



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **81388** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
A61K 31/56
A61K 31/585 (2006.01)
A61P 5/30 (2006.01)
A61P 5/34 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМБІНАЦІЯ ЕСТРОГЕНУ І ДРОСПІРЕНОНУ ДЛЯ ГОРМОНАЛЬНОЇ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ

1

2

(21) 2002086809
(22) 18.01.2001
(24) 10.01.2008
(86) PCT/IB01/00041, 18.01.2001
(31) 00200183.2
(32) 18.01.2000
(33) EP
(31) 09/484,026
(32) 18.01.2000
(33) US
(72) ХАЙЛЬ ВОЛЬФГАНГ, ХІЛЬМАНН ЮРГЕН,
ЛІПП РАЛЬФ, DE/US, ШЮРМАНН РОЛЬФ
(73) ШЕРІНГ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
(56) WO A 95/07081 16.03.1995
WO A 98/27929 02.07.1998
(57) 1. Фармацевтична композиція в пероральній
дозованій формі, призначена для лікування та
профілактики захворювань, порушень та
симптомів, пов'язаних із дефіцитом рівнів
ендогенного естрогену у жінок, яка включає
естроген за винятком етинілестрадіолу;
дроспіренон в кількості, яка відповідає добовій дозі
в інтервалі від 0,25 до 10 мг; і
фармацевтично прийнятний наповнювач або
носії,
причому дроспіренон присутній у формі, яка має
площу поверхні більше ніж 10000 см²/г.
2. Композиція за п. 1, в якій дроспіренон
розпилений з його розчину на частинки інертного
носія.
3. Композиція за п. 1 або 2, в якій естроген
вибирають із групи, яка складається з естрадіолу,
естрадіолсульфаматів, естрадіолвалеріату,
естрадіолбензоату, естрону, естріолу,
естріолсукцинату, кон'югованих естрогенів і їх
сумішей.
4. Композиція за п. 3, в якій кон'юговані естрогени
вибирають із групи, яка включає естронсульфат,
17β-естрадіолу сульфат, 17α-естрадіолу сульфат,
еквілінсульфат, 17β-дигідроеквіліну сульфат, 17α-
дигідроеквіліну сульфат, еквіленінсульфат, 17β-
дигідроеквіленіну сульфат і 17α-дигідроеквіленіну
сульфат.

5. Композиція за п. 3, в якій естроген вибирають із
групи, яка складається з естрадіолу,
естрадіолсульфаматів, естрадіолвалеріату,
естрадіолбензоату і їх сумішей.
6. Композиція за п. 5, в якій естрогеном є
естрадіол.
7. Композиція за будь-яким з пп. 1-6, в якій
естроген знаходиться в мікронізованій формі.
8. Композиція за будь-яким з пп. 1-6, в якій
дроспіренон знаходиться в кількостях, достатніх
для захисту ендометрія від несприятливих впливів
естрогену.
9. Композиція за будь-яким з пп. 1-8, в якій
кількість дроспіренону відповідає добовій дозі в
інтервалі від приблизно 0,5 до 4,5 мг.
10. Композиція за будь-яким з пп. 1-9, в якій
естроген знаходиться в кількостях, достатніх для
лікування захворювань, порушень та симптомів,
пов'язаних із дефіцитом рівнів ендogenous
естрогену у жінок.
11. Композиція за будь-яким з пп. 1-10, в якій
естроген знаходиться в кількостях, достатніх для
лікування захворювань, порушень та симптомів,
пов'язаних із природною менопаузою,
періменопаузою, постменопаузою,
гіпогонадізмом, кастрацією або первинною
недостатністю функції яєчників у жінок, де
захворювання, порушення і симптоми вибирають з
групи, яка складається з припливів, пітливості,
серцебиття, порушень сну, перепадів настрою,
нервовості, тривожності, поганої пам'яті, втрати
упевненості в собі, втрати лібідо, труднощів із
зосередженням, втомлюваності, зниження потягу,
дратівливості, уrogenітальної атрофії, атрофії
молочних залоз, серцево-судинного
захворювання, змін оволосіння, товщини волосся,
змін стану шкіри і остеопорозу.
12. Композиція за будь-яким з пп. 1-11, в якій
кількість естрадіолу відповідає добовій дозі в
інтервалі від 0,1 до 5 мг.
13. Композиція за будь-яким з пп. 1-12, де
пероральна дозована форма являє собою
таблетку, капсулу або пілюлю.

(19) **UA** (11) **81388** (13) **C2**

14. Фармацевтична композиція в пероральній дозованій формі, призначена для лікування та профілактики захворювань, порушень та симптомів, пов'язаних із дефіцитом рівнів ендogenous естрогену у жінок, яка включає естроген за винятком етинилестрадіолу; дроспіренон в кількості, яка відповідає добовій дозі в інтервалі від 0,25 до 10 мг; і фармацевтично прийнятний наповнювач або носій, причому дроспіренон присутній у швидкорозчинній формі, яка характеризується тим, що принаймні 70 % дроспіренону розчиняється впродовж 30 хв. при проведенні тесту на розчинення композиції в 900 мл води при 37 °C і при швидкості перемішування 50 об./хв. відповідно до способу Фармакопеї США (USP) XXIII Paddle Method II.

15. Композиція за п. 14, в якій дроспіренон розпилений з його розчину на частинки інертного носія.

16. Композиція за п. 14 або 15, в якій естроген вибирають із групи, яка складається з естрадіолу, естрадіолсульфаматів, естрадіолвалеріату, естрадіолбензоату, естрону, естріолу, естріолсукцинату, кон'югованих естрогенів і їх сумішей.

17. Композиція за п. 16, в якій кон'юговані естрогени вибирають із групи, яка включає естронсульфат, 17β-естрадіолу сульфат, 17α-естрадіолу сульфат, еквілінсульфат, 17β-дигідроеквіліну сульфат, 17α-дигідроеквіліну сульфат, еквіленінсульфат, 17β-дигідроеквіленіну сульфат і 17α-дигідроеквіленіну сульфат.

18. Композиція за п. 16, в якій естроген вибирають із групи, яка складається з естрадіолу, естрадіолсульфаматів, естрадіолвалеріату, естрадіолбензоату і їх сумішей.

19. Композиція за п. 18, в якій естрогеном є естрадіол.

20. Композиція за будь-яким з пп. 14-19, в якій естроген знаходиться в мікронізованій формі.

21. Композиція за будь-яким з пп. 14-19, в якій дроспіренон знаходиться в кількостях, достатніх для захисту ендометрія від несприятливих впливів естрогену.

22. Композиція за будь-яким з пп. 14-21, в якій кількість дроспіренону відповідає добовій дозі в інтервалі від приблизно 0,5 до 4,5 мг.

23. Композиція за будь-яким з пп. 14-22, в якій естроген знаходиться в кількостях, достатніх для лікування захворювань, порушень та симптомів, пов'язаних із дефіцитом рівнів ендogenous естрогену у жінок.

24. Композиція за будь-яким з пп. 14-23, в якій естроген знаходиться в кількостях, достатніх для лікування захворювань, порушень та симптомів, пов'язаних із природною менопаузою, періменопаузою, постменопаузою, гіпогонадізмом, кастрацією або первинною недостатністю функції яєчників у жінок, де захворювання, порушення і симптоми вибирають з групи, яка складається з припливів, пітливості, серцебиття, порушень сну, перепадів настрою, нервозності, тривожності, поганої пам'яті, втрати впевненості в собі, втрати лібідо, труднощів із

зосередженням, втомлюваності, зниження потягу, дратівливості, урогенітальної атрофії, атрофії молочних залоз, серцево-судинного захворювання, змін оволосіння, товщини волосся, змін стану шкіри і остеопорозу.

25. Композиція за будь-яким з пп. 14-24, в якій кількість естрадіолу відповідає добовій дозі в інтервалі від 0,1 до 5 мг.

26. Композиція за будь-яким з пп. 14-25, де пероральна дозована форма являє собою таблетку, капсулу або пілюлю.

27. Фармацевтична композиція в пероральній дозованій формі, призначена для лікування та профілактики захворювань, порушень та симптомів, пов'язаних із дефіцитом рівнів ендogenous естрогену у жінок, яка включає естроген за винятком етинилестрадіолу; мікронізований дроспіренон в кількості, яка відповідає добовій дозі в інтервалі від 0,25 до 10 мг;

і фармацевтично прийнятний наповнювач або носій.

28. Композиція за п. 27, в якій естроген вибирають із групи, яка складається з естрадіолу, естрадіолсульфаматів, естрадіолвалеріату, естрадіолбензоату, естрону, естріолу, естріолсукцинату, кон'югованих естрогенів і їх сумішей.

29. Композиція за п. 28, в якій кон'юговані естрогени вибирають із групи, яка включає естронсульфат, 17β-естрадіолу сульфат, 17α-естрадіолу сульфат, еквілінсульфат, 17β-дигідроеквіліну сульфат, 17α-дигідроеквіліну сульфат, еквіленінсульфат, 17β-дигідроеквіленіну сульфат і 17α-дигідроеквіленіну сульфат.

30. Композиція за п. 28, в якій естроген вибирають із групи, яка складається з естрадіолу, естрадіолсульфаматів, естрадіолвалеріату, естрадіолбензоату і їх сумішей.

31. Композиція за п. 30, в якій естрогеном є естрадіол.

32. Композиція за будь-яким з пп. 27-31, в якій естроген знаходиться в мікронізованій формі.

33. Композиція за будь-яким з пп. 27-31, в якій дроспіренон знаходиться в кількостях, достатніх для захисту ендометрію від несприятливих впливів естрогену.

34. Композиція за будь-яким з пп. 27-33, в якій кількість дроспіренону відповідає добовій дозі в інтервалі від приблизно 0,5 до 4,5 мг.

35. Композиція за будь-яким з пп. 27-34, в якій естроген знаходиться в кількостях, достатніх для лікування захворювань, порушень та симптомів, пов'язаних із дефіцитом рівнів ендogenous естрогену у жінок.

36. Композиція за будь-яким з пп. 27-35, в якій естроген знаходиться в кількостях, достатніх для лікування захворювань, порушень та симптомів, пов'язаних із природною менопаузою, періменопаузою, постменопаузою, гіпогонадізмом, кастрацією або первинною недостатністю функції яєчників у жінок, де захворювання, порушення і симптоми вибирають з групи, яка складається з припливів, пітливості, серцебиття, порушень сну, перепадів настрою,

нервовості, тривожності, поганої пам'яті, втрати впевненості в собі, втрати лібідо, труднощів із зосередженням, втомлюваності, зниження потягу, дратівливості, урогенітальної атрофії, атрофії молочних залоз, серцево-судинного захворювання, змін оволошіння, товщини волосся, змін стану шкіри і остеопорозу.

37. Композиція за будь-яким з пп. 27-36, в якій кількість естрадіолу відповідає добовій дозі в інтервалі від 0,1 до 5 мг.

38. Композиція за будь-яким з пп. 27-37, де пероральна дозована форма являє собою таблетку, капсулу або пілюлю.

39. Фармацевтичний набір, призначений для лікування та профілактики захворювань, порушень та симптомів, пов'язаних із дефіцитом рівнів ендогенного естрогену у жінок, який складається з ряду окремо упакованих добових дозованих одиниць, які вилучаються з упаковки індивідуально, вміщених в одиницю упаковки і призначених для перорального введення протягом періоду часу щонайменше 21 день, в якому вказані добові дозовані одиниці, включають комбінацію естрадіолу в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг, і дроспіренону в кількості в інтервалі приблизно від 0,25 до 6 мг, причому дроспіренон присутній у формі, яка має площу поверхні більше ніж 10000 см²/г.

40. Набір за п. 39 для перорального введення протягом періоду часу, що становить 28 днів.

41. Набір за п. 39 для перорального введення протягом періоду часу, що становить 28 днів, в якому щонайменше 21 дозована одиниця включає комбінацію естрадіолу в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг і дроспіренону в кількості в інтервалі приблизно від 0,25 до 6 мг; і не більше 7 дозованих одиниць включають пустушку, плацебо або естрадіол у кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг.

42. Набір за п. 39 для перорального введення протягом періоду часу, що становить 28 днів підряд, в якому щонайменше 10 добових дозованих одиниць включають естрадіол в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг; щонайменше 10 добових дозованих одиниць включають комбінацію естрадіолу в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг і дроспіренону в кількості в інтервалі приблизно від 0,25 до 6 мг; і не більше 8 дозованих одиниць включають плацебо або пустушку.

43. Набір за п. 39 для перорального введення протягом періоду часу, що становить 28 днів підряд, в якому щонайменше 10 добових дозованих одиниць включають естрадіол в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг; щонайменше 10 добових дозованих одиниць включають комбінацію естрадіолу в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг і дроспіренону в кількості в інтервалі приблизно від 0,25 до 6 мг; і не більше 8 добових дозованих одиниць включають естрадіол в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг.

44. Набір за п. 39 для перорального введення протягом періоду часу, що становить 21-30 днів підряд,

в якому від 10 до 15 добових дозованих одиниць включають комбінацію естрадіолу в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг і дроспіренону в кількості в інтервалі приблизно від 0,25 до 6 мг; і від 10 до 15 добових дозованих одиниць включають естрадіол в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг.

45. Набір за будь-яким з пп. 39-44, в якому вміст естрадіолу в дозованих одиницях змінюється залежно від дня впродовж періоду часу, що становить щонайменше 21 день.

46. Набір за будь-яким з пп. 39-44, в якому вміст естрадіолу в дозованих одиницях однаковий в кожній дозованій одиниці в одиниці упаковки.

47. Набір за будь-яким з пп. 39-46, в якому вміст дроспіренону в дозованих одиницях однакових в кожній дозованій одиниці в одиниці упаковки.

48. Набір за будь-яким з пп. 39-47, в якому дроспіренон розпилений з його розчину на частинки інертного носія.

49. Набір за будь-яким з пп. 39-48, в якому естрадіол знаходиться в мікронізованій формі або розпилений з розчину на частинки інертного носія.

50. Набір за будь-яким з пп. 39 та 43-49, в якому кількість добових дозованих одиниць становить щонайменше 21 або кратна 21.

51. Набір за п. 50, в якому кількість добових дозованих одиниць кратна 21, як-то від 2 до 12.

52. Набір за будь-яким з пп. 39-49, в якому кількість добових дозованих одиниць становить 28 або кратна 28.

53. Набір за п. 52, в якому кількість добових дозованих одиниць кратна 28, як-то від 2 до 12.

54. Набір за п. 53, в якому кількість добових дозованих одиниць кратна 28, як-то від 2 до 6.

55. Набір за будь-яким з пп. 39-54, в якому пероральна дозована форма являє собою таблетку, капсулу або пілюлю.

56. Фармацевтичний набір, призначений для лікування та профілактики захворювань, порушень та симптомів, пов'язаних із дефіцитом рівнів ендогенного естрогену у жінок, який складається з ряду окремо упакованих добових дозованих одиниць, які вилучаються з упаковки індивідуально, вміщених в одиницю упаковки і призначених для перорального введення протягом періоду часу щонайменше 21 день, в якому вказані добові дозовані одиниці включають комбінацію естрадіолу в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг, і дроспіренону в кількості в інтервалі приблизно від 0,25 до 6 мг, причому дроспіренон присутній у швидкорозчинній формі, яка характеризується тим, що принаймні 70 % дроспіренону розчиняється впродовж 30 хв. при проведенні тесту на розчинення дозованої одиниці в 900 мл води при 37 °C і при швидкості перемішування 50 об./хв. відповідно до способу Фармакопеї США (USP) XXIII Paddle Method II.

57. Набір за п. 56 для перорального введення протягом періоду часу, що становить 28 днів.

58. Набір за п. 56 для перорального введення протягом періоду часу, що становить 28 днів,

в якому щонайменше 21 дозована одиниця включає комбінацію естрадіолу в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг і дроспіренону в кількості в інтервалі приблизно від 0,25 до 6 мг; і не більше 7 дозованих одиниць включають пустушку, плацебо або естрадіол в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг.

59. Набір за п. 56 для перорального введення протягом періоду часу, що становить 28 днів підряд, в якому щонайменше 10 добових дозованих одиниць включають естрадіол в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг; щонайменше 10 добових дозованих одиниць включають комбінацію естрадіолу в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг і дроспіренону в кількості в інтервалі приблизно від 0,25 до 6 мг; і не більше 8 дозованих одиниць включають плацебо або пустушку.

60. Набір за п. 56 для перорального введення протягом періоду часу, що становить 28 днів підряд, в якому щонайменше 10 добових дозованих одиниць включають естрадіол в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг; щонайменше 10 добових дозованих одиниць включають комбінацію естрадіолу в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг і дроспіренону в кількості в інтервалі приблизно від 0,25 до 6 мг; і не більше 8 добових дозованих одиниць включають естрадіол в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг.

61. Набір за п. 56 для перорального введення протягом періоду часу, що становить 21-30 днів підряд, в якому від 10 до 15 добових дозованих одиниць включають комбінацію естрадіолу в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг і дроспіренону в кількості в інтервалі приблизно від 0,25 до 6 мг; і від 10 до 15 добових дозованих одиниць включають естрадіол у кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг.

62. Набір за будь-яким з пп. 56-61, в якому вміст естрадіолу в дозованих одиницях змінюється залежно від дня впродовж періоду часу, що становить щонайменше 21 день.

63. Набір за будь-яким з пп. 56-61, в якому вміст естрадіолу в дозованих одиницях однаковий в кожній дозованій одиниці в одиниці упаковки.

64. Набір за будь-яким з пп. 56-63, в якому вміст дроспіренону в дозованих одиницях однакових в кожній дозованій одиниці в одиниці упаковки.

65. Набір за будь-яким з пп. 56-64, в якому дроспіренон розпилений з його розчину на частинки інертного носія.

66. Набір за будь-яким з пп. 56-65, в якому естрадіол знаходиться в мікронізованій формі або розпилений з розчину на частинки інертного носія.

67. Набір за будь-яким з пп. 56 та 60-66, в якому кількість добових дозованих одиниць становить щонайменше 21 або кратна 21.

68. Набір за п. 67, в якому кількість добових дозованих одиниць кратна 21, як-то від 2 до 12.

69. Набір за будь-яким з пп. 56-66, в якому кількість добових дозованих одиниць становить 28 або кратна 28.

70. Набір за п. 69, в якому кількість добових дозованих одиниць кратна 28, як-то від 2 до 12.

71. Набір за п. 70, в якому кількість добових дозованих одиниць кратна 28, як-то від 2 до 6.

72. Набір за будь-яким з пп. 56-71, в якому пероральна дозована форма являє собою таблетку, капсулу або пілюлю.

73. Фармацевтичний набір, призначений для лікування та профілактики захворювань, порушень та симптомів, пов'язаних із дефіцитом рівнів ендогенного естрогену у жінок, який складається з ряду окремо упакованих добових дозованих одиниць, які вилучаються з упаковки індивідуально, вміщених в одиницю упаковки і призначених для перорального введення протягом періоду часу щонайменше 21 день, в якому вказані добові дозовані одиниці включають комбінацію естрадіолу в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг, і мікронізованого дроспіренону в кількості в інтервалі приблизно від 0,25 до 6 мг.

74. Набір за п. 73 для перорального введення протягом періоду часу, що становить 28 днів.

75. Набір за п. 73 для перорального введення протягом періоду часу, що становить 28 днів, в якому щонайменше 21 дозована одиниця включає комбінацію естрадіолу в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг і дроспіренону в кількості в інтервалі приблизно від 0,25 до 6 мг; і не більше 7 дозованих одиниць включають пустушку, плацебо або естрадіол в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг.

76. Набір за п. 73 для перорального введення протягом періоду часу, що становить 28 днів підряд, в якому щонайменше 10 добових дозованих одиниць включають естрадіол в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг; щонайменше 10 добових дозованих одиниць включають комбінацію естрадіолу в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг і дроспіренону в кількості в інтервалі приблизно від 0,25 до 6 мг; і не більше 8 дозованих одиниць включають плацебо або пустушку.

77. Набір за п. 73 для перорального введення протягом періоду часу, що становить 28 днів підряд, в якому щонайменше 10 добових дозованих одиниць включають естрадіол в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг; щонайменше 10 добових дозованих одиниць включають комбінацію естрадіолу в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг і дроспіренону в кількості в інтервалі приблизно від 0,25 до 6 мг; і не більше 8 добових дозованих одиниць включають естрадіол в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг.

78. Набір за п. 73 для перорального введення протягом періоду часу, що становить 21-30 днів підряд, в якому від 10 до 15 добових дозованих одиниць включають комбінацію естрадіолу в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг і дроспіренону в кількості в інтервалі приблизно від 0,25 до 6 мг; і ще від 10 до 15 добових дозованих одиниць включають естрадіол в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5 мг.

79. Набір за будь-яким з пп. 73-78, в якому вміст естрадіолу в дозованих одиницях змінюється залежно від дня впродовж періоду часу, що становить щонайменше 21 день.

80. Набір за будь-яким з пп. 73-78, в якому вміст естрадіолу в дозованих одиницях однаковий в кожній дозованій одиниці в одиниці упаковки.

81. Набір за будь-яким з пп. 73-80, в якому вміст дроспіренону в дозованих одиницях однаковий в кожній дозованій одиниці в одиниці упаковки.

82. Набір за будь-яким з пп. 73-81, в якому дроспіренон розпилений з його розчину на частинки інертного носія.

83. Набір за будь-яким з пп. 73-82, в якому естрадіол знаходиться в мікронізованій формі або розпилений з розчину на частинки інертного носія.

84. Набір за будь-яким з пп. 73 та 77-83, в якому кількість добових дозованих одиниць становить щонайменше 21 або кратна 21.

85. Набір за п. 84, в якому кількість добових дозованих одиниць кратна 21, як-то від 2 до 12.

86. Набір за будь-яким з пп. 73-83, в якому кількість добових дозованих одиниць становить 28 або кратна 28.

87. Набір за п. 86, в якому кількість добових дозованих одиниць кратна 28, як-то від 2 до 12.

88. Набір за п. 87, в якому кількість добових дозованих одиниць кратна 28, як-то від 2 до 6.

89. Набір за будь-яким з пп. 73-88, в якому пероральна дозована форма представляє собою таблетку, капсулу або пілюлю.

90. Спосіб лікування захворювань, порушень та симптомів, пов'язаних із природною менопаузою, періменопаузою, постменопаузою, гіпогонадізмом, кастрацією або первинною недостатністю функції яєчників у жінок, де захворювання, порушення і симптоми вибирають з групи, яка складається з припливів, пітливості, серцебиття, порушень сну, перепадів настрою, нервозності, тривожності, поганої пам'яті, втрати впевненості в собі, втрати лібідо, труднощів із зосередженням, втомлюваності, зниження потягу, дратівливості, урогенітальної атрофії, атрофії молочних залоз, серцево-судинного захворювання, змін оволосіння, товщини волосся, змін стану шкіри і остеопорозу, який передбачає пероральне введення лікарського засобу, який включає комбінацію естрогену і дроспіренону, де дроспіренон знаходиться в кількостях, достатніх для захисту ендометрія від несприятливих впливів естрогену, і у формі, яка має площу поверхні більше ніж $10000 \text{ см}^2/\text{г}$.

91. Спосіб за п. 90, в якому дроспіренон розпилений з його розчину на частинки інертного носія.

92. Спосіб за п. 90 або 91, в якому естроген знаходиться в мікронізованій формі.

93. Спосіб за п. 92, де мікронізований естроген характеризується розподілом розмірів, згідно із яким 100 % частинок мають діаметр $\leq 15,0 \text{ мкм}$.

94. Спосіб за п. 93, де мікронізований естроген характеризується розподілом розмірів, згідно із яким 95 % частинок мають діаметр $\leq 10,0 \text{ мкм}$.

95. Спосіб за будь-яким з пп. 90-94, в якому естроген використовують у кількості, достатній для

лікування захворювань, порушень і симптомів, вибраних з групи, яка складається з припливів, пітливості, серцебиття, порушень сну, перепадів настрою, нервозності, тривожності, урогенітальної атрофії, атрофії молочних залоз або для профілактики або лікування остеопорозу.

96. Спосіб за п. 95, в якому естроген використовують у кількості, достатній для лікування припливів, пітливості, серцебиття.

97. Спосіб за будь-яким з пп. 90-96, в якому використовують естроген, вибраний із групи, яка складається з естрадіолу, естрадіолсульфаматів, естрадіолвалеріату, естрадіолбензоату, етинілестрадіолу, естрону, естріолу, естріолсукцинату, і кон'югованих естрогенів.

98. Спосіб за п. 97, в якому використовують естроген, вибраний із групи, яка містить естронсульфат, 17β -естрадіолу сульфат, 17α -естрадіолу сульфат, еквілінсульфат, 17β -дигідроеквіліну сульфат, 17α -дигідроеквіліну сульфат, еквіленінсульфат, 17β -дигідроеквіленіну сульфат і 17α -дигідроеквіленіну сульфат.

99. Спосіб за п. 97, в якому естроген вибраний із групи, яка складається з естрадіолу, естрадіолсульфаматів, естрадіолбензоату і їх сумішей.

100. Спосіб за п. 99, в якому естрогеном є естрадіол.

101. Спосіб за будь-яким з пп. 90-100, в якому кількість дроспіренону відповідає добовій дозі в інтервалі від 0,5 до 4,5 мг.

102. Спосіб за п. 101, в якому кількість естрогену відповідає добовій дозі в інтервалі від 0,1 до 5 мг.

103. Спосіб за будь-яким з пп. 90-102, в якому лікарський засіб вводять у пероральній формі у вигляді таблетки, капсули або пілюлі.

104. Спосіб за будь-яким з пп. 90-102, в якому лікарський засіб присутній у формі ряду окремо упакованих добових дозованих одиниць, які вилучаються з упаковки індивідуально, вміщених в одиницю упаковки і призначених для перорального введення протягом періоду часу, який становить щонайменше 21 день, переважно 28 днів.

105. Спосіб за п. 104, в якому доза естрогену однакова в кожній дозованій одиниці в одиниці упаковки.

106. Спосіб за п. 104 або 105, в якому доза дроспіренону однакова в кожній дозованій одиниці в одиниці упаковки.

107. Спосіб за будь-яким з пп. 104-106, в якому дозовані одиниці, які вилучаються індивідуально, знаходяться в формі композиції, охарактеризованої в будь-якому з пп. 1-13.

108. Спосіб за будь-яким з пп. 104-106, в якому дозовані одиниці, які вилучаються індивідуально, знаходяться в формі композиції, охарактеризованої в будь-якому з пп. 14-26.

109. Спосіб за будь-яким з пп. 104-106, в якому дозовані одиниці, які вилучаються індивідуально, знаходяться в формі композиції, охарактеризованої в будь-якому з пп. 27-38.

110. Спосіб за будь-яким з пп. 107-109, в якому лікарський засіб присутній у формі ряду окремо упакованих добових дозованих одиниць, що

вилучаються індивідуально, які вміщені в одиницю упаковки і являють собою фармацевтичний набір за будь-яким з пп. 39-55.

111. Спосіб за будь-яким з пп. 107-109, в якому лікарський засіб присутній у формі ряду окремо упакованих добових дозованих одиниць, що вилучаються індивідуально, які вміщені в одиницю упаковки і являють собою фармацевтичний набір за будь-яким з пп. 56-72.

112. Спосіб за будь-яким з пп. 107-109, в якому лікарський засіб присутній у формі ряду окремо упакованих добових дозованих одиниць, що вилучаються індивідуально, які вміщені в одиницю упаковки і являють собою фармацевтичний набір за будь-яким з пп. 73-89.

113. Спосіб лікування захворювань, порушень та симптомів, пов'язаних із природною менопаузою, періменопаузою, постменопаузою, гіпогонадізмом, кастрацією або первинною недостатністю функції яєчників у жінок, де захворювання, порушення і симптоми вибирають з групи, яка складається з припливів, пітливості, серцебиття, порушень сну, перепадів настрою, нервозності, тривожності, поганої пам'яті, втрати упевненості в собі, втрати лібідо, труднощів із зосередженням, втомлюваності, зниження потягу, дратівливості, урогенітальної атрофії, атрофії молочних залоз, серцево-судинного захворювання, змін оволося, товщини волосся, змін стану шкіри і остеопорозу, який передбачає пероральне введення лікарського засобу, який включає комбінацію естрогену і дроспіренону, де дроспіренон знаходиться в кількостях, достатніх для захисту ендометрія від несприятливих впливів естрогену, і у формі, яка характеризується тим, що принаймні 70 % дроспіренону розчиняється впродовж 30 хв. при проведенні тесту на розчинення дозованої одиниці в 900 мл води при 37 °C і при швидкості перемішування 50 об./хв. відповідно до способу Фармакопеї США (USP) XXIII Paddle Method II.

114. Спосіб за п. 113, в якому дроспіренон розпилений з його розчину на частинки інертного носія.

115. Спосіб за п. 113 або 114, в якому естроген знаходиться в мікронізованій формі.

116. Спосіб за п. 115, де мікронізований естроген характеризується розподілом розмірів, згідно із яким 100 % частинок мають діаметр $\leq 15,0$ мкм.

117. Спосіб за п. 116, де мікронізований естроген характеризується розподілом розмірів, згідно із яким 95 % частинок мають діаметр $\leq 10,0$ мкм.

118. Спосіб за будь-яким з пп. 113-117, в якому естроген використовують у кількості, достатній для лікування захворювань, порушень і симптомів, вибраних з групи, яка складається з припливів, пітливості, серцебиття, порушень сну, перепадів настрою, нервозності, тривожності, урогенітальної атрофії, атрофії молочних залоз або для профілактики або лікування остеопорозу.

119. Спосіб за п. 118, в якому естроген використовують у кількості, достатній для лікування припливів, пітливості, серцебиття.

120. Спосіб за будь-яким з пп. 113-119, в якому використовують естроген, вибраний із групи, яка

складається з естрадіолу, естрадіолсульфаматів, естрадіолвалеріату, естрадіолбензоату, етинілестрадіолу, естрону, естріолу, естріолсуццинату, і кон'югованих естрогенів.

121. Спосіб за п. 120, в якому використовують естроген, вибраний із групи, яка містить естронсульфат, 17 β -естрадіолу сульфат, 17 α -естрадіолу сульфат, еквілінсульфат, 17 β -дигідроеквіліну сульфат, 17 α -дигідроеквіліну сульфат, еквіленінсульфат, 17 β -дигідроеквіленіну сульфат і 17 α -дигідроеквіленіну сульфат.

122. Спосіб за п. 120, в якому естроген вибраний із групи, яка складається з естрадіолу, естрадіолсульфаматів, естрадіолвалеріату, естрадіолбензоату і їх сумішей.

123. Спосіб за п. 122, в якому естрогеном є естрадіол.

124. Спосіб за будь-яким з пп. 113-123, в якому кількість дроспіренону відповідає добовій дозі в інтервалі від 0,5 до 4,5 мг.

125. Спосіб за п. 124, в якому кількість естрогену відповідає добовій дозі в інтервалі від 0,1 до 5 мг.

126. Спосіб за будь-яким з пп. 113-125, в якому лікарський засіб вводять у пероральній формі у вигляді таблетки, капсули або пілюлі.

127. Спосіб за будь-яким з пп. 113-125, в якому лікарський засіб присутній у формі ряду окремо упакованих добових дозованих одиниць, які вилучаються з упаковки індивідуально, вміщених в одиницю упаковки і призначених для перорального введення протягом періоду часу, який становить щонайменше 21 день, переважно 28 днів.

128. Спосіб за п. 127, в якому доза естрогену однакова в кожній дозованій одиниці в одиниці упаковки.

129. Спосіб за п. 127 або 128, в якому доза дроспіренону однакова в кожній дозованій одиниці в одиниці упаковки.

130. Спосіб за будь-яким з пп. 127-129, в якому дозовані одиниці, які вилучаються індивідуально, знаходяться в формі композиції, охарактеризованої в будь-якому з пп. 1-13.

131. Спосіб за будь-яким з пп. 127-129, в якому дозовані одиниці, які вилучаються індивідуально, знаходяться в формі композиції, охарактеризованої в будь-якому з пп. 14-26.

132. Спосіб за будь-яким з пп. 127-129, в якому дозовані одиниці, які вилучаються індивідуально, знаходяться в формі композиції, охарактеризованої в будь-якому з пп. 27-38.

133. Спосіб за будь-яким з пунктів 130-132, в якому лікарський засіб присутній у формі ряду окремо упакованих добових дозованих одиниць, що вилучаються індивідуально, які вміщені в одиницю упаковки і являють собою фармацевтичний набір за будь-яким з пп. 39-55.

134. Спосіб за будь-яким з пунктів 130-132, в якому лікарський засіб присутній у формі ряду окремо упакованих добових дозованих одиниць, що вилучаються індивідуально, які вміщені в одиницю упаковки і являють собою фармацевтичний набір за будь-яким з пп. 56-72.

135. Спосіб за будь-яким з пунктів 130-132, в якому лікарський засіб присутній у формі ряду

окремо упакованих добових дозованих одиниць, що вилучаються індивідуально, які вміщені в одиницю упаковки і являють собою фармацевтичний набір за будь-яким з пп. 73-89.

136. Спосіб лікування захворювань, порушень та симптомів, пов'язаних із природною менопаузою, періменопаузою, постменопаузою, гіпогонадізмом, кастрацією або первинною недостатністю функції яєчників у жінок, де захворювання, порушення і симптоми вибирають з групи, яка складається з припливів, пітливості, серцебиття, порушень сну, перепадів настрою, нервозності, тривожності, поганої пам'яті, втрати впевненості в собі, втрати лібідо, труднощів із зосередженням, втомлюваності, зниження потягу, дратівливості, урогенітальної атрофії, атрофії молочних залоз, серцево-судинного захворювання, змін оволосіння, товщини волосся, змін стану шкіри і остеопорозу, який передбачає пероральне введення лікарського засобу, який включає комбінацію естрогену і дроспіренону, де дроспіренон знаходиться у мікронізованій формі в кількостях, достатніх для захисту ендометрія від несприятливих впливів естрогену.

137. Спосіб за п. 136, в якому естроген знаходиться в мікронізованій формі.

138. Спосіб за п. 137, де мікронізований естроген характеризується розподілом розмірів, згідно із яким 100 % частинок мають діаметр $\leq 15,0$ мкм.

139. Спосіб за п. 138, де мікронізований естроген характеризується розподілом розмірів, згідно із яким 95 % частинок мають діаметр $\leq 10,0$ мкм.

140. Спосіб за будь-яким з пп. 136-139, в якому естроген використовують у кількості, достатній для лікування захворювань, порушень і симптомів, вибраних з групи, яка складається з припливів, пітливості, серцебиття, порушень сну, перепадів настрою, нервозності, тривожності, урогенітальної атрофії, атрофії молочних залоз або для профілактики або лікування остеопорозу.

141. Спосіб за п. 140, в якому естроген використовують у кількості, достатній для лікування припливів, пітливості, серцебиття.

142. Спосіб за будь-яким з пп. 136-141, в якому використовують естроген, вибраний із групи, яка складається з естрадіолу, естрадіолсульфаматів, естрадіолвалеріату, естрадіолбензоату, етинілестрадіолу, естрону, естріолу, естріолсукцинату, і кон'югованих естрогенів.

143. Спосіб за п. 142, в якому використовують естроген, вибраний із групи, яка містить естронсульфат, 17β -естрадіолу сульфат, 17α -естрадіолу сульфат, еквілінсульфат, 17β -дигідроеквіліну сульфат, 17α -дигідроеквіліну сульфат, еквілінсульфат, 17β -дигідроеквіленіну сульфат і 17α -дигідроеквіленіну сульфат.

144. Спосіб за п. 142, в якому естроген вибраний із групи, яка складається з естрадіолу,

естрадіолсульфаматів, естрадіолвалеріату, естрадіолбензоату і їх сумішей.

145. Спосіб за п. 144, в якому естрогеном є естрадіол.

146. Спосіб за будь-яким з пп. 136-145, в якому кількість дроспіренону відповідає добовій дозі в інтервалі від 0,5 до 4,5 мг.

147. Спосіб за п. 146, в якому кількість естрогену відповідає добовій дозі в інтервалі від 0,1 до 5 мг.

148. Спосіб за будь-яким з пп. 136-147, в якому лікарський засіб вводять у пероральній формі у вигляді таблетки, капсули або пілюлі.

149. Спосіб за будь-яким з пп. 136-147, в якому лікарський засіб присутній у формі ряду окремо упакованих добових дозованих одиниць, які вилучаються з упаковки індивідуально, вміщених в одиницю упаковки і призначених для перорального введення протягом періоду часу, який становить щонайменше 21 день, переважно 28 днів.

150. Спосіб за п. 149, в якому доза естрогену однакова в кожній дозованій одиниці в одиниці упаковки.

151. Спосіб за п. 149 або 150, в якому доза дроспіренону однакова в кожній дозованій одиниці в одиниці упаковки.

152. Спосіб за будь-яким з пп. 149-151, в якому дозовані одиниці, які вилучаються індивідуально, знаходяться в формі композиції, охарактеризованої в будь-якому з пп. 1-13.

153. Спосіб за будь-яким з пп. 149-151, в якому дозовані одиниці, які вилучаються індивідуально, знаходяться в формі композиції, охарактеризованої в будь-якому з пп. 14-26.

154. Спосіб за будь-яким з пп. 149-151, в якому дозовані одиниці, які вилучаються індивідуально, знаходяться в формі композиції, охарактеризованої в будь-якому з пп. 27-38.

155. Спосіб за будь-яким з пунктів 152-154, в якому лікарський засіб присутній у формі ряду окремо упакованих добових дозованих одиниць, що вилучаються індивідуально, які вміщені в одиницю упаковки і являють собою фармацевтичний набір за будь-яким з пп. 39-55.

156. Спосіб за будь-яким з пунктів 152-154, в якому лікарський засіб присутній у формі ряду окремо упакованих добових дозованих одиниць, що вилучаються індивідуально, які вміщені в одиницю упаковки і являють собою фармацевтичний набір за будь-яким з пп. 56-72.

157. Спосіб за будь-яким з пунктів 152-154, в якому лікарський засіб присутній у формі ряду окремо упакованих добових дозованих одиниць, що вилучаються індивідуально, які вміщені в одиницю упаковки і являють собою фармацевтичний набір за будь-яким з пп. 73-89.

Даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що включає дроспіренон і естроген, і до способів гормональної замісної терапії шляхом

введення дроспіренону і естрогену жінкам з дефіцитом естрогенів.

Очікуване збільшення тривалості життя і пов'язане з цим збільшення кількості жінок в пері - і постменопаузі привело до підвищення суспільної і медичної обізнаності про клімактеричний період життя, що знаходиться в фазі переходу від репродуктивного періоду. Менопауза, остання менструація, у більшості жінок настає між 45 і 55 роками. Множина чинників, включаючи расу, спадковість, харчування, зростання, куріння, кількість родів живою дитиною, використання гормональної контрацепції, довжина менструального циклу і вік початку пубертату, вносять свій внесок, сприятливий або несприятливий, у вплив на вік настання останньої менструації.

Під час цих фаз життя ендокринна активність жінки зазнає ряду змін, внаслідок яких на фізичне і психологічне благополуччя багатьох жінок виявляється несприятливий вплив. Гормональна замісна терапія направлена на поліпшення якості життя жінок під час цього природного процесу старіння, на полегшення симптомів, пов'язаних з цим часом переходу і на зниження ймовірності або сповільнення прогресування порушень і захворювань, пов'язаних зі зниженою гормональною активністю.

Дроспіренон відомий з DE 26 52 761, в якому описане його застосування як діуретика.

Гестаген-подібна активність дроспіренону і, як наслідок, його придатність як контрацептивного агента при рівні доз 0,5-50мг описана в DE 30 22 337.

Застосування і роль гестагенів в інших формах гормональної замісної терапії вивчалось науковим співтовариством [Lobo R.A., 1992; Sobel N.B., 1994]; це відноситься і до режимів, що включають естрогени і гестагени [Corson S.L., 1993; Jones K.P., 1992].

Застосування препарату для замісної терапії і для оральної контрацепції, що включає щонайменше один гестаген і щонайменше один естроген, в якому доза естрогену змінюється з такою періодичністю, що втрата крові практично не спостерігається, описане в РСТ/EP94/02997.

Перший аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, що включає як перший активний агент естроген (або його натуральне або синтетичне похідне) в кількостях, достатніх для лікування захворювань, порушень і симптомів, пов'язаних з дефіцитом рівня ендogenous естрогену у жінок, і як другий активний агент - 6β, 7β; 15β; 16β- диметилен-3-оксо-17α-прег-4-ен-21,17-карболактон (дроспіренон) в кількостях, достатніх для захисту ендометрію від несприятливих ефектів естрогену, разом з фармацевтично прийнятними наповнювачами або носіями.

У другому аспекті, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що включає як перший активний агент естрадіол в кількостях, відповідних добовій дозі від 1 до 3мг, для лікування захворювань, порушень і симптомів, пов'язаних з дефіцитом рівня ендogenous естрогену у жінок, і як другий активний агент - 6β, 7β; 15β; 16β- диметилен-3-оксо-17α-прег-4-ен-

21,17-карболактон (дроспіренон) в кількостях, відповідних добовій дозі від 1 до 3,5мг, для захисту ендометрію від несприятливих ефектів естрогену, разом з фармацевтично прийнятним наповнювачем або носієм.

Інший аспект даного винаходу відноситься до застосування комбінації естрогену і дроспіренону для виготовлення лікарського засобу, в якому кількість естрогену достатня для лікування захворювань, порушень і симптомів, пов'язаних з дефіцитом рівня ендogenous естрогену у жінок, а кількість дроспіренону достатня для захисту ендометрію від несприятливих ефектів естрогену.

У ще одному аспекті даний винахід відноситься до способу лікування захворювань, порушень і симптомів, пов'язаних з дефіцитом рівня ендogenous естрогену у жінок, який включає введення естрогену в кількостях, достатніх для полегшення вказаних симптомів, і дроспіренону в кількостях, достатніх для захисту ендометрію від несприятливих ефектів естрогену.

Крім того, даний винахід відноситься до способу лікування і профілактики захворювань, порушень і симптомів, пов'язаних з дефіцитом рівня ендogenous естрогену у жінок, який включає введення естрогену в кількостях, відповідних добовим дозам від 1 до 3мг, таких як 1, 2 або 3мг, і дроспіренону в кількостях, відповідних добовим дозам від 1 до 3,5мг, таких як 1, 1,5, 2, 2,5, 3 або 3,5мг.

У даному контексті термін "цикл" сам по собі або коли він пов'язаний з терміном "менструальний" означає кількість днів між менструаціями у жінки. Він може варіювати від 21 до 31 дня, звичайно 28 днів.

У даному контексті під терміном "менопауза" розуміють останню природну (індуковану яєчниками) менструацію. Вона являє собою однократну подію і результат вікової дисфункції фолікулів яєчників. Менопауза є результатом зниження вироблення статевих гормонів естрогену і прогестерону яєчниками. Коли кількість фолікулів падає нижче певного порога (пориг кровотечі), яєчники не можуть більш продукувати зрілі фолікули і статеві гормони. Здатність до репродукції закінчується з менопаузою.

Фаза періменопаузи починається з початком клімактеричних симптомів, коли цикл стає нерегулярним і закінчується через рік після менопаузи. Кінець фази періменопаузи можна визначити після тривалого періоду часу без кровотеч. Постменопауза являє собою фазу, яка починається з менопаузою і продовжується до смерті.

Головною метою гормональної замісної терапії є відновлення рівнів статевих стероїдних гормонів у жінок, що знаходяться в природній або передчасній пременопаузі, менопаузі і постменопаузі, або встановлення вказаних рівнів у жінок із зниженою гормональною активністю статевих залоз.

Моноterapia, також названа одиничною терапією, являє собою лікування тільки естрогенами. Екзогенні естрогени стимулюють проліферацію ендометрію. У терапії естрогенами

протилежний ефект прогестерону, який зупиняє проліферацію, відсутній. Фаза десквамації, під час якої поверхневі шари ендометрію відторгаються, не спостерігається, і проліферація ендометрію відбувається в більшій мірі, ніж під час фаз аж до включеної фази пременопаузи. Результатом є гіперплазія, чинник ризику розвитку рака ендометрію.

Комбінована терапія, також названа подвійною терапією, являє собою лікування, при якому для захисту ендометрію від гіперплазії додають гестаген.

Застосування натурального прогестерону в комбінованій терапії обмежене низькою біодоступністю натурального прогестерону, навіть у мікронізованій формі. Був встановлений важливий факт, що комбінована терапія, що включає застосування дроспіренону як гестагену, є чудово ефективною. Дроспіренон (DRSP), похідне 17- α -спіронолактону, являє собою синтетичний гестаген, який має дивно схожий з прогестероном фізіологічний профіль і набагато більш високу біодоступність. Він являє собою перший синтетичний гестаген, який має схожий з прогестероном фармакологічний профіль в тому, що є антиестрогеном, антиандрогеном і володіє антимінералокортикоїдною дією.

Даний винахід охоплює фармацевтичну композицію, що включає естроген або його натуральне або синтетичне похідне, в кількостях, достатніх для лікування захворювань, порушень і симптомів, пов'язаних з дефіцитом рівня ендогенного естрогену у жінок, і як другий активний агент - 6 β , 7 β ; 15 β ; 16 β - диметил-3-оксо-17 α -прег-4-ен-21,17-карболактон (дроспіренон) в кількостях, достатніх для захисту ендометрію від несприятливих ефектів естрогену, разом з фармацевтично прийнятними наповнювачами або носіями.

Крім самих активних речовин, можна розглядати можливість застосування в даній композиції складного ефіру або проліків дроспіренону, наприклад, карболактону оксімінопрегнану, як описано в WO 98/24801.

Дефіцит рівня естрогену може спостерігатися з багатьох причин. Композиція може бути такою, щоб адекватно боротися з дефіцитом рівня естрогену, незалежно від його причини. Випадки, які мається намір лікувати за допомогою вказаної терапії, являють собою, без обмеження, природну пременопаузу, періменопаузу, постменопаузу, гіпогонадізм, кастрацію або первинну недостатність функції яєчників.

Низькі рівні естрогену, незалежно від їх причини, приводять до зниження якості життя жінок у всіх сенсах. Симптоми, захворювання і порушення варіюють від простої незручності до станів, які загрожують життю. Композиція лікування, що пропонується, приблизно дає ефективне полегшення всіх фізіологічних і психологічних ознак дефіциту естрогенів.

Скороминущі симптоми, такі як вазомоторні ознаки і психологічні симптоми, зрозуміло, включені в сферу лікування. Вазомоторні ознаки включають, без обмеження, приливи, надмірну

пітливість, таку як нічний піт, і серцебиття. Психологічні симптоми дефіциту естрогенів включають, без обмеження, безсоння і інші порушення сну, погану пам'ять, втрату впевненості в собі, перепади настрою, тривожність, втрату лібідо, труднощі із зосередженням, ускладнення в прийнятті рішень, зниження енергії і стимулу, дратівливість і плаксивість.

Лікування згаданих вище симптомів може бути пов'язане з фазою періменопаузи в житті жінки або після неї, іноді набагато пізніше менопаузи. Очікується, що даний винахід буде мати застосування при даних і інших скороминущих симптомах під час фази періменопаузи, менопаузи або фази постменопаузи. Крім того, згадані вище симптоми можна полегшити, якщо причиною дефіциту естрогенів є гіпогонадізм, кастрація або первинна недостатність функції яєчників.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу вказану терапію використовують для лікування перманентних ефектів дефіциту естрогенів. Перманентні ефекти включають фізичні зміни, такі як урогенітальна атрофія, атрофія молочних залоз, серцево-судинне захворювання, зміни типу оволосіння, товщини волосся, зміни стану шкіри і остеопороз.

Урогенітальна атрофія, стани, пов'язані з нею, такі як сухість піхви, підвищення pH вагінального секрету і подальші зміни флори, або явища, які приводять до вказаної атрофії, такі як зменшення кількості кровоносних судин, фрагментація еластичних волокон, злиття колагенових волокон або зменшення клітинного об'єму, являють собою симптоми, які, як представляється, особливо підходять для лікування за допомогою вказаної терапії. Крім цього, даний винахід, як представляється, особливо підходить для лікування інших урогенітальних змін, пов'язаних з дефіцитом естрогенів, таких як зменшення довжини і/або діаметра піхви, зменшення вироблення слизу, зміни клітинної популяції, зменшення вироблення глікогену, зменшення зростання молочнокислих бактерій або збільшення зростання стрептококів, стафілококів або коліформних бактерій. Інші пов'язані зміни, яким, як вважають, можна запобігти за допомогою даного винаходу, являють собою такі зміни, які можуть зробити піхву чутливою до пошкодження або інфекції, таким як ексудативні виділення, вагініт і диспареунія. Крім того, інфекції сечовивідних шляхів і неутримання сечі являють собою поширені симптоми, пов'язані із зниженими рівнями естрогенів.

Інші варіанти здійснення даного винаходу включають запобігання або полегшенню фізичних змін, пов'язаних з дефіцитом естрогенів, таких як зміни шкіри, зміни оволосіння, товщини волосся, атрофія молочних залоз або остеопороз.

Профілактика і лікування остеопорозу, особливо остеопорозу, пов'язаного з постменопаузою, являє собою особливо цікавий варіант здійснення даного винаходу. Крім того, демінералізація кісток, зменшення маси і щільності кісток, потоншення і розриви трабекул і/або подальше збільшення частоти переломів кісток

або кісткових деформацій, як представляється, є особливо відповідними для лікування за даним винаходом. Профілактичне лікування остеопорозу являє собою цікаве терапевтичне застосування даного винаходу.

Особливо цікавий варіант здійснення даного винаходу включає застосування композиції для зниження частоти, стійкості, тривалості і/або важкості приливів, пітливості, серцебиття, порушень сну, перепадів настрою, нервозності, тривожності, поганої пам'яті, втрати впевненості в собі, втрати лібіді, труднощів із зосередженням, зниження енергії і стимулу, дратівливості, урогенітальної атрофії, атрофії молочних залоз, серцево-судинного захворювання, змін оволосіння, товщини волосся, змін стану шкіри і остеопорозу, особливо, приливів, пітливості, серцебиття, порушень сну, перепадів настрою, нервозності, тривожності, урогенітальної атрофії, атрофії молочних залоз, або для профілактики або лікування остеопорозу.

Фармацевтична композиція для ГЗТ, описана в цьому документі, включає естроген. У переважному варіанті здійснення даного винаходу, естроген вибирають з групи, що складається з естрадіолу, естрадіолсульфаматів, естрадіолвалеріату, естрадіолбензоату, етинілестрадіолу, естрону, естріолу, естріолсукцинату і кон'югованих естрогенів, включаючи кон'юговані кінські естрогени, такі як естронсульфат, 17β -естрадіолу сульфат, 17α -естрадіолу сульфат, еквілінсульфат, 17β -дигідроеквіліну сульфат, 17α -дигідроеквіліну сульфат, еквіленінсульфат, 17β -дигідроеквіленіну сульфат і 17α -дигідроеквіленіну сульфат, або їх сумішей. Особливо цікаві естрогени вибирають з групи, що складається з естрадіолу, естрадіолсульфаматів, естрадіолвалеріату, естрадіолбензоату, естрону і естронсульфату або їх сумішей, особливо, естрадіолу, естрадіолвалеріату, естрадіолбензоату і естрадіолсульфаматів. Найбільш переважними є естрадіол або естрадіолсульфамати, особливо естрадіол.

Вважають, що особливо відповідними для даного винаходу є мікронізовані форми естрогенів, такі як мікронізований естрадіол, мікронізований естрадіолсульфамат, мікронізований естрадіолвалеріат, мікронізований естрадіолбензоат, мікронізований естрон або мікронізований естронсульфат або їх суміші, особливо, мікронізований естрадіол, мікронізований естрадіолвалеріат, мікронізований естрадіолбензоат або мікронізовані естрадіолсульфамати. Найбільш переважним є мікронізований естрадіол або мікронізовані естрадіолсульфамати, особливо, мікронізований естрадіол.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу, в яких композиція включає більше одного естрогену, один або більше естрогенів можуть бути в мікронізованій формі, наприклад, 2 або всі естрогени.

Крім того, цікавий варіант здійснення даного винаходу включає композицію, в якій дроспіренон

(DRSP) знаходиться в мікронізованій формі, наприклад, один або більше естрогенів і DRSP знаходяться в мікронізованій формі, переважно, і естроген і DRSP знаходяться в мікронізованій формі.

Дроспіренон, який можна одержати, практично як описано, наприклад, в US 4 129 564 або WO 98/06738, являє собою речовину, помірно розчинну у воді і водних буферах з різними величинами pH. Крім того, дроспіренон в кислих умовах переходить в неактивний ізомер, і гідролізується в лужних умовах. Для того, щоб гарантувати хорошу біодоступність сполуки, її, таким чином, бажано виготовляти, в такій формі, яка сприяє її швидкому розчиненню.

Було встановлено, що коли дроспіренон присутній в фармацевтичній композиції в мікронізованій формі, спостерігається швидке розчинення активної сполуки з композиції *in vitro*. Мікронізована речовина така, що тест-серія (приблизно 200мг) частинок, тут - частинок дроспіренону, має площу поверхні більше $10000\text{см}^2/\text{г}$, і має наступний розподіл розмірів частинок для дроспіренону, за результатами мікроскопії: не більше 2% частинок в даній серії (приблизно 200мг) з діаметром більше 30мкм, і, переважно, < 20% частинок з діаметром > 10мкм і < 30мкм. Термін "швидке розчинення" визначають як розчинення щонайменше 70% протягом приблизно 30 хвилин, зокрема, щонайменше 80% протягом приблизно 20 хвилин, дроспіренону з препарату таблетки, що містить 3мг дроспіренону в 900мл води при 37°C , за визначенням способом Фармакопеї США (USP) XXIII Paddle Method, з використанням апарату 2 для тесту-розчинення (USP) при 50об./хв.

Як альтернатива для одержання дроспіренону в мікронізованій формі, можливо розчинити його у відповідному розчиннику, наприклад, метанолі або етилацетаті, і розпилювати його на поверхню частинок інертного носія, а потім інкорпорувати частинки, що містять дроспіренон на своїй поверхні, в композицію.

Без наміру обмежуватися якою б то не було конкретною теорією, представляється, що *in vitro* розчинення дроспіренону пов'язане з швидкістю розчинення *in vivo*, що приводить до швидкого всмоктування дроспіренону *in vivo* після перорального введення сполуки. Це являє собою перевагу, оскільки ізомеризація сполуки в шлунковому вмісті і/або гідролізі в кишечнику значно зменшуються, що приводить до високої біодоступності сполуки.

Що стосується естрогену, який також може являти собою речовину, помірно розчинну у воді, хоча звичайно менш чутливо до розкладання, ніж дроспіренон, в умовах, переважаючих в шлунково-кишковому тракті, також вигідно забезпечити його в мікронізованій формі або розпиляним з розчину, наприклад, в етанолі, на поверхню частинок інертного носія. Це створює додаткову перевагу у вигляді полегшення більш гомогенного розподілу естрогену в композиції. У випадку, коли естроген присутній в мікронізованій формі, він, переважно, має наступний розподіл розмірів, за результатами

мікроскопії: 100% частинок мають діаметр < 15,0мкм, 99% частинок мають діаметр < 12,5мкм, 95% частинок мають діаметр < 10,0мкм і 50% частинок мають діаметр < 3,0мкм. Крім того, відсутні частинки, діаметр яких більше 20мкм, і < 10 частинок мають діаметр > 15мкм і < 20мкм.

Розподіл розмірів частинок для естрадіолу і естрадіолу півгідрату переважно є таким, що 100% частинок в даній серії мають діаметр менше за 15,0мкм, 99% мають діаметр менше 12,5мкм, 95% мають діаметр менше 10,0мкм, 50% мають діаметр менше 3,0мкм або 40% мають діаметр менше 1,1мкм.

Для одержання більш високої швидкості розчинення переважно включати носії або наповнювачі, які сприяють розчиненню обох активних речовин.

Приклади вказаних носіїв і наповнювачів включають речовини, які легко розчиняються у воді, такі як похідна целюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, жельований крохмаль, желатин або полівінілпіролідон. Зокрема, очікується, що полівінілпіролідон може бути особливо корисним для полегшення розчинення.

Доза дроспіренону в кожній композиції переважно є такою, яка захищає ендометрій від несприятливих ефектів естрогену. DRSP в достатніх дозах можна використати як опонент естрогену для захисту ендометрію від гіперплазії або рака.

У деяких випадках, однак, доза DRSP може бути достатньою для стабілізації менструального циклу і характеру кровотеч. У вказаних випадках дози естрогену можуть бути низькими або бути відсутніми. Вироблення естрогенів жировою тканиною може бути таке, що для стабілізації менструального циклу і характеру кровотеч потрібні дуже низькі дози естрогену або не потрібні зовсім. Більш того в певних варіантах здійснення даного винаходу, коли жінка страждає іншими порушеннями, не сумісними з використанням екзогенного джерела естрогенів (як у випадках абсолютних протипоказань у зв'язку з важкими захворюваннями печінки і вагітністю, або відносних протипоказань у зв'язку з раком ендометрію і ендометріозом, раком молочної залози, венозним тромбозом, гіпертензією, цукровим діабетом, отосклерозом і меланою), в композиції можуть бути дуже малі кількості естрогену, або він може бути відсутнім зовсім. У вказаних варіантах здійснення даного винаходу доза DRSP може бути такою, щоб полегшити порушення, захворювання або симптом.

У переважних варіантах здійснення даного винаходу доза DRSP відповідає 15-70мг на цикл, наприклад, від 20 до 60мг на цикл, особливо від 40 до 60мг на цикл. Тривалість циклу, як було сказано вище, може варіювати від 21 до 31 дня. З урахуванням цього, композиція може включати кількість DRSP, відповідну добовій дозі в інтервалі від 0,25 до 10, наприклад, приблизно від 0,25 до 8, від 0,25 до 6, від 0,25 до 5, від 0,5 до 4,5, від 1 до 4 і від 1,5 до 3,5мг.

Доза естрогену може бути різною для різних жінок, в залежності від фази її життя (періменопауза або постменопауза), ендогенного рівня естрогенів, важкості симптому (симптомів), порушення або захворювання, порушення, захворювання або симптому, які є метою лікування, застосування жінкою інших лікарських засобів з іншими цілями і інших фармакокінетичних змінних.

У інших варіантах здійснення даного винаходу доза естрогену і/або DRSP є достатньою для лікування приливів, пітливості, серцебиття, порушень сну, перепадів настрою, нервозності, тривожності, поганої пам'яті, втрати впевненості в собі, втрати лібідо, труднощів із зосередженням, зниження енергії, зниження стимулу, дратівливості, урогенітальної атрофії, атрофії молочних залоз, серцево-судинного захворювання, змін оволосіння, товщини волосся, змін стану шкіри або для профілактики або лікування остеопорозу.

Доза естрогену і/або DRSP може залежати від лікування, будь те лікування для захисту ендометрію, такого як характер кровотеч, для профілактики або лікування остеопорозу, для лікування симптомів менопаузи, такого як зменшення кількості, частоти і важкості приливів, нічного поту, серцебиття, пов'язане з перепадами настрою, безсоння і інші порушення сну, перепади настрою, нервозність, тривожність, погана пам'ять, втрата впевненості в собі, втрата лібідо, труднощі із зосередженням, зменшення енергії, зменшення стимулу і дратівливість.

У таких варіантах здійснення даного винаходу, в яких естрогеном є естрадіол, кількість естрадіолу відповідає добовій дозі в інтервалі від 0,01 до 5мг, наприклад, приблизно від 0,2 до 4,5, від 0,5 до 4, від 1 до 3, зокрема 1, 2 або 3мг.

Що стосується доз похідних естрадіолу, що мають більш високу активність, наприклад, естрадіолвалеріату, порівнянну дозу можна розрахувати шляхом приведення вказаних вище доз у відповідність з відносною активністю.

У таких варіантах здійснення даного винаходу, коли жінка знаходиться в періменопаузі, доза естрогену і/або DRSP може залежати від дня циклу, тобто, знаходиться вона в преовуляторній або постовуляторній фазі циклу, і скільки вже продовжується кожна фаза. У таких варіантах здійснення даного винаходу, коли жінка знаходиться в постменопаузі або навіть в пременопаузі, доза естрогену і/або DRSP може залежати від часу, що пройшов від останньої менструації.

У певних варіантах здійснення даного винаходу лікарський засіб вводять у формі ряду роздільно упакованих і дозованих одиниць, що вилучаються з упаковки окремо, вміщених в одиницю упаковки і призначених для перорального введення протягом періоду часу щонайменше 21 день, такого як щонайменше 28 днів, такого як щонайменше 30 або 31 день. У вказаних варіантах здійснення даного винаходу доза естрогену і/або DRSP може бути однаковою в кожній дозованій одиниці або може змінюватися. У

таких варіантах здійснення даного винаходу, в яких кількість DRSP і/або естрогену в дозованій одиниці змінюється в залежності від фази або дня протягом періоду часу щонайменше 21 день, такого як щонайменше 28 днів, протягом яких вказану дозовану одиницю потрібно вводити, вказані композиції, способи лікування і препарати називають багатофазними.

Співвідношення доз може змінюватися відповідно до її застосування. У переважних варіантах здійснення даного винаходу співвідношення доз естрогену і дроспіренону для виготовлення лікарського засобу така, що дози естрогену повинні лікувати захворювання, порушення і симптоми, пов'язані з дефіцитом рівня ендogenous естрогену, а кількість дроспіренону є достатньою для захисту ендометрію від несприятливих ефектів естрогену.

У переважних варіантах здійснення даного винаходу співвідношення доз є достатнім для лікування приливів, пітливості, серцебиття, порушень сну, перепадів настрою, нервозності, тривожності, поганої пам'яті, втрати впевненості в собі, втрати лібідо, труднощів із зосередженням, зниження енергії, зниження стимулу, дратівливості, урогенітальної атрофії, атрофії молочних залоз, серцево-судинних захворювань, змін оволосіння, товщини волосся, змін стану шкіри або для профілактики або лікування остеопорозу.

Даний винахід відноситься до способу лікування захворювань, порушень і симптомів, пов'язаних з дефіцитом рівня ендogenous естрогену у жінок, що включає введення естрогену в кількостях, достатніх для полегшення вказаних симптомів, і дроспіренону в кількостях, достатніх для захисту ендометрію від несприятливих ефектів естрогену. Переважно, дефіцит рівня естрогену, при яких застосовується даний спосіб, є результатом природної менопаузи, періменопаузи, постменопаузи, гіпогонадізму, кастрації або первинної недостатності функції яєчників.

Захворювання, порушення і симптоми, при яких застосовується даний спосіб, включають приливи, пітливість, серцебиття, порушення сну, перепади настрою, нервозність, тривожність, погану пам'ять, втрату впевненості в собі, втрату лібідо, труднощі із зосередженням, зменшення енергії, зменшення стимулу, дратівливість, урогенітальну атрофію, атрофію молочних залоз, серцево-судинне захворювання, зміни оволосіння, товщини волосся, зміни стану шкіри, або застосування для профілактики або лікування остеопорозу. Конкретно, очікується, що даний спосіб буде застосовуватися при приливах, пітливості, серцебитті, порушеннях сну, перепадах настрою, нервозності, тривожності, урогенітальній атрофії, атрофії молочних залоз, або для профілактики або лікування остеопорозу.

Даний спосіб відноситься до введення естрогену, переважно, естрадіолу, естрадіолсульфаматів, естрадіолвалеріату, естрадіолбензоату, етинілестрадіолу, естрону, естріолу, естріолу сукцинату і кон'югованих естрогенів, включаючи кон'юговані кінські

естрогени, такі як естронсульфат, 17 β -естрадіолу сульфат, 17 α -естрадіолу сульфат, еквілінсульфат, 17 β -дигідроеквіліну сульфат, 17 α -дигідроеквіліну сульфат, еквіленінсульфат, 17 β -дигідроеквіленіну сульфат і 17 α -дигідроеквіленіну сульфат, або їх сумішей, найбільш переважно, естрадіолу, естрадіолсульфаматів, естрадіолвалеріату, естрадіолбензоату, естрону і естронсульфату або їх сумішей, особливо, естрадіолу.

Особливо привабливий варіант здійснення даного винаходу включає введення дроспіренону (DRSP) і/або естрогену в мікронізованій формі. Крім того, особливий інтерес представляє варіант, при якому естрогеном є естрадіол в мікронізованій формі. У вказаних варіантах здійснення один або обидва активних інгредієнти вводять в мікронізованій формі.

У певних варіантах здійснення даного винаходу вказаний спосіб включає введення дози DRSP, відповідної 15-70мг на цикл, наприклад, від 20 до 60мг на цикл, особливо від 40 до 60мг на цикл. Вказаний спосіб переважно включає введення дози DRSP, в якій кількість DRSP відповідає добовій дозі в інтервалі від 0,25 до 10мг, наприклад, приблизна від 0,25 до 8, від 0,25 до 6, від 0,25 до 5, від 0,5 до 4,5, від 1 до 4 або від 1,5 до 3,5мг.

Кількість естрадіолу, що вводиться може відповідати добовій дозі в інтервалі від 0,1 до 5мг, наприклад, приблизна від 0,2 до 4,5, від 0,5 до 4, від 1 до 3, зокрема, 1, 2 або 3мг.

Особливо відповідний варіант здійснення даного винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, що включає як перший активний агент естрадіол в кількостях, відповідних добовій дозі від 1 до 3мг, для лікування захворювань, порушень і симптомів, пов'язаних з дефіцитом рівня ендogenous естрогенів у жінок, і як другий активний агент - 6 β , 7 β ; 15 β ; 16 β -диметилен-3-оксо-17 α -прег-4-ен-21,17-карболактон (дроспіренон) в кількостях, відповідних добовій дозі від 1 до 3,5мг, достатніх для захисту ендометрію від несприятливих ефектів естрогену, разом з фармацевтично прийнятним наповнювачем або носієм.

Певні переважні комбінації, в тому, що стосується активних інгредієнтів в композиції, в якій естрогеном є естрадіол, включають 1мг естрадіолу з 0,5мг DRSP, 1мг естрадіолу з 1мг DRSP, 1мг естрадіолу з 1,5мг DRSP, 1мг естрадіолу з 2мг DRSP, 1мг естрадіолу з 2,5мг DRSP, 1мг естрадіолу з 3мг DRSP, 2мг естрадіолу з 1мг DRSP і 2мг естрадіолу з 4мг DRSP.

У переважному варіанті, переважний варіант здійснення даного винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, що включає як перший активний агент естрадіол в кількостях, відповідних добовій дозі від 1 до 3мг, такий як 1, 1,5, 2, 2,5 або 3мг естрадіолу, і як другий активний агент 6 β , 7 β ; 15 β ; 16 β -диметилен-3-оксо-17 α -прег-4-ен-21,17-карболактон (дроспіренон) в кількостях, відповідних добовій дозі від 1 до 3,5мг, такий як 1, 1,5, 2, 2,5, 3 або 3,5мг DRSP, разом з фармацевтично прийнятним наповнювачем або носієм.

Відповідно, переважний варіант здійснення даного винаходу відноситься до способу лікування і профілактики захворювань, порушень і симптомів, пов'язаних з дефіцитом рівня ендogenous естрогену у жінок, що включає введення естрадіолу в кількостях, відповідних добовим дозам від 1 до 3мг, таким як 1, 2 або 3мг, і дроспіренону в кількостях, відповідних добовим дозам від 1 до 3,5мг, таким як 1,1,5, 2, 2,5, 3 або 3,5мг.

З урахуванням того, що дефіцит рівня ендogenous естрогенів може бути пов'язаний, крім інших причин, з природної менопаузою, періменопаузою, постменопаузою, гіпогонадізмом, кастрацією або первинною недостатністю функції яєчників, спосіб лікування і профілактики пов'язаних з ними захворювань, порушень і симптомів може продовжуватися аж до смерті індивідуума. Іншими словами, композицію можна вводити від моменту постановки діагнозу захворювання, порушення або симптомів і протягом всього життя індивідуума. У певних варіантах здійснення даного винаходу спосіб і композиція можуть засновуватися на ритмі менструального циклу. У інших варіантах здійснення спосіб може повністю ігнорувати природний цикл.

Вказаний спосіб переважно є багатофазним. Спосіб може включати введення протягом 10-12 днів добових стандартних доз, що включають естрадіол в кількостях, відповідних добовим дозам в інтервалі від 0,1 до 5мг; і подальше введення протягом 10-12 днів добових стандартних доз, що включають естрадіол в кількостях, відповідних добовим дозам в інтервалі від 0,1 до 5мг, і дроспіренону, в кількостях, відповідних добовим дозам в інтервалі від 0,25 до 6мг; і подальше введення протягом 4-8 днів добових стандартних доз, що включають естрадіол в кількостях, відповідних добовим дозам в інтервалі від 0,25 до 5мг.

Подібно цьому, багатофазний спосіб може включати введення протягом 10-12 днів добових стандартних доз, що включають естрадіол в кількостях, відповідних добовим дозам в інтервалі від 0,1 до 5мг; і подальше введення протягом 10-12 днів добових стандартних доз, що включають естрадіол в кількостях, відповідних добовим дозам в інтервалі від 0,1 до 5мг, і дроспіренону в кількостях, відповідних добовим дозам в інтервалі від 0,25 до 6мг; і подальше введення протягом 4-8 днів добових стандартних доз, що не містять активного початку, пустушку або плацебо.

Режим способу може включати введення протягом щонайменше 21 дні добових стандартних доз, що включають естрадіол в кількостях, відповідних добовим дозам в інтервалі від 0,1 до 5мг, і дроспіренону в кількостях, відповідних добовим дозам в інтервалі від 0,25 до 6мг; і подальше введення протягом не більше 7 днів добових стандартних доз, що включають плацебо або пустушку. Схожий режим способу може включати введення протягом щонайменше 21 дні добових стандартних доз, що включають естрадіол в кількостях, відповідних добовим дозам

в інтервалі від 0,1 до 5мг, і дроспіренону в кількостях, відповідних добовим дозам в інтервалі від 0,25 до 6мг; і подальше введення протягом не більше 7 днів добових стандартних доз, що включають естрадіол в кількостях, відповідних добовим дозам в інтервалі від 0,1 до 5мг.

Альтернативно, режим способу може включати введення протягом щонайменше 21 дні добових стандартних доз, що включають естрадіол в кількостях, відповідних добовим дозам в інтервалі від 0,1 до 5мг, і дроспіренону в кількостях, відповідних добовим дозам в інтервалі від 0,25 до 6мг; і далі відсутність введення доз протягом не більше 7 днів.

Альтернативний варіант здійснення способу включає введення протягом 21-28 днів добових стандартних доз, що включають естрадіол в кількостях, відповідних добовим дозам в інтервалі від 0,1 до 5мг, і дроспіренону в кількостях, відповідних добовим дозам в інтервалі від 0,25 до 6мг.

Режим може включати безперервне введення; іншими словами протягом 21-28 днів вводять добову дозу естрогену. Подібно цьому, дроспіренону можна вводити безперервно, таким чином, що один з них або обидва, естроген і DRSP, вводять безперервно.

У іншому варіанті здійснення естроген вводять безперервно, а дроспіренону вводять послідовно. У подібному варіанті здійснення на фоні безперервного введення естрогену DRSP вводять з регулярними інтервалами, протягом 1-20 днів, такими як 3-15 днів, 5-14 днів, особливо, 6-14 днів. У іншому цікавому варіанті здійснення режиму даного способу доза естрогену нижче протягом 1-7 днів, негайно наступних за вказаним послідовним введенням дроспіренону.

Крім того, в одному варіанті здійснення даного винаходу спосіб лікування і профілактики захворювань, порушень і симптомів, пов'язаних з дефіцитом рівня ендogenous естрогенів у жінок, включає безперервне введення естрогену і переривчасте введення гестагену. Конкретно, в способі можна вводити естроген безперервно протягом 21-30 днів, а дроспіренону - у вигляді циклу "3 дні прийом - 3 дні пропуск". Особливо привабливим варіантом здійснення в межах вказаної альтернативи - введення дроспіренону з 4 до 6, з 10 по 12, з 16 по 18, з 22 по 24 і з 28 по 30 день, в той час як естрадіол вводять безперервно.

Композицію стандартної дозованої одиниці можна виготовляти будь-яким звичайним способом, прийнятим в фармації. Зокрема, як показано вище, композицію можна виготовляти способом, що включає включення у вказану дозовану лікарську форму дроспіренону, і, якщо бажано, естрогену, такого як естрадіол, в мікронізованій формі або розпиляним з розчину на частинки інертного носія, в суміші з одним або більш фармацевтично прийнятними наповнювачами, для полегшення розчинення дроспіренону і естрогену, щоб сприяти швидкому розчиненню дроспіренону і, переважно, естрадіолу, після перорального введення. Приклади відповідних наповнювачів включають

такі наповнювачі як цукрі, наприклад, лактоза, глюкоза або сахароза, цукрові спирти, така як маніт, крохмаль, такий як кукурудзяний або картопляний крохмаль або модифікований крохмаль, змащуючі агенти, такий як тальк або стеарат магнію, і зв'язуючі агенти, такий як полівінілпіролідон, похідна целюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза або желатин, для виготовлення таких лікарських форм для перорального введення як таблетки, пілюлі або капсули. Зручно наносити на таблетки покриття з відповідного плівкоутворюючого агента, наприклад, гідроксипропілметилцелюлози. Дана композиція може також бути виготовлена в рідкій формі, наприклад, у вигляді розчинів або емульсій, разом із звичайними розріджувачами або наповнювачами, способом, відомим *per se* у фармацевтиці.

Особливо цікавий режим застосування багатофазної фармацевтичної композиції включає послідовне введення як естрогену, так і дроспіренону. Привабливий варіант подібного режиму буде включати інтервал без лікування, при якому дозована одиниця не вводиться, наприклад, який включає введення протягом 20-24 днів добових стандартних доз, що включають естрадіол в кількостях, відповідних добовим дозам в інтервалі від 0,1 до 5мг, і дроспіренон, в кількостях, відповідних добовим дозам в інтервалі від 0,25 до 6мг протягом останніх 10-12 днів з вказаних 20-24 днів, і відсутність введення яких би то не було доз протягом 4-8 днів.

Альтернативно, під час будь-якого інтервалу, коли не вводиться ні DRSP, ні естроген, вводять плацебо або пустушку. Подібний режим гормональної замісної терапії може ефективно включати спосіб, що включає введення протягом 20-24 днів добових стандартних доз, що включають естрадіол в кількостях, відповідних добовим дозам в інтервалі від 0,1 до 5мг, і подальше введення дроспіренону в кількостях, відповідних добовим дозам в інтервалі від 0,25 до 6мг, протягом останніх 10-12 днів з вказаних 20-24 днів, і подальше введення протягом 4-8 днів добових доз, що не включають активного інгредієнта.

Альтернативний режим включає введення протягом 20-24 днів добових стандартних доз, що включають естрадіол в кількостях, відповідних добовим дозам в інтервалі від 0,1 до 5мг, і подальше введення дроспіренону в кількостях, відповідних добовим дозам в інтервалі від 0,25 до 6мг, протягом останніх 10-12 днів з вказаних 20-24 днів, і подальше введення протягом 4-8 днів добових стандартних доз, що включають естрадіол в кількостях менше добової дози, яку вводили протягом 20-24 днів введення естрадіолу.

У таких варіантах здійснення даного винаходу, коли лікарський засіб знаходиться у формі ряду роздільно упакованих і дозованих одиниць, що вилучаються з упаковки окремо, вміщених в одиницю упаковки і призначених для перорального введення протягом періоду часу щонайменше 21 день, в яких естрогеном є

естрадіол, переважно, щонайменше 21 добова дозована одиниця містить комбінацію естрадіолу в кількості приблизно від 0,1 до 5мг і дроспіренону в кількості в інтервалі приблизно від 0,25 до 6мг; і 7 або менше добових дозованих одиниць включають естрадіол в кількості приблизно від 0,1 до 5мг.

Альтернативно, лікарський засіб може бути у формі ряду роздільно упакованих і дозованих одиниць, що вилучаються з упаковки окремо, вміщених в одиницю упаковки і призначених для перорального введення протягом періоду часу щонайменше 28 днів, і щонайменше 21 добова дозована одиниця містить комбінацію естрадіолу в кількості приблизно від 0,1 до 5мг і дроспіренону в кількості в інтервалі приблизно від 0,25 до 6мг, і 7 або менше добових, що не містять активного початку, дозованих одиниць (пустушки) або плацебо.

Звідси легко зробити висновок про те, що лікарський засіб може бути у формі ряду роздільно упакованих і дозованих одиниць, що вилучаються з упаковки окремо, вміщених в одиницю упаковки і призначених для перорального введення протягом періоду часу щонайменше 28 днів, і щонайменше 21 добова дозована одиниця містить комбінацію естрадіолу в кількості приблизно від 0,1 до 5мг і дроспіренону в кількості в інтервалі приблизно від 0,25 до 6мг. Для останніх 7 або менше днів режиму дозованих одиниць може не бути зовсім.

Додержання пацієнтом режиму і схеми лікування при багатьох варіантах здійснення режиму можна досягти за допомогою виготовлення фармацевтичного препарату, що відповідає потребам або звичкам пацієнтів. Один такий препарат може складатися з ряду роздільно упакованих і дозованих одиниць, що вилучаються з упаковки окремо, вміщених в одиницю упаковки і призначених для перорального введення протягом періоду часу щонайменше 21 дні, такого як щонайменше 28 днів, в якому вказані добові стандартні дози включають комбінацію естрадіолу в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5мг, і дроспіренону в кількості в інтервалі приблизно від 0,25 до 6мг.

Крім того, додержанню пацієнтом режиму і схеми лікування при багатьох варіантах здійснення режиму може допомогти режим, що включає багатофазний фармацевтичний препарат.

Кожний режим може легко додержуватися багатофазного фармацевтичного препарату, такого як препарат, що складається з ряду роздільно упакованих і дозованих одиниць, що вилучаються з упаковки окремо, вміщених в одиницю упаковки і призначених для перорального введення протягом періоду часу 28 днів, в якому вказані добові стандартні дози включають комбінацію естрадіолу в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5мг, і дроспіренону в кількості в інтервалі приблизно від 0,25 до 6мг. У подібному препараті кількість активного інгредієнта змінюється протягом 28-денного періоду.

Привабливий варіант здійснення даного винаходу відноситься до багатофазного фармацевтичного препарату, що складається з ряду роздільно упакованих і дозованих одиниць, що вилучаються з упаковки окремо, вміщених в одиницю упаковки і призначених для перорального введення протягом періоду часу від 21 до 30 днів підряд, в якому від 10 до 15 вказаних добових дозованих одиниць включають комбінацію естрадіолу в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5мг, і дроспіренону в кількості в інтервалі приблизно від 0,25 до 6мг; і від 10 до 15 вказаних добових дозованих одиниць включають естрадіол в кількості в інтервалі приблизно від 0,1 до 5мг. Даний варіант здійснення даного винаходу особливо підходить для препаратів, в яких естроген вводиться безперервно протягом 21-30 днів, а дроспіренон вводиться у вигляді циклу "3 дні прийом - 3 дні пропуск". Переважно, в межах даного варіанту здійснення даного винаходу препарат виготовлений таким чином, що дроспіренон вводиться з 4 по 6, з 10 по 12, з 16 по 18, з 22 по 24 і з 28 по 30 день.

Крім того, багатофазний фармацевтичний препарат, в якому ряд добових дозованих одиниць становить 21 або 28, або множину з 21 або 28, таку як від 2 до 24, таку як від 2 до 12, особливо від 2 до 8, таку як множини від 2 до 6.

Подібно цьому, даний винахід відноситься до способу лікування захворювань, порушень і симптомів, пов'язаних з дефіцитом естрогенів, що включає багатофазний фармацевтичний препарат, що включає добові стандартні дози, які вводяться протягом від 1 до 12, переважно, від 2 до 8, наприклад, 2, 3, 4, 5, 6, 7 та 8 множин з 28 днів.

Одиниця упаковки, що включає добові стандартні дози, описані вище, може бути виготовлена способом, аналогічним тому, який використовується для виготовлення оральних контрацептивів або гормональних замісних схем. Вона може являти собою наприклад, звичайну blisterну упаковку або будь-яку іншу форму, відому для цієї мети, наприклад, упаковку, що включає відповідну кількість дозованих одиниць (в цьому випадку, щонайменше, 28, або для конкретного застосування, множина з 28) в герметично запечатаній blisterній упаковці з картонною, паперовою, з фольги або пластиковою основою і закриту відповідним покриттям. Зручно, якщо кожний blisterний контейнер може буде пронумерований або як-небудь інакше помічений.

Також пропонується, що дана композиція може бути у формі композиції для парентерального введення, такої як підшкірний імплантат або композиція для кризьшкірного введення. Для виготовлення імплантатів можна зручно компонувати активні агенти разом з одним або більше полімерів, які поступово вимиваються або розкладаються в процесі використання, наприклад, силіконових полімерів, етиленвінілацетату, поліетилену або поліпропілену.

Що стосується композицій для кризьшкірного введення, їх можна виготовляти у формі матриць або мембран або рідких або в'язких композицій в маслі або гідрогелях. У кризьшкірні пластири потрібно включати адгезив, який є сумісним з шкірою, такий як поліакрилат, силіконовий клей або поліізобутилен, а також фольгу, виготовлену, наприклад, з поліетилену, поліпропілену, етиленвінілацетату, полівінілхлориду, полівініліденхлориду або поліефіру, і захисну фольгу, що видаляється, виготовлену, наприклад, з поліефіру або паперу, покритого силіконом або фторполімером. Для виготовлення кризьшкірних розчинів або гелів можна використати воду або органічні розчинники або їх суміші. Кризьшкірні гелі можуть, крім того, містити один або більше відповідних желуючих агентів або згущувачів, таких як силікон, трагакант, крохмаль або похідні крохмалю, целюлоза або похідна целюлоза або поліакрилові кислоти або їх похідні. Кризьшкірні композиції можуть зручно містити одну або більше речовин, які посилюють всмоктування через шкіру, такі як жовчні кислоти або їх похідні і/або фосфоліпіди.

Відповідні кризьшкірні композиції можуть, наприклад, виготовлятися способом, аналогічним тому, який описаний в WO 94/04157 для 3-кетодезогестрелу. Альтернативно, кризьшкірні композиції можна виготовляти у відповідності зі способом, описаним, наприклад, в B.W. Barry, "Dermatological Formulations, Percutaneous Absorption", Marcel Dekker Inc., New York - Basel, 1983, або Y.W. Chien, "Transdermal Controlled Systemic Medications", Marcel Dekker Inc., New York - Basel, 1987.

Даний винахід далі описаний в наступних прикладах, які ніяким чином не призначені для обмеження заявленого об'єму даного винаходу.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Приклад 1

Таблетки, що містять дроспіренон і естрадіол, можна виготовляти таким чином

Серцевинну частину таблеток наступного складу

мікронізований дроспіренон	3,00мг
мікронізований естрадіол	1,00, 2,00, 3,00мг
моногідрат лактози	45,2, 46,2, 47,2мг
кукурудзяний крохмаль	14,40мг
модифікований крохмаль	9,60мг
полівінілпіролідон 25 000	4,00мг
стеарат магнію	0,80мг

виготовляють, завантажуючи в гранулятор з псевдозрідженим шаром 31,68кг кукурудзяного крохмалю, 21,12кг модифікованого крохмалю, 6,60мг мікронізованого дроспіренону, 2,20, 4,40 або 6,6кг мікронізованого естрадіолу (для дози 1мг, 2мг і 3мг, відповідно) і 99,44, 101,64 або 103,84кг моногідрату лактози (для дози 3мг, 2мг і 1мг, відповідно) і активуючи поточний шар. Водний розчин 8,80кг полівінілпіролідону 25 000 в 46,20кг очищеної води безперервно розпилюють на псевдозріджений шар, одночасно висушуючи його струмом нагрітого повітря. До кінця процесу в гранулятор засмоктують 1,76кг стеарату магнію і змішують з гранулами при підтримці

псевдозріженого шару. Одержаний гранулят пресують для одержання серцевинних частин таблеток на ротаційному пресі для виготовлення таблеток.

Для таблеток, що включають 1мг естрадіолу, 2,22464кг гідроксипропілметилцелюлози і 0,44528кг макроголу 6000 розчиняють в 14,67кг очищеної води. 0,44528кг тальку, 1,25906кг діоксиду титану і 0,02575кг пігменту оксиду заліза суспендують в 10,26кг очищеної води при перемішуванні і гомогенізують. Розчин і суспензію об'єднують і використовують для покриття серцевинних частин таблеток шляхом безперервного нанесення покриваючої суспензії в апараті для нанесення покриття. Для таблеток, що включають 2 або 3мг естрадіолу, легко розраховувати конкретні ваги реагентів для виготовлення покриття.

Альтернативна композиція для покриття 1мг таблеток включає 2,22464кг гідроксипропілметилцелюлози, 0,44528кг макроголу 600, 0,44528кг тальку, 1,17326кг діоксиду титану, 0,07634кг пігменту оксиду заліза, жовтого, і 0,03520кг пігменти оксиду заліза, червоного. Можлива композиція для покриття 2мг таблеток включає 2,22464кг гідроксипропілметилцелюлози, 0,44528кг макроголу 600, 0,44528кг тальку, 1,19636кг діоксиду титану і 0,08844кг пігменту оксиду заліза, червоного. Можлива композиція для покриття 3мг таблеток включає 2,22464кг гідроксипропілметилцелюлози, 0,44528кг макроголу 600, 0,44528кг тальку, 1,25906кг діоксиду титану і 0,02574кг пігменту оксиду заліза, червоного.

Приклад 2: Відносна біодоступність

Оцінку відносної біодоступності естрадіолу (E2) і дроспіренону (DRSP) здійснювали в рандомізованому двосторонньому перехресному дослідженні з участю добровольців. E2/DRSP після лікування або 2мг E2 + 2мг DRSP, або 2мг E2 + 6мг DRSP таблетками в оболонці п/о порівнювали з пероральним розчином, що містив 2мг E2 + 2мг DRSP.

Приклад 3: Повторна доза

Здійснювали оцінку фармакокінетики повторних доз (аккумуляцію) і потенційної взаємодії між естрадіолом і дроспіреноном. Дане відкрите, рандомізоване, інтраіндивідуальне перехресне дослідження комбінацій двох доз з фазою відсутності лікування (4 тижні), що перемежається, і багаторазовим введенням протягом 28 днів здійснювали з використанням 4 комбінацій доз. 4-тижневий період спостереження проводили після останньої дози.

Лікування А: 1мг E2 + 1мг DRSP, щодня, п/о.

Лікування В: 1мг E2 + 4мг DRSP, щодня, п/о.

Лікування С: 2мг E2 + 1мг DRSP, щодня, п/о.

Лікування D: 2мг E2 + 4мг DRSP, щодня, п/о.

Оцінка: Між двома активними інгредієнтами статистично достовірної взаємодії не спостерігалось.

Приклад 4: Захист ендометрію

Головна задача: Оцінити ефективність тринадцяти 28-денних циклів безперервного

застосування E2-DRSP в порівнянні з безперервним застосуванням E2 шляхом аналізу захисту від гіперплазії у жінок в постменопаузі.

Другорядні задачі: Оцінити вплив на морфологію ендометрію, характер кровотеч, метаболічні і гемостатичні лабораторні параметри. Благополуччя жінок в постменопаузі за оцінкою за допомогою анкет Women's Health Questionnaire (WHQ) і The Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). Вплив на частоту і важкість приливів і на полегшення урогенітальних симптомів. Рівні DRSP і E2. Детальна оцінка метаболічних параметрів за підгрупами.

Короткий огляд:

Групи дозування: E2 1мг; E2 1мг + DRSP 0,5мг; E2 1мг + DRSP 1мг; E2 1мг + DRSP 2мг; E2 1мг + DRSP 3мг.

Жінок в постменопаузі, що мають або не мають симптомів менопаузи, розподіляють для одержання режимів з 1 по 5. Вплив на ендометрій оцінюють за результатами біопсії для визначення частоти гіперплазії ендометрію. Симптоми і характер кровотеч оцінюють за щоденниковими записами учасників. Оцінюють загальну безпеку і вплив на конкретні біохімічні і гематологічні параметри. Також проводиться оцінка пацієнтом якості життя в постменопаузі і оцінка задоволення пацієнта якістю життя.

На деяких дільницях були виконані двогодинні тести на толерантність до глюкози і 15-хвилинні тести на толерантність до інсуліну.

Аналіз даних

Біопсія ендометрію під час візиту 1 і останнього візиту. Інформація за характером кровотеч відмічається в щоденниках протягом всього дослідження.

Виконують два аналізи змінної первинної ефективності: 1) двостороннє порівняння схем лікування і 2) одностороння, в межах групового інтервалу, оцінка ефекту дози.

Під час візитів, коли виконується біопсія ендометрію, одержують таблиці частот. Вказані таблиці показують кількість і процентну частку пацієнтів за кожною категорією реакції ендометрію для кожної групи лікування (і центром, у разі взаємодії центрів). Виконують загальне і міжгрупове порівняння частоти гіперплазії серед груп лікування. Даний аналіз являє собою аналіз "спрямованості на лікування" і перевіряють неіснуючу гіпотезу про відсутність відмінностей в реакції на лікування (лікування одним естрадіолом в порівнянні з комплексним лікуванням), при введенні до центра.

Оцінка інтервалів відповіді на дозу

Імовірність π_i оцінюється для кожної дози DRSP (t 0,0, 0,5, 1,0, 2,0, 3,0). Крім того, для кожної π_i окремо розраховується верхня межа одностороннього 95% довірчого інтервалу. Це означає, що довірчі інтервали не співпадають.

Приклад 5: Профілактика остеопорозу

Головна задача: Мінеральна щільність кісток стегна після 104 тижнів лікування.

Другорядні задачі: Мінеральна щільність кісток (BMD) стегна після 12, 28, 52 і 80 тижнів лікування. BMD поперекового відділу хребта, середньої

частини променевої кістки, всього тіла. Вплив на параметри кісткового метаболізму. Характер кровотеч. Загальна безпека.

Дослідження виконують як подвійне сліпе випробування з плацебо-контролем, з участю 240 здорових жінок в постменопаузі, яких випадковим чином розподіляють на 4 групи з 60 чоловік після одержання їх згоди на основі повної інформації про дослідження.

Групи наступні:

1мг E2 + 1мг DRSP

1мг E2 + 2мг DRSP

1мг E2 + 3мг DRSP

Короткий огляд:

У кожній групі введено в дію сорок остеопенічних пацієнтів (Т-бальність BMD стегна між -1 і -2,5) і 20 неостеопенічних пацієнтів. Всі види лікування здійснюють щодня per os протягом всього періоду лікування тривалістю 2 року, без перерв. Крім того, пацієнтів забезпечують таблетками кальцію (500мг кальцію щоденно). Вимірювання мінеральної щільності стегна проводять на лівій стороні з використанням абсорбціометри рентгенівськими променями подвійної енергії, при скринінгу, визначенні вихідних величин і після 12, 28, 52, 80 і 104 тижнів лікування. Біохімічні маркери ремоделювання кістки вимірюють з інтервалами. Додатково оцінюють специфічну для кісток лужну фосфатазу в сироватці крові, N-mid остеокальцин сироватки крові, кальцій/креатин сечі (друге ранкове сечовипускання) і Crosslaps®/креатин сечі (друге ранкове сечовипускання).

Приклад 6: Симптоми менопаузи

Мета: Продемонструвати, що терапевтична ефективність E2-DRSP відносно симптомів менопаузи перевершує ефективність плацебо.

Головна задача: Приливи

Другорядні задачі: Епізоди потіння, проблеми зі сном, депресивний настрій, урогенітальні симптоми (сухість піхви, полакіурія, ноктурія), характер кровотеч. Загальна безпека

Короткий огляд

Подвійне сліпе випробування з плацебо-контролем, з участю здорових жінок в постменопаузі, яких випадковим чином розподіляють в одну з 4 груп

1мг E2 + 1мг DRSP

1мг E2 + 2мг DRSP

1мг E2 + 3мг DRSP

плацебо

Короткий огляд:

Головний критерій включення: Мінімум 5 приливів в день від помірних до важких за період щонайменше 7 днів протягом 2-тижневого періоду, що передував лікуванню.

Тривалість лікування становить 16 тижнів (4 28-денних цикли).

Приливи оцінюють за допомогою записів частоти і важкості (легкий, помірний, важкий) і порівняння даних між групами лікування і плацебо. Пацієнт відмічає частоту і важкість приливів і веде щоденник. Крім цього, дослідник при кожному візиті розпитує пацієнта про інші типові симптоми менопаузи (епізоди потіння, проблеми зі сном,

депресивний настрій, нервозність, урогенітальні симптоми). Інтенсивність симптомів оцінюється як легка, помірна або важка.

Якщо у пацієнтки матка інтактна, наявність кровотечі відмічається в щоденниках щодня протягом всього дослідження. Пацієнтка робить записи в щоденнику щодня, відповідно до визначень інтенсивності кровотечі, представлених нижче.

Код	Категорія	Визначення
0	відсутність	вагінальної кровотечі немає
1	плями	менше, ніж нормальна менструація за власним оцінюванням (крім прокладок на кожному тижні)
2	легке	менше, ніж нормальна менструація за власним оцінюванням (крім прокладок на кожному тижні)
3	нормальне	як нормальна менструація за власним досвідом
4	сильне	більше, ніж нормальна менструація за власним досвідом

Для урогенітальних симптомів використовуються наступні параметри і категорії:

Параметр	Категорія
сухість піхви	так/ні/параметр
підвищена частота сечовипускань	ні/так
ноктурія	ні/так ("так" означає щонайменше 2 сечовипускання за ніч, що передувало дослідженню)

Аналіз даних

Для параметрів ефективності виконують спосіб валідного аналізу (VGA) і аналізу "спрямованості на лікування" (ITT). Головною змінною-мішенню є індивідуальна відносна зміна (C) кількості приливів. (C) визначають як (T-B)/B, де T і B являють собою індивідуальні середні величини. T означає середню кількість приливів на тиждень, розраховану шляхом спостережень протягом тижнів з 3 по 16 під час фази лікування. (B) означає середню кількість приливів на тиждень, розраховану шляхом спостережень протягом 2 тижнів фази, що передувала лікуванню.

Приклад 7: Ліпідний профіль

Мета: Головною метою даного дослідження є порівняння двох схем лікування E2/DRSP і Preraique®/Premelle® в тому, що стосується ліпідного профілю. Ліпідний профіль звичайно приймається за сурогатний кінцевий результат для оцінки серцево-судинного ризику.

Головна задача: Ліпідний склад, включаючи холестерин ЛВЩ, холестерин ЛНЩ

Другорядні задачі: Ліпідний склад, включаючи загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ЛВЩ2, холестерин ЛВЩ3, холестерин ЛДНЩ, аполіпопротеїни (A-1, A-2, B, E), Lp(a); симптоми менопаузи; характер кровотеч; безпека ендометрію; загальна безпека.

План експерименту: Дослідження виконують як відкрите, багатоцентрове, порівняльне дослідження з участю 300 жінок в постменопаузі, випадковим чином розподілених за 3 групами з 100 чоловік, після одержання їх згоди на основі повної інформації про дослідження.

Групи:

1мг E2 + 2мг DRSP

1мг E2 + 3мг DRSP

Premique®/Premelle®: 0,625мг кон'югованих естрогенів + 5мг МРА

Всі види лікування здійснюються щодня, пероральним прийомом, протягом всього періоду лікування тривалістю 2 роки без перерв. Вимірювання ліпідного профілю виконуються при скринінгу і після 12, 28, 52 і 104 тижнів лікування, а також через шість тижнів після лікування.