

### Область техники

Изобретение относится к многофазному препарату для контрацепции на основе натурального эстрогена с синтетическим гестагеном.

Этот многофазный препарат по сравнению с известными обычными препаратами, подавляющими овуляцию, которые давно зарекомендовали себя как надежные в широком применении, обеспечивает в течение всей длительности цикла более высокую надежность контрацепции, улучшает циклический характер кровотечения и минимизирует или устраняет побочные действия, такие как нагрубание молочных желез, головные боли, депрессивные расстройства и видоизменения либидо и т.п.

### Уровень техники

Из патентной литературы известны многофазные препараты на основе натурального эстрогена в комбинации с гестагеном.

Описание изобретения к патенту EP 0770388 B1 раскрывает многофазный препарат для контрацепции, первая фаза которого состоит из от 2 до 4 суточных дозированных единиц, и каждая суточная дозированная единица в качестве активного вещества содержит исключительно натуральный эстроген. Вторая фаза многофазного препарата состоит из 2 групп суточных дозированных единиц с комбинацией из по меньшей мере одного натурального эстрогена и по меньшей мере одного синтетического или натурального гестагена. При этом первая группа образуется из от 5 до 3 суточных дозированных единиц, а вторая группа образуется из от 17 до 13 суточных дозированных единиц. Третья фаза состоит из от 2 до 4 суточных дозированных единиц, и каждая суточная дозированная единица содержит исключительно натуральный эстроген в качестве активного вещества. Суточная дозированная единица в натуральном эстрогене в пределах фаз остается постоянной, однако с фазы 1 к фазе 3 снижается. Содержание в синтетических или натуральных гестагенах во второй группе второй фазы превышает содержание в первой группе. Заключительная фаза состоит из от 2 до 4 суточных дозированных единиц и каждая суточная дозированная единица содержит в качестве активного вещества фармацевтически приемлемое плацебо.

В примере применения 5 указана комбинация из эстрадиолвалерата с диеногестом. При этом в первой фазе принимаются 3 суточные дозированные единицы 3 мг эстрадиолвалерата, во второй фазе, в первой группе 4 суточные дозированные единицы 2 мг эстрадиолвалерата плюс 1 мг диеногеста, во второй группе этой второй фазы 16 суточных дозированных единиц 2 мг эстрадиолвалерата плюс 2 мг диеногеста и в третьей фазе 2 суточные дозированные единицы 1 мг эстрадиолвалерата. Заключительная фаза содержит 3 суточные дозированные единицы фармацевтически приемлемого плацебо.

Для подтверждения контрацептивной надежности была радиоиммунологически измерена концентрация прогестерона в сыворотке. Предельное значение прогестерона было обозначено 4,0 нг/мл. Средняя норма промежуточных кровотечений (прорывные и мажущие кровотечения) уменьшалась примерно от 45 до 53% от первого цикла приема до последнего цикла приема.

Далее известно, что контрацептивная надежность комбинированных препаратов основывается на действии обоих компонентов, эстрогена и гестагена.

Кроме того, также известно, что для подавления овуляции необходимая ежедневная доза диеногеста составляет 1,0 мг - Dienogest: Prälinik und Klinik eines neuen Gestagens, изд-во Von A.T. Teichmann, Walter de Gruyter Berlin/New York, (1995), стр. 101) и дроспиренона 2,0-3,0 мг (Rosenbaum P., Schmidt W., Heimerhorst F.M. и др., Inhibition of ovulation by a novel progestogen (drospirenone), Eur contracept. Reprod. Health Care 5: 16-24 (2000)).

Также TAUBERT, H.-D. и KÜHL, H. (Kontrazeption mit Hormonen, изд. Taubert, H.-D. и др., Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York, (1995), стр. 160) указывают на то, что нет никакой связи между появлением промежуточных кровотечений и низкими концентрациями эстрогена в сыворотке, здесь этинилэстрадиола, или данного гестагена.

### Сущность изобретения

Поэтому задачей изобретения является раскрытие средства для гормональной контрацепции на основе натурального эстрогена, которое по сравнению с обычными известными препаратами, подавляющими овуляцию, на основе натурального эстрогена осуществляет в течение всей длительности цикла более высокую контрацептивную надежность, улучшает циклический характер кровотечения и минимизирует побочные действия, такие как нагрубание молочных желез, головные боли, депрессивные расстройства и видоизменения либидо и т.п. или устраняет их. Эта задача согласно изобретению решается при помощи многофазного препарата для контрацепции, первая фаза которого состоит из 2 суточных дозированных единиц натурального эстрогена 3 мг эстрадиолвалерата. Вторая фаза состоит из 2 групп суточных дозированных единиц, причем первая группа содержит 5 суточных дозированных единиц комбинации из 2 мг эстрадиолвалерата и, по меньшей мере, двойной или тройной дозы, которая подавляет овуляцию, синтетического гестагена. Вторая группа второй фазы состоит из 17 суточных дозированных единиц комбинации из 2 мг эстрадиолвалерата и, по меньшей мере, тройной или четырехкратной дозы, которая подавляет овуляцию, синтетического гестагена. Третья фаза содержит 2 суточные дозированные единицы с 1 мг эстрадиолвалерата и следующая фаза 2 суточные дозированные единицы фармацевтически приемлемого плацебо.

В качестве гестагенного активного вещества предпочтительно могут быть использованы диеногест,

дроспиренон или гестаген, по меньшей мере, с двойной его известной дозой, которая подавляет овуляцию. Также возможно использование в качестве гестагенных активных веществ производные 19-нортестостерона, такие как левоноргестрел, гестоден, норгестимат, дезогестрел и норэтистерон и их производные, такие как ацетат норэтистерона и нонэтистерона энантат и вещества C-21-прогестогена такие как ацетат хлормадинона, ацетат ципротерона и ацетат медроксипрогестерона.

Многофазный препарат согласно изобретению является особенно пригодным для перорального применения, но также возможны и такие формы введения как интравагинальное, парентеральное, включая местное, ректальное, интраназальное, интрабуккальное или сублингвальное применение.

Многофазный препарат изготавливается при помощи обычных твердых или жидких носителей или разбавителей и, как правило, используемых фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ в соответствии с желаемым способом применения с предназначенной дозировкой известным способом.

Для перорального введения предпочтительным является использование таблеток, таблеток в пленочным покрытием, драже или твердых желатиновых капсул.

#### **Примеры осуществления изобретения**

Изобретение должно быть продемонстрировано при помощи нескольких примеров применения. При этом прежде всего подтверждается контрацептивная надежность, циклический характер кровотечения у женщин, а также переносимость режимов.

#### **Контрацептивная надежность**

Оценка контрацептивной надежности была определена при помощи шкалы Хугланда (Hoogland Score), которая применяется для определения размера фолликула, уровня эстрадиола и концентрации прогестерона. В данном случае в выбранные дни цикла радиоиммунологически измерялась концентрация прогестерона в сыворотке и определялось количество овуляций (шкала Хугланда 6) и лютеинизированных, не лопнувших фолликулов (шкала Хугланда 5).

#### **Стабильность цикла**

Стабильность цикла была оценена посредством учтенных для каждого цикла образцов кровотечений. При этом особый интерес представляло появление промежуточных кровотечений (мажущих или прорывных кровотечений). Вид повышения был стандартизирован. Оценка данных производилась описательно.

#### **Переносимость**

Переносимость оценивалась посредством субъективных ощущений, таких как головные боли, депрессивные расстройства, нагрубание молочных желез, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота/рвота), отеки и видоизменения либидо.

Пример применения 1.

Применялся следующий режим:

Дни от 1 до 2 - 3 мг эстрадиолвалерата/д.

Дни от 3 до 7 - 2 мг эстрадиолвалерата/д + 2 мг диеногеста/д.

Дни от 8 до 24 - 2 мг эстрадиолвалерата/д + 3 мг диеногеста/д.

Дни от 25 до 26 - 1 мг эстрадиолвалерата/д.

Дни от 27 до 28 - плацебо.

Исследование проводилось на 93 пациентках в возрасте от 18 до 35 лет. Длительность приема составляла соответственно 3 цикла, причем наблюдались только циклы 2 и 3.

Во 2-ом цикле (первоначальная переменная величина) овуляция происходила у 3 из 93 женщин (3,23%), в 3-м цикле у 2 из 92 женщин.

Этим было документально подтверждено надежное подавление овуляции у 96,77% при использовании режима применения согласно изобретению.

Одновременно была отмечена хорошая переносимость при использовании режима применения согласно изобретению.

Пример применения 2.

Дни от 1 до 2 - 3 мг эстрадиолвалерата/д.

Дни от 3 до 7 - 2 мг эстрадиолвалерата/д + 3 мг диеногеста/д.

Дни от 8 до 24 - 2 мг эстрадиолвалерата/д + 4 мг диеногеста/д.

Дни от 25 до 26 - 1 мг эстрадиолвалерата/д.

Дни от 27 до 28 - плацебо.

Исследование проводилось на 93 пациентках в возрасте от 18 до 35 лет. Длительность приема составляла соответственно 3 цикла, причем наблюдались только циклы 2 и 3.

В 2-ом цикле (первоначальная переменная величина) овуляция происходила у 2 из 93 женщин (2,15%), в 3-м цикле у 2 из 92 женщин.

Этим могло быть задокументировано надежное подавление овуляции у 97,85% при использовании режима применения согласно изобретению.

Одновременно отмечена хорошая переносимость при использовании режима применения согласно изобретению.

Посредством обоих примеров может быть отмечено достаточное подавление овуляции у 97,85%

или у 96,77%. Новейшие исследования обычных препаратов для подавления овуляции согласно Pierson R. A. и др., "Ortho Evra/Evra versus oral contraceptives: follicular development ... ", Fertil. Steril. 80 (1), стр. 34-42 (2 003) производят также с препаратами, которые давно оказались надежными и безопасными в широком применении, в определенном процентном соотношении овуляций. Во 2-ом цикле терапии овуляции могли наблюдаться, например, при применении трехфазного перорального контрацептива содержащего левоноргестрелу 14% (3 из 22), монофазного перорального контрацептива, содержащего левоноргестрел, (6 из 25) и трехфазного перорального контрацептива, содержащего норгестимату 16% (4 из 25). Эти данные отчетливо превышают данные препаратов в соответствии с изобретением, так что по сравнению с Pierson и др. заявленный препарат может считаться более надежным.

#### ФОРМУЛЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Многофазный препарат для контрацепции на основе натурального эстрогена с синтетическим гестагеном, отличающийся тем, что первая фаза состоит из 2 суточных дозированных единиц натурального эстрогена эстрадиолвалерата в количестве 3 мг, вторая фаза состоит из 2 групп суточных дозированных единиц, причем первая группа состоит из 5 суточных дозированных единиц комбинации из 2 мг эстрадиолвалерата и, по меньшей мере, двойной или тройной подавляющей овуляцию дозы синтетического гестагена диеногеста или дроспиренона, а вторая группа образуется из 17 суточных дозированных единиц комбинации из 2 мг эстрадиолвалерата и, по меньшей мере, тройной или четырехкратной подавляющей овуляцию дозы диеногеста или дроспиренона, третья фаза состоит из 2 суточных дозированных единиц с 1 мг эстрадиолвалерата, а следующая фаза состоит из 2 суточных дозированных единиц фармацевтически приемлемого плацебо.

