способ введения выбран из перорального, трансдермального или трансмукозального введения, предпочтительно способ введения является пероральным.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к набору, предпочтительно контрацептивному набору, содержащему одну или несколько упаковочных единиц, причем каждая упаковочная единица содержит, по меньшей мере, 28 активных единиц дозирования с суточной дозой, причем

а) по меньшей мере, 24 единицы дозирования с суточной дозой содержат первое количество дроспиренона, причем каждая из указанных единиц дозирования с суточной дозой содержит одинаковое количество дроспиренона, и это количество превышает количество дроспиренона в единицах дозирования с суточной дозой второго количества дроспиренона; и

б) по меньшей мере, 4 единицы дозирования с суточной дозой содержат второе количество дроспиренона, причем каждая из указанных единиц дозирования с суточной дозой содержит одинаковое количество дроспиренона, а количество дроспиренона меньше, чем в единицах дозирования с суточной дозой, содержащих первое количество дроспиренона.

В одном варианте осуществления набора по настоящему изобретению, по меньшей мере, 28 активных единиц дозирования с суточной дозой не содержат эстроген.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения дроспиренон является единственным контрацептивным активным ингредиентом, по меньшей мере, в 28 активных единицах дозирования с суточной дозой.

В одном варианте осуществления набора по настоящему изобретению указанное первое количество дроспиренона составляет от приблизительно 2,0 мг до 6,0 мг, предпочтительно от приблизительно 3,0 мг до 5,0 мг, более предпочтительно от приблизительно 3,5 мг до 4,5 мг, еще более предпочтительно от приблизительно 3,8 мг до 4,2 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 4,0 мг дроспиренона.

В дополнительном варианте набора по настоящему изобретению указанное второе количество дроспиренона составляет от приблизительно 2,5 мг до приблизительно 3,5 мг, предпочтительно от приблизительно 2,6 мг до приблизительно 3,2 мг, более предпочтительно приблизительно 3,0 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 2,8 мг.

В предпочтительном варианте осуществления набора по настоящему изобретению указанное первое количество дроспиренона составляет приблизительно 4,0 мг, а указанное второе количество дроспиренона составляет приблизительно 2,8 мг.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей дроспиренон, для применения в способе лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореи, как описано в настоящем документе выше, причем фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В одном варианте осуществления фармацевтической композиции по настоящему изобретению указанные фармацевтически приемлемые наполнители представляют собой, по меньшей мере, одно связующее вещество и, по меньшей мере, один наполнитель, причем:

- (i) количество дроспиренона составляет от 1% до 10% по массе
- (ii) количество, по меньшей мере, одного связующего вещества составляет от 50% до 65% по массе, и
- (iii) количество, по меньшей мере, одного наполнителя составляет от 25% до 35% по массе,

причем проценты по массе относятся к общей массе указанной фармацевтической композиции.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, одно вещество, обеспечивающее скольжению, и, по меньшей мере, одно смазывающее вещество, причем:

- (iv) количество, по меньшей мере, одного вещества, способствующего скольжению, составляет от 0,2% до 6% по массе, и
- (v) количество, по меньшей мере, одного смазывающего вещества составляет от 0,2% до 0,6% по массе.

причем проценты по массе относятся к общей массе указанной фармацевтической композиции.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтической композиции по настоящему изобретению

- (i) по меньшей мере, одно связующее вещество представляет собой микрокристаллическую целлюлозу,
- (ii) по меньшей мере, один наполнитель представляет собой безводную лактозу,
- (iii) по меньшей мере, одно вещество, способствующее скольжению, представляет собой диоксид кремния, и
- (iv) по меньшей мере, одно смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

Кроме того настоящее изобретение относится к применению дроспиренона, как определено в настоящем документе выше, в качестве контрацептивного средства в фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе выше.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореи у нуждающегося в таком лечении субъекта женского пола, включающему введение субъекту женского пола дроспиренона в двухфазном режиме, причем в течение первой фазы вводят суточное количество дроспиренона, а на второй фазе вводят самое низкое суточное количество дроспиренона.

В одном варианте осуществления указанного способа лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореи суточное количество дроспиренона вводят один раз в сутки с 1 по 24-ые сутки, а затем вводят указанное самое низкое суточное количество дроспиренона один раз в сутки с 25 по 28-ые сутки.

В одном варианте осуществления указанного способа лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореи суточное количество дроспиренона, вводимого с 1 по 24-ые сутки, составляет от приблизительно 2,0 мг до 6,0 мг, предпочтительно от приблизительно 3,0 мг до 5,0 мг, более предпочтительно от приблизительно 3,5 мг до 4,5 мг, еще более предпочтительно от приблизительно 3,8 мг до 4,2 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 4,0 мг дроспиренона.

В дополнительном варианте осуществления указанного способа лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореи самое низкое суточное количество дроспиренона, вводимого с 25 по 28-ые сутки, составляет от приблизительно 2,5 мг до приблизительно 3,5 мг, предпочтительно от приблизительно 2,6 мг до приблизительно 3,2 мг, более предпочтительно приблизительно 3,0 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 2,8 мг дроспиренона.

В предпочтительном варианте осуществления указанного способа лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореи суточное количество дроспиренона, вводимое с 1 по 24-ые сутки, составляет приблизительно 4,0 мг, а самое низкое суточное количество вводимого дроспиренона с 25 по 28-ые сутки составляет приблизительно 2,8 мг.

В дополнительном варианте осуществления способа лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореи, также обеспечивает контрацепцию.

В дополнительном варианте осуществления способа лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореи эстроген не вводится.

Варианты осуществления настоящего изобретения, кроме того, относятся к способу обеспечения контрацепции субъекта женского пола, нуждающегося в такой

контрацепции, включающему введение указанному субъекту женского пола дроспиренона в двухфазном режиме, причем во время первой фазы вводят суточное количество дроспиренона, а во второй фазе вводится самое низкое суточное количество дроспиренона.

В одном варианте осуществления указанного способа обеспечения контрацепции указанное суточное количество дроспиренона вводится один раз в сутки с 1 по 24-ые сутки, а затем указанное самое низкое суточное количество дроспиренона вводится один раз в сутки с 25 по 28-ые сутки.

В одном варианте осуществления указанного способа обеспечения контрацепции суточное количество дроспиренона, вводимое с 1 по 24-ые сутки, составляет от приблизительно 2,0 мг до 6,0 мг, предпочтительно от приблизительно 3,0 мг до 5,0 мг, более предпочтительно от приблизительно 3,5 мг до 4,5 мг, даже более предпочтительно от приблизительно 3,8 мг до 4,2 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 4,0 мг дроспиренона.

В дополнительном варианте осуществления указанного способа обеспечения контрацепции самое низкое суточное количество дроспиренона, вводимое с 25 по 28-ые сутки, составляет от приблизительно 2,5 мг до приблизительно 3,5 мг, предпочтительно от приблизительно 2,6 мг до приблизительно 3,2 мг, более предпочтительно приблизительно 3,0 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 2,8 мг дроспиренона.

В предпочтительном варианте осуществления указанного способа обеспечения контрацепции суточное количество дроспиренона, вводимое с 1 по 24-ые сутки, составляет приблизительно 4,0 мг, а самое низкое суточное количество дроспиренона, вводимое с 25 по 28-ые сутки, составляет приблизительно 2,8 мг.

В дополнительном варианте осуществления способа обеспечения контрацепции эстроген не вводится.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к способу индуцирования аменореи у субъекта женского пола, включающему введение дроспиренона в двухфазном режиме указанному субъекту женского пола, причем во время первой фазы вводится суточное количество дроспиренона, а на второй фазе вводится самое низкое суточное количество дроспиренона.

В одном варианте осуществления указанного способа указанное суточное количество дроспиренона вводят один раз в сутки с 1 по 24-ые сутки, а затем самое низкое суточное количество дроспиренона вводят один раз в сутки с 25 по 28-ые сутки.

В одном варианте осуществления указанного способа указанное суточное количество дроспиренона, вводимое с 1 по 24-ые сутки, составляет от приблизительно 2,0 мг до 6,0 мг, предпочтительно от приблизительно 3,0 мг до 5,0 мг, более предпочтительно от приблизительно 3,5 мг до 4,5 мг, еще более предпочтительно от приблизительно 3,8 мг до 4,2 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 4,0 мг дроспиренона.

В одном варианте осуществления указанного способа указанное самое низкое суточное количество дроспиренона, вводимое с 25 по 28-ые сутки, составляет от

приблизительно 2,5 мг до приблизительно 3,5 мг, предпочтительно от приблизительно 2,6 мг до приблизительно 3,2 мг, более предпочтительно приблизительно 3,0 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 2,8 мг дроспиренона.

В дополнительном варианте осуществления указанного способа, способ введения выбран из перорального, трансдермального или трансмукозного введения, предпочтительно способ введения является пероральным.

Настоящее изобретение также относится в одном аспекте к дроспиренону для применения в способе лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореи у субъекта женского пола, нуждающегося в таком лечении, включающем введение дроспиренона в непрерывном режиме указанному субъекту женского пола, причем дроспиренон вводится один раз в сутки с 1 по 28-ые сутки в количестве приблизительно от 2,5 мг до 3,5 мг, более предпочтительно приблизительно 3,0 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 2,8 мг дроспиренона.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления указанный способ лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореи также индуцирует аменорею.

В более предпочтительном варианте осуществления указанный способ индуцирует аменорею у по меньшей мере 20%, предпочтительно, по меньшей мере, у 25%, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, у 30% субъектов женского пола после четырех, предпочтительно после трех, наиболее предпочтительно после двух циклов введения.

В одном предпочтительном варианте осуществления указанный способ индуцирует аменорею у по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 27% по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, предпочтительно по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, более предпочтительно по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49% или по меньшей мере 50% субъектов после трех или даже после двух циклов введения.

В еще более предпочтительном варианте осуществления указанный способ индуцирует аменорею у по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, предпочтительно по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, более предпочтительно по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере

мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49% или по меньшей мере 50% субъектов уже после одного цикла введения.

В одном предпочтительном варианте осуществления указанный способ индуцирует аменорею у по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 37% по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, предпочтительно по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47% по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50% субъектов после шести циклов введения.

Краткое описание фигур

На фигуре 1 показано количество субъектов с аменореей в каждом цикле (FAS), наблюдаемых при непрерывном лечении DRSP в дозе 2,8 мг, по сравнению с лечением DRSP в дозе 4,0 мг (лечение 24+4), как подробно описано в примере 1 и таблице 1.

На фигуре 2 показаны уровни эстрадиола в сыворотке (пмоль/л), полученные при непрерывном лечении DRSP в дозе 2,8 мг по сравнению с лечением DRSP в дозе 4,0 мг (24+4), как подробно описано в примере 1 и таблице 2.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Определения

Используемый в настоящем документе термин “активная единица дозирования с суточной дозой” или “единица дозирования с суточной дозой” относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве разовой дозы, которую можно вводить субъекту для обеспечения необходимого количества активного ингредиента, такого как дроспиренон.

Используемый в настоящем документе термин “аменорея” относится к отсутствию/отсутствию кровотечения/кровянистых выделений в течение, по меньшей мере, 28 суток или одного цикла введения у субъекта женского пола, предпочтительно у женщины репродуктивного возраста.

Используемый в настоящем документе термин “двухфазный” или “двухфазный режим” относится к режиму дозирования с двумя фазами, при котором количество активного ингредиента, вводимого на первой фазе, отличается от количества активного ингредиента, вводимого на второй фазе. Активный ингредиент, вводимый на каждой фазе, является постоянным, т.е. активный ингредиент присутствует в одинаковом количестве в каждой лекарственной форме с суточной дозой, вводимой на каждой фазе. На каждой фазе активный ингредиент вводится с каждой лекарственной формой с суточной дозой, т.е. лекарственная форма с суточной дозой не может не содержать активный ингредиент.

Используемый в настоящем документе термин “контрацептивный набор” относится к набору, который служит для предотвращения беременности при введении пациенту-женщине в соответствии с инструкциями и в суточном эффективном количестве.

Используемый в настоящем документе термин “способ контрацепции” относится к способу предотвращения беременности.

Используемый в настоящем документе термин “дроспиренон” относится к самому дроспиренону, т.е. химическому веществу, определенному регистрационным номером CAS 67392-87-4, сольватам дроспиренона и производным или пролекарствам дроспиренона. Дроспиренон можно получить хорошо известными способами, описанными в уровне техники, например, описанными в US 4129564, WO9806738, EP11746101 или W02006061309. Способ, описанный в WO 2006061309, может быть, в частности, подходящим для получения дроспиренона.

Используемый в настоящем документе термин “дисменорея” относится к медицинскому термину, обозначающему периоды болезненных менструаций, вызванных сокращениями матки. Первичная дисменорея представляет собой рецидивирующую боль, при этом вторичная дисменорея возникает в результате нарушений репродуктивной системы.

Используемые в настоящем документе термины “эндометриоз” и “ассоциированная с эндометриозом тазовая боль (EAPP)” относятся к хроническому эстроген-зависимому заболеванию, которое характеризуется образованием очагов поражения эндометриозом вне матки, включая яичники и другие структуры таза, и один из наиболее распространенных симптомов, о котором сообщается, такой как боль в области таза, соответственно. Включены все подтипы эндометриоза, включая поверхностный, кистозный, глубокий инфильтрирующий эндометриоз брюшной стенки и катаметриоз. Эффективность лечения ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP), можно оценить посредством различных оценочных шкал, таких как визуальная аналоговая шкала (VAS) или числовая оценочная шкала (NRS), хорошо известных специалисту (см., например, Gerlinger et al. (2010) и Breivik et al. (2008)). В зависимости от оценочной шкалы, например уже разницу, составляющую, по меньшей мере, 1,0, по меньшей мере 1,1, по меньшей мере 1,2, по меньшей мере 1,3, по меньшей мере 1,4, по меньшей мере 1,5, по меньшей мере 1,6, по меньшей мере 1,7, по меньшей мере 1,8, по меньшей мере 1,9, по меньшей мере 2, по меньшей мере 2,1, по меньшей мере 2,2, по меньшей мере 2,3, по меньшей мере 2,4, по меньшей мере 2,5, по меньшей мере 2,6, по меньшей мере 2,7, по меньшей мере 2,8, по меньшей мере 2,9, по меньшей мере 3,0 по шкале NRS от 0 до 10 с плацебо можно рассматривать как клинически значимую и обеспечивающую реальный положительный эффект для пациента.

Используемый в настоящем документе термин “эстроген” определяет группу стероидных гормонов, которые способствуют развитию и поддержанию женских особенностей организма. Синтетические эстрогены хорошо известны и широко применяются в составе пероральных средств контрацепции или для лечения менопаузальных и менструальных расстройств.

Используемые в настоящем документе термины “пероральный”, “пероральная лекарственная форма”, “пероральная фармацевтическая лекарственная форма”,

“пероральное введение”, “пероральные композиции”, “пероральные фармацевтические композиции”, “композиции пероральных контрацептивных средств”, “таблетки для перорального применения”, “капсулы для перорального применения”, “перорально вводимый”, “пероральный”, “пероральный способ ” и т.п., все они относятся к любому способу введения через полость рта. Лекарственную форму для перорального применения по настоящему изобретению обычно принимают внутрь в неповрежденном виде, хотя ее можно принимать и в измененном виде (например, в измельченном) и обычно с помощью воды или напитка для ускорения прохождения через полость рта.

Используемый здесь термин “контрацептивное средство, содержащее только прогестаген”, или “таблетка, содержащая только прогестаген” (также известная как “POP”) означает таблетку или контрацептивное средство, которое содержит прогестагены в качестве единственных контрацептивных активных ингредиентов и не содержит эстроген.

Используемый в настоящем документе термин “терапевтически эффективное количество” относится к количеству, эффективному в дозировках и в течение периодов времени, необходимому для достижения желаемого терапевтического результата, например одного или нескольких из следующих терапевтических результатов, таких как значительная задержка начала или прогрессирования заболевания; или значительное снижение тяжести одного или нескольких симптомов. Терапевтически эффективное количество также обычно соответствует такому количеству, при котором терапевтически полезные эффекты превосходят любой токсический или вредный эффект активного ингредиента или фармацевтической композиции.

Используемые в настоящем документе термины “терапия”, “лечение” или “лечить” относятся к: (i) профилактике или замедлению возникновения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, расстройству и/или состоянию, но у него еще не диагностировано данное заболевание, расстройство и/или состояние; (ii) ингибирование заболевания, расстройства или состояния, т.е. остановка или замедление его развития или прогрессирования; и/или (iii) облегчение заболевания, расстройства или состояния, т.е. вызывание регрессии заболевания, расстройства и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления такой термин относится к облегчению или устранению заболевания или симптомов, связанных с заболеванием.

Способы по настоящему изобретению

Настоящее изобретение относится к дроспиренону для применения в способе лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореи у субъекта женского пола, включающем введение дроспиренона в двухфазном режиме указанному субъекту, причем во время первой фазы вводится суточное количество дроспиренона, а на второй фазе вводится самое низкое суточное количество дроспиренона.

Утвержденный на данный момент режим дозирования дроспиренона представляет собой режим 24+4, что означает, что дроспиренон вводится в течение 24 суток подряд, между тем 25-28 сутки используются для перерыва без гормонов, во время которого вводится плацебо. Настоящее изобретение предусматривает другой вид режима 24+4. Вместо введения суточного количества дроспиренона в течение первых 24 суток, а затем плацебо, авторы настоящего изобретения предусматривают применение двухфазного графика, который включает введение количества дроспиренона один раз в сутки с 1 по 24-ые сутки, а затем введение самого низкого суточного количества дроспиренона один раз в сутки с 25 по 28-ые сутки. Суточное количество дроспиренона, вводимое с 1 по 24-ые сутки, составляет от приблизительно 2,0 мг до 6,0 мг, предпочтительно от приблизительно 3,0 мг до 5,0 мг, более предпочтительно от приблизительно 3,5 мг до 4,5 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 4,0 мг дроспиренона. Самое низкое суточное количество дроспиренона, вводимое с 25 по 28-ые сутки, составляет от приблизительно 2,5 мг до приблизительно 3,5 мг, предпочтительно от приблизительно 2,6 мг до приблизительно 3,2 мг, более предпочтительно приблизительно 3,0 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 2,8 мг дроспиренона. В наиболее предпочтительном варианте осуществления суточное количество дроспиренона, вводимое с 1 по 24-ые сутки, составляет 4,0 мг, а самое низкое суточное количество дроспиренона, вводимое с 25 по 28-ые сутки, составляет 2,8 мг.

В предпочтительном варианте осуществления способа по настоящему изобретению указанный способ лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореи также обеспечивает надежную контрацепцию на протяжении всего цикла введения. Как описано выше, таблетки, содержащие только прогестоген (POP), позволяют избежать комбинированного приема эстрогенов по сравнению с традиционными комбинированными противозачаточными таблетками. Таким образом, одной из целей настоящего изобретения является достижение лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореи у субъекта женского пола, нуждающегося в таком лечении, и в то же время обеспечение надежной контрацепции путем введения только одной лекарственной формы с суточной дозой. Предпочтительно лекарственная форма не должна содержать эстроген, который, являясь эффективным для контрацептивного действия, может быть вредным для лечения эстроген-индуцированного эндометриоза.

Для лечения эндометриоза может быть предпочтительным расширенный режим с перерывом в приеме гормонов каждые 6 месяцев или один год.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение также относится к дроспиренону, вводимому субъекту женского пола, нуждающемуся в таком лечении, как описано в настоящем документе выше, для применения в лечении одного или нескольких из следующих заболеваний или нарушений у субъекта женского пола: диспареуния, предменструальная боль, миомы, аденомиоз матки, фиброз матки, лейомиома матки или полипы эндометрия.

Применения

Настоящее изобретение, кроме того, относится к применению дроспиренона в качестве контрацептивного средства для субъекта женского пола, нуждающегося в таком лечении, включающему введение дроспиренона в двухфазном режиме указанному субъекту, причем во время первой фазы вводится суточное количество дроспиренона, а во второй фазе вводится самое низкое суточное количество дроспиренона.

Как уже описано выше, для способов по настоящему изобретению предусмотрен режим 24+4, отличный от предложенного в предшествующем уровне техники. Вместо введения одного количества дроспиренона в течение первых 24-ых суток, а затем плацебо, авторы настоящего изобретения предлагают вводить суточное количество дроспиренона один раз в сутки с 1 по 24-ые сутки, а затем самое низкое суточное количество дроспиренона один раз в сутки с 25 по 28-ые сутки. Суточное количество дроспиренона, вводимого с 1 по 24-ые сутки, составляет от приблизительно 2,0 до 6,0 мг, предпочтительно от приблизительно 3,0 до 5,0 мг, более предпочтительно от приблизительно 3,5 до 4,5 мг, еще более предпочтительно от приблизительно 3,8. от мг до 4,2 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 4,0 мг дроспиренона. Самое низкое суточное количество дроспиренона, вводимое с 25 по 28-ые сутки, составляет приблизительно от 2,5 мг до 3,5 мг, предпочтительно приблизительно от 2,6 мг до 3,2 мг, более предпочтительно приблизительно 3,0 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 2,8 мг дроспиренона. В наиболее предпочтительном варианте осуществления суточное количество дроспиренона, вводимое с 1 по 24-ые сутки, составляет 4,0 мг, а самое низкое суточное количество дроспиренона, вводимое с 25 по 28-ые сутки, составляет 2,8 мг.

В исследовании CF111/203 фазы II, кратко изложенном в примере 1, оценивались два разных режима дозирования для двух циклов: непрерывный режим с дозой DRSP 2,8 мг в течение 28 суток по сравнению с утвержденным в настоящее время режимом дозирования 24+4 с DRSP 4,0 мг (Слинд™). Еще неопубликованные результаты исследования неожиданно показали, что непрерывный режим приема DRSP в дозе 2,8 мг индуцировал аменорею у большей части субъектов в обоих циклах. Семь (28,0%) субъектов по сравнению с тремя (12,0%) субъектами из группы, принимающей DRSP в дозе 4,0 мг. В цикле 1 двенадцать (48,0%) субъектов, принимающих DRSP в дозе 2,8 мг, и шесть (24,0%) субъектов, принимающих DRSP в дозе 4,0 мг, сообщили об аменорее. В цикле 2 у девяти (36,0%) субъектов, принимавших DRSP в дозе 2,8 мг, и у четырех (16,0%) субъектов, принимавших DRSP 4,0 мг, была аменорея (см. пример 1, таблицу 1).

Таким образом, доля субъектов с аменореей в группе, принимающей DRSP в дозе 2,8 мг, была выше по сравнению с группой, принимающей DRSP в дозе 4,0 мг, в обоих циклах лечения. Как описано выше, клинические исследования гормональных контрацептивов позволяют предположить, что значительная часть женщин отдают предпочтение снижению частоты менструаций или аменорее, ассоциированной с постоянным режимом дозирования. Таким образом, было показано, что непрерывный

режим приема дроспиренона в суточной дозе 2,8 мг представляет собой приемлемую альтернативу для удовлетворения конкретных потребностей женщин для контроля характера кровотечений и достижения желаемой аменореи.

Дроспиренон представляет собой прогестин, который действует путем блокирования продукции гонадотропин-высвобождающего гормона, что, в свою очередь, вызывает снижение уровня гонадотропинов и снижение выработки эстрогена. Исследование фазы II CF111/203 показало, что по сравнению с субъектами, принимавшими DRSP в дозе 2,8 мг в непрерывном режиме, субъекты, принимавшие DRSP в дозе 4,0 мг в режиме 24+4, обычно имеют более низкие средние и медианные уровни эстрадиола в сыворотке у одного субъекта. Разница между группами не была статистически значимой. Более того, оба метода лечения не оказали клинически значимого влияния на снижение уровня эстрадиола (см. пример 1). Необходимо соблюдать тщательный баланс между слишком низкими уровнями эстрогена, приводящими к нежелательным побочным эффектам, таким как, например, остеопороз, и слишком высоким уровнем эстрогена, пагубным при эстроген-зависимых заболеваниях, таких как эндометриоз. Поэтому еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение положительного эффекта при аменорее, поддерживая баланс эстрогенов и в то же время обеспечивая надежный контрацептивный эффект.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения применение дроспиренона в качестве контрацептивного средства, как описано в настоящем документе выше, индуцирует аменорею. В более предпочтительном варианте осуществления указанное применение дроспиренона индуцирует аменорею у по меньшей мере 20%, предпочтительно, по меньшей мере, у 25%, наиболее предпочтительно, по меньшей мере, у 30% субъектов после четырех, предпочтительно после трех, наиболее предпочтительно после двух циклов введения.

В одном предпочтительном варианте осуществления указанное применение дроспиренона индуцирует аменорею у по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, предпочтительно по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, более предпочтительно по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46% по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49% или по меньшей мере 50% субъектов после трех или даже после двух циклов введения.

В еще более предпочтительном варианте осуществления указанное применение дроспиренона индуцирует аменорею у по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере

29%, предпочтительно по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, более предпочтительно по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49% или по меньшей мере 50% субъектов уже после одного цикла введения.

В одном предпочтительном варианте осуществления указанное применение дроспиренона индуцирует аменорею у по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, предпочтительно по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50% субъектов после шести циклов введения.

В другом варианте осуществления количество вагинальных кровотечений снижается после трех циклов введения и еще больше снижается после шести циклов введения по сравнению с количеством вагинальных кровотечений после введения плацебо.

Предпочтительным является уменьшение вагинального кровотечения после трех циклов введения, приводящее к продолжительности вагинального кровотечения, составляющего приблизительно 2,0-5,5 суток за один цикл (месяц), предпочтительно меньше, чем приблизительно 4,5 суток вагинального кровотечения за один цикл (месяц), наиболее предпочтительно меньше, чем приблизительно 4,0 суток вагинального кровотечения за один цикл (месяц). В еще более предпочтительном варианте осуществления указанное уменьшение вагинального кровотечения происходит после двух или даже после одного цикла(ов) введения.

В предпочтительном варианте осуществления количество вагинальных кровотечений после шести циклов введения приводит к продолжительности, составляющей приблизительно 2,0-5,5 суток вагинального кровотечения за один цикл (месяц), предпочтительно меньше, чем приблизительно 4,5 суток вагинального кровотечения за один цикл (месяц), наиболее предпочтительно меньше, чем приблизительно 3,5 суток вагинального кровотечения за один цикл (месяц). Следует понимать, что вагинальное кровотечение может включать кровянистые выделения.

В следующем предпочтительном варианте осуществления указанное кровотечение также включает внеплановое кровотечение.

В другом варианте осуществления количество незапланированных кровотечений и/или интенсивность кровотечения снижается после шести циклов введения, предпочтительно после трех циклов введения, наиболее предпочтительно после двух или одного цикла(ов) введения.

Дополнительным положительным эффектом применения согласно настоящему изобретению является то, что устраняется риск, связанный с неэффективной контрацепцией вследствие пропуска приема таблеток вблизи 4-суточного интервала в предыдущем режиме 24+4, в котором 4 таблетки не содержали противозачаточное средство.

При применении в целях контрацепции, композицию вводят субъекту женского пола детородного возраста, т.е. в возрасте от периода полового созревания до менопаузы. К женщинам детородного возраста также относятся женщины в перименопаузе.

Набор

Настоящее изобретение также обеспечивает набор, предпочтительно контрацептивный набор, который, в частности, подходит для применения в способах контрацепции и лечения, как описано выше.

Настоящее изобретение, таким образом, также относится к набору, предпочтительно контрацептивному набору, содержащему одну или несколько упаковочных единиц, причем каждая упаковочная единица включает, по меньшей мере, 28 активных единиц дозирования с суточной дозой.

По меньшей мере, 24 единицы дозирования с суточной дозой в наборе содержат первое количество дроспиренона, причем каждая из данных единиц дозирования с суточной дозой включает одинаковое количество дроспиренона, и это количество превышает количество дроспиренона в единицах дозирования с суточной дозой второго количества дроспиренона.

По меньшей мере, 4 единицы дозирования с суточной дозой содержат второе количество дроспиренона, причем каждая из данных единиц дозирования с суточной дозой содержит одинаковое количество дроспиренона, причем количество дроспиренона меньше, чем в единицах дозирования с суточной дозой, содержащих первое количество дроспиренона.

В одном варианте осуществления набора по настоящему изобретению, по меньшей мере, 28 активных единиц дозирования с суточной дозой не содержат эстроген. Эстрогены, обычно применяемые в целях контрацепции, включают, но ими не ограничиваясь, эстрадиол, сульфаматы эстрадиола, валерат эстрадиола, бензоат эстрадиола, этинилэстрадиол, эстретрол, эстрон, эстриол, сукцинат эстриола, фитоэстроген и конъюгированные эстрогены.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения дроспиренон является единственным контрацептивным активным ингредиентом, по меньшей мере, в 28 активных единицах дозирования с суточной дозой.

В одном варианте осуществления набора по настоящему изобретению указанное первое количество дроспиренона составляет от приблизительно 2,0 мг до 6,0 мг, предпочтительно от приблизительно 3,0 мг до 5,0 мг, более предпочтительно от приблизительно 3,5 мг до 4,5 мг, еще более предпочтительно от приблизительно 3,8 мг до 4,2 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 4,0 мг дроспиренона.

В дополнительном варианте осуществления набора по настоящему изобретению указанное второе количество дроспиренона составляет от приблизительно 2,5 мг до приблизительно 3,5 мг, предпочтительно от приблизительно 2,6 мг до приблизительно 3,2 мг, более предпочтительно приблизительно 3,0 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 2,8 мг.

В предпочтительном варианте осуществления набора по настоящему изобретению указанное первое количество дроспиренона составляет приблизительно 4,0 мг, а указанное второе количество дроспиренона составляет приблизительно 2,8 мг.

Указанный набор содержит одну или несколько упаковочных единиц. Одна или несколько упаковочных единиц включают, но ими не ограничиваясь, 1 упаковочную единицу, 2 упаковочные единицы, 3 упаковочные единицы, 4 упаковочные единицы, 5 упаковочных единиц и 6 упаковочных единиц.

В некоторых вариантах осуществления набор характеризуется тем, что каждая упаковочная единица содержит 28 единиц дозирования с суточной дозой и не содержит единицу дозирования с суточной дозой фармацевтически приемлемого плацебо. Такой набор, в частности, подходит для осуществления способа по настоящему изобретению, который заключается в “непрерывном” введении DRSP без какой-либо фазы введения плацебо, во время которой контрацептивное средство не применяется.

Описанная выше упаковочная единица может иметь одну из обычных форм, обычно применяемых для пероральных контрацептивных средств. Например, упаковочная единица может представлять собой обычную блистерную упаковку, содержащую соответствующее количество единиц дозирования в запечатанной блистерной упаковке (например, алюминиевом блистере) с картонной, из плотной бумаги, фольгированной или пластиковой подложкой и закрытую подходящей крышкой. Каждый блистерный контейнер может быть соответствующим образом пронумерован или маркирован для облегчения соблюдения указанных условий применения. Упаковочная единица может содержать единицы дозирования с суточной дозой в том порядке, в котором они должны применяться.

Набор по настоящему изобретению может содержать любую из фармацевтических композиций, описанных ниже.

Набор по изобретению может дополнительно содержать другие подходящие компоненты, такие как инструкции по применению.

Фармацевтические композиции

Настоящее изобретение, кроме того, относится к фармацевтической композиции, содержащей дроспиренон, для применения в способе лечения эндометриоза, ассоциированного с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореи у субъекта женского пола, нуждающегося в таком лечении, как описано в настоящем документе выше, или для применения, как описано в настоящем документе выше, причем фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества композиции по настоящему изобретению включают, но ими не ограничиваясь, связующие вещества, наполнители, вещества, способствующие скольжению, смазывающие вещества, гранулирующие добавки, пигменты, средства, препятствующие слеживанию, пластификаторы, разрыхлители, красители, антиоксиданты, антиадгезивы, пластификаторы, консерванты и ароматизаторы, которые являются обычными в области фармацевтики.

Подходящие связующие вещества в композиции по настоящему изобретению включают, но ими не ограничиваясь, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, кальцийкарбоксиметилцеллюлозу, камеди, такие как трагакантовая камедь, гуммиарабик и желатин и/или их смеси. Предпочтительно применяется микрокристаллическая целлюлоза. Связующие вещества могут присутствовать в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 20% по массе, предпочтительно от 1% до 10% по массе и более предпочтительно от 2 до 7% по массе, предпочтительно приблизительно 5% по массе от общей массы композиции.

Подходящие наполнители, также известные как разбавители, включают, но ими не ограничиваясь, крахмал, кукурузный крахмал, прежелатинизированный крахмал, модифицированный крахмал, порошкообразную целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, силикатизированную целлюлозу, моногидрат лактозы, безводную лактозу, маннит, сорбит, сахарозу, фруктозу, декстрозу, дигидрат фосфата кальция, тригидрат сульфата кальция, дигидрат сульфата кальция, карбонат кальция и/или их смеси. Предпочтительно применяется безводная лактоза. Наполнители могут присутствовать в количестве от приблизительно 20% до приблизительно 95% по массе, предпочтительно от 30% до 90% по массе и более предпочтительно от 35% до 80% по массе, еще более предпочтительно от 30% до 60% по массе, включая приблизительно 40%, приблизительно 45%, приблизительно 50%, приблизительно 55% и приблизительно 60% по массе от общей массы композиции.

Смазывающие вещества, применяемые для настоящего изобретения, включают, но ими не ограничиваясь, тальк, соли щелочноземельных металлов стеариновой кислоты, такие как стеарат магния и стеарат кальция, стеариновую кислоту, пальмитостеарат глицерина, стеарилфумарат, стеарат цинка, пропиленгликоль, ПЭГ, растительное масло, бензоат натрия, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, минеральное масло полиоксиэтиленмоностеарат и/или их смеси. В предпочтительных вариантах осуществления смазывающим веществом является стеарат магния. Смазывающее вещество может присутствовать в количестве от приблизительно 0% до 5% по массе, предпочтительно от приблизительно 1% до приблизительно 3% (например, приблизительно 2%) от общей массы композиции.

Примеры веществ, способствующих скольжению, включают диоксид кремния, трисиликат магния, порошкообразную целлюлозу, крахмал, тальк и трехосновный фосфат кальция и/или их смеси. В предпочтительных вариантах осуществления вещество, способствующее скольжению, представляет собой диоксид кремния.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, которые можно применять для составления фармацевтической композиции по изобретению, в частности, описаны в Руководстве по фармацевтическим вспомогательным веществам Американской фармацевтической ассоциации (Handbook of Pharmaceuticals Excipients, American Pharmaceutical Association) (Pharmaceutical Press; 6-е издание пересмотренное, 2009 г).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по изобретению содержит, по меньшей мере, одно или несколько вспомогательных веществ, выбранных из следующей группы: связующие вещества, наполнители, вещества, способствующие скольжению и смазывающие вещества.

В одном варианте осуществления фармацевтической композиции по настоящему изобретению указанные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества представляют собой, по меньшей мере, одно связующее вещество и, по меньшей мере, один наполнитель, и причем:

- (i) количество дроспиренона составляет от 1% до 10% по массе
- (ii) количество, по меньшей мере, одного связующего вещества составляет от 50% до 65% по массе и
- (iii) количество, по меньшей мере, одного наполнителя составляет от 25% до 35% по массе,

причем проценты по массе относятся к общей массе указанной фармацевтической композиции.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, одно вещество, способствующее скольжению, и, по меньшей мере, одно смазывающее вещество, причем:

- (iv) количество, по меньшей мере, одного вещества, способствующего скольжению, составляет от 0,2% до 6% по массе и
- (v) количество, по меньшей мере, одного смазывающего вещества составляет от 0,2% до 0,6% по массе.

причем проценты по массе относятся к общей массе указанной фармацевтической композиции.

В предпочтительном варианте фармацевтической композиции по настоящему изобретению

- (i) по меньшей мере, одно связующее представляет собой микрокристаллическую целлюлозу,
- (ii) по меньшей мере, один наполнитель представляет собой безводную лактозу,

(iii) по меньшей мере, одно вещество, способствующее скольжению, представляет собой диоксид кремния, и

(iv) по меньшей мере, одно смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

Лекарственная форма согласно изобретению также может содержать разрыхлитель. Разрыхлители могут быть выбраны из группы, состоящей из низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы, натрийкарбоксиметилцеллюлозы, кальцийкарбоксиметилцеллюлозы, кросповидона, натрийкроскармеллозы и/или их смесей. Разрыхлители могут присутствовать в количестве от приблизительно 2% до приблизительно 50% по массе, предпочтительно от приблизительно 5% до приблизительно 45% по массе и более предпочтительно от 10% до 40% по массе от общей массы композиции.

В некоторых вариантах осуществления изобретения DRSP находится в форме множества частиц. Термин “множество частиц” определяется как охватывающий гранулы, таблетки и любые другие системы в форме множества частиц, которые можно вводить перорально. В некоторых вариантах осуществления изобретения DRSP диспергирован в матрице. В некоторых вариантах осуществления изобретения DRSP находится в форме множества частиц, которые могут быть диспергированы в матрице или содержаться в капсуле. В некоторых вариантах осуществления изобретения DRSP находится в матрице в форме таблеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения DRSP находится в виде гранул с покрытием.

В одном варианте осуществления вышеуказанного аспекта фармацевтически приемлемая матрица представляет собой полимерную матрицу, неполимерную матрицу или их сочетание.

Полимерная матрица включает, но ими не ограничиваясь, гидроксипропилметилцеллюлозу; гидроксипропилцеллюлозу; гидроксипропилцеллюлозу; гидроксиметилцеллюлозу; карбоксиметилцеллюлозу; натрийкарбоксиметилцеллюлозу; кальцийкарбоксиметилцеллюлозу; поливинилпирролидон; полиэтиленоксид; поливиниловый спирт; метилцеллюлозу; этилцеллюлозу; пропилцеллюлозу; этилметилцеллюлозу; изопропилцеллюлозу; этилпропилцеллюлозу; бутилцеллюлозу; бензилцеллюлозу; сложные эфиры целлюлозы, такие как ацетат целлюлозы, бутират целлюлозы, пропионат целлюлозы, бутират целлюлозы и ацетат пропионат целлюлозы; цианоалкиловые эфиры целлюлозы, такие как цианоэтилцеллюлоза, цианометилцеллюлоза, цианоэтилметилцеллюлоза и цианопропилцеллюлоза; сополимеры метакриловой кислоты и акриловой кислоты (например, Eudragit RS, Eudragit RL, Eudragit NE, Eudragit RS PO и Eudragit RL PO); сополимеры метакриловой кислоты; фталат гидроксипропилметилцеллюлозы; ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы; ацетатфталат целлюлозы; и их смеси.

Неполимерная матрица включает, но ими не ограничиваясь, сахар и сахарные спирты, например сахарозу, лактозу, фруктозу, мальтозу, рафинозу, сорбит, лактит,

маннит, мальтит, эритрит, трейтол, адонитол, арабит, ксилит, дульцит, инозит, трегалоза, изомальт, инулин 30 и мальтодекстрин; циклодекстрин, например β -циклодекстрин и гидроксипропил- β -циклодекстрин; полиэтиленгликоль; сложные эфиры полиэтиленгликоля; среднецепочечные триглицериды; жирные кислоты; жирные спирты; воски; сложные эфиры жирных кислот и их смеси.

В некоторых особенно предпочтительных вариантах осуществления лекарственная форма по изобретению включает композицию для перорального применения (например, таблетку или капсулу), которая имеет покрытие, предотвращающее прямой тесный контакт DRSP с полостью рта (например, языком, слизистой оболочкой полости рта), поверхностью слизистой ротоглотки, пищеводом или желудком. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления лекарственная форма по изобретению включает композицию для перорального применения, которая покрыта пленкой или полимером.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция по изобретению не содержит значительное количество поверхностно-активного вещества. Значительное количество поверхностно-активного вещества может ухудшить профиль растворения DRSP *in vitro* в результате увеличения его начальной скорости растворения. Подходящие поверхностно-активные вещества могут быть выбраны из группы, состоящей из ионных поверхностно-активных веществ, таких как лаурилсульфат натрия, фосфолипиды, моноолеат глицерина, докузат натрия или неионогенные поверхностно-активные вещества, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, такие как полисорбат 80, полиоксиэтилен стеараты, полксамер, алкиловые эфиры полиоксиэтилена.

В случае присутствия, данное поверхностно-активное вещество предпочтительно находится в количестве от приблизительно 0,01 процентов по массе (масс%) до приблизительно 5 масс%, более предпочтительно в количестве от приблизительно 0,1 масс% до приблизительно 1 масс% от общей массы композиции. В наиболее предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция не содержит поверхностно-активное вещество.

Фармацевтическая или противозачаточная композиция по изобретению может быть составлена в галеновой форме, подходящей для перорального введения. Такие формы включают, но ими не ограничиваясь, таблетки, капли, гранулы, пилюли, капсулы, порошки и суспензии. В предпочтительных вариантах осуществления композицию контрацептивного средства составляют в твердой форме для перорального введения, такой как таблетки, капсулы, гранулы, капли и пилюли. Такие твердые формы, в частности, подходят для применения в качестве активной единицы дозирования с суточной дозой в наборе по настоящему изобретению.

В случае, когда фармацевтическая композиция или композиция контрацептивного средства составлена в твердых формах, таких как таблетки или пилюли, причем указанные твердые формы могут быть соответствующим образом покрыты подходящим

пленкообразующим веществом, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или этилцеллюлоза, к которым необязательно может добавляться подходящее вспомогательное вещество, например пластификатор, такой как глицерин, пропиленгликоль, диэтилфталат или триацетат глицерина, наполнитель, такой как сахароза, сорбит, ксилит, глюкоза или лактоза, или краситель, такой как гидроксид титана, и т.д.

Фармацевтическая композиция или композиция контрацептивного средства в форме таблеток, пилюль или гранул может быть получена обычными способами, такими как прямое прессование, сухая грануляция и влажная грануляция.

Фармацевтическая композиция или композиция контрацептивного средства, описанная в настоящем документе, может быть пригодна для введения в виде суточной активной пероральной формы с различными режимами введения, причем предпочтительные режимы введения описаны в настоящем документе выше для контрацептивных, а также для медицинских целей, указанных в настоящем документе.

В конкретном варианте осуществления указанная композиция пригодна для введения субъекту женского пола, нуждающемуся в таком введении, в качестве суточной активной пероральной формы в режиме, включающем введение активной пероральной формы в течение 28 суток подряд, причем, по меньшей мере, 24 единицы дозирования с суточной дозой набора содержат первое количество дроспиренона, при этом каждая из указанных единиц дозирования с суточной дозой включает одинаковое количество дроспиренона, и это количество превышает количество дроспиренона в единицах дозирования с суточной дозой второго количества дроспиренона. По меньшей мере, 4 единицы дозирования с суточной дозой содержат второе количество дроспиренона, причем каждая из указанных единиц дозирования с суточной дозой содержит одинаковое количество дроспиренона, и это количество дроспиренона ниже, чем в единицах дозирования с суточной дозой, содержащих первое количество дроспиренона.

Предполагается, что любые описанные в настоящем документе признаки могут необязательно объединяться с любым из вариантов осуществления любого медицинского или контрацептивного применения, композиции, набора, способов контрацепции, способов лечения или способа производства по настоящему изобретению; и любой вариант осуществления, рассмотренный в настоящем описании, может быть реализован применительно к любому из них. Предполагается, что конкретные варианты осуществления, описанные в настоящем документе, представлены в качестве иллюстрации, а не в качестве ограничения изобретения.

Все публикации и патентные заявки включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация или патентная заявка была конкретно и индивидуально указана как включенная посредством ссылки.

Использование слова в единственном числе может означать “один”, но оно также соответствует значению “один или несколько”, “по крайней мере, один” и “один или больше, чем один”. Использование термина “другой” может также относиться к “один”

или “несколько”. Использование термина “или” в формуле изобретения используется для обозначения “и/или”, если явно не указано, что это относится только к альтернативам или альтернативы не являются взаимоисключающими.

В данном описании и пункте(ах) формулы изобретения слова “содержащий” (и любая форма “содержащий”, такая как “содержат” и “содержит”), “имеющий” (и любая форма “имеющий”, такая как “иметь” и “имеет”), “включающий” (и любая форма “включающий”, например “включает” и “включают”) или “состоящий” (и любая форма “состоящий”, например “состоит” и “состоят”) являются инклюзивными или ничем не ограниченными и не исключают дополнительные, неперечисленные элементы или стадии метода. Термин “содержит” также охватывает и явным образом раскрывает термины “состоит из” и “по существу состоит из”. Используемая в настоящем документе фраза “состоящий по существу из” ограничивает объем формулы изобретения указанными материалами или стадиями, а также теми, которые не оказывают в значительной степени влияние на основные и новые характеристики заявленного изобретения. Используемая в настоящем документе фраза “состоящий из” исключает любой элемент, стадию или ингредиент, не указанные в формуле изобретения, за исключением, например, примесей, обычно ассоциированных с элементом или ограничением.

Термин “или их сочетание”, используемый в настоящем документе, относится ко всем перестановкам и сочетаниям перечисленных элементов, предшествующих этому термину. Например, “А, В, С или их сочетания” предназначены для включения, по меньшей мере, одного из: А, В, С, АВ, АС, ВС или АВС, а если порядок важен в определенном контексте, также ВА, СА, СВ, СВА, ВСА, АСВ, ВАС или САВ. Продолжая этот пример, в явной форме включены сочетания, которые содержат повторы одного или нескольких элементов или терминов, например ВВ, ААА, АВ, ВВС, АААВСССС, СВВААА, САВАВВ и так далее. Специалист в данной области техники поймет, что в любом сочетании обычно не существует ограничения на количество элементов или терминов, если иное не очевидно следует из контекста.

Используемые в настоящем документе слова приближения, такие как, “без ограничения”, “приблизительно”, “примерно”, “приблизительно” относятся к состоянию, которое при такой модификации понимается как не обязательно абсолютное или совершенное, однако будет считаться достаточно близким для специалистов в данной области техники, чтобы гарантировать обозначение этого состояния как присутствующее. Степень, в которой может изменяться описание, будет зависеть от того, насколько значительное изменение может быть внесено и при этом один из рядовых специалистов в данной области техники определит измененный признак как все еще имеющий требуемые характеристики и возможности немодифицированного признака. В общем случае, но с учетом предшествующего обсуждения, числовое значение в настоящем документе, которое изменено с использованием слова приближения, такого как “приблизительно”, может отличаться от заявленного значения на $\pm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ или 10%. Соответственно, термин “приблизительно” может означать указанное значение $\pm 5\%$ от

его значения, предпочтительно указанное значение $\pm 2\%$ от его значения, наиболее предпочтительно термин “приблизительно” означает именно указанное значение ($\pm 0\%$). Следующие примеры служат для иллюстрации настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие его объем.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Открытое рандомизированное исследование для оценки влияния на гормональную активность и овариальную активность двух разных доз дроспиренона (либо 4,0 мг в течение 24 суток, либо 2,8 мг ежедневно в течение 28 суток) в течение двух циклов лечения у 50 здоровых молодых женщин.

Основная цель исследования:

Эффективность ингибирования овуляции, отражаемая гормональной активностью и овариальной активностью двух различных доз и режимов приема дроспиренона (DRSP), оценивалась у 50 здоровых женщин. Субъектам назначали один из двух режимов лечения после стратификации по дню овуляции в прецикле.

Данные подбора субъектов:

Здоровые женщины в пременопаузе любого этнического происхождения (от 18 до 35 лет) включительно; (курильщики не старше 30 лет; курильщики ≤ 30 лет, выкуривающие до 10 сигарет в сутки), ИМТ (BMI) 18-30 кг/м², регулярный цикл в анамнезе, артериальное давление после 5-минутного отдыха, составляющее от 90-140 мм рт. ст. (систолическое) до 50-90 мм рт. ст. (диастолическое) и т.д.

Режимы лечения:

Пятьдесят субъектов распределяли либо для лечения 1 (4,0 мг DRSP в течение 24 суток с последующим приемом 4 таблеток плацебо), либо для лечения 2 (2,8 мг DRSP в течение 28 суток) в течение двух циклов лечения.

Описание режима лечения:

Экспериментальный тип режима лечения

а) Лечение 1

- Название исследуемого лекарственного препарата: Дроспиренон, таблетки, покрытые оболочкой, 4,0 мг.

- Фармацевтические формы: Таблетка.

- Способы введения: Пероральное применение.

- Информация о дозировке и применении: 28 таблеток, покрытых оболочкой, для приема внутрь один раз в сутки, 24 содержат DRSP 4,0 мг и 4 плацебо.

- Вспомогательные вещества таблетки с DRSP 4 мг (белые): безводная лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, опадрай II белый.

- Вспомогательные вещества таблетки плацебо (зеленые): лактоза безводная, целлюлоза микрокристаллическая, коллоидный кремния диоксид, магния стеарат, опадрай II зеленый.

б) Лечение 2

- Название исследуемого лекарственного препарата: Дроспиренон, таблетки, покрытые оболочкой, 2,8 мг.

- Лекарственные формы: Таблетка

- Способы введения: Пероральное применение.

- Информация о дозировке и применении: 28 таблеток, покрытых оболочкой, перорально один раз в сутки.

- Вспомогательные вещества таблетки с DRSP 2,8 мг (розовые): безводная лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, коллоидный диоксид кремния, магния стеарат, опадрай II розовый.

В данном исследовании фазы II оценивались два различных режима дозирования для двух циклов: непрерывный режим с дозой дроспиренона (DRSP) 2,8 мг в течение 28 суток по сравнению с утвержденным в настоящее время режимом дозирования 24+4 с DRSP 4,0 мг (Slynd™).

1.) Краткое изложение результатов: Эффективность подавления овуляции.

Оценкой эффективности в данном клиническом исследовании был бал по шкале Хугланда (Hoogland) (составной параметр размера фолликула, уровней эстрадиола и прогестерона), а также уровни ЛГ и ФСГ, толщина эндометрия и характер кровотечений. Первичной конечным показателем был бал по шкале Хугланда (FAS). У одного субъекта, принимавшего DRSP в дозе 2,8 мг, бал по шкале Хугланда составил “5” в цикле 1, что, возможно, можно объяснить сопутствующей диареей. Два субъекта, принимавших DRSP 4,0 мг, имели бал по шкале Хугланда “6” (один в цикле 1, другой в цикле 2). Бал по шкале Хугланда “6” в цикле 2 может быть объяснен сопутствующей рвотой. Однако уровни прогестерона (максимальные значения 5,34 нмоль/л, 5,34 нмоль/л и 6,17 нмоль/л соответственно) не были постоянными и находились ниже нормальных уровней лютеиновой фазы.

В целом, подавление овариальной активности было более выраженным при использовании режима введения DRSP в дозе 4,0 мг 24/4, чем при использовании режима введения DRSP с дозой 2,8 мг 28/0.

Модель логистической регрессии с бинарным откликом по шкале Хугланда ≤ 4 и >4 , предусмотренная протприблизительном, показала себя неподходящей для данных цикла 2. Соответственно рассчитывали дополнительную модель логистической регрессии с бинарным откликом по шкале Хугланда ≤ 3 и >3 .

В цикле 1 доля субъектов с баллом по шкале Хугланда ≤ 3 составила восемь (32,0%) в группе с DRSP 2,8 мг и 10 (40,0%) в группе с DRSP 4,0 мг. В цикле 2 доля субъектов с баллом по шкале Хугланда ≤ 3 составила семь (28,0%) в группе с DRSP 2,8 мг и 11 (44,0%) в группе с DRSP 4,0 мг. Таким образом, разница в пользу режима с высокой дозой была более заметной в цикле 2.

Расчетное отношение шансов [95% доверительным интервалом(CI)] для получения балла по шкале Хугланда ниже или равного 3 при использовании режима с DRSP 4,0 мг 24/4 по сравнению с режимом с DRSP 2,8 мг 28/0 составило 1,4167 [0,4449; 4,6240] в

цикле 1 и 2,0202 [0,6317; 6,8038] в цикле 2. CI показали, что эти результаты не были статистически значимыми. Тест хи-квадрат показал, что группа лечения не оказала существенного влияния на балл по шкале Хугланда ($p=0,5563$, цикл 1 и $p=0,2417$, цикл 2).

В ходе двух циклов лечения фолликулы в группе с DRSP 4,0 мг имели тенденцию быть меньше, чем в группе с DRSP 2,8 мг. Эта разница была более заметной в цикле 1, чем в цикле 2. В группе с DRSP 2,8 мг средний (SD) максимальный диаметр фолликулов составлял 17,81 (6,19) мм в цикле 1 и 19,03 (6,57) мм в цикле 2. В группе 4,0 мг среднее значение (SD) составило 14,89 (4,45) мм в цикле 1 и 16,66 (6,64) мм в цикле 2. Несмотря на перерыв без гормонов в течение 4 суток в группе с DRSP 4,0 мг, максимальный размер фолликула заметно не увеличился и оставался ниже максимального размера фолликула в группе с DRSP 2,8 мг в начале цикла 2.

Доля субъектов, у которых три последовательных измерения диаметра фолликула ≥ 15 мм, была ниже при использовании режима с DRSP 4,0 мг 24/4 (28,0% в цикле 1, 36,0% в цикле 2), чем при использовании режима с DRSP 2,8 мг 28/0 (52,0% в цикле 1, 60,0% в цикле 2). Уровни прогестерона были одинаковыми в обеих группах. При использовании композиции в высоких дозах, средние (SD) максимальные уровни за цикл составляли 3,89 (1,10) нмоль/л в цикле 1 и 3,74 (1,01) нмоль/л в цикле 2. При использовании композиции в низких дозах, средние (SD) максимальные уровни за цикл составляли 3,54 (1,06) нмоль/л в цикле 1 и 3,48 (1,11) нмоль/л в цикле 2.

У большинства субъектов были низкие уровни эстрадиола, однако у некоторых субъектов (в частности в группе с низкими дозами) уровни эстрадиола были повышены. В целом уровни эстрадиола в сыворотке крови в группе с DRSP 4,0 мг были ниже, чем в группе с DRSP 2,8 мг. При использовании режима с DRSP в дозе 4,0 мг медианные максимальные значения за цикл составляли 287,0 пмоль/л в цикле 1 и 309,0 пмоль/л в цикле 2 в отличие от 450,0 пмоль/л в цикле 1 и 377,0 пмоль/л в цикле 2 с режимом приема DRSP 2,8 мг.

Активность фолликулов увеличивается не только с их размером, но и с сопутствующими уровнями эстрадиола в сыворотке. Поэтому в дальнейшем анализе размер фолликулов и уровни эстрадиола в сыворотке были объединены: среди субъектов с размером фолликулов > 13 мм доля субъектов с уровнем E2 275 пмоль/л или выше была ниже в группе с DRSP 4,0 мг (цикл 1: восемь [32,0%] субъектов, цикл 2: 11 [44,0%] субъектов), чем в группе с DRSP 2,8 мг (цикл 1: 13 [52,0%], цикл 2: 16 [64,0%] субъектов).

В отношении толщины эндометрия, существенные различия между группами лечения отсутствовали. В цикле 1 средняя (SD) максимальная толщина эндометрия за цикл была выше в группе с DRSP 2,8 мг (6,50 [1,44] мм), чем в группе с DRSP 4,0 мг (6,33 [1,23] мм). Напротив, в цикле 2 средняя (SD) максимальная толщина эндометрия

за цикл была ниже в группе с DRSP 2,8 мг (6,57 [1,70] мм), чем в группе с DRSP 4,0 мг (6,60 [1,38] мм).

В обеих группах лечения уровни ЛГ в сыворотке были явно ниже порогового значения овуляторной фазы, составляющего 14,0 Ед/л, на протяжении обоих циклов лечения. Средние (SD) уровни ЛГ в сыворотке были выше в группе с DRSP 2,8 мг (максимальное значение при визите 7,67 (2,87) Ед/л, наблюдаемое в сутки 6/цикл 1), чем в группе с DRSP 4,0 мг (максимальное значение при визите 6,30 (1,78) Ед/л) в сутки 3/цикл 1).

Средние уровни (SD) ФСГ в сыворотке находились в диапазоне от 4,67 (1,75) Ед/л (группа с DRSP 4,0 мг, сутки 9 в цикле 2) до 6,71 (2,43) Ед/л (группа с DRSP 2,8 мг, сутки 3 в цикле 1). В целом, существенные различия уровней ФСГ между группами лечения отсутствовали.

Таким образом, субъекты с режимом приема DRSP 4,0 мг 24/4 обычно имели меньшие фолликулы и более низкие уровни эстрадиола и ЛГ, чем у субъектов с режимом приема DRSP 2,8 мг 28/0. В отношении толщины эндометрия, уровней прогестерона и ФСГ, заметных различий между двумя режимами не наблюдалось.

2.) Краткое изложение результатов: Индуцирование аменореи.

Доля субъектов с аменореей в обоих циклах была выше в группе с непрерывным режимом лечения DRSP с дозой 2,8 мг: семь пациентов (28,0%) по сравнению с тремя (12,0%) субъектами группы с DRSP 4,0 мг. В цикле 1 двенадцать (48,0%) субъектов, принимавших DRSP 2,8 мг, и шесть (24,0%) субъектов, принимавших DRSP 4,0 мг, сообщили об аменорее. В цикле 2 у девяти (36,0%) субъектов, принимавших DRSP 2,8 мг, и у четырех (16,0%) пациентов, принимавших DRSP 4,0 мг, была аменорея. Таким образом, доля субъектов с аменореей в группе с DRSP 2,8 мг была выше по сравнению с группой с DRSP 4,0 мг в обоих циклах лечения (см. таблицу 1 и фиг. 1).

Таблица 1. Количество субъектов с аменореей по циклам (FAS), наблюдаемых по статистическим данным, в группе, непрерывно принимающих DRSP 2,8 мг (N=25) и в группе с DRSP 4,0 мг (24+4) (N=25)

	Статистические данные	DRSP 2,8 мг непрерывно (N=25)	DRSP 4,0 мг (24+4) (N=25)
Цикл 1	n (%)	12 (48,0%)	6 (24,0%)
Цикл 2	n (%)	9 (36,0%)	4 (16,0%)
Оба цикла	n (%)	7 (28,0%)	3 (12,0%)

Кроме того, наблюдали, что субъекты с режимом приема DRSP 4,0 мг 24/4 обычно имели более низкие средние и медианные уровни эстрадиола в сыворотке на одного субъекта, чем субъекты с режимом приема DRSP 2,8 мг 28/0. Однако разница между группами не была статистически значимой.

Таблица 2: Уровни эстрадиола в сыворотке (пмоль/л) пациентов в группе, принимавшей непрерывно DRSP 2,8 мг (N=25) и DRSP 4,0 мг (24+4) (N=25)

	Статистические данные	Средний уровень эстрадиола в сыворотке (пмоль/л) DRSP 2,8 мг непрерывно (N=25)	Средний уровень эстрадиола в сыворотке (пмоль/л) DRSP 4,0 мг (24+4) (N=25)
Цикл 1	Средний (SD)	284,53 (261,66)	213,91 (152,84)
	Медианный	192,67	173,22
	Мин/Макс	91,6/1371,9	49,7/737,3
Цикл 2	Средний (SD)	276,08 (173,95)	245,51 (177,73)
	Медианный	222,78	178,22
	Мин/Макс	105,9/661,0	94,2/918,6
Сутки 3 цикл 1	Средний (SD)	168,1 (107,1)	162,6
	Медианный	149,0	151,0
	Мин/Макс	71/621	37/373

На данный момент неопубликованные результаты данного исследования показывают, что у большей части пациентов с режимом приема 2,8 мг наблюдалась аменорея, как показано на фигуре 1. Кроме того, данные показывают, что непрерывное лечение не оказывает влияние на снижение уровней эстрадиола ниже уровней в начале лечения.

Пример 2. Многоцентровое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование III фазы для оценки эффективности и безопасности LPRI-CF113 при лечении эндометриоза по сравнению с плацебо после 3 циклов лечения с последующими 3 циклами открытого лечения.

Информация, описанная в настоящем документе, представляет собой выдержку из протокола клинического исследования фазы III, а именно многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования для оценки эффективности и безопасности LPRI-CF113 при лечении эндометриоза по сравнению с плацебо после 3 циклов лечения с последующими 3 циклами открытого лечения.

Материалы и способы

Первичная цель и конечный показатель

Основной целью является демонстрация эффективности LPRI-CF113 при лечении ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP), оцениваемой по числовой оценочной шкале (NRS) после 3 циклов лечения.

Вторичные цели и конечные показатели

Оценить эффективность LPRI-CF113 по сравнению с плацебо с точки зрения ответа на лечение.

Основные вторичные конечные показатели:

1. Изменения после 1, 3 и 6 циклов лечения по сравнению с исходным уровнем при дисменорее (оценивается по цифровой рейтинговой шкале боли NRS).

2. Изменения после 1, 3 и 6 циклов лечения по сравнению с исходным уровнем при неменструальной боли в области таза. (NMPP, оценивается по цифровой рейтинговой шкале боли NRS).

3. Изменения после 1, 3 и 6 циклов лечения по сравнению с исходным уровнем при приеме неотложных препаратов.

4. Изменения после 1 и 6 циклов лечения по сравнению с исходным уровнем при EAPP (оценивается по цифровой рейтинговой шкале боли NRS).

Другие вторичные конечные показатели эффективности:

1. Изменения после 1, 3 и 6 циклов лечения по сравнению с исходным уровнем при диспареунии.

2. Количество и процент субъектов с аменореей.

3. Характер вагинальных кровотечений.

Вторичные конечные показатели безопасности:

1. Нежелательные явления.

2. Средние абсолютные и относительные изменения лабораторных показателей.

3. Жизненно важные показатели

Общий дизайн

Это соответствует многоцентровому клиническому исследованию с участием субъектов женского пола в постменопаузальном и пременопаузальном периоде ≥ 15

и ≤ 45 лет с гистологически подтвержденным диагнозом эндометриоза и с

EAPP оценкой ≥ 3 в течение последних 3 месяцев перед включением в исследование. Клиническое исследование состоит из периода скрининга (до 100 дней), периода лечения, состоящего из 3 плацебо-контролируемых двойных слепых циклов лечения, и периода дополнительного открытого лечения, в процессе которого все субъекты будут получать активное лечение LPRI-CF113 в течение 3 циклов.

Во время визита 1a будет получено информированное согласие/согласие и будут осуществлены процедуры скрининга. Кроме того, будет выдан электронный дневник, и субъекты будут проинструктированы, как его заполнять. При необходимости, во время визита 1a будет предложено отказаться от гормональных контрацептивных средств или гормональной терапии для лечения эндометриоза 1 менструального цикла в течение периода скрининга. Следующий менструальный цикл субъекта после цикла “отмывки” будет считаться исходным циклом. Для субъектов, которым не требуется цикл “отмывки”, менструальный цикл до начала IP будет считаться исходным циклом. Продолжительность исходного цикла, составляющая от 21 до 35 суток, будет приемлемой. Визит 1b должен быть запланирован, по меньшей мере, через 29 суток после визита V1a и до предполагаемых последних суток исходного цикла.

Во время визита 1b, после подтверждения пригодности к участию в исследовании, субъекты будут рандомизированы в группу лечения LPRI-CF113 или плацебо, и им будет

предоставлен исследуемый препарат (IP). Первый прием IP будет в первые сутки следующего менструального кровотечения после визита 1b. Если менструальное кровотечение начинается вечером, и субъект предпочитает принимать IP утром, то субъект может начать первый прием IP на следующие сутки [сутки 2 менструального кровотечения]. После чего субъекты придут в центр проведения исследования во время визита 2 и визита 3 на 20-ые сутки (+6) цикла лечения 1 и 3. Визит в конце лечения (визит 4/визит досрочного прекращения участия в исследовании [EDV]) будет проведен в течение 3-ех суток после последнего приема IP цикла лечения 6.

Кроме того, персонал центра проведения исследования будет регулярно звонить субъектам в сутки 1 (+2) каждого цикла лечения с целью сбора основной информации, в частности, о любых нежелательных явлениях (AE), которые могли возникнуть, и проверки электронного дневника соблюдения указаний по применению. Кроме того, контрольный визит (по телефону или в центре проведения исследования) будет проведен через 10 (+4) суток после последнего приема IP цикла лечения 6.

При необходимости субъектам разрешается принимать нестероидные противовоспалительные препараты (NSAID) в качестве препарата неотложной помощи во время исследования. Субъект должен принимать тот же NSAID, что и препарат неотложной помощи (включая дозировку) на протяжении всего исследования. Субъектам будет разрешено либо продолжить прием одного NSAID до начала исследования, либо перейти на другой NSAID, либо, если это возможно с медицинской точки зрения, начать применять выбранный NSAID (если NSAID ранее не применялся) во время визита 1a. Однако переход на другой NSAID после визита 1a и профилактический прием NSAID не допускается, а также не следует начинать прием новых обезболивающих препаратов во время исследования.

Исследуемая популяция

Количество субъектов (планируемое):

Подвергнуто скринингу: приблизительно 236 субъектов. Скрининг будет продолжаться до тех пор, пока для лечения не будет представлено достаточное количество субъектов.

Рандомизировано: по меньшей мере, 212 субъектов с соотношением рандомизации 3:1.

Субъекты женского пола в постменопаузальном и пременопаузальном периодах в возрасте ≥ 15 и ≤ 45 лет с гистологически подтвержденным диагнозом эндометриоза и с оценкой EAPP ≥ 3 по шкале NRS в течение как минимум 3 месяцев, которые будут рандомизированы для получения либо LPRI-CF113 (4 мг/сутки в течение 24 суток с последующим приемом 2,8 мг/сутки в течение 4 суток в течение 28-суточного цикла) или плацебо. Будут проанализированы субъекты, которые принимали, по меньшей мере, один раз соответствующий IP и по которым оценивали, по меньшей мере один раз, результат лечения относительно исходного уровня (набор данных для полного анализа [FAS]).

Средства лечения

Идентичность исследуемого препарата(ов)

Название(названия) исследуемого препарата: LPRI-CF113

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, для перорального введения.

Действующее вещество: Дроспиренон (DRSP).

Дозировка/концентрация: 4 мг/2,8 мг DRSP (24/4)

Вспомогательные вещества таблеток с DRSP 4 мг (белые): безводная лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, коллоидный кремния диоксид, стеарат магния, опадрай II 85F18422 белый.

Вспомогательные вещества таблеток с DRSP 2,8 мг (розовые): безводная лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, коллоидный кремния диоксид, стеарат магния, опадрай II розовый.

Форма выпуска: 24 таблетки белого цвета, затем 4 таблетки розового цвета.

Эталонный продукт (соответствует плацебо):

Название(названия): плацебо LPRI-CF113

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, для перорального введения.

Активный ингредиент: Нет данных

Дозировка/концентрация: Нет данных

Вспомогательные вещества таблеток плацебо (белые): Безводная лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, опадрай II 85F18422 белый

Вспомогательные вещества таблеток плацебо (розовые): Безводная лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, опадрай II розовый.

Форма выпуска: 24 таблетки белого цвета, затем 4 таблетки розового цвета.

Выбор и время применения дозы для каждого субъекта

Каждый субъект будет принимать LPRI-CF113 или соответствующее плацебо в течение первых 3 циклов лечения в рамках участия в исследовании. После чего каждый субъект получит активное средство LPRI-CF113 в течение дополнительных 3 циклов лечения. Упаковки лекарственных средств в течение 3 циклов лечения плюс один резервный курс будут предоставлены при визите 1b (LPRI-CF113/плацебо) и визите 3 (LPRI-CF113). Подробные инструкции по применению лекарственного средства будут предоставлены исследователем и на основе информации, содержащейся в информационном листке субъекта.

Субъект должна принять первую таблетку в сутки следующего менструального кровотечения после визита 1b. Если менструальное кровотечение начинается вечером и субъект предпочитает принять таблетку утром, то он может начать первый прием IP на следующие сутки (сутки 2 менструального кровотечения). В сутки 1-28 цикла лечения одну таблетку следует извлекать из блистерной упаковки и проглатывать целиком один

раз в сутки. Таблетки необходимо принимать каждые сутки примерно в одно и то же время, чтобы интервал между приемом двух таблеток всегда составлял 24 часа. Их следует принимать в порядке, указанном на блистере. Первую таблетку из следующего блистера следует принять непосредственно на следующие сутки после приема последней таблетки из предыдущего блистера, т.е. без перерыва в приеме таблеток и независимо от того, возникло ли кровотечение, прекратилось оно или продолжается. Каждый цикл лечения начинается в одни и те же сутки недели. Следует продолжать введение IP таким способом в течение, в общей сложности, 6 циклов лечения.

В случае возникновения кровотечения или кровянистых выделений прием IP следует продолжить. В случае необычно сильного кровотечения субъекту следует проконсультироваться с исследователем для уточнения диагноза. В ходе исследования не допускается применение гормональных препаратов для лечения кровотечений, поскольку это может оказать влияние на результаты.

Если субъект пропустил одну дозу IP, пропущенную таблетку следует принять, как только о ней вспомнят, даже если это означает прием 2 таблеток одновременно. Следующую таблетку следует принять в обычное время приема. Если в течение 3-4 часов после приема таблетки возникает рвота или диарея, следует как можно скорее принять новую (заменяющую) таблетку из резервного блистера. Новую (заменяющую) таблетку следует, по возможности, принять в течение 12 часов после обычного времени приема таблетки. В случае пропуска более одной дозы следует принять последнюю пропущенную таблетку (только одну таблетку). Другие пропущенные таблетки должны оставаться в блистере.

Ссылочные материалы

Edelman, A, Micks, E, Gallo, MF, Jensen, JT and Grimes, DA (2014). "Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined hormonal contraceptives for contraception." *Cochrane Database Syst Rev* 2014(7): Cd004695.

Casper, RF (2017). "Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills." *Fertil Steril* 107(3): 533-536.

Schindler, AE (2011). "Dienogest in long-term treatment of endometriosis." *Int J Womens Health* 3: 175-184.

Taylor, HS, Giudice, LC, Lessey, BA, Abrao, MS, Kotarski, J, Archer, DF, Diamond, MP, Surrey, E, Johnson, NP, Watts, NB, Gallagher, JC, Simon, JA, Carr, BR, Dmowski, WP, Leyland, N, Rowan, JP, Duan, WR, Ng, J, Schwefel, B, Thomas, JW, Jain, RI and Chwalisz, K (2017). "Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist." *N Engl J Med* 377(1): 28-40.

Vercellini, P, Viganò, P, Somigliana, E and Fedele, L (2014). "Endometriosis: pathogenesis and treatment." *Nature Reviews Endocrinology* 10(5): 261-275.

Norwitz E.R and Schorge J.O. *Obstetrics and Gynecology at a Glance Fourth Edition* (2013). Wiley-Blacwell.

Zondervan, KT, Becker, CM and Missmer, SA (2020). "Endometriosis." *New England Journal of Medicine* 382(13): 1244-1256.

Paolo Vercellini, M.D., Laura Buggio, M.D., Maria Pina Frattaruolo, M.D., Alessandra Borghi, M.D., Dhouha Dridi, M.D., Edgardo Somigliana, M.D. (2018) "Medical treatment of endometriosis related pain" *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 51, 68-91.

Vercellini, P, Bracco, B, Mosconi, P, Roberto, A, Alberico, D, Dhouha, D and Somigliana, E (2016). "Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study." *Fertil Steril* 105(3): 734-743.e733.

Côté, I, Jacobs, P and Cumming, D (2002). "Work loss associated with increased menstrual loss in the United States." *Obstet Gynecol* 100(4): 683-687.

Rose, JG, Chrisler, JC and Couture, S (2008). "Young women's attitudes toward continuous use of oral contraceptives: the effect of priming positive attitudes toward menstruation on women's willingness to suppress menstruation." *Health Care Women Int* 29(7): 688-701.

Loudon, NB, Foxwell, M, Potts, DM, Guild, AL and Short, RV (1977). "Acceptability of an oral contraceptive that reduces the frequency of menstruation: the tri-cycle pill regimen." *Br Med J* 2(6085): 487-490.

Rutter, W, Knight, C, Vizzard, J, Mira, M and Abraham, S (1988). "Women's attitudes to withdrawal bleeding and their knowledge and beliefs about the oral contraceptive pill." *Med J Aust* 149(8): 417-419.

den Tonkelaar, I and Oddens, BJ (1999). "Preferred frequency and characteristics of menstrual bleeding in relation to reproductive status, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use." *Contraception* 59(6): 357-362.

Glasier, AF, Smith, KB, van der Spuy, ZM, Ho, PC, Cheng, L, Dada, K, Wellings, K and Baird, DT (2003). "Amenorrhea associated with contraception-an international study on acceptability." *Contraception* 67(1): 1-8.

Wiegratz, I, Hommel, HH, Zimmermann, T and Kuhl, H (2004). "Attitude of German women and gynecologists towards long-cycle treatment with oral contraceptives." *Contraception* 69(1): 37-42.

Szarewski, A, von Stenglin, A and Rybowski, S (2012). "Women's attitudes towards monthly bleeding: results of a global population-based survey." *Eur J Contracept Reprod Health Care* 17(4): 270-283.

Palacios, S, Colli, E and Regidor, PA (2019). "Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill." *Acta Obstet Gynecol Scand* 98(12): 1549-1557.

Kimble, Thomas, et al (2020). A 1-year prospective, open-label, single-arm, multicenter, phase 3 trial of the contraceptive efficacy and safety of the oral progestin-only pill drospirenone 4 mg using a 24/4-day regimen. *Contraception: X*, 2020, vol. 2, p. 100020.

Gerlinger et al. (2010). "Defining a minimal clinically important difference for

endometriosis-associated pelvic pain measured on a visual analog scale: analyses of two placebo-controlled, randomized trials”. Health and Quality of Life Outcomes 2010, 8:138.

H. Breivik et al. (2008) “Assessment of pain”, BJA: British Journal of Anaesthesia, Volume 101, Issue 1, July 2008, Pages 17-24, <https://doi.org/10.1093/bja/aen103>

Признаки изобретения

1. Дроспиренон для применения в способе лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореей у субъекта женского пола, включающем введение дроспиренона в двухфазном режиме указанному субъекту, причем в течение первой фазы вводится суточное количество дроспиренона, а на второй фазе вводится самое низкое суточное количество дроспиренона.

2. Дроспиренон для применения в способе лечения эндометриоза и/или ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореей согласно абзацу 1, причем указанное суточное количество дроспиренона вводится один раз в сутки с 1 по 24-ые сутки и потом вводится указанное самое низкое суточное количество дроспиренона один раз в сутки с 25 по 28-ые сутки.

3. Дроспиренон для применения в способе лечения эндометриоза и/или ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореей согласно абзацам 1 или 2, причем суточное количество дроспиренона, вводимого с 1 по 24-ые сутки, составляет от приблизительно от 2,0 до 6,0 мг, предпочтительно от приблизительно 3,0 до 5,0 мг, более предпочтительно от приблизительно 3,5 до 4,5 мг, еще более предпочтительно от приблизительно 3,8 до 4,2 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 4,0 мг дроспиренона.

4. Дроспиренон для применения в способе лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореей согласно абзацам 1-3, причем самое низкое суточное количество дроспиренона, вводимого с 25 по 28-ые сутки, составляет от приблизительно 2,5 мг до 3,5 мг, предпочтительно от приблизительно 2,6 мг до 3,2 мг, более предпочтительно приблизительно 3,0 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 2,8 мг дроспиренона.

5. Дроспиренон для применения в способе лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореей согласно абзацам 1-4, причем суточное количество дроспиренона, вводимого с 1 по 24-ые сутки, составляет 4,0 мг, а самое низкое суточное количество дроспиренона, вводимого с 25 по 28-ые сутки, составляет 2,8 мг.

6. Дроспиренон для применения в способе лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореей согласно абзацам 1-5, причем указанное лечение также обеспечивает контрацепцию.

7. Применение дроспиренона в качестве контрацептивного средства, включающее введение дроспиренона в двухфазном режиме субъекту женского пола, нуждающемуся в таком введении, причем в течение первой фазы указанному субъекту вводится суточное количество дроспиренона, а во второй фазе указанному субъекту вводится самое низкое

суточное количество дроспиренона.

8. Применение дроспиренона по согласно абзацу 7, причем указанное введение дроспиренона вызывает аменорею.

9. Применение дроспиренона согласно абзацу 7 или 8, причем указанное суточное количество дроспиренона вводится один раз в сутки с 1 по 24-ые сутки, а затем вводится самое низкое суточное количество дроспиренона один раз в сутки с 25 по 28-ые сутки.

10. Применение дроспиренона по любому из абзацев 7-9, причем суточное количество дроспиренона, вводимого с 1 по 24-ые сутки, составляет от приблизительно 2,0 мг до 6,0 мг, предпочтительно от приблизительно 3,0 мг до 5,0 мг, более предпочтительно от приблизительно 3,5 мг до 4,5 мг, еще более предпочтительно от приблизительно 3,8 мг до 4,2 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 4,0 мг дроспиренона.

11. Применение дроспиренона по любому из абзацев 7-10, причем самое низкое суточное количество дроспиренона, вводимое с 25 по 28-ые сутки, составляет от приблизительно 2,5 мг до приблизительно 3,5 мг, предпочтительно от приблизительно 2,6 мг до приблизительно 3,2 мг, более предпочтительно приблизительно 3,0 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 2,8 мг дроспиренона.

12. Дроспиренон для применения в способе по любому из абзацев 1-6 и применение дроспиренона по любому из абзацев 7-11, причем способ введения выбран из перорального, трансдермального или трансмукозного введения, предпочтительно способ введения является пероральным.

13. Набор, предпочтительно контрацептивный набор, включающий одну или несколько упаковочных единиц, причем каждая упаковочная единица содержит, по меньшей мере, 28 активных единиц дозирования с суточной дозой, причем

а) по меньшей мере, 24 единицы дозирования с суточной дозой содержат первое количество дроспиренона, причем каждая из указанных единиц дозирования с суточной дозой содержит одинаковое количество дроспиренона, и это количество превышает количество дроспиренона в единицах дозирования с суточной дозой второго количества дроспиренона; и

б) по меньшей мере, 4 единицы дозирования с суточной дозой содержат второе количество дроспиренона, причем каждая из указанных единиц дозирования с суточной дозой содержит одинаковое количество дроспиренона, а количество дроспиренона меньше, чем в единицах дозирования с суточной дозой, содержащих первое количество дроспиренона.

14. Набор по абзацу 13, причем, по меньшей мере, 28 активных единиц дозирования с суточной дозой не содержат эстроген.

15. Набор согласно абзацу 13 или 14, причем дроспиренон является единственным контрацептивным активным ингредиентом, по меньшей мере, в 28 активных единицах дозирования с суточной дозой.

16. Набор по любому из абзацев 13-15, причем указанное первое количество

дроспиренона составляет от приблизительно 2,0 мг до 6,0 мг, предпочтительно от приблизительно 3,0 мг до 5,0 мг, более предпочтительно от приблизительно 3,5 мг до 4,5 мг, даже более предпочтительно от приблизительно 3,8 мг до 4,2 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 4,0 мг дроспиренона.

17. Набор по любому из абзацев 13-16, причем указанное второе количество дроспиренона составляет от приблизительно 2,5 мг до приблизительно 3,5 мг, предпочтительно от приблизительно 2,6 мг до приблизительно 3,2 мг, более предпочтительно приблизительно 3,0 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 2,8 мг дроспиренона.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая дроспиренон, для применения в способе лечения эндометриоза, ассоциированного с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореей у субъекта женского пола, нуждающегося в таком лечении, по любому из пп. 1-6, причем фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

19. Применение дроспиренона по любому из абзацев 7-12 в композиции контрацептивного средства, причем композиция дополнительно содержит одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

20. Фармацевтическая композиция по абзацу 18 или композиция контрацептивного средства по п. 19, причем указанные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества представляют собой, по меньшей мере, одно связующее вещество и, по меньшей мере, один наполнитель, и при этом:

(i) количество дроспиренона составляет от 1% до 10% по массе

(ii) количество, по меньшей мере, одного связующего составляет от 50% до 65% по массе и

(iii) количество, по меньшей мере, одного наполнителя составляет от 25% до 35% по массе,

причем проценты по массе относятся к общей массе указанной фармацевтической композиции.

21. Фармацевтическая композиция по абзацу 20, дополнительно содержащая, по меньшей мере, одно вещество, способствующее скольжению, и, по меньшей мере, одно смазывающее вещество, причем:

(iv) количество, по меньшей мере, одного вещества, способствующего скольжению, составляет от 0,2% до 6% по массе и

(v) количество, по меньшей мере, одного смазывающего вещества составляет от 0,2% до 0,6% по массе.

причем проценты по массе относятся к общей массе указанной фармацевтической композиции.

22. Фармацевтическая композиция или композиция контрацептивного средства по абзацу 21, причем:

(i) по меньшей мере, одно связующее представляет собой микрокристаллическую

целлюлозу

(ii) по меньшей мере, один наполнитель представляет собой безводную лактозу

(iii) по меньшей мере, одно вещество, способствующее скольжению, представляет собой диоксид кремния и

(iv) по меньшей мере, одно смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

23. Применение дрoспирeнона в качестве контрацептивного средства по любому из абзацев 4-7 в фармацевтической композиции, как определено в любом из абзацев 12-14.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Дроспиренон для применения в способе лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореей у субъекта женского пола, включающем введение дроспиренона в двухфазном режиме указанному субъекту, причем суточное количество дроспиренона, вводимое с 1 по 24-ые сутки, составляет от приблизительно 2,0 мг до 6,0 мг, предпочтительно от приблизительно 3,0 мг до 5,0 мг, более предпочтительно от приблизительно 3,5 мг до 4,5 мг, еще более предпочтительно от приблизительно 3,8 мг до 4,2 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 4,0 мг дроспиренона, при этом самое низкое суточное количество дроспиренона, вводимое с 25 по 28-ые сутки, составляет от приблизительно 2,5 мг до 3,5 мг, предпочтительно от приблизительно 2,6 мг до 3,2 мг, более предпочтительно приблизительно 3,0 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 2,8 мг дроспиренона.

2. Дроспиренон для применения в способе лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореей по п.1, причем суточное количество дроспиренона, вводимое с 1 по 24-ые сутки, составляет 4,0 мг, а самое низкое суточное количество дроспиренона, вводимого с 25 по 28-ые сутки, составляет 2,8 мг.

3. Дроспиренон для применения в способе лечения эндометриоза, ассоциированной с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореей по пп.1 или 2, причем указанное лечение также обеспечивает контрацепцию.

4. Применение дроспиренона в качестве контрацептивного средства, включающее введение дроспиренона в двухфазном режиме, причем в течение первой фазы вводится суточное количество дроспиренона, а на второй фазе вводится самое низкое суточное количество дроспиренона, предпочтительно, при этом указанное введение дроспиренона вызывает аменорею.

5. Применение дроспиренона по п. 4, причем указанное суточное количество дроспиренона вводится один раз в сутки с 1 по 24-ые сутки, а затем вводится самое низкое суточное количество дроспиренона один раз в сутки с 25 по 28-ые сутки.

6. Применение дроспиренона по п. 5, причем суточное количество дроспиренона, вводимого с 1 по 24-ые сутки, составляет от приблизительно 2,0 мг до 6,0 мг, предпочтительно от приблизительно 3,0 мг до 5,0 мг, более предпочтительно от приблизительно 3,5 мг до 4,5 мг, еще более предпочтительно от приблизительно 3,8 мг до 4,2 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 4,0 мг дроспиренона.

7. Применение дроспиренона по любому из пп. 4-6, причем самое низкое суточное количество дроспиренона, вводимое с 25 по 28-ые сутки, составляет от приблизительно 2,5 мг до приблизительно 3,5 мг, предпочтительно от приблизительно 2,6 мг до приблизительно 3,2 мг, более предпочтительно приблизительно 3,0 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 2,8 мг дроспиренона.

8. Набор, предпочтительно контрацептивный набор, включающий одну или несколько упаковочных единиц, причем каждая упаковочная единица содержит, по меньшей мере, 28 активных единиц дозирования с суточной дозой, причем:

а) по меньшей мере, 24 единицы дозирования с суточной дозой содержат первое количество дроспиренона, причем каждая из единиц дозирования с суточной дозой содержит одинаковое количество дроспиренона, и это количество превышает количество дроспиренона в единицах дозирования с суточной дозой второго количества дроспиренона; и

б) по меньшей мере, 4 единицы дозирования с суточной дозой содержат второе количество дроспиренона, причем каждая из указанных единиц дозирования с суточной дозой содержит одинаковое количество дроспиренона, и это количество дроспиренона меньше, чем в единицах дозирования с суточной дозой, содержащих первое количество дроспиренона.

9. Набор по п.8, причем, по меньшей мере, 28 активных единиц дозирования с суточной дозой не содержат эстроген, предпочтительно при этом дроспиренон является единственным контрацептивным активным ингредиентом в, по меньшей мере, 28 активных единицах дозирования с суточной дозой.

10. Набор по любому из пп.8 или 9, причем указанное первое количество дроспиренона составляет от приблизительно 2,0 мг до 6,0 мг, предпочтительно от приблизительно 3,0 мг до 5,0 мг, более предпочтительно от приблизительно 3,5 мг до 4,5 мг, даже более предпочтительно от приблизительно 3,8 мг до 4,2 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 4,0 мг дроспиренона.

11. Набор по любому из пп. 8-10, причем указанное второе количество дроспиренона составляет от приблизительно 2,5 мг до приблизительно 3,5 мг, предпочтительно от приблизительно 2,6 мг до приблизительно 3,2 мг, более предпочтительно приблизительно 3,0 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 2,8 мг дроспиренона.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая дроспиренон, для применения в способе лечения эндометриоза, ассоциированного с эндометриозом тазовой боли (EAPP) и/или дисменореи по любому из пп. 1-3, причем фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, предпочтительно при этом указанные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества представляют собой, по меньшей мере, одно связующее вещество и, по меньшей мере, один наполнитель, и причем:

(i) количество дроспиренона составляет от 1% до 10% по массе,

(ii) количество, по меньшей мере, одного связующего вещества составляет от 50% до 65% по массе и

(iii) количество, по меньшей мере, одного наполнителя составляет от 25% до 35% по массе,

причем проценты по массе относятся к общей массе указанной фармацевтической композиции.

13. Фармацевтическая композиция для применения по п.12, дополнительно содержащая, по меньшей мере, одно вещество, способствующее скольжению, и, по

меньшей мере, одно смазывающее вещество, причем:

(iv) количество, по меньшей мере, одного вещества, способствующего скольжению, составляет от 0,2% до 6% по массе и

(v) количество, по меньшей мере, одного смазывающего вещества составляет от 0,2% до 0,6% по массе.

причем проценты по массе относятся к общей массе указанной фармацевтической композиции.

14. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 12 или 13, причем:

(i) по меньшей мере, одно связующее вещество представляет собой микрокристаллическую целлюлозу,

(ii) по меньшей мере, один наполнитель представляет собой безводную лактозу,

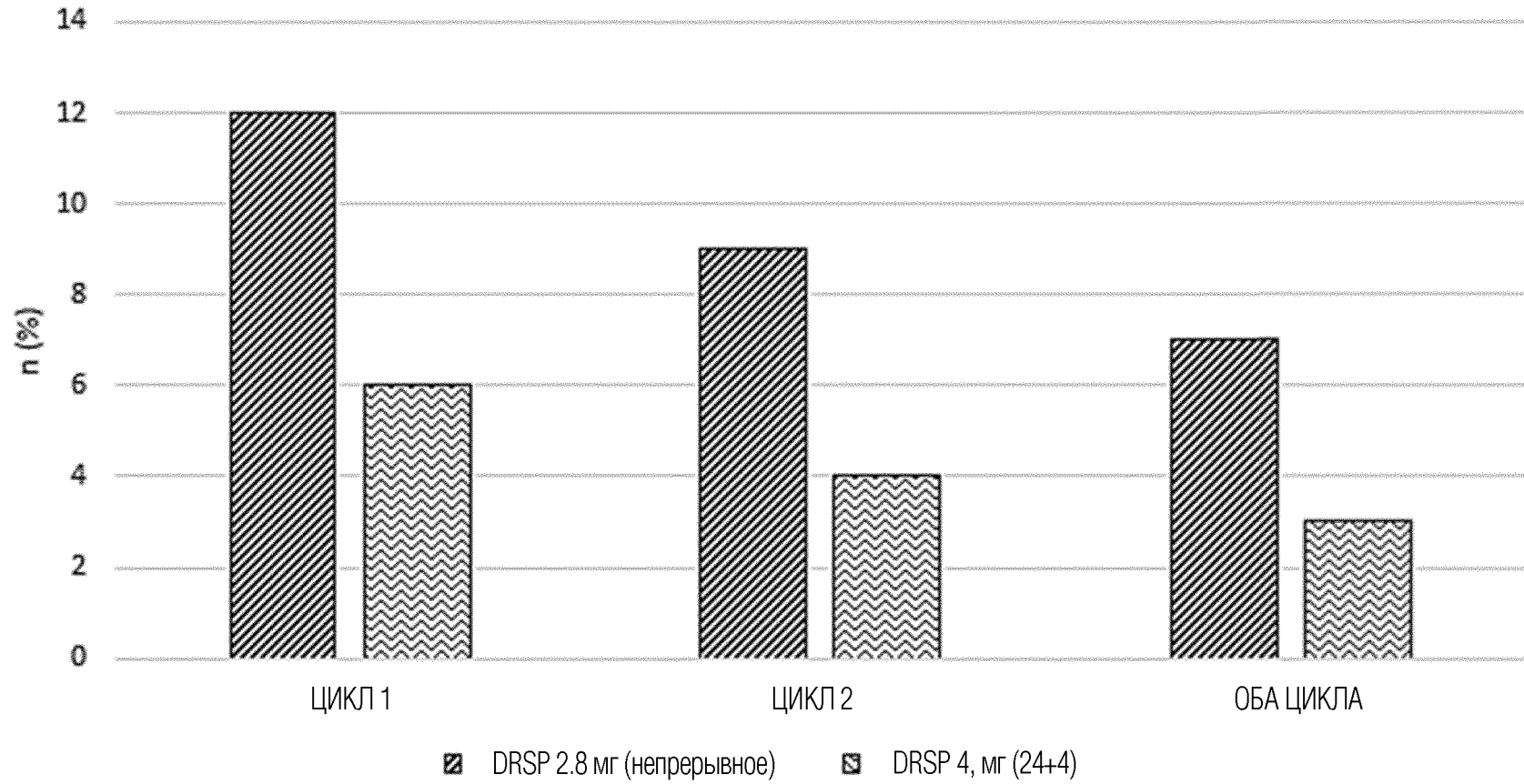
(iii) по меньшей мере, одно вещество, способствующее скольжению, представляет собой диоксид кремния, и

(iv) по меньшей мере, одно смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

15. Применение дроспиренона в качестве контрацептивного средства по любому из пп. 4-7 в фармацевтической композиции, как определено в любом из пп. 12-14.

По доверенности

ФИГ. 1



ФИГ. 2

