



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 169 567** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) МПК<sup>7</sup> **A 61 K 31/57, 31/565, A 61 P 15/18**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 96115196/14, 22.12.1994  
(24) Дата начала действия патента: 22.12.1994  
(30) Приоритет: 22.12.1993 DE P 43 44 462.8  
(43) Дата публикации заявки: 27.10.1998  
(46) Дата публикации: 27.06.2001  
(56) Ссылки: EP 0253607 A1, 20.01.1988. GB 1433032 A, 22.04.1976. SU 1789216 A1, 23.01.1993. МАШКОВСКИЙ М.Д. Лекарственные средства. -М.: Медицина, 1993,ч.1,с.695-701.  
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 22.07.1996  
(86) Заявка РСТ: EP 94/04274 (22.12.1994)  
(87) Публикация РСТ: WO 95/17194 (29.06.1995)  
(98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул. Б.Спасская 25, стр.3, ООО "Городисский и Партнеры", Н.Г.Лебедевой

(71) Заявитель: ШЕРИНГ АГ (DE)  
(72) Изобретатель: ШПОНА Юрген (АТ), ДЮСТЕРБЕРГ Бернд (DE), ЛЮДИКЕ Франк (DE), ФАЙХТИНГЕР Вильфрид (АТ), ЭЛЬСТЕЙН Макс (GB)  
(73) Патентообладатель: ШЕРИНГ АГ (DE)  
(74) Патентный поверенный: Лебедева Наталья Георгиевна

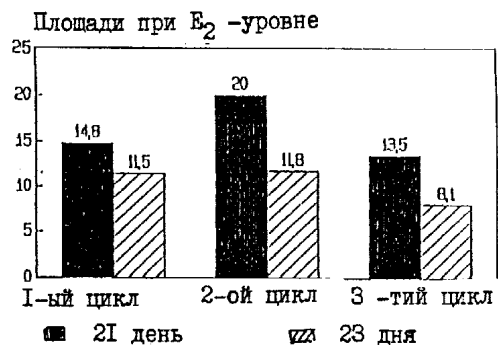
(54) СПОСОБ КОНТРАЦЕПЦИИ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, НЕ ДОСТИГШИХ ПРЕДМЕНОПАУЗЫ

(57) Настоящее изобретение относится к области медицины и касается способа контрацепции составом, включающим эстроген, выбираемый из 2,0-6,0 мг 17 β -эстрадиола и 0,015-0,02 мг этинилэстрадиола; гестаген, выбираемый из 0,05-0,075 мг гестодена, 0,075-0,125 мг левоноргестрела, 0,06-0,15 мг дезогестрела, 0,06-0,15 мг 3-кето-дезогестрела, 0,1-0,3 мг дроспиренона, 0,1-0,2 мг ципротеронацетата, 0,2-0,3 мг норгестимата и 0,35-0,75 мг

норэтистерона, путем введения его дозировочной формы в течение 23-х или 24-х дней, начиная с первого дня менструального цикла, с последующим 5 или 4 днями без пиллюль или, принимая пиллюли без лекарственного средства в течение в целом 28 дней в цикле введения, причем индивидуальные дозировочные формы содержат в течение всех 23-х или 24-х дней постоянное количество эстрогена/гестагена. Предложенный способ позволяет улучшить контроль цикла, снизить дозы гормонов. 2 с. и 14 з.п. ф-лы, 2 ил.

RU 2 169 567 C2

RU 2 169 567 C2



Площади при уровне  $17\beta$ -эстрадиола в случае групп из 30 женщин, которых обрабатывают пероральным контрацептивом /75 мкг гестодена + 20 мкг этинилэстрадиола/ в 21-, соответственно, 23-дневный интервал введения в течение трех циклов.

Фиг.1

RU 2169567 C2

RU 2169567 C2



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 169 567** <sup>(13)</sup> **C2**  
 (51) Int. Cl.<sup>7</sup> **A 61 K 31/57, 31/565, A 61 P 15/18**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

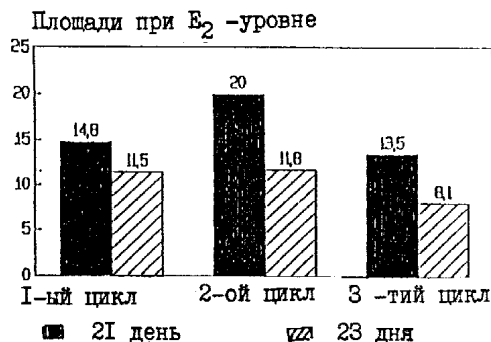
(21), (22) Application: 96115196/14, 22.12.1994  
 (24) Effective date for property rights: 22.12.1994  
 (30) Priority: 22.12.1993 DE P 43 44 462.8  
 (43) Application published: 27.10.1998  
 (46) Date of publication: 27.06.2001  
 (85) Commencement of national phase: 22.07.1996  
 (86) PCT application:  
EP 94/04274 (22.12.1994)  
 (87) PCT publication:  
WO 95/17194 (29.06.1995)  
 (98) Mail address:  
129010, Moskva, ul. B.Spasskaja 25, str.3,  
OOO "Gorodisskij i Partnery", N.G.Lebedevoj

(71) Applicant:  
ShERING AG (DE)  
 (72) Inventor: ShPONA Jurgen (AT),  
DJuSTERBERG Bernd (DE), LJuDIKE Frank  
(DE), FAJKhTINGER Vil'frid (AT), EhL'STEJN  
Maks (GB)  
 (73) Proprietor:  
ShERING AG (DE)  
 (74) Representative:  
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) **CONTRACEPTION METHOD FOR BEING USED BY WOMEN OF REPRODUCTIVE PERIOD NOT ACCESSING PREMENOPAUSAL PERIOD**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: method involves making contraception by means of preparation containing estrogen selected from 2.0-6.0-mg of 17 $\beta$ - estradiol and 0.015-0.02 mg of ethynyl estradion and gestagen selected from 0.05- 0.075 mg of Gestodene, 0.075-0.125 mg of Levonorgestrel, 0.06-0.15 mg of Desogestrel, 0.06-0.15 mg of 3-keto-desogestrel, 0.1-0.3 mg of Drospyrenon, 0.1-0.2 mg of Cyproterone acetate, 0.2-0.3 mg of Norgestimate and more than 0.35-0.75 mg of Noretisteron. The dosing form is administered during 23-24 days beginning from the first day of the menstrual cycle and following 4-5 days without taking pills or taking pills containing no drugs. The total administration cycle being is 28 days long. Individual dosage forms have constant amount of estrogen/gestagen the whole 23-24 days long. EFFECT: improved control of the cycle; low hormone doses. 16 cl, 2 dwg



Площади при уровне 17 $\beta$ -эстрадиола в случае групп из 30 женщин, которых обрабатывают пероральным контрацептивом /75 мкг гестодена + 20 мкг этинилэстрадиола/ в 2I-, соответственно, 23-дневный интервал введения в течение трех циклов.

Фиг.1

RU 2 169 567 C2

RU 2 169 567 C2

Настоящее изобретение относится к совместному применению эстрогенов и гестагенов для получения однофазного комбинированного препарата для пероральной контрацепции и соответствующей содержащей этот однофазный комбинированный препарат упаковке.

Комбинированные препараты для пероральной контрацепции уже известны, например, как Фемован (Femovan®; патент ФРГ 2546062) или марвелон (Marvelon®, выложенное описание к неакцептованной заявке на патент ФРГ 2361120). Эти препараты состоят из двадцати одной содержащей биологически активное вещество (эстроген/гестаген) дозирочной единицы и семи не содержащих биологически активного вещества драже (не содержащие лекарственного средства пиллюли; плацебо). Суточно вводимая доза, соответственно, одинаково высокая (так называемые однофазные препараты), и в течение всего времени приема и во время перерыва в приеме или во время приема плацебо вызывает желательный контрацептивный эффект. В случае большинства препаратов 7-дневный перерыв в приеме содержащих биологически активное вещество дозирочных единиц вплоть до недавнего времени считался необходимым для того, чтобы вызывать надежное кровотечение и таким образом достигать удовлетворительного контролирования цикла.

Известные другие препараты, которые содержат более чем 21 содержащих эстрогенное и гестагенное биологически активное вещество дозирочных единиц и в которых перерыв в приеме частично (Ijzerman, Pasquale) или полностью (Kuhl) перекрывается приемом содержащих эстроген дозирочных единиц. При этом возможно, что содержащийся в противном случае в пероральных контрацептивах синтетический эстроген - этинилэстрадиол - частично или полностью заменяется конъюгированным эстрогеном, предпочтительно эстрадиолом.

Из европейских патентов А-0491438 и А-0491415 уже известны с низкой дозировкой трехфазные комбинированные препараты для гормональной контрацепции, которые содержат 21-24, соответственно, 24 суточных эстроген/гестаген-дозирочных единиц. Согласно инструкции европейского патента А-0491438 прежде всего, начиная со дня 1 менструального цикла, принимают плацебо, предусмотренные для дополнения в общем 28-дневного цикла, или прежде всего предусматривают интервал без приема пиллюль и без приема всяких контрацептивных стероидов.

Комбинированный препарат для заместительной терапии и контрацепции для женщин перед менопаузой (начиная примерно с 40-го года жизни) известен из европейского патента А-0253607. Этот комбинированный препарат содержит эстроген из группы, состоящей из 17 β-эстрадиола, этинилэстрадиола и местранола, а также гестаген из группы, состоящей из левоноргестрела, гестодена, дезогестрела, 3-кето-дезогестрела и норэтиндрона. Таким образом, выбранный состав должен сглаживать гормональные нерегулярности в переходной фазе предменопаузы и

способствовать облегчению затруднений (недугов), обусловленных гормональной перестройкой женского организма в этой фазе. Такого рода состав одновременно обеспечивает находящейся в предменопаузальном состоянии женщине еще необходимую в этом возрасте контрацептивную защиту.

Разработка в области новых пероральных контрацептивов для женщин в возрасте, в котором они способны производить потомство, перед предменопаузой, в течение последних двадцати лет характеризовалась прежде всего снижением дозировок эстрогена и гестагена.

Уменьшение суточной дозы гормона связано с ожиданием сведения к минимуму частоты появления нежелательных побочных действий. Между тем собранные эпидемиологические данные подтверждают желательную тенденцию к лучшей переносимости с низкой дозировкой препаратов в расчете на сердечно-сосудистые осложнения ((1.) Thorogood M, Oral Contraceptives and Cardiovascular Disease: An Epidemiologic Overview; Pharmacoeconomics and Drug Safety, T. 2; с. 3-16 (1993); (2.) Gerstman B.B., Piper J.M., Tomita D.K., Ferguson W.J., Stadel B. V., Lundin F.E; Oral Contraceptive Estrogen Dose and the Risk of Deep Venous Thromboembolic Disease, Am JE, T. 133, N 1, 32-36 (1991); (3.) Lidegaard O, Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study; BMJ T. 306, 956-63 (1993); (4.) Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D., Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study; BMJ, T. 292, (1986); (5.) Mishell D. R. , Oral Contraception: Past, Present, and Future Perspectives; Int. J. Fertil, 36 Suppl., 7-18 (1991)).

Предполагается, что прежде всего между высотой дозы эстрогена и случайными сердечно-сосудистыми заболеваниями существует связь. Крайнему снижению суточной дозы эстрогена, однако, противостоит достижение контрацептивной эффективности. Хотя подавляющее овуляцию действие в низкой дозировке пероральных контрацептивов преобладающе вызывается гестагенным компонентом, также эстрогенный компонент вносит значительный вклад в центральное подавляющее действие и в овариальное подавление (подавление овуляции). Сверх того, суточная доза эстрогена не должна выходить за область предельной дозы, чтобы можно было обеспечивать удовлетворительное контролирование цикла (Der Frauenarzt; 34, 7, 793 (1993)).

Существующая в настоящее время на рынке содержащаяся в оральном контрацептивном средстве самая низкая доза эстрогена составляет 20 мкг этинилэстрадиола в комбинации со 150 мкг дезогестрела (мерцилон). Хотя контролирование цикла с помощью этого препарата по сравнению с препаратами с более высокой дозой эстрогена согласно ожиданию несколько хуже, высокая норма приема мерцилона указывает на незначительную клиническую уместность этого недостатка. Клинически важная проблема, однако, представляет собой

сделанное, совпадающее в случае различных исследований наблюдение более незначительного овариального подавления, оказываемого содержащим 20 мкг этинилэстрадиола препаратом. Очевидно, при этой очень низкой дозе эстрогена в случае многих женщин приходят к созреванию фолликулов, которые можно обнаруживать с помощью ультразвуковых исследований, соответственно, гормональных исследований ((6.) Lunell N. O. , Carlstrom K., Zador G., Ovulation inhibition with a combined oral contraceptive containing 20 µg ethinylestradiol and 250 µg levonorgestrel; Acta Obstet Gynecol Scand Suppl. 88: 17-21 (1979); (7.) Mall-Haefeli M., Werner-Zodrow I., Huber P.R., Klinische Erfahrungen mit Mercilon und Marvelon unter besonderer Berucksichtigung der Ovar-Funktion; Geburtsh. und Frauenheilk, 51, 35-38, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1991); (8.) Strobel E. , Behandlung mit oralen Kontrazeptiva; Fortschr. Med. 110 Jg. N 20 (1992); (9. ) Letter to Editor, Contraception 45: 519-521 (1992); (10.) 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)).

Осуществленные определения гормонов показывают, что речь идет о функциональных клетках градулезной оболочки фолликулов яичника, которые выделяют 17 β-эстрадиол. Всякий недостаток (отсутствие) приема у женщин с отчетливой овариальной активностью, следовательно, с созреваниями фолликулов, может приводить к быстрому повышению продуцирования гонадотропина. Таким образом, имеются предпосылки для овуляции. По оценке примерно треть женщин в течение года нерегулярно принимает пероральные контрацептивы (Gynpress, I, Jahrgang, N 3, 1990). Опасность беременности поэтому в особенности в случае недостатков (отсутствия) приема при использовании препаратов с 20 мкг этинилэстрадиола высока.

Задачей настоящего изобретения является получение улучшенного однофазного комбинированного препарата для способных производить потомство женщин, которые еще не находятся в предменопаузе, содержащего в каждой индивидуальной дозированной единице эстроген и гестаген, по возможности с низким содержанием эстрогена в каждой индивидуальной дозированной единице, однако, также с низким содержанием всех гормонов на цикл приема лекарственного средства.

В настоящее время найдено, что ярковыраженного овариального подавления без частых созреваний фолликулов при низкой суточной дозировке эстрогена, низком общем количестве эстрогена, а также низком общем количестве гормонов на цикл приема лекарственного средства можно достигать благодаря применению состава, включающего эстроген, выбираемый из 2,0-6,0 мг 17 β-эстрадиола и 0,015-0,020 мг этинилэстрадиола, и гестаген, выбираемый из 0,05-0,075 мг гестодена, 0,075-0,125 мг левоноргестрела, 0,06-0,15 мг дезогестрела, 0,06-0,15 мг 3-кето-дезогестрела, 0,1-0,3 мг дроспиренона, 0,1-0,2 мг ципротеронацетата,

0,2-0,3, мг норгестимата и 0,35-0,75 норэтистерона; для получения дозированной формы с целью контрацепции для женщины в возрасте, в котором можно производить потомство, которая еще не достигла предменопаузы, путем приема дозированной формы в течение 23-х или 24-х дней, начиная со дня 1 менструального цикла (первый день менструального кровотечения), с последующими 5 или 4 днями без приема пиллюль с лекарственным средством или с приемом не содержащих лекарственного средства пиллюль, в течение в целом 28 дней в цикле приема лекарственного средства.

Индивидуальные дозированные формы при этом в течение всех 23-х или 24-х дней должны содержать постоянное количество эстрогена/гестагена.

Понятия "предменопауза" и "менопауза" в рамках настоящего изобретения употребляются в смысле общепринятого определения; см., например, "The Controversial Climacteric"; P.A. van Keer и др., изд. MTP Press A (1981), например, с. 9.

Суточную дозу гормона при этом поддерживают на очень низком уровне, в то время как обычный 21-дневный прием удлиняется на два или три дня. В оставшиеся 5 или 4 дня цикла предпочтительно вводят плацебо, чтобы избежать отсутствия приема, или 5 или 4 дня без приема лекарственного средства.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения оно относится к применению состава, включающего эстроген, выбираемый из 2,0-6,0 мг 17β-эстрадиола и 0,020 мг этинилэстрадиола, и гестаген, выбираемый из 0,06-0,075 мг гестодена, 0,100-0,125 мг левоноргестрела, 0,10-0,15 мг дезогестрела, 0,10-0,15 мг 3-кето-дезогестрела, 0,25-0,30 мг дроспиренона, 0,1-0,2 мг ципротеронацетата, 0,2-0,3 мг норгестимата и 0,50-0,75 мг норэтистерона; для получения дозированной формы с целью контрацепции, как описано выше.

Далее, настоящее изобретение относится к однофазному комбинированному продукту для пероральной контрацепции, который включает:

а) 23 или 24 дозированных единицы, смотря по обстоятельствам, содержащие эстроген, выбираемый из 2,0-6,0 мг 17 β-эстрадиола и 0,020 мг этинилэстрадиола, и гестаген, выбираемый из 0,06-0,075 мг гестодена, 0,100-0,125 мг левоноргестрела, 0,10-0,15 мг дезогестрела, 0,10-0,15 мг 3-кето-дезогестрела, 0,25-0,30 мг дроспиренона, 0,1-0,2 мг ципротеронацетата, 0,2-0,3 мг норгестимата и 0,50-0,75 мг норэтистерона; и

б) 5 или 4 не содержащих лекарственного средства пиллюли или другие указания, чтобы показать, что за ежедневным приемом 23-х или 24-х дозированных единиц должны следовать 5 или 4 дня без приема пиллюль или с приемом пиллюль без лекарственного средства.

Другие предлагаемые согласно изобретению формы осуществления следуют из признаков зависимых пунктов формулы изобретения.

Согласно настоящему изобретению особенно предпочтительный комбинированный препарат содержит 23

дозировочных единицы.

В частности предпочтителен содержащий 23 дозировочных единицы однофазный комбинированный препарат, включающий 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена в каждой дозировочной единице и 5 пилюль без лекарственного средства, или другие указания, чтобы показать, что в течение последних 5 дней менструального цикла не вводят никакой дозировочной единицы или принимают пилюлю без лекарственного средства.

Описанное кратко ниже клиническое исследование осуществляют с этинилэстрадиолом в качестве эстрогена и гестоденом в качестве представителя класса возможных согласно изобретению гестагенов.

23-дневный прием 20 мкг этинилэстрадиола в сочетании с 75 мкг гестодена по сравнению с 21-дневным приемом приводит к более сильному овариальному подавлению. В двойном слепом опыте при использовании предельных значений на здоровых женщинах с нормальной функцией яичников группы по 30 испытуемых получают комбинированный препарат либо один раз в день в течение 21 или 23 дней, а также в течение 7, соответственно, 5 дней плацебо (чтобы обеспечить исследованию характер двойного слепого опыта).

Обработку начинают после овуляторного, без обработки, предцикла, в первый день менструального кровотечения последующего цикла и распространяют ее в целом в течение трех циклов обработки. Исследование заканчивают доведенным до конца циклом без обработки.

Овариальное подавление определяют, руководствуясь высотой эндогенного уровня  $17\beta$ -эстрадиола и величиной фолликулярных структур. Результаты показывают, что уровень  $17\beta$ -эстрадиола при приеме в течение 23-х дней испытуемого препарата ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с приемом лекарственного средства в течение 21-го дня (фиг. 1).

В соответствии с этими данными также число женщин со зрелыми фолликулами отчетливо больше при приеме 21 раз по сравнению с введением 23 раза (фиг. 2).

Интервал приема, удлиненный лишь на два дня, неожиданно, при неизменяемой низкой суточной дозе, вызывает значительно более сильное овариальное подавление. Предлагаемый согласно изобретению комбинированный препарат, таким образом, достигает эффективности, известной до сих пор для препаратов с суточным содержанием 30 мкг этинилэстрадиола, хотя ежедневная (суточная) доза этинилэстрадиола на 33% ниже и также общая доза на цикл на 27% меньше.

Преимущества вводимого в течение 23-х дней комбинированного препарата для пероральной контрацепции по сравнению с обычными 21-дневными препаратами с менее чем 30 мкг этинилэстрадиола можно охарактеризовать следующим образом.

1. Значительно меньшая частота развития фолликулов в случаях принимающих препарат женщин (максимально 13% в случае женщин, которые получают 23-дневный препарат, по сравнению с 40% в случае женщин, которые получают 21-дневный препарат). Это означает большую контрацептивную надежность

23-дневного препарата, в особенности при предшествующем отсутствии приема. Опасность "прорывающихся овуляций" меньше.

2. Появление больших фолликулов с диаметром более чем 30 мм крайне редко. Развитие овариальной кисты при 23-дневном препарате по сравнению с 21-дневным препаратом невероятно.

3. Пополнение преобладающих фолликулов подавляется в сокращенной, без приема препарата, паузе.

4. Эндогенные уровни  $17\beta$ -эстрадиола в случае преобладающей части употребляющих 23-дневный препарат женщин хорошо контролируемо подавляются. Клинические симптомы, как напряжения (тонусы) груди, предменструальный синдром и нарушения кровотечения, которые сводятся к повышенному и сильно колеблющемуся уровню эстрогена, в случае 23-дневного препарата наблюдаются с отчетливо меньшей частотой.

Обобщая, можно сказать, что удлиненный на два (или три) дня прием содержащих в каждой суточной дозировочной единице 20 мкг этинилэстрадиола препаратов может приводить к указанным преимуществам без необходимости повышения суточной дозы до сих пор широко применяемого уровня 30 мкг этинилэстрадиола.

Вышеуказанных преимуществ, в особенности лучшего подавления созревания фолликулов, можно достигать согласно настоящему изобретению с помощью однофазного комбинированного препарата. По сравнению с многофазным препаратом однофазный препарат отличается следующими преимуществами:

- 1) более легкая приготовляемость;
- 2) никакого случайного обменивания пилюль по причине несоблюдения последовательности приема;
- 3) проще можно достигать сдвигов менструации;
- 4) потребительнице легче понять указания по приему;
- 5) упаковка, соответственно, содержащий дозировочные единицы блистер (Blister), не нуждается в том, чтобы снабжать ее этикеткой для обращения внимания на последовательность приема.

Формулирование эстрогена и гестагена для предлагаемого согласно изобретению применения или для предлагаемого согласно изобретению комбинированного препарата осуществляют полностью аналогично тому, как это уже известно для обычных пероральных контрацептивов с длительностью приема 21 день биологически активных веществ, как, например, фемован (Femovan®; этинилэстрадиол/гестоден) или микрогинон (Microgynon®; этинилэстрадиол/левоноргестрел).

Содержащая предлагаемый согласно изобретению комбинированный препарат упаковка также аналогична по строению упаковкам уже известных имеющихся в продаже пероральных контрацептивов с тем отклонением, что вместо обычных 21-ой, содержащих активные составные части дозировочных единиц теперь именуются 23 или 24 такого рода дозировочных единиц и 5 или 4 пилюль без лекарственного средства, или, однако, содержат другие пригодные указания,

что 5 или 4 дня нужно заполнять вплоть до продолжения приема содержащих биологические активные вещества дозирочных единиц.

Впрочем, нужно сделать ссылку на приведенные в европейском патенте А-0253607 данные, в особенности также на приведенные там данные по определению эквивалентных количеств этинилэстрадиола и 17β-эстрадиола, с одной стороны, и различных гестагенов, как левоноргестрел, дезогестрел, 3-кето-дезогестрел и гестоден, с другой стороны.

Для дальнейших подробностей по определению дозирочных эквивалентов различных биологически активных веществ нужно сослаться на "Probleme der Dosisfindung: Sexualhormone"; F. Neumann et al. in "Arzneimittelforschung" (Drug Research) 27, 2a, 296-318 (1977), а также на "Aktuelle Entwicklungen in der hormonalen Kontrazeption"; H.Kuhl in "Gynakologe" 25: 231-240 (1992).

### Формула изобретения:

1. Способ контрацепции женщин репродуктивного возраста, не достигших предменопаузы, отличающийся тем, что дозирочную форму состава, включающего эстроген, выбранный из 2,0-6,0 мг 17β -эстрадиола и 0,015-0,020 мг этинилэстрадиола, и гестаген, выбранный из 0,05-0,075 мг гестодена, 0,075-0,125 мг левоноргестрела, 0,06-0,15 мг дезогестрела, 0,06-0,15 мг 3-кетодезогестрела, 0,1-0,3 мг дроспиренона, 0,1 - 0,2 мг ципротеронацетата, 0,2-0,3 мг норгестимата и 0,35-0,75 мг норэтистерона, вводят в течение 23 или 24 дней, начиная с первого дня менструального цикла, с последующими 5 или 4 днями без приема пилюль или с приемом пилюль, не содержащих лекарственного средства, в течение 28 дней цикла введения.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве эстрогена используют этинилэстрадиол.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве эстрогена используют 17β -эстрадиол.

4. Способ по пп.1, 2 или 3, отличающийся тем, что в качестве гестагена используют гестоден.

5. Способ по пп.1, 2 или 3, отличающийся тем, что в качестве гестагена используют левоноргестрел.

6. Способ по пп.1, 2 или 3, отличающийся тем, что в качестве гестагена используют ципротеронацетат или дроспиренон.

7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что вводят дозирочную форму, включающую эстроген, выбранный из 2,0-6,0 мг 17β -эстрадиола и 0,020 мг этинилэстрадиола; и гестаген, выбранный из 0,06-0,075 гестодена, 0,100-0,125 левоноргестрела, 0,10-0,15 дезогестрела, 0,10-0,15 мг 3-кетодезогестрела, 0,25-0,30

мг дроспиренона, 0,1-0,2 мг ципротеронацетата, 0,2-0,3 мг норгестимата и 0,50-0,75 мг норэтистерона.

8. Способ по п.1, отличающийся тем, что эстроген вводят в дозе 20 мкг этинилэстрадиола или эквивалентной дозе 17β -эстрадиола и гестаген вводят в дозе 75 мкг гестодена или эквивалентной дозе левоноргестрела, ципротеронацетата или дроспиренона.

9. Способ пероральной контрацепции женщин репродуктивного возраста, не достигших предменопаузы, отличающийся тем, что вводят а) 23 или 24 дозирочные единицы, смотря по обстоятельствам, содержащие эстроген, выбранный из 2,0-6,0 мг 17β -эстрадиола и 0,020 мг этинилэстрадиола; и гестаген, выбранный из 0,06-0,075 гестодена, 0,100-0,125 левоноргестрела, 0,10-0,15 дезогестрела, 0,10-0,15 мг 3-кетодезогестрела, 0,25-0,3 мг дроспиренона, 0,1-0,2 мг ципротеронацетата, 0,2-0,3 мг норгестимата и 0,50-0,75 мг норэтистерона и б) 5 или 4 пилюли, не содержащие лекарственного средства, при этом за ежедневным приемом 23 или 24 дозирочных единиц должны следовать 5 или 4 дня без приема пилюль или с приемом пилюль, не содержащих лекарственного средства.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что в качестве эстрогена используют этинилэстрадиол.

11. Способ по п. 9 или 10, отличающийся тем, что в качестве гестагена используют гестоден.

12. Способ по п. 9 или 10, отличающийся тем, что в качестве гестагена используют левоноргестрел.

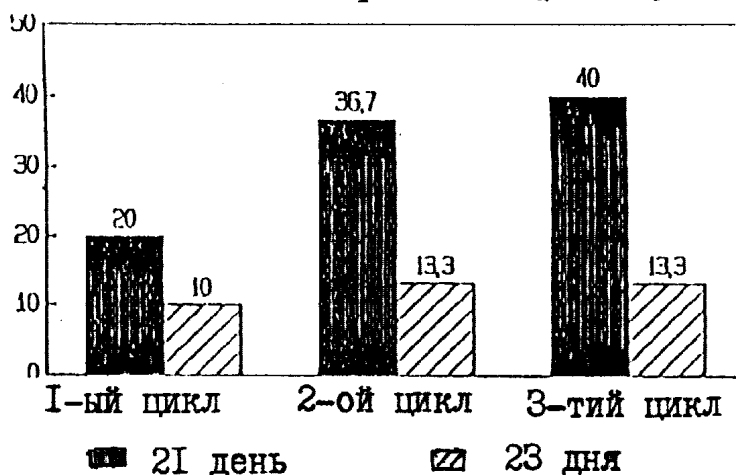
13. Способ по п. 9 или 10, отличающийся тем, что в качестве гестагена используют ципротеронацетат или дроспиренон.

14. Способ по п.9, отличающийся тем, что эстроген вводят в дозе 20 мкг этинилэстрадиола или в эквивалентной дозе 17β -эстрадиола и гестаген вводят в дозе 75 мкг гестодена или эквивалентной дозе левоноргестрела, ципротеронацетата или дроспиренона.

15. Способ по пп.9-13, отличающийся тем, что принимают 23 дозирочные единицы и 5 пилюль, не содержащих лекарственного средства, при этом в течение последних 5 дней менструального цикла не вводят никакой дозирочной единицы или принимают пилюли, не содержащие лекарственного средства.

16. Способ по п. 9, отличающийся тем, что принимают 23 дозирочные единицы, содержащие по 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена, и 5 пилюль, не содержащих лекарственного средства, при этом в течение последних 5 дней менструального цикла не вводят никакой дозирочной единицы или принимают пилюли, не содержащие лекарственного средства.

% женщин с созреванием фолликула



Число женщин в %, которые при 21-, соответственно, 23-дневной обработке с помощью перорального контрацептива /75 мкг гестодена + 20 мкг этинилэстрадиола/ показали развития фолликулов [диаметром более 13 мм]

Фиг.2

RU 2169567 C2

RU 2169567 C2