



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41401 (13) C2

(51) 7 A61K31/565, A61K31/57, A61P15/18

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ КОНТРАЦЕПТИВНИЙ КОМБІНОВАНИЙ ПРЕПАРАТ

(21) 96104081

(22) 30.03.1995

(24) 17.09.2001

(31) P4411585.7

(32) 30.03.1994

(33) DE

(86) PCT/EP95/01190, 30.03.1995

(46) 17.09.2001, Бюл. № 8, 2001 р.

(72) Лажніт Урсула, DE, Дюстерберг Берндт, DE,  
Шпона Юрген, AT

(73) ШЕРІНГ АКТІОНГЕЗЕЛЛШАФТ, DE

(56) RU 2043105, C1, 10.09.1995.

EP 0253607, A1, 20.01.1988.

WO 95/17895, 06.07.1995.

EP 0499348, A1, 10.08.1992

(57) 1. Фармацевтический контрацептивный комбинированный препарат из двух, упакованных в пространственном отношении отдельно в одной упаковочной единице, предназначенных для перорального введения по времени последовательно гормональных компонентов, которые состоят, смотря по обстоятельствам, из определенного числа помещенных в пространственном отношении отдельно в одну упаковочную единицу и извлекаемых по отдельности суточных дозировочных единиц, **отличающийся** тем, что первый из гормональных компонентов в качестве гормонального биологически активного вещества содержит в комбинации эстрогенный и по меньшей мере в достаточной для подавления овуляции дозировке гестагенный препарат либо в однофазовом, либо в многофазовом исполнении, а второй гормональный компонент в качестве гормонального биологически активного вещества содержит лишь один эстрогенный препарат, причем первый гормональный компонент охватывает 24, а второй гормональный компонент охватывает 4-10 суточных дозировочных единиц, и суточные дозировочные единицы первого гормонального компонента не содержат комбинации биогенного эстрогена и синтетического эстрогена, причем общее число су-

точных дозировочных единиц гормонов равно общему количеству дней желательного цикла.

2. Комбинированный препарат по п. 1, **отличающийся** тем, что эстроген первого гормонального компонента выбирают из группы соединений: 17 $\beta$ -эстрадиол, этинилэстрадиол и 17 $\beta$ -эстрадиолвалерат, и гестаген выбирают из группы соединений: гестоден, левоноргестрел, дезогестрел, 3-кето-дезогестрел, дроспирокенон, ципротеронацетат, норгестимат и норэтистерон, а также эстроген второго гормонального компонента выбирают из группы соединений: 17 $\beta$ -эстрадиол, этинилэстрадиол и 17 $\beta$ -эстрадиолвалерат.

3. Комбинированный препарат по п. 2, **отличающийся** тем, что эстроген первого гормонального компонента в каждой дозировочной единице содержится в дозе:

1,0-6,0 мг 17 $\beta$ -эстрадиола, 0,015-0,025 мг этинилэстрадиола, 1,0-4,0 мг 17 $\beta$ -эстрадиолвалерата, и гестаген в каждой дозировочной единице содержится в дозе:

0,05-0,075 мг гестодена, 0,05-0,125 мг левоноргестрела, 0,06-0,15 мг дезогестрела, 0,06-0,15 мг 3-кето-дезогестрела,

1,0-3,0 мг дроспиронена, 1,0-2,0 мг ципротеронацетата, 0,2-0,3 мг норгестимата, 0,35-0,75 мг норэтистерона.

4. Комбинированный препарат по одному из пп. 2 или 3, **отличающийся** тем, что во втором гормональном компоненте в каждой суточной дозировочной единице содержится количество:

1,0-6,0 мг 17 $\beta$ -эстрадиола, 0,002-0,04 мг этинилэстрадиола, 1,0-4,0 мг 17 $\beta$ -эстрадиолвалерата.

5. Комбинированный препарат по п. 4, **отличающийся** тем, что во втором гормональном компоненте в каждой суточной дозировочной единице содержится этинилэстрадиол в количестве 0,01-0,025 мг.

6. Комбинированный препарат по одному из пп. 1-5, **отличающийся** тем, что общее число суточных гормональных единиц составляет 28.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическому комбинированному препарату из двух, упакованных в пространственном отношении

отдельно в одной упаковочной единице, предназначенных для перорального введения по времени последовательно гормональных компонентов,

(19) UA (11) 41401 (13) C2

которые состоят, смотря по обстоятельствам, из некоторого числа помещенных в пространственном отношении раздельно в одну упаковочную единицу и извлекаемых по отдельности суточных дозирочных единиц, причем первый из гормональных компонентов в качестве гормонального биологически активного вещества содержит в комбинации эстрогенный и по меньшей мере, в достаточной для подавления овуляции дозировке гестагенный препарат либо в одно-, либо в многофазном исполнении, а второй гормональный компонент в качестве гормонального биологически активного вещества содержит лишь один эстрогенный препарат, причем первый гормональный компонент охватывает 23 или 24, а второй гормональный компонент охватывает 4-8 суточных дозирочных единиц, и суточные дозирочные единицы первого гормонального компонента не содержат комбинации биогенного эстрогена и синтетического эстрогена, причем общее число суточных дозирочных единиц гормонов равно общему количеству дней желательного, однако, длящегося, по меньшей мере 28 дней, цикла, а также к соответствующей, содержащей этот комбинированный препарат, упаковке.

Пероральные контрацептивные средства в форме комбинированных препаратов известны с 1960 г., в виде так называемых однофазных препаратов. Эти препараты состоят из 21, содержащей биологически активное вещество, дозирочной единицы и 7 не содержащих биологически активного вещества таблеток или драже. Суточная дозирочная единица состоит из эстрогена и гестагена. В однофазных препаратах суточно вводимая доза активных веществ в каждой дозирочной единице одинаково высокая. Если суточно вводимая доза активных составных частей в отдельных дозирочных единицах в отдельные периоды в течение цикла введения различна, то речь идет о так называемых многофазных препаратах. В качестве особенно известного представителя следует назвать Триквилар® (патент ФРГ А-2365103).

Благодаря появлению новых, более эффективных гестагенов в качестве содержащихся в первых оральных контрацептивных средствах можно непрерывно снижать суточную дозировку гестагена, также можно понижать суточную дозировку эстрогена, хотя в качестве эстрогена в гормональных контрацептивных средствах все еще чаще всего содержится этинилэстрадиол.

При разработке новых, улучшенных контрацептивных средств на передний план выдвигаются (и на переднем плане стоят) следующие три точки зрения: необходимо обеспечить:

- 1) контрацептивную безопасность;
- 2) хороший контроль цикла, т.е. незначительные случайности промежуточных кровотечений; и
- 3) минимум нежелательных побочных действий.

Контрацептивная гарантия вызывается прежде всего гестагенным компонентом. Его суточное дозирочное количество, смотря по обстоятельствам, соответствует по меньшей мере, предельной дозе, которая предусматривается как необходимая для соответствующего гестагена с целью подавления овуляции. Используемый в комбинированных препаратах в качестве эстрогена чаще

всего этинилэстрадиол должен повышать подавляющий овуляцию эффект гестагена и обеспечивать прежде всего стабильность цикла. Суточная доза в случае единственного введения этинилэстрадиола, которую нужно применять для подавления овуляции, составляет 100 мкг.

Комбинированные препараты с более молодыми генерациями гестагенов представляют собой, например, однофазные препараты Фемован (патент ФРГ 2546062) или Марвелон (выложенное описание изобретения к неакцептованной заявке на патент ФРГ 2361120). В качестве многофазного препарата, дозирочные единицы которого содержат гестаген наиболее молодой генерации, а именно гестоден, нужно назвать, например, Милван® (европейский патент 0148724). В случае этих трехфазных препаратов в первой фазе вводят чаще всего 4-6 драже, причем каждое драже содержит в незначительной дозе количество эстрогена и в незначительной дозе гестаген. Во второй фазе из 4-6 драже каждая дозирочная единица содержит эстроген в такой же или незначительно повышенной, максимально в увеличенной вплоть до вдвое, дозе и гестаген в такой же или незначительно повышенной, максимально увеличенной в 1,5 раза дозе. В третьей фазе из 9-11 единиц каждое драже содержит эстроген в одинаковой или снова уменьшенной, максимально сниженной до исходного значения дозе и гестаген в далее повышенной, максимально увеличенной втрое от исходного значения дозе. К этому циклу добавляют 7 дней без пилюль.

В последнее время были предложены многофазные комбинированные препараты, которые могут быть предусмотрены для более длительного, т.е. в течение вплоть до 24-х дней, приема содержащих биологически активное вещество дозирочных единиц при 28-дневном цикле. При этом суточное дозирочное количество гестагена от первой через вторую и вплоть до третьей фазы либо повышается (европейский патент А-0491415), либо понижается (европейский патент А-0491438). Для дополнения длящегося 28 дней цикла добавляют в первом случае 4 дня без пилюль, 4 плацебо или, одинаково, 4 содержащих исключительно гестаген дозирочных единицы, или во втором случае добавляют 4-7 дней без пилюль или 4-7 дней введения плацебо.

Разработка новых пероральных контрацептивных средств со сниженной суточной дозой гормона имеет целью сведение к минимуму описанных в эпидемиологических исследованиях побочных действий. Более новые эпидемиологические данные указывают на такую тенденцию к лучшей приемлемости препаратов с более низкой дозировкой в отношении сердечно-сосудистых побочных действий (Thorogood M, Oral Contraceptives and Cardiovascular Disease: An Epidemiologic Overview: Pharmacoe-epidemiology and drug Safety, Vol. 2:3-16 (1993); Gerstman B.B., Piper I.M., Tomita D.K., Ferguson W.I., Stadel B.V., Lundin F.E., Oral Contraceptive Estrogen Dose and the Risk of Deep Venous Thromboembolic Disease, Am J.E., Vol. 133, № 1, 32-36 (1991); Lidegaard O., Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study: BMI Vol. 306, 956-963 (1993); Vessu M., Mont D., Smith A, Yeates D., Oral

contraceptives and venous thrombolism: findings in a large prospective study. *BMI*, Vol. 292, (1986), Michel D.R., Oral Contraception: Past, Present, and Future Perspectives: *Int. J. Fertil.*, 36 Suppl. 7-18 (1991)).

Предполагается связь между высотой (уровня) суточной дозы эстрогена и частотой сердечно-сосудистых осложнений.

Препарат с самым низким в настоящее время дозируемым количеством эстрогена имеется в продаже в виде Mercilon® и содержит 20 мкг этинилэстрадиола в сочетании со 150 мкг дезогестрела в каждой суточной дозирочной единице для приема в течение 21 дня с последующим семидневным интервалом без приема пилюль. Контролирование цикла в случае этого препарата по сравнению с препаратами с более высокой дозой эстрогена, как и следовало ожидать, несколько хуже. Дальнейшая, клинически значительная проблема представляет собой совпадающее во многих случаях наблюдение меньшего овариального подавления при применении содержащего 20 мкг этинилэстрадиола препарата. При этой очень низкой дозе эстрогена в случае многих женщин приходят явно к созреванию фолликул, которые можно обнаружить с помощью ультразвуковых исследований (Lunell N.O., Carlstrom K., Zodor G., Ovulation inhibition with a combined oral contraceptive containing 20 mg ethinylestradiol and 250 mg levonorgestrel; *Acta Olsler Gynecol Scand Suppl.* 88: 17-21 (1979); Mall-Haefeli M., Werner-Zodrow I., Huber P.R. Klinische Erfahrungen mit Mercilon und Marvelon unter besonderer Berücksichtigung der Ovar-Funktion; *Geburtsh und Frauenheilk.*, 51, 35-38, Georg Thime Verlag, Stuttgart-New York (1991); Strobel E., Behandlung mit oralen Kontrazeptiva; *Fortschr. Med.* 110 Jg. Nr. 20 (1992); Letter to Editor, *Contraception* 45: 519-521 (1992); Teichmann A.T., Brill K., Can Dose reduction of Ethinylestradiol in OCS jeopardize Ovarian Suppression and Cycle Control? Abstract Book, VIIIth World Congress on Human Reproduction, Bali, Indonesia (1993)).

Вплоть до настоящего времени необходимо было бы соблюдать многодневный перерыв в приеме содержащего биологически активное вещество драже, чтобы вызывать прекращение кровотечения и гарантировать достаточное контролирование цикла.

Описываются другие препараты, которые содержат эстрогенное и гестагенное биологически активное вещество и которые в обмен вводят в течение 21-го дня в неизменяющихся, количествах в каждой отдельной дозирочной единице, в случае которых приема этих, содержащих эстрогенное и гестагенное биологически активное вещество дозирочных единиц предшествует прием содержащих исключительно эстроген дозирочных единиц (Ijzerman, патент США A-3502772; Pasquale, патент США A-4921843; Kuhl и др., европейский патент A-0499348). В случае этих препаратов в начале приема либо уже в первый день цикла (Kuhl), либо самое раннее во второй день цикла (Pasquale) начинают с приема дозирочных единиц, которые содержат только одно эстрогенное биологически активное вещество, а именно в дозе, которая находится ниже подавляющей овуляцию дозы эстрогенного компонента, благодаря

чему можно приходиться к развитию фолликула. Развития фолликулов ответственны за наступающие овуляции (Chowdhury и др., «Escape» ovulation in women due to the missing of low dose combination oral contraceptive pills, *Contraception*, 22:241-247, 1980, Molloy B.G. et al., «Missed pill» conception: fact or fiction? *Brit. Med. J.* 290, 1474-1475, 1985).

Контрацептивная защита за счет этого ставится под вопрос. Опасность беременности поэтому в особенности при ошибках в приеме в случае препаратов с 20 мкг этинилэстрадиола высока.

Из патента ФРГ 4308406 (не опубликован) уже известно подавляющее овуляцию средство в форме комбинированного препарата для контрацепции, в случае которого предусмотрен, по меньшей мере один, содержащий как эстроген, так и также гестаген гормональный компонент, в котором содержатся суточные дозы как биогенного эстрогена, так и также синтетического эстрогена. Настоящее изобретение не относится к такого рода препаратам.

Задачей настоящего изобретения является получение комбинированного препарата по возможности с низким содержанием эстрогена в каждой отдельной дозирочной единице, однако, также с низким общим содержанием гормонов на цикл приема, причем при высокой контрацептивной гарантии должны достигаться по возможности незначительная случайность созревания фолликулов, безупречное контролирование цикла при надежном избегании промежуточных кровотечений, как прорывающиеся кровотечения и "выделение небольшого количества крови из влагалища" и должны избегать нежелательных побочных действий.

Эта задача решается благодаря приготовлению указанного вначале двухфазного комбинированного препарата.

Согласно настоящему изобретению, предпочтительны такие комбинированные препараты, первый гормональный компонент которых охватывает 24, а второй гормональный компонент которых охватывает 4-8 суточных единиц.

В первой фазе, начинающейся с первого дня цикла, вводят дозирочную единицу, содержащую эстроген в комбинации с гестагенным компонентом, ежедневно в течение 23-х или 24-х дней. За ней следует вторая фаза, в которую в течение остающегося промежутка времени до охватывающего 28 дней цикла в течение 5 или 4 дней принимают один эстроген.

В предпочтительном случае в течение 24-х дней вводят содержащие эстрогенный и гестагенный препарат дозирочные единицы, а также в течение 4-х дней принимают исключительно содержащие эстрогенный препарат дозирочные единицы.

Первая, содержащая как эстроген, так и также гестаген, фаза при этом также может быть выполнена известным специалисту образом многофазно, например, трехфазно (см. на этот счет, например, европейский патент A-0148724). Такой препарат тогда нужно обозначать как четырехфазный препарат.

Однако, предпочтительно однофазное выполнение первого гормонального компонента.

При приеме предлагаемого согласно изобретению комбинированного препарата уже в первом цикле приема эффективно подавляется пополнение доминантного фолликула, которое происходит в спонтанном цикле во время первых 6 дней менструального цикла. Таким образом, с помощью комбинированного препарата настоящего изобретения уже в первом цикле приема можно подавлять развитие фолликула и тем самым избегать появления овуляций, благодаря чему повышается контрацептивная гарантия. Прежде всего при неправильности приема это имеет большую важность, а именно в особенности в случае гормональных контрацептивных средств с низкой суточной дозой этинилэстрадиола. Так как в случае 25 % женщин, которые принимают пилюли, известны ошибки в приеме (пропуски дозирочных единиц или удлинение интервала до свыше 24-х часов между суточным приемом вторых дозирочных единиц) (Finlay I.G., Scott M.B.G.: Patterns of contraceptive pilltaking in an innercity practice. Br Med. J. 1986, 293: 601-602), то предлагаемый согласно изобретению комбинированный препарат, когда его применяют в качестве подавляющего овуляцию средства, повышает контрацептивную гарантию. Это относится в особенности к препаратам с самой низкой дозировкой. Увеличение числа дозирочных единиц выше обычно количества с 21 дня до 23-х или 24-х дней вызывает эффективное сокращение интервала без приема пилюль, в который в случае обычных комбинированных препаратов, как при нормальном менструальном цикле, происходит селекция фолликулов и таким образом, осуществляется развитие фолликулов и образуется дополнительно эндогенный эстроген. Эти фолликулы, как уже указано выше, приводят к наступающим овуляциям. Эти появляющиеся овуляции наступают особенно при ошибках в приеме в повышенной мере.

Последующая фаза, в которой в течение 4-8 дней ежедневно водят дозирочные единицы, которые содержат только эстрогенный компонент в качестве гормонального биологически активного вещества, гарантирует кровотечение, связанное с внезапным уменьшением действия овариальных гормонов, и вызывает стимулирование прогестероновых рецепторов в эндометрии, благодаря чему в следующем цикле приема достигается сниженная скорость промежуточного кровотечения по сравнению с обычными препаратами с низкой дозировкой.

Согласно предпочтительной форме осуществления изобретения, эстроген первого гормонального компонента выбирают из группы соединений: 17 $\beta$ -эстрадиол, этинилэстрадиол и 17 $\beta$ -эстрадиолвалерат, а гестаген выбирают из группы соединений: гестоден, левоноргестрел, дезогестрел, 3-кето-дезогестрел, дроспироненон, ципротеронацетат, норгестимат и норэтистерон; а также эстроген второго гормонального компонента выбирают из группы соединений: 17 $\beta$ -эстрадиол, этинилэстрадиол и 17 $\beta$ -эстрадиолвалерат.

Согласно другому предпочтительному варианту настоящего изобретения, эстроген первого гормонального компонента в каждой суточной дозирочной единице содержится в дозе:

1,0-6,0 мг 17 $\beta$ -эстрадиола, 0,01-0,04 мг этинилэстрадиола, 1,0-6,0 мг 17 $\beta$ -эстрадиолвалерата; а гестаген в каждой суточной дозирочной единице содержится в количестве:

0,04-0,075 мг гестодена; 0,05-0,125 мг левоноргестрела;

0,06-0,15 мг дезогестрела; 0,06-0,15 мг 3-кето-дезогестрела;

1,0-3,0 мг дроспироненона; 1,0-2,0 мг ципротеронацетата;

0,2-0,3 мг норгестимата; 0,35-0,75 мг норэтистерона.

В качестве ежедневного количества в суточных дозах первого гормонального компонента особенно предпочтительны 0,015-0,025 мг для этинилэстрадиола, 1,0-4,0 мг для 17 $\beta$ -эстрадиолвалерата и 0,05-0,75 мг для гестодена.

Второй гормональный компонент в каждой суточной дозирочной единице содержит эстроген предпочтительно в количестве:

1,0-6,0 мг 17 $\beta$ -эстрадиола; 0,002-0,04 мг этинилэстрадиола;

1,0-6,0 мг 17 $\beta$ -эстрадиолвалерата.

Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления, второй гормональный компонент в каждой суточной дозирочной единице содержит в качестве эстрогена этинилэстрадиол в количестве 0,01-0,025 мг, 17 $\beta$ -эстрадиол в количестве 1,0-3,0 мг или 17 $\beta$ -эстрадиолвалерат в количестве 1,0-4,0 мг.

Препарат согласно настоящему изобретению содержит в целом предпочтительно 28 суточных гормональных единиц.

В качестве эстрогена для первого, как также для второго гормонального компонента принимают во внимание в первую очередь этинилэстрадиол или 17 $\beta$ -эстрадиол.

Из указанных гестагенов для второго гормонального компонента нужно отметить гестоден; также предпочтителен левоноргестрел.

17 $\beta$ -Эстрадиолвалерат, который может сохраняться как в первом, так и также во втором гормональном компоненте, называют только как возможного представителя этих 17 $\beta$ -эстрадиоловых сложных эфиров; в рамках настоящего изобретения также можно применять другие подобные гомологичные сложные эфиры в качестве эстрогенного компонента.

Нижеследующий пример служит для более подробного пояснения настоящего изобретения:

#### Пример 1

День	1	2	3	4	5	6	7
Состав	C	C	C	C	C	C	C
День	8	9	10	11	12	13	14
Состав	C	C	C	C	C	C	C
День	15	16	17	18	19	20	21
Состав	C	C	C	C	C	C	C
День	22	23	24	25	26	27	28
Состав	C	C	C или E	E	E	E	E

День=день менструального цикла, день 1 означает первый день кровотечения.

C=комбинация эстрогена и гестагена (=первый гормональный компонент).

E=эстроген (=второй гормональный компонент).

Формулирование дозировочных единиц осуществляют обычно при применении вспомогательных для приготовления содержащих эстроген с гестагеном, а также исключительно эстроген таблеток, пилюль, драже и т.д. вспомогательных веществ.

Число суточных доз в отдельных фазах в первом гормональном компоненте в случае выполнения предлагаемого согласно изобретению комбинированного препарата в виде четырехфазного препарата указывается ниже:

	1-я фаза	2-я фаза	3-я фаза	4-я фаза
Число суточных доз	4-9 С 1	4-9 С 1	9-13 С 3	E=28-С1+С2+С3

где С 1, С 2, С 3=комбинация гестагена с эстрогеном в первом гормональном компоненте.

Согласно изобретению, соотношения дозировок эстроген/гестаген в суточных дозировочных единицах отдельных фаз находятся в нижеуказанной области. Дозировка в первой фазе при этом устанавливается как 1 и область доз в следующих фазах указывается как увеличение дозировки в первой фазе:

	1-я фаза	2-я фаза	3-я фаза	4-я фаза
Эстроген	1	1-2	0,5-1,5	0,5-1
Гестаген	1	1-1,5	1,5-3	-

Состав предлагаемого в изобретении комбинированного препарата в четырехфазном выполнении можно видеть из нижеследующего примера.

	1-я фаза	2-я фаза	3-я фаза	4-я фаза
Число суточных единиц	5 С 1	7 С 2	12 С 3	4 Е
Этинилэстрадиол/мг	0,020	0,025	0,020	0,010
или				
17β-эстрадиол (мг)	2,000	3,000	2,000	1,000
и				
Гестоден (мг)	0,050	0,060	0,070	-
Или левоноргестрел (мг)	0,050	0,075	0,100	-

Предлагаемый согласно изобретению комбинированный препарат служит для предохранения от беременности женщины благодаря приему суточных дозировочных единиц первого гормонального компонента в течение 23-х или 24-х дней, начиная с первого дня менструального цикла (первый день менструального кровотечения), за которыми следуют 4-8 суточных дозировочных единиц, которые содержат исключительно эстроген (Е), в течение в целом, по меньшей мере, 28 дней в цикле приема. С помощью этого комбинированного препарата можно достигать ясно выраженного овариального подавления без частого созревания фолликула, а также превосходного контролирования цикла при низкой суточной дозировке эстрогена, низком общем количестве эстрогена, а также низком общем количестве гормонов на цикл приема.

Преимущества этого, принимаемого в общем в течение 28 дней, предлагаемого в изобретении комбинированного препарата (подавляющего овуляцию средства) по сравнению с до сих пор описанными препаратами, в особенности таковыми с суточной дозой этинилэстрадиола менее, чем 30 мкг, и таковыми с интервалом без приема пилюль, можно охарактеризовать следующим образом:

1. В значительной степени меньшая частота развития фолликула у применяющей этот препарат женщины. Это означает меньшую опасность появляющейся овуляции и таким образом большую контрацептивную надежность в особенности в случае ошибок при приеме.

2. Пополнение доминантного фолликула подавляется за счет удлинения приема комбинации до 23-х или 24-х дней в первом цикле.

3. Прием по 4-8 суточных дозировочных единиц эстрогена вслед за введением в течение 23-х или 24-х дней дозировки комбинированного препарата

приводит к отчетливо улучшенному контролю цикла и к меньшему количеству случаев побочных действий, как головные боли, в рамках предменструального синдрома.

4. Другие клинические симптомы, которые можно свести к сильно колеблющемуся эндогенному уровню эстрогена, как, например, напряжение грудной клетки, также отчетливо снижаются на основании значительно более сильного овариального подавления в пределах от 0,015 до 0,025.

Вышеуказанные преимущества, в особенности подавление развития фолликула и происходящее вместе с этим ингибирование эндогенного продуцирования эстрогена, в случае предлагаемых согласно изобретению комбинированных препаратов, которые содержат 24 суточных единицы первого гормонального компонента, выражены еще сильнее, вследствие чего они предпочтительны, как было упомянуто вначале.

Формулирование эстрогена и гестагена для приготовления предлагаемого в изобретении комбинированного препарата осуществляют полностью аналогично уже известному формулированию для обычных оральных контрацептивных средств с длительностью приема 21 день биологически активных веществ, как, например, Фемован® (этинилэстрадиол/гестоден) или Микрогинон® (этинил-эстрадиол/левоноргестрел). Формулирование содержащих исключительно эстроген дозировочных единиц также можно осуществлять полностью аналогично известному формулированию уже получаемых, предназначенных для перорального применения, содержащих эстроген средств, например, как Прогинон С®.

Содержащую предлагаемый согласно изобретению комбинированный препарат упаковку готовят также аналогично упаковкам уже извест-

ных, имеющих в продаже пероральных контрацептивов, с тем отклонением, что вместо обычных 21, содержащих активные составные части, дозировочных единиц теперь имеются 23 или 24 дозировочных единицы и другие 4-8, содержащие лишь эстроген, дозировочные единицы. В качестве упаковочной формы для предлагаемого согласно изобретению комбинированного препарата служит в общем традиционная блистерная упаковка, однако, также возможны другие, известные для этой цели упаковочные формы.

Кроме того, изобретение относится также к способу контрацепции женщин, при котором вышеописанный комбинированный препарат вводится указанным образом.

Для определения эквивалентных по эффективности количеств этинилэстрадиола и 17 $\beta$ -эстрадиола, с одной стороны, и различных гестагенов, как гестоден, левоноргестрел, дезогестрел и 3-кетодезогестрел, с другой стороны, ссылаются на приведенные в европейском патенте A-0253607 данные. Другие подробности для определения дозировочных эквивалентов различных гестагенных биологически активных веществ приводятся, например, в «Probleme der Dosisfindung: Sexualhormone»; F. Neumann et al. in *Arzneimittelforschung*» (*Drug Research*) 27, 2a, 296-318 (1977); а также в «Aktuelle Entwicklungen in der hormonalen Kontrazeption»; H. Kuhl in «Gynäkologie» 25:231-240 (1992).

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2002 р. Формат 60x84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---