

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202492051 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.10.10

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

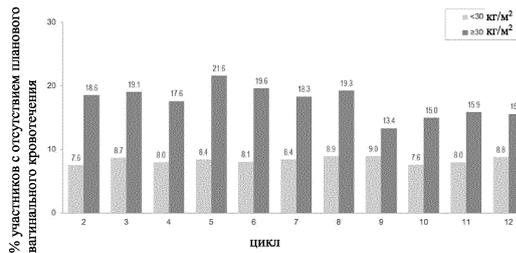
(22) Дата подачи заявки  
2023.02.09

(54) СПОСОБЫ КОНТРАЦЕПЦИИ С ВЛИЯНИЕМ НА ПЛАНОВОЕ ВАГИНАЛЬНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ

(31) 63/308,910  
(32) 2022.02.10  
(33) US  
(86) PCT/IB2023/051177  
(87) WO 2023/152682 2023.08.17  
(71) Заявитель:  
ЭСТЕТРА СРЛ (BE)

(72) Изобретатель:  
Фондарт Еан-Михел, Йост Мауд (BE)  
(74) Представитель:  
Гизатуллина Е.М., Христофоров  
А.А., Угрюмов В.М., Тихонина О.В.,  
Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю.,  
Гизатуллин Ш.Ф., Джермакян Р.В.,  
Погосян А.А., Мамонтова К.Г. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам контрацепции с повышенной вероятностью планового вагинального кровотечения у женщины, имеющей BMI < 30,0 кг/м<sup>2</sup>, и способам контрацепции со сниженной вероятностью планового вагинального кровотечения у женщины, имеющей BMI ≥ 30,0 кг/м<sup>2</sup>. Способы предусматривают пероральное введение терапевтически эффективного количества компонента эстетрола в суточной дозе от 14 до 16 мг, на основе фрагмента эстетрола, и дроспиренона в суточной дозе от 2,5 до 3,5 мг. Настоящее изобретение также относится к композициям, содержащим компонент эстетрола и дроспиренон, для применения в таких способах.



A1

202492051

202492051

A1

# **СПОСОБЫ КОНТРАЦЕПЦИИ С ВЛИЯНИЕМ НА ПЛАНОВОЕ ВАГИНАЛЬНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ**

## **ОПИСАНИЕ**

### **Ссылка на родственные заявки**

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/308910, поданной 10 февраля 2022 г., содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

### **Область техники настоящего изобретения**

[0002] Описаны способы контрацепции с плановым вагинальным кровотечением и способы контрацепции с различной вероятностью планового вагинального кровотечения у женщин с различными уровнями ВМІ, а также композиции, содержащие компонент эстетрола и дроспиренон, для применения в таких способах.

### **Предшествующий уровень техники настоящего изобретения**

[0003] Следующее обсуждение приведено с целью понимания раскрытия и не может рассматриваться как описание или представление предшествующего уровня техники.

[0004] Комбинированные пероральные контрацептивы (СОС), в состав которых входит прогестиновый компонент и эстрогеновый компонент, широко используются для контрацепции во всем мире. Прогестиновый компонент в первую очередь отвечает за контрацептивный эффект, в то время как основная функция эстрогенового компонента заключается в том, чтобы сбалансировать воздействие прогестина на эндометрий, тем самым обеспечивая приемлемый характер вагинального кровотечения. Большинство СОС содержат этинилэстрадиол (ЕЕ) в качестве эстрогенового компонента в сочетании с прогестином, который может варьироваться от продукта к продукту.

[0005] Ранние СОС, содержащие ЕЕ, были связаны с медицинскими рисками, такими как значительное увеличение частоты венозной тромбоэмболии (VTE). Для того, чтобы снизить эти риски, исследователи и фармацевтические компании работали над снижением дозы ЕЕ или заменой ее на природные эстрогены, включая эстрадиол (Е2) или валерат Е2 (Е2V). Однако использование другого эстрогена может повлиять на профиль вагинального кровотечения. Например, СОС, содержащие дозы  $\leq 2,0$  мкг ЕЕ, как правило, связаны с менее благоприятным профилем вагинального кровотечения. Используемые в

настоящее время СОС, такие как E2/NOMAC и E2V с диеногестом (E2V/DNG), имеют относительно высокий уровень отсутствия планового вагинального кровотечения/кровянистых выделений, варьирующийся от 18–31% в циклах с E2/NOMAC до 19–24% в циклах с E2V/DNG.

[0006] СОС, содержащие дроспиренон (DRSP) в качестве прогестинового компонента и эстетрол (E4) в качестве эстрогенового компонента, были описаны, например, в патенте США № 7732430. Сообщалось, что при использовании E4 с 3 мг DRSP профиль вагинального кровотечения и контроль цикла улучшаются по сравнению с другими СОС, в которых применяется E2V или E2. Например, Apter et al., *Contraception*, 2016, 94(4):366-73, оценили характер вагинального кровотечения и контроль цикла различных комбинаций E4/DRSP или E4/LNG по сравнению с продаваемым четырехфазным СОС, содержащим E2V и диеногест (DNG). Комбинация 15 мг E4/DRSP и комбинация 20 мг E4/LNG (левоноргестрел) были связаны с более низкой частотой неплановых дней вагинального кровотечения, чем препарат сравнения после 6 циклов лечения. Кроме того, отсутствие отмены вагинального кровотечения (*m.e.* отсутствие планового вагинального кровотечения, также называемое аменореей) было ниже при использовании препаратов, содержащих E4, и особенно при использовании комбинации E4/DRSP, чем при использовании препарата сравнения. В представленном исследовании среднее количество дней с неплановым вагинальным кровотечением/кровянистыми выделениями по циклу было ниже при использовании 15 мг E4/DRSP по сравнению с комбинацией E2V/DNG.

[0007] Однако влияние E4/DRSP на вагинальное кровотечение у женщин с различными ВМІ до сих пор подробно не изучалось, а способы контрацепции с плановым вагинальным кровотечением или со сниженной вероятностью планового вагинального кровотечения на основе ВМІ с использованием таких СОС до сих пор не были описаны.

[0008] Таким образом, сохраняется потребность в способах контрацепции с плановым вагинальным кровотечением и в способах контрацепции со сниженной вероятностью планового вагинального кровотечения у женщин с различными уровнями ВМІ.

### **Краткое раскрытие настоящего изобретения**

[0009] Настоящее изобретение относится к способам контрацепции с повышенной вероятностью планового вагинального кровотечения у женщины с ВМІ < 30,0 кг/м<sup>2</sup> и способы контрацепции со сниженной вероятностью планового вагинального кровотечения у женщины с ВМІ ≥ 30,0 кг/м<sup>2</sup>.

**[0010]** Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способам контрацепции с повышенной вероятностью планового вагинального кровотечения у женщины, имеющей  $BMI < 30,0 \text{ кг/м}^2$ , предусматривающим: выбор женщины, которая, как определено, имеет  $BMI < 30,0 \text{ кг/м}^2$ , и затем пероральное введение выбранной женщине терапевтически эффективного количества компонента эстетрола в суточной дозе от 14 мг до 16 мг, на основе фрагмента эстетрола, и дроспиренона в суточной дозе от 2,5 мг до 3,5 мг, где способ предусматривает введение в соответствии с последовательными 28-дневными циклами ежедневного введения компонента эстетрола и дроспиренона в последовательные дни 1-24 с последующим периодом без гормонов без введения компонента эстетрола и дроспиренона в последовательные дни 25-28, где получающая лечение женщина имеет повышенную вероятность планового вагинального кровотечения в любой из от дня 25 до дня 3 последовательных 28-дневных циклов.

**[0011]** Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к композициям для перорального введения, содержащим компонент эстетрола и дроспиренон, для применения в целях контрацепции с повышенной вероятностью планового вагинального кровотечения у женщины, имеющей  $BMI < 30,0 \text{ кг/м}^2$ , где композиция содержит от 14 мг до 16 мг компонента эстетрола, на основе фрагмента эстетрола, и от 2,5 мг до 3,5 мг дроспиренона, где применение предусматривает выбор женщины, которая, как определено, имеет  $BMI < 30,0 \text{ кг/м}^2$ , и затем пероральное введение композиции выбранной женщине в соответствии с последовательными 28-дневными циклами ежедневного введения композиции в последовательные дни 1-24 с последующим периодом без гормонов без введения композиции в последовательные дни 25-28, где получающая лечение женщина имеет повышенную вероятность планового вагинального кровотечения в любой из от дня 25 до дня 3 последовательных 28-дневных циклов.

**[0012]** Согласно некоторым вариантам осуществления любого из предшествующих аспектов компонент эстетрола представляет собой моногидрат эстетрола. Согласно некоторым вариантам осуществления любого из предшествующих аспектов компонент эстетрола представляет собой моногидрат эстетрола и вводится в суточной дозе 15 мг и дроспиренон вводится в суточной дозе 3 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления любого из предшествующих аспектов композиции компонент эстетрола представляет собой моногидрат эстетрола и присутствует в композиции в количестве 15 мг и дроспиренон присутствует в количестве 3 мг.

**[0013]** Согласно некоторым вариантам осуществления любого из предшествующих аспектов способы и применения могут дополнительно предусматривать перед выбором

вычисление ВМІ женщины на основе измеренных роста и массы женщины.

**[0014]** Согласно некоторым вариантам осуществления любого из предшествующих аспектов выбор предусматривает выбор женщины, которая, как определено, имеет ВМІ < 30,0 кг/м<sup>2</sup> и, как определено, имеет возраст 16-50 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления любого из предшествующих аспектов выбор предусматривает выбор женщины, которая, как определено, имеет ВМІ < 30,0 кг/м<sup>2</sup> и, как определено, имеет возраст 16-25 лет.

**[0015]** Согласно некоторым вариантам осуществления любого из предшествующих аспектов получающая лечение женщина имеет повышенную вероятность планового вагинального кровотечения со дня 25 до дня 3 последовательного 28-дневного цикла по сравнению с женщиной, имеющей ВМІ ≥ 30,0 кг/м<sup>2</sup>.

**[0016]** Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способам контрацепции со сниженной вероятностью планового вагинального кровотечения у женщины, имеющей ВМІ ≥ 30,0 кг/м<sup>2</sup>, предусматривающим: выбор женщины, которая, как определено, имеет ВМІ ≥ 30,0 кг/м<sup>2</sup>, и затем пероральное введение выбранной женщине терапевтически эффективного количества компонента эстетрола в суточной дозе от 14 мг до 16 мг, на основе фрагмента эстетрола, и дроспиренона в суточной дозе от 2,5 мг до 3,5 мг, где способ предусматривает введение в соответствии с последовательными 28-дневными циклами ежедневного введения компонента эстетрола и дроспиренона в последовательные дни 1-24 с последующим периодом без гормонов без введения компонента эстетрола и дроспиренона в последовательные дни 25-28, где женщина имеет сниженную вероятность планового вагинального кровотечения со дня 25 до дня 3 последовательных 28-дневных циклов.

**[0017]** Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к композициям для перорального введения, содержащим компонент эстетрола и дроспиренон, для применения в целях контрацепции со сниженной вероятностью планового вагинального кровотечения у женщины, имеющей ВМІ ≥ 30,0 кг/м<sup>2</sup>, где композиция содержит от 14 мг до 16 мг компонента эстетрола, на основе фрагмента эстетрола, и от 2,5 мг до 3,5 мг дроспиренона, где применение предусматривает выбор женщины, которая, как определено, имеет ВМІ ≥ 30,0 кг/м<sup>2</sup>, и затем пероральное введение композиции выбранной женщине в соответствии с последовательными 28-дневными циклами ежедневного введения композиции в последовательные дни 1-24 с последующим периодом без гормонов без введения композиции в последовательные дни 25-28, где получающая лечение женщина имеет сниженную вероятность планового вагинального кровотечения со дня 25 до дня 3

последовательных 28-дневных циклов.

**[0018]** Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующих аспектов компонент эстетрола представляет собой моногидрат эстетрола. Согласно некоторым вариантам осуществления любого из предшествующих аспектов компонент эстетрола представляет собой моногидрат эстетрола и вводится в суточной дозе 15 мг и дроспиренон вводится в суточной дозе 3 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления любого из предшествующих аспектов композиции компонент эстетрола представляет собой моногидрат эстетрола и присутствует в композиции в количестве 15 мг и дроспиренон присутствует в количестве 3 мг.

**[0019]** Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующих аспектов способы или применения могут дополнительно предусматривать перед выбором вычисление ВМІ женщины на основе измеренных роста и массы женщины.

**[0020]** Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующих аспектов выбор предусматривает выбор женщины, которая, как определено, имеет  $\text{ВМІ} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$  и  $\leq 35,0 \text{ кг/м}^2$ . Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующих аспектов выбор предусматривает выбор женщины, которая, как определено, имеет  $\text{ВМІ} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$  и, как определено, возраст 16-50 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующих аспектов выбор предусматривает выбор женщины, которая, как определено, имеет  $\text{ВМІ} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$  и, как определено, имеет возраст 16-25 лет.

**[0021]** Согласно некоторым вариантам осуществления предшествующих аспектов получающая лечение женщина имеет сниженную вероятность планового вагинального кровотечения со дня 25 до дня 3 последовательного 28-дневного цикла по сравнению с женщиной, имеющей  $\text{ВМІ} < 30,0 \text{ кг/м}^2$ .

**[0022]** Вышеизложенное общее описание и последующее подробное раскрытие являются иллюстративными и пояснительными и предназначены для предоставления дальнейшего пояснения раскрытия, как заявлено. Другие объекты, преимущества и новые признаки будут легко очевидны для специалистов в данной области техники из следующего краткого описания чертежей и подробного раскрытия.

### **Краткое описание чертежей**

**[0023]** На **фиг. 1** показан распределение участников, использованное для объединенного анализа вагинальных кровотечений при использовании способов контрацепции с использованием E4/DRSP, как представлено в настоящем документе.

**[0024]** На **фиг. 2** показан процент участников, сообщивших о планового

вагинального кровотечения/кровянистых выделениях, непланового вагинального кровотечения/кровянистых выделений и отсутствии каких-либо вагинальных кровотечений/кровянистых выделений на цикл при использовании пероральной контрацепции E4/DRSP.

**[0025]** На **фиг. 3** показан процент участников с неплановым вагинальным кровотечением/кровянистыми выделениями во время использования пероральной контрацепции E4/DRSP.

**[0026]** На **фиг. 4** показан процент участников с отсутствием планового вагинального кровотечения по статусу ожирения ( $<30,0$  кг/м<sup>2</sup> по сравнению с  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>).

### **Подробное раскрытие настоящего изобретения**

**[0027]** Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что способы контрацепции с использованием E4/DRSP связаны с различными эффектами на вагинальное кровотечение в зависимости от BMI женщины, проходящей лечение.

**[0028]** Таким образом, в настоящем документе в соответствии с некоторыми вариантами осуществления описаны способы контрацепции с повышенной вероятностью планового вагинального кровотечения у женщины, имеющей BMI  $< 30,0$  кг/м<sup>2</sup>, предусматривающие выбор женщины, которая, как определено, имеет BMI  $< 30,0$  кг/м<sup>2</sup>, и затем пероральное введение выбранной женщине терапевтически эффективного количества компонента эстетрола в суточной дозе от 14 мг до 16 мг, на основе фрагмента эстетрола, и дроспиренона в суточной дозе от 2,5 мг до 3,5 мг. Также описаны композиции для перорального введения, содержащие компонент эстетрола и дроспиренон, для применения в целях контрацепции с повышенной вероятностью планового вагинального кровотечения у женщины, имеющей BMI  $< 30,0$  кг/м<sup>2</sup>, где композиция содержит от 14 мг до 16 мг компонента эстетрола, на основе фрагмента эстетрола, и от 2,5 мг до 3,5 мг дроспиренона, где применение предусматривает выбор женщины, которая, как определено, имеет BMI  $< 30,0$  кг/м<sup>2</sup>, и затем пероральное введение композиции выбранной женщине в соответствии с последовательными 28-дневными циклами ежедневного введения композиции в последовательные дни 1-24 с последующим периодом без гормонов без введения композиции в последовательные дни 25-28, где получающая лечение женщина имеет повышенную вероятность планового вагинального кровотечения в любой из от дня 25 до дня 3 последовательных 28-дневных циклов.

**[0029]** Также в настоящем документе в соответствии с другими вариантами осуществления описаны способы контрацепции со сниженной вероятностью планового

вагинального кровотечения у женщины, имеющей  $\text{BMI} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$ , предусматривающие выбор женщины, которая, как определено, имеет  $\text{BMI} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$ , и затем пероральное введение выбранной женщине терапевтически эффективного количества компонента эстетрола в суточной дозе от 14 мг до 16 мг, на основе фрагмента эстетрола, и дроспиренона в суточной дозе от 2,5 мг до 3,5 мг. Также описаны композиции для перорального введения, содержащие компонент эстетрола и дроспиренон, для применения в целях контрацепции со сниженной вероятностью планового вагинального кровотечения у женщины, имеющей  $\text{BMI} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$ , где композиция содержит от 14 мг до 16 мг компонента эстетрола, на основе фрагмента эстетрола, и от 2,5 мг до 3,5 мг дроспиренона, где применение предусматривает выбор женщины, которая, как определено, имеет  $\text{BMI} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$ , и затем пероральное введение композиции выбранной женщине в соответствии с последовательными 28-дневными циклами ежедневного введения композиции в последовательные дни 1-24 с последующим периодом без гормонов без введения композиции в последовательные дни 25-28, где получающая лечение женщина имеет сниженную вероятность планового вагинального кровотечения со дня 25 до дня 3 последовательных 28-дневных циклов.

### ***Определения***

**[0030]** В контексте настоящего изобретения «приблизительно» при использовании в сочетании с измеримым значением, таким как параметр, количество, временная продолжительность и т. п., подразумевается, что оно охватывает отклонения до +/-10% от указанного значения. Таким образом, «приблизительно 10» следует понимать, как включающее любое значение от 9 до 11, а также значение 10.

**[0031]** В контексте настоящего изобретения «эффективное количество» относится к количеству, эффективному для достижения предполагаемого физиологического эффекта, такого как контрацепция. Физиологический эффект может быть не достигнут однократной дозой и может быть достигнут повторными дозами, каждая из которых считается «эффективной». В контексте контрацепции «эффективное количество» относится к количеству, которое эффективно для подавления овуляции при введении в соответствии с эффективным режимом. Подчеркивается, что «эффективное количество» не всегда будет достигать предполагаемого физиологического эффекта у каждого отдельного субъекта, даже если такая доза считается терапевтически эффективным количеством специалистами в данной области техники.

**[0032]** В контексте настоящего изобретения «BMI» означает индекс массы тела и

определяется как масса тела человека, поделенная на квадрат роста человека, и выражается в единицах  $\text{кг}/\text{м}^2$ , полученных из массы в килограммах и роста в метрах.

**[0033]** В контексте настоящего изобретения термин «неплановое вагинальное кровотечение» относится к вагинальному кровотечению и/или кровянистым выделениям, происходящим со дня 4 по день 24 28-дневного цикла, как описано в настоящем документе. Наоборот, в настоящем документе термин «плановое вагинальное кровотечение» относится к вагинальному кровотечению и/или кровянистым выделениям, происходящим со дня 25 одного 28-дневного цикла до дня 3 следующего последовательного 28-дневного цикла, и включает любое вагинальное кровотечение и/или кровянистые выделения, начавшиеся до дня 25 и продолжающиеся в период планового вагинального кровотечения, или вагинальное кровотечение и/или кровянистые выделения, которые начались в период планового вагинального кровотечения, но продолжились после дня 3.

**[0034]** В контексте настоящего изобретения термин «кровянистые выделения» означает минимальную вагинальную кровопотерю, не требующую никаких гигиенических мер, включая ежедневные прокладки.

**[0035]** В контексте настоящего изобретения женщина считается «переключающейся», когда она прекращает использование одного типа гормональных контрацептивов, чтобы начать использование другого типа гормональных контрацептивов. По желанию, это переключение включает перерыв в использовании гормональных контрацептивов на 4 недели или более. Женщина обычно считается «переключающейся», если предыдущее использование гормональных контрацептивов имело место в течение 3 месяцев до использования E4/DRSP.

**[0036]** В контексте настоящего изобретения женщина считается «настоящим новым пользователем», если она использует гормональный контрацептив в течение первого года.

**[0037]** В контексте настоящего изобретения женщина считается «начальным пользователем», если она прекратила прием гормональных контрацептивов на три месяца или дольше.

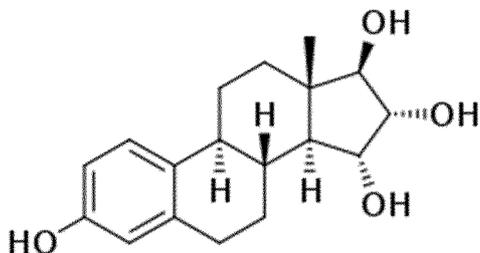
**[0038]** Как отмечено выше, описанные здесь способы включают пероральное введение компонента эстетрола и дроспиренона, а описанные в настоящем документе композиции для применения представляют собой композиции для перорального введения, содержащие компонент эстетрола и дроспиренон, для применения в целях контрацепции.

### *Эстетрол*

**[0039]** Термин «компонент эстетрола» в контексте настоящего изобретения

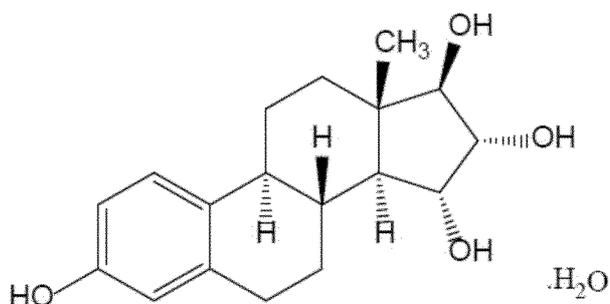
охватывает эстетрол, его гидраты, его сложные эфиры и комбинации любых из них.

**[0040]** Химическим названием эстетрола является эстра-1,3,5(10)-триен-3,15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -тетрол. Эстетрол имеет молекулярную формулу  $C_{18}H_{24}O_4$  и молекулярную массу 304,4 г/моль. Эстетрол имеет следующую химическую структуру:



**[0041]** Примерами подходящих сложных эфиров эстетрола являются сложные эфиры, в которых атом водорода по меньшей мере одной из гидроксильных групп эстетрола замещен ацильным радикалом углеводородной карбоновой кислоты, сульфоновой кислоты или сульфаминовой кислоты с 1 - 25 атомами углерода.

**[0042]** Согласно некоторым вариантам осуществления компонент эстетрола представляет собой моногидрат эстетрола. Химическим названием моногидрата эстетрола является эстра-1,3,5(10)-триен-3,15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -тетрола моногидрат. Он имеет молекулярную формулу  $C_{18}H_{24}O_4 \cdot H_2O$  и молекулярную массу 322,4 г/моль, что эквивалентно 304,4 г/моль (безводный). Моногидрат эстетрола имеет следующую химическую структуру:

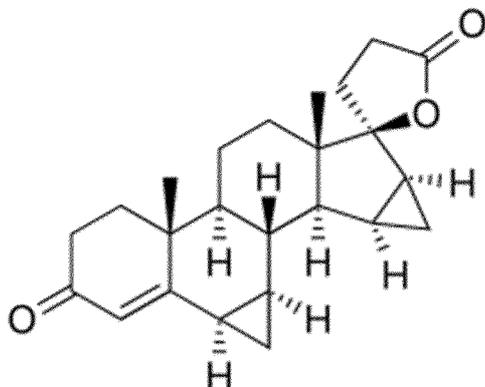


**[0043]** Моногидрат эстетрола представляет собой кристаллическое вещество белого или почти белого цвета, которое плохо растворяется в воде и водных растворах. Растворяется в метаноле, этаноле, умеренно растворяется в ацетоне и слабо растворяется в этилацетате и ацетонитриле.

### *Дроспиренон*

**[0044]** Дроспиренон имеет химическое название (6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,15S,16S,17S)1,3',4',6,6a,7,8,9,10,11,12,13,14,15,15a,16-гексадекагидро-10,13-диметилспиро-[17Ндициклопропа-[6,7:15,16]

циклопента[а]фенантрен-17,2'(5H)-фуран]-3,5'(2H)-дион). Он имеет молекулярную массу 366,5 г/моль, молекулярную формулу  $C_{24}H_{30}O_3$  и следующую химическую структуру:



**[0045]** Дроспиренон представляет собой кристаллический порошок белого или почти белого или слегка желтого цвета. Это нейтральная молекула с небольшой растворимостью в воде.

#### *Способы контрацепции и влияние на вагинальное кровотечение*

**[0046]** Как отмечено выше, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что способы контрацепции с использованием E4/DRSP связаны с различными эффектами на вагинальное кровотечение в зависимости от ВМІ получающей лечение женщины. В частности, способы контрацепции у женщины с ВМІ  $< 30,0$  кг/м<sup>2</sup>, как описано в настоящем документе, и композиции для перорального введения, содержащие компонент эстетрола и дроспиренон, для применения в целях контрацепции у женщины, имеющей ВМІ  $< 30,0$  кг/м<sup>2</sup>, как описано в настоящем документе, связаны с повышенной вероятностью планового вагинального кровотечения, тогда как способы контрацепции у женщины, имеющей ВМІ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>, как описано в настоящем документе, и композиции для перорального введения, содержащие компонент эстетрола и дроспиренон, для применения в целях контрацепции у женщины, имеющей ВМІ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>, как описано в настоящем документе, связаны со сниженной вероятностью планового вагинального кровотечения.

**[0047]** Анализ объединенных данных о кровотечениях из двух параллельных, открытых, 13-цикловых клинических испытаний фазы 3, обсуждаемых более подробно ниже, неожиданно показал, что отсутствие планового вагинального кровотечения/кровянистых выделений чаще наблюдалось у женщин с ВМІ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup> (13,4–21,6% на цикл), чем у женщин с ВМІ  $< 30,0$  кг/м<sup>2</sup> (7,6–9,0% на цикл) (OR 1,68, 95% CI 1,37–2,05). С другой стороны, не было обнаружено никакой разницы в неплановых кровотечениях/кровянистых выделениях при стратификации по ВМІ (OR 1,16 95% CI 0,98–

1,37). Другими словами, женщины с  $BMI \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$ , которые получают лечение комбинацией E4/DRSP, имеют пониженную вероятность планового вагинального кровотечения по сравнению с женщинами с  $BMI < 30,0 \text{ кг/м}^2$ , а женщины с  $BMI < 30,0 \text{ кг/м}^2$  имеют повышенную вероятность планового вагинального кровотечения и, как правило, испытывают плановое кровотечение. До настоящего изобретения дифференциальный эффект на характер кровотечения E4/DRSP на основе BMI не был известен.

**[0048]** Для любой популяции пациентов способы и применения E4/DSRP, описанные в настоящем документе, предусматривают пероральное введение женщине терапевтически эффективного количества компонента эстетрола в суточной дозе от 14 мг до 16 мг, на основе эстетрола, и дроспиренона в суточной дозе от 2,5 мг до 3,5 мг. Композиции, описанные в настоящем документе, представляют собой композиции для перорального введения, содержащие компонент эстетрола и дроспиренон, содержащие от 14 мг до 16 мг компонента эстетрола, на основе фрагмента эстетрола, и от 2,5 мг до 3,5 мг дроспиренона. Согласно конкретным вариантам осуществления компонент эстетрола представляет собой моногидрат эстетрола. Согласно другим конкретным вариантам осуществления компонент эстетрола представляет собой моногидрат эстетрола и вводится в суточной дозе 15 мг и дроспиренон вводится в суточной дозе 3 мг. Таким образом, композиция для применения, как описано в настоящем документе, может содержать моногидрат эстетрола в качестве компонента эстетрола. Необязательно, моногидрат эстетрола присутствует в композиции в количестве 15 мг, а дроспиренон присутствует в композиции в количестве 3 мг.

**[0049]** Как более подробно обсуждается ниже, компонент эстетрола и дроспиренон могут вводиться в отдельных лекарственных формах или в одной лекарственной форме, содержащей как компонент эстетрола, так и дроспиренон. Согласно конкретным вариантам осуществления композиция, описанная в настоящем документе, содержит как компонент эстетрола, так и дроспиренон.

**[0050]** Применения и способы, описанные в настоящем документе, как правило предусматривают введение в соответствии с последовательными 28-дневными циклами ежедневного введения компонента эстетрола и дроспиренона (например, ежедневное пероральное введение композиции, описанной в настоящем документе, содержащей компонент эстетрола и дроспиренон) в последовательные дни 1-24 с последующим периодом без гормонов без введения компонента эстетрола и дроспиренона (например, без введения композиции) в последовательные дни 25-28.

**[0051]** Для применений и способов контрацепции с плановым вагинальным

кровотечением у женщины, имеющей  $BMI < 30,0 \text{ кг/м}^2$ , применения и способы предусматривают выбор женщины, которая, как определено, имеет  $BMI < 30,0 \text{ кг/м}^2$ , и затем пероральное введение выбранной женщине терапевтически эффективного количества компонента эстетрола в суточной дозе от 14 мг до 16 мг, на основе фрагмента эстетрола, и дроспиренона в суточной дозе от 2,5 мг до 3,5 мг. Для таких применений композиция, как описано в настоящем документе, может представлять собой композицию для перорального введения, содержащую компонент эстетрола и дроспиренон, содержащую от 14 мг до 16 мг компонента эстетрола, на основе фрагмента эстетрола, и от 2,5 мг до 3,5 мг дроспиренона. Согласно конкретным вариантам осуществления компонент эстетрола представляет собой моногидрат эстетрола. Согласно другим конкретным вариантам осуществления компонент эстетрола представляет собой моногидрат эстетрола и вводится в суточной дозе 15 мг и дроспиренон вводится в суточной дозе 3 мг. Таким образом, композиция для применения, как описано в настоящем документе, может содержать моногидрат эстетрола в качестве компонента эстетрола. Необязательно моногидрат эстетрола присутствует в композиции в количестве 15 мг и дроспиренон присутствует в композиции в количестве 3 мг.

**[0052]** В соответствии с такими применениями и способами получающая лечение женщина, имеющая  $BMI < 30,0 \text{ кг/м}^2$ , показывает плановое вагинальное кровотечение в любой из от дня 25 до дня 3 последовательных 28-дневных циклов (*т.е.* в любой из от дня 25 до дня 28 одного 28-дневного цикла и/или в любой из от дня 1 до дня 3 следующего последовательного 28-дневного цикла).

**[0053]** Для женщины, имеющей  $BMI < 30,0 \text{ кг/м}^2$ , плановое вагинальное кровотечение может происходить с частотой по меньшей мере 90% на цикл, по меньшей мере 91% на цикл, по меньшей мере 92% на цикл, по меньшей мере 93% на цикл, по меньшей мере 94% на цикл, по меньшей мере 95% на цикл, по меньшей мере 96% на цикл, по меньшей мере 97% на цикл, по меньшей мере 98% на цикл, по меньшей мере 99% на цикл или 100% на цикл. Дополнительно или альтернативно, для женщин с  $BMI < 30,0 \text{ кг/м}^2$  плановое вагинальное кровотечение может быть приблизительно в 1,50 раза более вероятной, приблизительно в 1,55 раза более вероятной, приблизительно в 1,60 раза более вероятной, приблизительно в 1,65 раза более вероятной, приблизительно в 1,70 раза более вероятной или приблизительно в 1,75 раза более вероятной по сравнению с женщинами с  $BMI \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$ .

**[0054]** Согласно некоторым вариантам осуществления применения и способы дополнительно предусматривают перед выбором вычисление  $BMI$  женщины на основе

измеренных роста и массы женщины. Вычисление ВМІ может включать измерение роста и массы женщины.

**[0055]** Согласно некоторым вариантам осуществления выбор предусматривает выбор женщины, которая, как определено, имеет  $\text{ВМІ} < 30,0 \text{ кг/м}^2$  и, как определено, имеет возраст 16-50 лет.

**[0056]** Согласно некоторым вариантам осуществления выбор предусматривает выбор женщины, которая, как определено, имеет  $\text{ВМІ} < 30,0 \text{ кг/м}^2$  и, как определено, имеет возраст 16-25 лет.

**[0057]** Для применений и способов контрацепции со сниженной вероятностью планового вагинального кровотечения у женщины, имеющей  $\text{ВМІ} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$ , применения и способы предусматривают выбор женщины, которая, как определено, имеет  $\text{ВМІ} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$ , и затем пероральное введение выбранной женщине терапевтически эффективного количества компонента эстетрола в суточной дозе от 14 мг до 16 мг, на основе фрагмента эстетрола, и дроспиренона в суточной дозе от 2,5 мг до 3,5 мг. Для таких применений композиция, как описано в настоящем документе, может представлять собой композицию для перорального введения, содержащую компонент эстетрола и дроспиренон, содержащие от 14 мг до 16 мг компонента эстетрола, на основе фрагмента эстетрола, и от 2,5 мг до 3,5 мг дроспиренона. Согласно конкретным вариантам осуществления компонент эстетрола представляет собой моногидрат эстетрола. Согласно другим конкретным вариантам осуществления компонент эстетрола представляет собой моногидрат эстетрола и вводится в суточной дозе 15 мг и дроспиренон вводится в суточной дозе 3 мг. Таким образом, композиция для применения, как описано в настоящем документе, может содержать моногидрат эстетрола в качестве компонента эстетрола. Необязательно моногидрат эстетрола присутствует в композиции в количестве 15 мг и дроспиренон присутствует в композиции в количестве 3 мг.

**[0058]** В соответствии с такими применениями и способами, получающая лечение женщина, имеющая  $\text{ВМІ} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$ , имеет сниженную вероятность планового вагинального кровотечения со дня 25 до дня 3 последовательных 28-дневных циклов (*т.е.*, имеет сниженную вероятность планового вагинального кровотечения на от дня 25 до дня 28 одного 28-дневного цикла и на от дня 1 до дня 3 следующего последовательного 28-дневного цикла). Например, женщина может иметь сниженную вероятность возникновения планового вагинального кровотечения на от дня 25 до дня 3 28-дневного цикла по сравнению с женщиной, имеющей  $\text{ВМІ} < 30,0 \text{ кг/м}^2$ .

**[0059]** Для женщин с  $\text{ВМІ} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$  плановое вагинальное кровотечение может

происходить с частотой менее 90% на цикл, менее 89% на цикл, менее 88% на цикл, менее 87% на цикл, менее 86% на цикл, менее 85% на цикл, менее 84% на цикл, менее 83% на цикл, менее 82% на цикл, менее 81% на цикл или менее 80% на цикл. Дополнительно или альтернативно, для женщин с  $\text{BMI} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$  плановое вагинальное кровотечение может происходить приблизительно на 4%, приблизительно на 5%, приблизительно на 6%, приблизительно на 7%, приблизительно на 8%, приблизительно на 9%, приблизительно на 10%, приблизительно на 11%, приблизительно на 12%, приблизительно на 13%, приблизительно на 14% или приблизительно на 15% реже по сравнению с женщинами с  $\text{BMI} < 30,0 \text{ кг/м}^2$ . Дополнительно или альтернативно, в целях лечения женщин с  $\text{BMI} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$  вероятность планового вагинального кровотечения приблизительно в 1,50 раза меньше, приблизительно в 1,55 раза меньше, приблизительно в 1,60 раза меньше, приблизительно в 1,65 раза меньше, приблизительно в 1,70 раза меньше или приблизительно в 1,75 раза меньше по сравнению с женщинами с  $\text{BMI} < 30,0 \text{ кг/м}^2$ .

**[0060]** Согласно некоторым вариантам осуществления применения и способы дополнительно предусматривают перед выбором вычисление  $\text{BMI}$  женщины на основе измеренных роста и массы женщины.

**[0061]** Согласно некоторым вариантам осуществления выбор предусматривает выбор женщины, которая, как определено, имеет  $\text{BMI} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$  и, как определено, имеет возраст 16-50 лет.

**[0062]** Согласно некоторым вариантам осуществления выбор предусматривает выбор женщины, которая, как определено, имеет  $\text{BMI} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$  и, как определено, имеет возраст 16-25 лет.

**[0063]** Хотя применения и способы, описанные в настоящем документе, предполагают ежедневное введение компонента эстетрола и дроспиренона (например, ежедневное пероральное введение композиции, как описано в настоящем документе, содержащей компонент эстетрола и дроспиренон) в последовательные дни 1-24 с последующим периодом без гормонов без введения компонента эстетрола и дроспиренона (например, без введения композиции) в последовательные дни 25-28, следует понимать, что незначительные перерывы в графике введения могут происходить без существенного влияния на общую эффективность контрацепции, и такие отклонения охватываются настоящим раскрытием. В целом, если пропущен один прием, пропущенную лекарственную форму (формы) следует принять как можно скорее, а следующий прием все равно следует проводить в обычное плановое время, даже если это приведет к двум приемам в один день.

[0064] Для достижения максимальной эффективности контрацепции может быть целесообразно вводить лекарственную форму (формы), содержащую компонент эстетрола и дроспиренон (например, композицию, описанную в настоящем документе, содержащую компонент эстетрола и дроспиренон) приблизительно в одно и то же время каждый день. Кроме того, первое введение (т. е. первый день первого цикла лечения) обычно вводится в первый день менструации или, в случае смены препарата, в первый день, когда должен был начаться новый цикл лечения предыдущего перорального контрацептива у женщины.

[0065] Согласно некоторым вариантам осуществления период без гормонов (без введения компонента эстетрола и дроспиренона или композиции, описанной в настоящем документе), например, в последовательные дни 25-28 может включать прием лекарственной формы (*например*, пилюли, таблетки и т. д.), которая не содержит компонента эстетрола или дроспиренона (*например*, инертной пилюли, таблетки и т. д.).

[0066] Женщина, которой вводят контрацептив (*т.е.* женщина, получающая лечение) может быть действительно новым пользователем (*т.е.* она ранее не использовала пероральные контрацептивы), человеком, перешедшим на другой способ, или начинающим пользователем.

### ***Пероральные фармацевтические композиции***

[0067] Пероральные фармацевтические композиции, пригодные для осуществления описанных в настоящем документе применений и способов, не имеют особых ограничений, подходящие неограничивающие примеры описаны в настоящем документе.

[0068] Как отмечено выше, компонент эстетрола и дроспиренон могут быть составлены в отдельных композициях или в одной композиции, содержащей как компонент эстетрола, так и дроспиренон. Обычно компонент эстетрола и дроспиренон составлены в пероральных лекарственных формах, которые обеспечивают суточную дозу одного или обоих компонента эстетрола и дроспиренона, например, от 14 мг до 16 мг компонента эстетрола, на основе фрагмента эстетрола, и от 2,5 до 3,5 мг дроспиренона. Согласно конкретным вариантам осуществления компонент эстетрола и дроспиренон составлены вместе в пероральных лекарственных формах, которые обеспечивают суточную дозу как компонента эстетрола, так и дроспиренона, например, от 14 мг до 16 мг компонента эстетрола, на основе фрагмента эстетрола, и от 2,5 до 3,5 мг дроспиренона. Согласно дополнительным конкретным вариантам осуществления компонент эстетрол представляет собой моногидрат эстетрола, а моногидрат эстетрола и дроспиренон составлены вместе в пероральных дозированных единицах, которые содержат 15 мг моногидрата эстетрола и 3

мг дроспиренона. Таким образом, композиция, описанная в настоящем документе, может быть в форме пероральной лекарственной формы, которая обеспечивает суточную дозу как компонента эстетрола, так и дроспиренона, например, от 14 мг до 16 мг компонента эстетрола, на основе фрагмента эстетрола, и от 2,5 до 3,5 мг дроспиренона, например, 15 мг моногидрата эстетрола и 3 мг дроспиренона.

**[0069]** Пероральные лекарственные формы могут быть в форме таблеток, капсул, пеллет, пилюль, порошков или гранул, капсул, содержащих сухую композицию, или капсул, содержащих жидкую композицию, такую как масло, в котором растворен или диспергирован компонент эстетрола. Таблетки, пеллеты и пилюли могут быть, по желанию, покрыты пленкой для достижения желаемого профиля высвобождения.

**[0070]** Сухая композиция (композиции) может дополнительно содержать один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как без ограничения одно или несколько связующих веществ (например, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, другие целлюлозные материалы и крахмал), разбавителей (например, лактоза и другие сахара, крахмал, дикальцийфосфат и целлюлозные материалы), разрыхлителей (например, полимеры крахмала и целлюлозные материалы) и смазывающих веществ (например, стеараты и тальк) и т.д. Например, фармацевтические вспомогательные вещества или неактивные ингредиенты, которые могут быть использованы для приготовления лекарственной формы СОС, как описано в настоящем документе, могут включать без ограничения кукурузный крахмал, моногидрат лактозы, стеарат магния, повидон и гликолят крахмала натрия. Сухая композиция (композиции) может быть приготовлена путем влажной грануляции, с использованием водного раствора или органического раствора или путем прямого прессования.

**[0071]** Необязательно, композиция, как описано в настоящем документе, находится в форме таблетки, содержащей, в дополнение к компоненту эстетрола и дроспиренону, наполнитель/разбавитель, супердезинтегрант, связующее и дезинтегрант, дополнительное связующее и смазывающее вещество. Согласно предпочтительным вариантам осуществления композиция находится в форме таблетки, содержащей компонент эстетрола, дроспиренон, лактозу, гликолят крахмала натрия, кукурузный/кукурузный крахмал, повидон и стеарат магния. Предпочтительно композиция находится в форме таблетки, содержащей моногидрат эстетрола, дроспиренон, моногидрат лактозы, гликолят крахмала натрия типа А, кукурузный крахмал, повидон К30 и стеарат магния. Необязательно, таблетка покрыта покрывающим агентом. Согласно дополнительным необязательным вариантам осуществления покрывающий агент содержит гипромеллозу,

гидроксипропилцеллюлозу, диоксид титана, красный оксид железа, гидрогенизированное хлопковое масло и тальк. В качестве иллюстрации, а не ограничения, подходящим покрытием является AquaPolish Pink 044,08 MS.

**[0072]** Сухая или жидкая композиция (композиции) могут дополнительно содержать одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как без ограничения один или несколько антиоксидантов, стабилизаторов, консервантов, красителей, ароматизаторов и т.д.

**[0073]** Как правило, все вспомогательные вещества, присутствующие в пероральной лекарственной форме, соответствуют стандартам качества фармацевтической отрасли, таким как Ph. Eur. и USP-NF.

**[0074]** Как отмечено выше, компонент эстетрола может быть одним или несколькими веществами, выбранными из эстетрола, гидратов эстетрола и сложных эфиров эстетрола. Согласно конкретным вариантам осуществления компонент эстетрола представляет собой моногидрат эстетрола.

**[0075]** Согласно некоторым вариантам осуществления количество компонента эстетрола может составлять 14,0, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, 15,0, 15,1, 15,2, 15,3, 15,4, 15,5, 15,6, 15,7, 15,8, 15,9 или 16 мг, на основе фрагмента эстетрола. Согласно некоторым вариантам осуществления количество компонента эстетрола составляет 14,2 мг на основе фрагмента эстетрола. Когда компонент эстетрола представляет собой моногидрат эстетрола, 15 мг моногидрата эстетрола может обеспечить 14,2 мг на основе фрагмента эстетрола.

**[0076]** Согласно некоторым вариантам осуществления количество дроспиренона может составлять 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4 или 3,5 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления количество дроспиренона составляет 3,0 мг.

**[0077]** Для удобства лекарственные формы, необходимые для завершения 28-дневного цикла лечения, могут быть предоставлены в одной упаковке, например, в одной блистерной упаковке, содержащей (i) 24 активные таблетки, содержащие компонент эстетрола и дроспиренон (например, композицию, описанную в настоящем документе, содержащую компонент эстетрола и дроспиренон), и (ii) 4 инертные таблетки, не содержащие компонент эстетрола и дроспиренон.

**[0078]** Применения и способы и композиции согласно настоящему изобретению были описаны выше со ссылкой на ряд иллюстративных вариантов осуществления. Возможны модификации и альтернативные варианты осуществления некоторых частей или элементов, и они включены в объем раскрытия. Следующие примеры приведены для

иллюстрации определенных вариантов осуществления раскрытых применений, способов и композиций. Однако следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными условиями или подробностями, описанными в этих примерах.

***Пример 1. Объединенный анализ вагинального кровотечения***

**[0079]** Обзор: Объединенные данные о вагинальных кровотечениях из двух параллельных открытых 13-цикловых клинических исследований фазы 3, в которых приняли участие 3409 участников в возрасте 16–50 лет с индексом массы тела (BMI)  $\leq 35,0$  кг/м<sup>2</sup>, анализировали для оценки характера вагинальных кровотечений при приеме комбинированного перорального контрацептива (COC), содержащего эстетрол (E4) и дроспиренон в режиме 24/4. Плановые вагинальные кровотечения/кровянистые выделения наблюдали у 87,2 – 90,4% участниц на цикл, медианная продолжительность составила 4 – 5 дней. Неплановые вагинальные кровотечения/кровянистые выделения снизились с 27,1% в цикле 1 до 20,6% в цикле 2 и  $\leq 17,5\%$  с цикла 5 и далее. Большинство (66,5%) эпизодов неплановых вагинальных кровотечений/кровянистых выделений были только кровянистыми выделениями. У 5,8–7,8% пользователей на цикл наблюдали отсутствие каких-либо плановых или неплановых вагинальных кровотечений/кровянистых выделений (аменорея). Участницы с BMI  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup> сообщили об отсутствии плановых вагинальных кровотечений/кровянистых выделений чаще (OR 1,68[1,37–2,05]).

**[0080]** Целью этого примера была оценка характера вагинального кровотечения комбинированного перорального контрацептива, содержащего моногидрат эстетрола (E4) 15 мг/дроспиренон (DRSP) 3 мг в режиме 24/4 дня. Данные о вагинальных кровотечениях объединяли из двух параллельных открытых 13-цикловых исследований фазы 3, в которых участвовали участницы в возрасте 16–50 лет с индексом массы тела (BMI)  $\leq 35,0$  кг/м<sup>2</sup>. Участницы сообщали о вагинальных кровотечениях/кровянистых выделениях в ежедневных дневниках. Для этого анализа вагинальных кровотечений были включены участницы, у которых был по меньшей мере один поддающийся оценке цикл. Рассчитывали средние частоты плановых и неплановых эпизодов вагинальных кровотечений/кровянистых выделений и медианную продолжительность эпизодов вагинальных кровотечений/кровянистых выделений, а также оценивали связи между соблюдением лечения, BMI и недавним использованием гормональных контрацептивов с точки зрения влияния на результаты вагинальных кровотечений/кровянистых выделений.

**[0081]** Как подробно описано ниже, характер вагинальных кровотечений у пользователей E4/DRSP неожиданно отличался в зависимости от BMI женщины,

получающей лечение. Таким образом, настоящее изобретение впервые предоставляет возможность сообщить женщине об ожидаемом характере вагинального кровотечения, который она, скорее всего, испытает (на основе ее ВМІ), что может улучшить опыт пациента, улучшить соблюдение и способствовать продолжению лечения.

### ***Материалы и способы***

**[0082]** В этот объединенный анализ вошли данные о вагинальных кровотечениях из двух многоцентровых открытых клинических исследований фазы 3 без использования препаратов сравнения, в которых оценивали эффективность контрацепции, характер вагинальных кровотечений и безопасность, связанные с использованием пероральных контрацептивов E4 15 мг/DRSP 3 мг в виде таблеток.

**[0083]** В исследованиях участвовали здоровые гетеросексуально активные пременопаузальные участницы (в возрасте 16–50 лет в исследовании США/Канады, в возрасте 18–50 лет в исследовании Европы/России) с ВМІ 18,0–35,0 кг/м<sup>2</sup> и регулярными менструальными циклами в соответствии с ранее описанными критериями включения и исключения (Creinin et al., *Contraception*, 2021, 104(3):222-228 и Danielsson et al., *BJOG*, 2022, 129(1):63-71). Участники могли перейти с предыдущего метода гормональной контрацепции, за исключением инъекционных контрацептивов. Приемлемые участники получали E4 15 мг (в виде моногидрата, что эквивалентно 14,2 мг безводного)/DRSP 3 мг один раз в день в режиме 24/4 дня в течение до тринадцати 28-дневных циклов. Перешедшие с другого СОС начинали лечение в исследовании, когда должна была наступить следующая упаковка таблеток предыдущей формулы, а новые пользователи начинали лечение в первый день менструации.

**[0084]** Участники использовали ежедневный бумажный дневник для записи приема исследуемых препаратов и вагинальных кровотечений или кровянистых выделений. Исследовательский персонал просматривал дневники и спрашивал о нежелательных явлениях (НЯ) при каждом плановом последующем визите во время циклов 2, 4, 7, 10 и 13 и, когда это применимо, во время визита раннего прекращения.

**[0085]** Результаты вагинального кровотечения оценивали у участников, которые начали лечение и предоставили любые данные об исходе вагинального кровотечения. Определения анализа вагинального кровотечения брали из предшествующего уровня техники, как суммировано ниже в Таблице 1.

**Таблица 1.** Определения, используемые для анализа характера вагинального кровотечения

<b>Термин</b>	<b>Определение</b>
Кровянистое выделение	Минимальная вагинальная кровопотеря, не требующая использования новых средств гигиенической защиты, включая ежедневные прокладки
Вагинальное кровотечение	Вагинальная кровопотеря, потребовавшая использования гигиенических средств защиты с использованием тампона, прокладки или ежедневных прокладок
Эпизод вагинального кровотечения/кровянистых выделений	Один или несколько последовательных дней с вагинальным кровотечением/кровянистыми выделениями, ограниченных с каждой стороны двумя днями без вагинального кровотечения/кровянистыми выделениями
Плановое вагинальное кровотечение	Вагинальное кровотечение/кровянистые выделения со дня 25 (первый день безгормонального интервала) до дня 3 последующего цикла, включая любые вагинальные кровотечения/кровянистые выделения, начавшиеся до дня 25 и продолжающиеся в период плановой менструации, или вагинальные кровотечения/кровянистые выделения, начавшиеся в период плановой менструации, но продолжающиеся после дня 3
Неплановое вагинальное кровотечение/кровянистые выделения	Любое вагинальное кровотечение/кровянистые выделения, не соответствующие критериям плановой менструации

**[0086]** Записи в дневниках участниц использовали для оценки приема таблеток и анализа характера вагинальных кровотечений по циклам, включая частоту эпизодов неплановых вагинальных кровотечений/кровянистых выделений и количество дней с неплановыми вагинальными кровотечениями/кровянистыми выделениями, частоту эпизодов плановых вагинальных кровотечений/кровянистых выделений и количество дней с плановыми вагинальными кровотечениями/кровянистыми выделениями, частоту отсутствия плановых вагинальных кровотечений и частоту отсутствия любых вагинальных кровотечений.

**[0087]** Для всех оценок вагинальных кровотечений любые циклы длительностью >28 дней, которые возникали, когда участники пропускали один или несколько дней приема таблеток, но продолжали прием один раз в день до конца упаковки, были исключены из анализа. Последний цикл лечения (цикл 13) также был исключен, поскольку дневники не включали данные о вагинальных кровотечениях после окончания цикла 13, когда при режиме 24/4 можно было бы ожидать продолжения планового эпизода вагинального кровотечения/кровянистых выделений.

**[0088]** Соблюдение режима лечения также оценивали на основе записей в дневнике. Когда участники не заполняли информацию о приеме таблеток в дневнике, этот день считался днем пропущенной таблетки.

**[0089]** Многофакторную продольную модель использовали для оценки связи соблюдения режима приема (от 0 до  $\geq 5$  пропущенных активных таблеток/цикл), BMI ( $<30,0$  кг/м<sup>2</sup>,  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>) и использования гормональных контрацептивов в течение 3 месяцев до регистрации (начавшие против перешедших) с отсутствием планового вагинального кровотечения и непланового вагинального кровотечения/кровянистых выделений по циклам. Обобщенную линейную смешанную модель подбирали с участниками как повторяющийся случайный эффект (структура авторегрессионной корреляции первого порядка) на возникновение отсутствующих плановых вагинальных кровотечений и вагинальных неплановых кровотечений в действительных циклах 2 - 12. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SAS<sup>®</sup> (версия 9,4) для Windows<sup>®</sup>.

### *Результаты: участники и соответствие*

**[0090]** Из 3725 зарегистрированных участников 3417 подтвердили начало приема E4/DRSP, 7 участников не предоставили поддающихся оценке данных о вагинальных кровотечениях, а один участник отозвал согласие, в результате чего в популяции анализа осталось 3409 (99,8%) с общим количеством поддающихся оценке циклов 33 815 (фиг. 1). Демографические и исходные характеристики участников представлены в таблице 2.

**Таблица 2.** Демографические и исходные характеристики участников, получавших лечение E4/DRSP в объединенном анализе двух клинических испытаний фазы 3

<b>Характеристика</b>	<b>Объединенная популяция n=3,417</b>
<b>Возраст (лет)</b>	27,2 ± 6,7

<b>ВМІ (кг/м<sup>2</sup>)</b>	24,6 ± 4,4
<b>&lt;30,0</b>	2,896 (84,8)
<b>≥30,0</b>	521 (15,2)
<b>Текущее курение<sup>†</sup></b>	468 (13,7)
<b>Беременность отсутствует</b>	2,027 (59,3)
<b>Отсутствие родов</b>	2,265 (66,3)
<b>Предыдущее использование гормональных контрацептивов<sup>‡</sup></b>	
<b>Переключение<sup>‡</sup></b>	1,732 (50,7)
<b>Начинающий пользователь<sup>§</sup></b>	1,685 (49,3)
<b>Действительно новые пользователи</b>	674 (19,7)
<b>Раса</b>	
<b>азиатская</b>	97 (2,8)
<b>негроидная</b>	377 (11,0)
<b>европеоидная</b>	2,832 (82,9)
<b>Другое<sup>¥</sup></b>	111 (3,3)

Данные представлены как n (%) или среднее значение ± стандартное отклонение.

<sup>†</sup> Исключали курильщиков в возрасте старше 35 лет.

<sup>‡</sup> Переключающиеся: предыдущий прием гормональных контрацептивов в течение 3 месяцев до начала приема исследуемого препарата.

<sup>§</sup> Начинающие: предыдущее использование гормональных контрацептивов >3 месяцев до начала приема исследуемого препарата (начинающие) и отсутствие такового (действительно новые пользователи)

<sup>¥</sup> Включает американских индейцев или коренных жителей Аляски, коренных жителей Гавайев или других островов Тихого океана и других

**[0091]** В целом 2234 (65,4%) участника завершили 13 циклов лечения. Сто четыре (3%) участника прекратили участие из-за побочных эффектов, связанных с вагинальным кровотечением. Наиболее часто сообщаемыми побочными эффектами, связанными с вагинальным кровотечением (у ≥ 2% участников), были нерегулярные вагинальные кровотечения (термин MedDRA: метроррагия, 4,7%), вагинальные кровотечения (термин MedDRA: вагинальное кровотечение, 3,0%) и дисменорея (2,5%).

**[0092]** Большинство (> 82%) участников не сообщили о пропуске таблеток. Доля участников, пропустивших одну таблетку, составила от 9,3% (цикл 1) до 5,4% (циклы 12 и

13), пропустивших две таблетки — от 3,8% (цикл 3) до 1,6% (цикл 11), а пропустивших более двух таблеток — от 4,6% (цикл 2) до 1,5% (цикл 13) соответственно.

***Результаты: плановое вагинальное кровотечение/кровянистые выделения***

**[0093]** В целом, дни вагинального кровотечения и кровянистых выделений в течение периода лечения демонстрируют четкую циклическую картину с вагинальным кровотечением в конце каждого цикла. Большинство (87,2% - 90,4%, в среднем  $89,0 \pm 0,9\%$ ) участниц сообщили о плановых вагинальных кровотечениях/кровянистых выделениях в циклах 1-12 (фиг. 3). Количество дней плановых вагинальных кровотечений/кровянистых выделений оставалось стабильным на протяжении циклов со средней продолжительностью 4-5 дней. Плановые вагинальные кровотечения/кровянистые выделения состояли из приблизительно равного количества (2-3) дней кровянистых выделений и дней вагинального кровотечения (таблица 3).

**Таблица 3.** Количество дней с неплановыми и плановыми вагинальными кровотечениями/кровянистыми выделениями по циклам

		<b>Количество дней вагинального кровотечения и кровянистых выделений</b>	<b>Количество дней вагинального кровотечения</b>	<b>Количество дней кровянистых выделений</b>
Цикл	Количество участников	Медиана (Q1; Q3)	Медиана (Q1; Q3)	Медиана (Q1; Q3)
<b>Неплановое вагинальное кровотечение и/или кровянистые выделения</b>				
1	886	3 (2; 6)	0 (0; 1)	3 (1; 4)
2	627	3 (2; 5)	0 (0; 2)	2 (1; 4)
3	587	3 (2; 5)	0 (0; 3)	2 (1; 3)
4	551	3 (2; 5)	0 (0; 2)	2 (1; 3)
5	476	3 (2; 5)	0 (0; 2)	2 (1; 4)
6	460	4 (2; 5)	0 (0; 2)	2 (1; 3)
7	399	4 (2; 5)	0 (0; 2)	2 (2; 4)
8	406	3 (2; 5)	0 (0; 2)	2 (1; 3)
9	403	3 (2; 5)	0 (0; 2)	2 (1; 3)

		<b>Количество дней вагинального кровотечения и кровянистых выделений</b>	<b>Количество дней вагинального кровотечения</b>	<b>Количество дней кровянистых выделений</b>
Цикл	Количество участников	Медиана (Q1; Q3)	Медиана (Q1; Q3)	Медиана (Q1; Q3)
10	352	3 (2; 5)	0 (0; 2)	2 (1; 3)
11	314	3 (2; 5)	0 (0; 2)	2 (1; 3)
12	329	3 (2; 5)	0 (0; 2)	2 (1; 3)
<b>Плановое вагинальное кровотечение и/или кровянистые выделения</b>				
1	2,951	5 (4; 7)	3 (2; 4)	2 (1; 4)
2	2,700	5 (4; 6)	3 (2; 4)	2 (1; 3)
3	2,583	5 (4; 6)	2 (2; 4)	2 (1; 3)
4	2,513	5 (4; 6)	3 (2; 4)	2 (1; 3)
5	2,413	5 (4; 6)	3 (1; 4)	2 (1; 3)
6	2,334	5 (4; 6)	3 (1; 4)	2 (1; 3)
7	2,241	5 (4; 6)	3 (1; 4)	2 (1; 3)
8	2,199	5 (4; 6)	3 (1; 4)	2 (1; 3)
9	2,135	5 (4; 6)	3 (1; 4)	2 (1; 3)
10	2,063	5 (4; 6)	2 (1; 4)	2 (1; 3)
11	2,021	4 (4; 6)	2 (1; 4)	2 (1; 3)
12	1,961	4 (4; 6)	2 (1; 4)	2 (1; 3)

Q1: первый квартиль; Q3 третий квартиль

***Результаты: Неплановое вагинальное кровотечение/кровянистые выделения и отсутствие вагинального кровотечения/кровянистых выделений***

[0094] Доля участниц, сообщивших о неплановых вагинальных кровотечениях/кровянистых выделениях, снизилась от 27,1% в цикле 1 до 19,5-20,6% в циклах 2–4 и оставалась относительно стабильной в дальнейшем, варьируясь от 17,5% в цикле 5 до 14,0% в цикле 11 (фиг. 3). Средняя частота неплановых вагинальных кровотечений/кровянистых выделений в циклах 1-12 составила 17,9%, из которых 11,2% были только кровянистыми выделениями, 5,6% были вагинальными кровотечениями и кровянистыми выделениями и 1,1% были только вагинальными кровотечениями. С

увеличением продолжительности использования участники сообщили о меньшем количестве эпизодов неплановых кровянистых выделений (от 19,2% в цикле 1 до 9,5% в цикле 12), меньшем количестве неплановых смешанных вагинальных кровотечений/кровянистых выделений (от 6,5% до 4,5%) и меньшем количестве неплановых вагинальных кровотечений (от 1,4% до 1,0%) (фиг. 4). В целом, 66,5% эпизодов неплановых вагинальных кровотечений/кровянистых выделений включали только кровянистые выделения, 26,7% смешанных вагинальных кровотечений и кровянистых выделений и 6,8% только вагинальных кровотечений. Количество дней вагинального кровотечения было менее чем в 2 раза больше количества дней кровянистых выделений (таблица 3 выше).

**[0095]** Число дней с неплановыми вагинальными кровотечениями или кровянистыми выделениями оставалось стабильным на протяжении всего исследования, при этом медианная продолжительность составила 3–4 дня среди участниц, сообщивших о неплановых вагинальных кровотечениях и/или кровянистых выделениях.

**[0096]** Из 2234 участниц, завершивших 13 циклов лечения, 911 (40,8%) сообщили об отсутствии внеплановых вагинальных кровотечений/кровянистых выделений, а 754 (33,8%) испытали неплановые вагинальные кровотечения/кровянистые выделения только в 1 или 2 циклах.

**[0097]** Как показано на фиг. 3, 9,6–12,8% пользователей на цикл сообщили об отсутствии плановой менструации. Кроме того, 5,8–7,8% (в среднем  $6,9 \pm 0,6\%$ ) пользователей в циклах 1–12 сообщили об отсутствии вагинального кровотечения (планового или непланового).

**[0098]** Участники, сообщившие о пропуске одной или нескольких активных таблеток в цикле, по сравнению с теми, кто не пропустил ни одной таблетки, чаще сообщали о неплановых вагинальных кровотечениях/кровянистых выделениях (OR 2,13, 95% CI 1,68–2,70) и отсутствии плановых вагинальных кровотечений (OR 2,36, 95% CI 1,82–3,07). Шансы увеличивались с количеством пропущенных таблеток (см. Таблицу 4 ниже).

**[0099]** Предшествующее использование СОС (начинающие и переключающиеся) не влияло на отсутствие плановых вагинальных кровотечений/кровянистых выделений (OR 1,00, 95% CI 0,85–1,91) или неплановых вагинальных кровотечений/кровянистых выделений (OR 0,94 95% CI 0,82–1,07) при анализе по всем циклам или, как показано в таблице 4 ниже, при анализе по каждому циклу.

**Результаты: характер вагинального кровотечения по ВМІ МІ**

[0100] Неожиданно обнаружено, что отсутствие планового вагинального кровотечения/кровянистых выделений чаще наблюдали у участниц с ВМІ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup> (13,4–21,6% на цикл), чем  $< 30,0$  кг/м<sup>2</sup> (7,6–9,0% на цикл) (OR 1,68, 95% CI 1,37–2,05). С другой стороны, не было обнаружено никакой разницы в неплановом вагинальном кровотечении/кровянистых выделениях при стратификации по ВМІ (OR 1,16 95% CI 0,98–1,37) (таблица 4).

**Таблица 4.** Отсутствие плановых вагинальных кровотечений (таблица 4А) и неплановых вагинальных кровотечений (таблица 4В)

<b>Таблица 4А. Отсутствие плановых вагинальных кровотечений/кровянистых выделений</b>				
<b>Параметр</b>	<b>Препарат сравнения</b>	<b>Ссылка</b>	<b>Коэффициент вероятности (95% CI)</b>	<b>P-значение</b>
<b>Соблюдение*</b>	$\geq 1$ пропущенной таблетки	Нет пропущенных таблеток	2,36 (1,82 – 3,07)	<,0001
	1 пропущенная таблетка	Нет пропущенных таблеток	1,31 (1,00 – 1,71)	0,050
	2 пропущенных таблеток	Нет пропущенных таблеток	1,82 (1,25 – 2,64)	0,002
	3 пропущенных таблеток	Нет пропущенных таблеток	1,79 (0,96 – 3,33)	0,07
	4 пропущенных таблеток	Нет пропущенных таблеток	3,23 (1,60 – 6,50)	0,001
	$\geq 5$ пропущенных таблеток	Нет пропущенных таблеток	5,35 (2,95 – 9,72)	<,0001
<b>ВМІ</b>	$\geq 30,0$ кг/м <sup>2</sup>	$< 30,0$ кг/м <sup>2</sup>	1,68 (1,37 – 2,05)	<,0001
<b>Предшествующее применение СОС †</b>				

Таблица 4А. Отсутствие плановых вагинальных кровотечений/кровянистых выделений

Параметр	Препарат сравнения	Ссылка	Коэффициент вероятности (95% CI)	P-значение
За все циклы	Начинающий пользователь	Переключающаяся с СОС	1,00 (0,85 – 1,91)	0,97
Цикл 2	Начинающий пользователь	Переключающаяся с СОС	1,01 (0,77 – 1,31)	0,97
Цикл 3	Начинающий пользователь	Переключающаяся с СОС	1,06 (0,83 – 1,37)	0,63
Цикл 4	Начинающий пользователь	Переключающаяся с СОС	0,93 (0,71 – 1,21)	0,58

Таблица В. Неплановое вагинальное кровотечение/ кровянистые выделения

Параметр	Препарат сравнения	Ссылка	Коэффициент вероятности (95% CI)	P-значение
Соблюдение*	≥ 1 пропущенных таблеток	Нет пропущенных таблеток	2,13 (1,68 – 2,70)	<,0001
	1 пропущенная таблетка	Нет пропущенных таблеток	1,40 (1,11 – 1,77)	0,005
	2 пропущенных таблеток	Нет пропущенных таблеток	1,70 (1,13 – 2,56)	0,01
	3 пропущенных таблеток	Нет пропущенных таблеток	3,15 (1,87 – 5,33)	<,0001
	4 пропущенных таблеток	Нет пропущенных таблеток	2,44 (1,27 – 4,71)	0,01
	≥ 5 пропущенных таблеток	Нет пропущенных таблеток	2,40 (1,36 – 4,23)	0,003
<b>ВМІ</b>	≥30,0 кг/м <sup>2</sup>	<30,0 кг/м <sup>2</sup>	1,16 (0,98 – 1,37)	0,09

Таблица 4А. Отсутствие плановых вагинальных кровотечений/кровянистых выделений				
Параметр	Препарат сравнения	Ссылка	Коэффициент вероятности (95% CI)	P-значение
Предшествующее применение СОС †				
За все циклы	Начинающий пользователь	Переключающаяся с СОНС	0,94 (0,82 – 1,07)	0,35
Цикл 2	Начинающий пользователь	Переключающаяся с СОС	0,95 (0,79 – 1,15)	0,63
Цикл 3	Начинающий пользователь	Переключающаяся с СОС	1,19 (0,97 – 1,45)	0,09
Цикл 4	Начинающий пользователь	Переключающаяся с СОС	0,98 (0,80 – 1,19)	0,83

\* На основе только активных таблеток

† Отдельный анализ, сравнивающий тех, кто начал принимать комбинированные пероральные контрацептивы, и тех, кто отказался от них, продемонстрировал схожие результаты (данные не показаны).

### *Обсуждение*

[0101] Регулярный характер вагинальных кровотечений является важным фактором, влияющим на выбор контрацептивов, соблюдение и продолжение лечения. Определения для неплановых вагинальных кровотечений могут различаться в разных исследованиях, но отсутствие плановых вагинальных кровотечений-кровянистых выделений является постоянным результатом. Объединенные анализы вагинальных кровотечений испытаний фазы 3, проведенных с другими СОС, демонстрируют частоту отсутствия плановых вагинальных кровотечений/кровянистых выделений в течение циклов 8–12% при использовании EE 20 мкг/DRSP 3 мг, режим 24/4, 18–32% при использовании E2 1,5 мг/NOMAC 2,5 мг, режим 24/4, и 19–24% при использовании E2V 1/2/3 мг/DNG 2/3 мг, режим 26/2. Отсутствие плановых вагинальных кровотечений/кровянистых выделений при использовании E4/DRSP (10–13%) представляется сопоставимым с EE/DRSP и встречается реже по сравнению с составами E2. Однако эти сравнения являются косвенными. Профиль вагинального кровотечения E4/DRSP не зависел от предшествующего приема СОС, даже в

первом цикле лечения. При использовании E4/DRSP пропуск одной или нескольких таблеток за цикл увеличивал частоту как отсутствия планового вагинального кровотечения/кровянистых выделений, так и непланового вагинального кровотечения /кровянистых выделений, и картина становилась менее благоприятной, когда больше таблеток было пропущено.

**[0102]** Неожиданно обнаружено, что женщина с  $BMI > 30,0 \text{ кг/м}^2$  (например, женщины с ожирением) чаще испытывали отсутствие плановых вагинальных кровотечений (13,4–21,6% на цикл) по сравнению с женщинами с  $BMI < 30,0 \text{ кг/м}^2$  (например, женщины без ожирения) (7,6–9,0% на цикл), как показано на фиг. 4. Эти результаты были особенно удивительными в свете отчетов, относящихся к показателям аменореи при использовании СОС, содержащих 10 мкг ЕЕ и 1 мг норэтиндрона ацетата, которые демонстрируют минимальную разницу у женщин с ожирением (50,1%), избыточным весом ( $BMI \geq 25,0$  до  $< 30,0 \text{ кг/м}^2$ ) (54,9%) и нормальным весом ( $BMI < 25,0 \text{ кг/м}^2$ ) (54,6%).

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Композиция, содержащая компонент эстетрола и дроспиренон, для применения в целях контрацепции со сниженной вероятностью планового вагинального кровотечения у женщины, имеющей  $\text{BMI} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$ , где композиция содержит от 14 мг до 16 мг компонента эстетрола, на основе фрагмента эстетрола, и от 2,5 мг до 3,5 мг дроспиренона, где применение предусматривает выбор женщины, которая, как определено, имеет  $\text{BMI} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$ , и затем пероральное введение композиции выбранной женщине в соответствии с последовательными 28-дневными циклами ежедневного введения композиции в последовательные дни 1-24 с последующим периодом без гормонов без введения композиции в последовательные дни 25-28, где получающая лечение женщина имеет сниженную вероятность планового вагинального кровотечения со дня 25 до дня 3 последовательных 28-дневных циклов.

2. Способ контрацепции со сниженной вероятностью планового вагинального кровотечения у женщины, имеющей  $\text{BMI} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$ , предусматривающий:

выбор женщины, которая, как определено, имеет  $\text{BMI} \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$ , и затем

пероральное введение выбранной женщине терапевтически эффективного количества компонента эстетрола в суточной дозе от 14 мг до 16 мг, на основе фрагмента эстетрола, и дроспиренона в суточной дозе от 2,5 мг до 3,5 мг,

где способ предусматривает введение в соответствии с последовательными 28-дневными циклами ежедневного введения компонента эстетрола и дроспиренона в последовательные дни 1-24 с последующим периодом без гормонов без введения компонента эстетрола и дроспиренона в последовательные дни 25-28,

где получающая лечение женщина имеет сниженную вероятность планового вагинального кровотечения со дня 25 до дня 3 последовательных 28-дневных циклов.

3. Композиция для применения или способа по п. 1 или 2, где компонент эстетрола представляет собой моногидрат эстетрола.

4. Композиция для применения или способа по п. 1 или 2, где компонент эстетрола представляет собой моногидрат эстетрола и присутствует в композиции в количестве или вводится в суточной дозе 15 мг, и дроспиренон присутствует в композиции в количестве или вводится в суточной дозе 3 мг.

5. Композиция для применения или способа по любому из пп. 1-4, где применение или способ дополнительно предусматривает перед выбором вычисление  $\text{BMI}$  женщины на основе измеренных роста и массы женщины.

6. Композиция для применения или способа по любому из пп. 1-5, где выбор предусматривает выбор женщины, которая, как определено, имеет  $BMI \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$  и  $\leq 35,0 \text{ кг/м}^2$ .

7. Композиция для применения или способа по любому из пп. 1-6, где выбор предусматривает выбор женщины, которая, как определено, имеет  $BMI \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$  и, как определено, имеет возраст 16-50 лет.

8. Композиция для применения или способа по любому из пп. 1-6, где выбор предусматривает выбор женщины, которая, как определено, имеет  $BMI \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$  и, как определено, имеет возраст 16-25 лет.

9. Композиция для применения или способа по любому из пп. 1-8, где получающая лечение женщина имеет сниженную вероятность планового вагинального кровотечения со дня 25 до дня 3 последовательного 28-дневного цикла по сравнению с женщиной, имеющей  $BMI < 30,0 \text{ кг/м}^2$ .

10. Композиция, содержащая компонент эстетрола и дроспиренон, для применения в целях контрацепции с повышенной вероятностью планового вагинального кровотечения у женщины, имеющей  $BMI < 30,0 \text{ кг/м}^2$ , где композиция содержит от 14 мг до 16 мг компонента эстетрола, на основе фрагмента эстетрола, и от 2,5 мг до 3,5 мг дроспиренона, где применение предусматривает выбор женщины, которая, как определено, имеет  $BMI < 30,0 \text{ кг/м}^2$ , и затем пероральное введение композиции выбранной женщине в соответствии с последовательными 28-дневными циклами ежедневного введения композиции в последовательные дни 1-24 с последующим периодом без гормонов без введения композиции в последовательные дни 25-28, где получающая лечение женщина имеет повышенную вероятность планового вагинального кровотечения в любой из от дня 25 до дня 3 последовательных 28-дневных циклов.

11. Способ контрацепции с повышенной вероятностью планового вагинального кровотечения у женщины, имеющей  $BMI < 30,0 \text{ кг/м}^2$ , предусматривающий:

выбор женщины, которая, как определено, имеет  $BMI < 30,0 \text{ кг/м}^2$ , и затем пероральное введение выбранной женщине терапевтически эффективного количества компонента эстетрола в суточной дозе от 14 мг до 16 мг, на основе фрагмента эстетрола, и дроспиренона в суточной дозе от 2,5 мг до 3,5 мг,

где способ предусматривает введение в соответствии с последовательными 28-дневными циклами ежедневного введения компонента эстетрола и дроспиренона в последовательные дни 1-24 с последующим периодом без гормонов без введения компонента эстетрола и дроспиренона в последовательные дни 25-28,

где женщина имеет повышенную вероятность планового вагинального кровотечения в любой из от дня 25 до дня 3 последовательных 28-дневных циклов.

12. Композиция для применения или способа по п. 10 или 11, где компонент эстетрола представляет собой моногидрат эстетрола.

13. Композиция для применения или способа по п. 10 или 11, где компонент эстетрола представляет собой моногидрат эстетрола и присутствует в композиции в количестве или вводится в суточной дозе 15 мг, и дроспиренон присутствует в композиции в количестве или вводится в суточной дозе 3 мг.

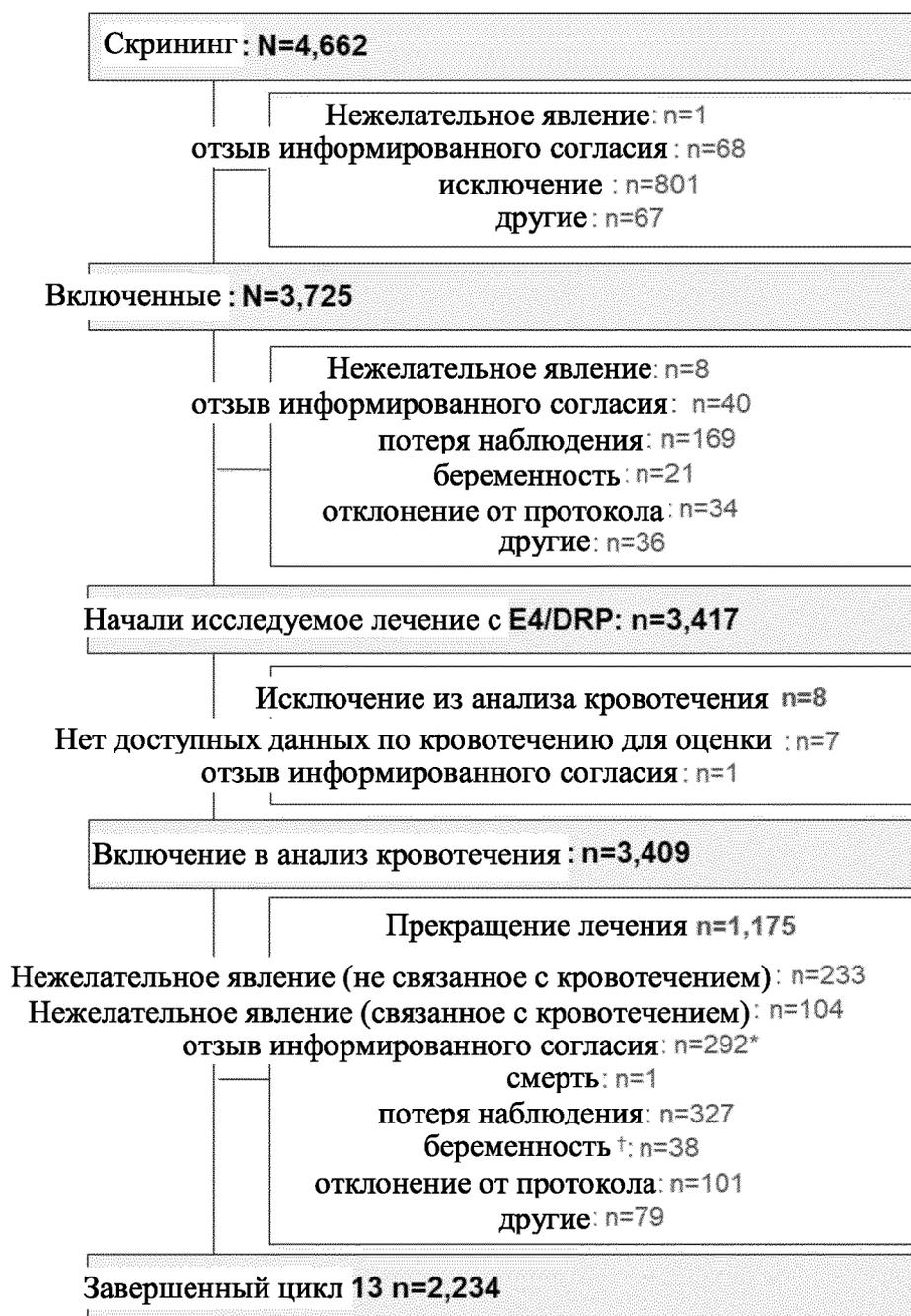
14. Композиция для применения или способа по любому из пп. 10-13, где применение или способ дополнительно предусматривает перед выбором вычисление ВМІ женщины на основе измеренных роста и массы женщины.

15. Композиция для применения или способа по любому из пп. 10-14, где выбор предусматривает выбор женщины, которая, как определено, имеет  $ВМІ < 30,0 \text{ кг/м}^2$  и, как определено, имеет возраст 16-50 лет.

16. Композиция для применения или способа по любому из пп. 10-14, где выбор предусматривает выбор женщины, которая, как определено, имеет  $ВМІ < 30,0 \text{ кг/м}^2$  и, как определено, имеет возраст 16-25 лет.

17. Композиция для применения или способа по любому из пп. 10-16, где получающая лечение женщина имеет повышенную вероятность планового вагинального кровотечения со дня 25 до дня 3 последовательного 28-дневного цикла по сравнению с женщиной, имеющей  $ВМІ \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$ .

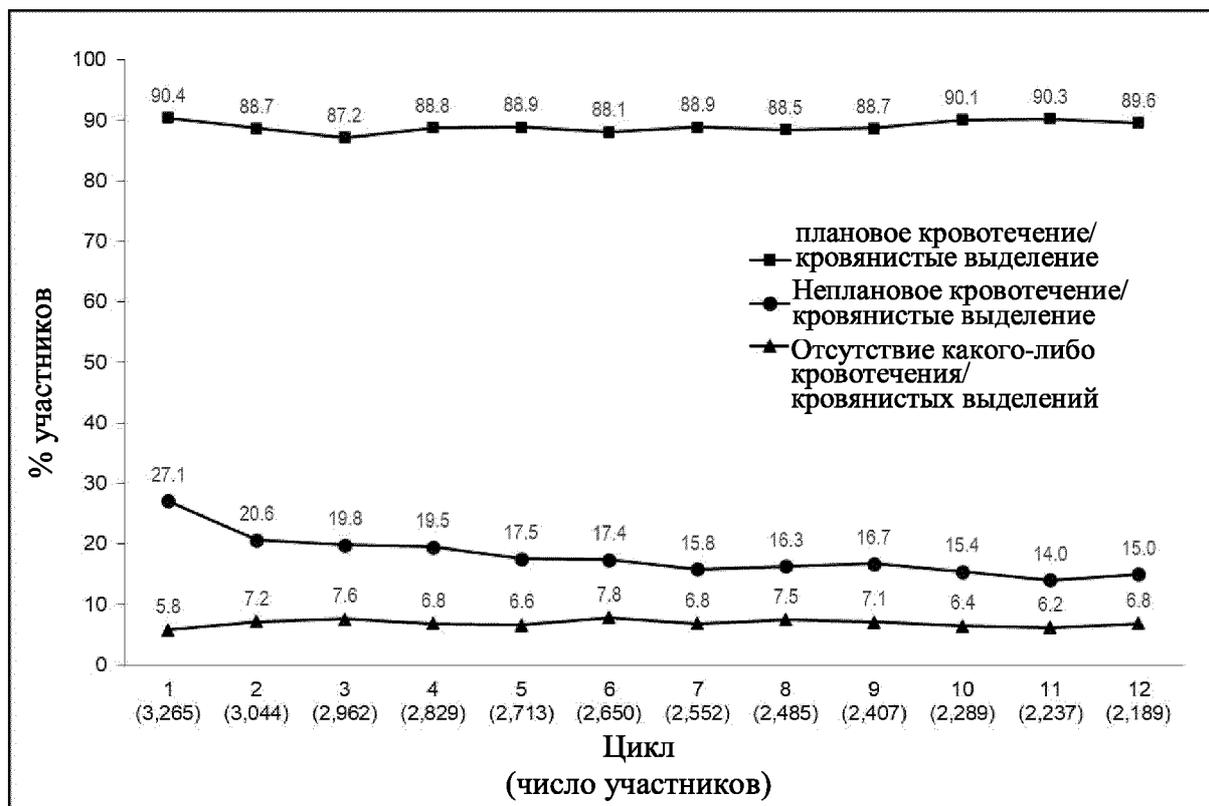
Фиг. 1



\* включено 32 женщины с желанием беременности

† эта категория включает участников с подтвержденной беременностью (до лечения, в ходе лечения, после лечения), что указано как их первичная причина для прекращения

Фиг. 2





Фиг. 4

