SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

1780-97

(22) Dátum podania: 27.06.96

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 195 25 017.6

(32) Dátum priority: 28.06.95

(33) Krajina priority: DE

(40) Dátum zverejnenia: 06.05.98

(86) Číslo PCT: PCT/DE96/01192, 27.06.96

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6] :

A 61K 31/585
A 61K 31/57
A 61K 31/565//
(A 61K 31/585
A 61K 31:565)
(A 61K 31/57
A 61K 31:565)
(A 61K 31/565
A 61K 31:565)

(71) Prihlasovateľ: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Schmidt-Gollwitzer Karin, Dr., Berlin, DE;
Klemann Walter, Berlin, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Farmaceutický kombinovaný preparát, súprava a spôsob na hormonálnu antikoncepciu**

(57) Anotácia:
Dvojstupňový farmaceutický kombinovaný preparát na hormonálnu antikoncepciu obsahuje najmenej 30 denných dávkových jednotiek. V prvom stupni obsahuje ako hormonálnu účinnú látku kombináciu estrogénového preparátu a gestagénového preparátu, ktorý je v dávke dostatočnej na zabrzdenie ovulácie v jednostupňovom usporiadaní, a v druhom stupni len preparát estrogénu ako hormonálnu účinnú látku. Prvý stupeň zahŕňa najmenej 25 a maximálne 77 jednotlivých denných alebo kontinuálnych dávkových jednotiek a druhý stupeň zahŕňa 5, 6 alebo 7 denných jednotlivých alebo kontinuálnych dávkových jednotiek a celkový počet denných jednotiek sa rovná celkovému počtu dní požadovaného cyklu s dĺžkou najmenej 30 a maximálne 84 dní. Tento preparát dovoľuje v každej dávkovej jednotke čo najnižší obsah estrogénu a vykazuje tiež nízky celkový obsah hormónov na cyklus podávania pri vysokej antikoncepčnej bezpečnosti, pri malom výskyte vývoja folikulov a pri bezpečnej kontrole cyklu za spoľahlivého zabránenia krvácaniu v medziobdobí, ako i zabránenie nežiaducim vedľajším účinkom.

FARMACEUTICKÝ KOMBINOVANÝ PREPARÁT, SÚPRAVA A SPÔSOB PRE HORMONÁLNU ANTIKONCEPCIU

Oblasť techniky

Vynález sa týka dvojstupňového kombinovaného farmaceutického preparátu pre hormonálnu antikoncepciu, ktorý obsahuje najmenej 30 denných dávkových jednotiek, ktoré vo svojom prvom stupni obsahujú ako hormonálnu účinnú látku v kombinácii preparát estrogénu a v dávke, dostatočnej najmenej na zabránenie ovulácii preparát gestagénu v jednostupňovom vyhotovení a v druhom stupni ako hormonálnu účinnú látku iba preparát estrogénu, pričom prvý stupeň zahrňuje najmenej 25 a maximálne 77 oddelených denných alebo kontinuálnych dávkových jednotiek a druhý stupeň 5, 6 alebo 7 denných oddelených dávkových jednotiek a celkový počet denných jednotiek je rovný celkovému počtu dní cyklu s dĺžkou najmenej 30 a maximálne 84 dní. Ďalej sa týka zodpovedajúceho balenia, obsahujúceho tento kombinovaný preparát (antikoncepčná súprava) a spôsobu antikoncepcie, ktorý používa vyššie uvedený antikoncepčný preparát.

Doterajší stav techniky

Orálne antikoncepčné prípravky vo forme kombinovaných preparátov sú známe od roku 1960 ako tzv. jednofázové preparáty. Tieto preparáty sú tvorené 21 dávkovými jednotkami obsahujúcimi účinnú látku a 7 tabletkami alebo dražé bez účinnej látky. Denná dávková jednotka je zložená z estrogénu a gestagénu. V jednofázových preparátoch je denne podávaná dávka aktívnych látok v každej dávkovej jednotke rovnako vysoká. Keď je denne podávaná dávka aktívnych zložiek v jednotlivých dávkových jednotkách v jednotlivých úsekoch cyklu podávania rozdielna, ide o tzv. viacfázové preparáty. Ako obzvlášť významného zástupcu možno uviesť Triquilar (DE-A 23 65 103).

Vďaka vývoju nových účinnejších gestagénov ako boli obsiahnuté

v prvých orálnych antikoncepčných prípravkoch, sa mohla denná dávka gestagénu plynule znižovať. Tiež sa mohla znížiť denná dávka estrogénu, hoci v hormonálnych antikoncepčných prípravkoch bol rovnako ako prv väčšinou obsiahnutý etinylestradiol.

Pri vývoji nových zdokonalených antikoncepčných prostriedkov v popredí boli (a sú) tri hľadiská:

Musí sa zaistiť:

1. antikoncepčná bezpečnosť,
2. dobrá kontrola cyklu, t. j. nízky výskyt krvácania v medziobdobí, a
3. minimum nežiaducich vedľajších účinkov.

Antikoncepčná bezpečnosť je ovplyvňovaná predovšetkým zložkou gestagénu. Jeho denné dávkové množstvo vždy zodpovedá najmenej medznej dávke, ktorá sa u dotyčného gestagénu pokladá za potrebnú na zabránenie ovulácie. V kombinovaných preparátoch ako estrogén väčšinou používaný etinylestradiol má vplyv gestagénu na zabránenie ovulácie zvýšiť a predovšetkým zabezpečiť stabilitu cyklu. Denná dávka pri samotnom podávaní etinylestradiolu, ktorá sa musí použiť na zabránenie ovulácie, je 100 µg.

Kombinované preparáty s najmladšou generáciou gestagénov sú napríklad jednofázové preparáty Femovan (DE-PS 2546062) alebo Marvelon (DE-OS 2361120). Ako viacfázový preparát, ktorého dávkové jednotky obsahujú gestagén najmladšej generácie, totiž gestodén, možno uviesť napríklad Milvane (EP-0 148 724). U týchto trojfázových preparátov sa v prvej fáze podáva väčšinou 4 – 6 dražé a v každom dražé je obsiahnutý v malej dávke estrogén a v malej dávke gestagén. V druhej fáze o 4 – 6 dražé obsahuje každá dávková jednotka estrogén v rovnakej alebo mierne zvýšenej dávke, maximálne na dvojnásobok a gestagén v rovnakej alebo mierne zvýšenej dávke, maximálne na 1,5 násobok. V tejto fáze s 9 - 11 jednotkami obsahuje každé dražé estrogén v dávke rovnakej alebo opäť zníženej, a to maximálne na východiskovú hodnotu a gestagén v dávke ďalej zvýšenej maximálne na trojnásobok východiskovej hodnoty. Potom nasleduje 7 dní bez

piluliek.

Novo sú navrhované tiež viacfázové kombinované preparáty, kde sa môže predpokladať predĺžené, t. j. až na 24 dní, užívanie dávkových jednotiek s účinnou látkou pri cykle 28 dní. Pritom denné dávkové množstvo gestagénu buď stúpa od prvej, cez druhú až do tretej fázy (EP-A 0 491 415) alebo klesá (EP-A 0 491 438). K ukončeniu cyklu s trvaním 28 dní sa pripájajú v prvom prípade 4 dni bez piluliek, 4 dni s placebom alebo 4 dávkové jednotky, obsahujúce výhradne gestagén, alebo v druhom prípade 4 až 7 dní bez piluliek alebo 4 až 7 dní s placebom.

Vývoj novších orálnych antikoncepčných prípravkov so zníženými dennými dávkami hormónov mal za cieľ minimalizovať vedľajšie účinky, popísané v epidemiologických štúdiách. Novšie epidemiologické údaje poukazujú na taký trend k lepšej znášanlivosti nižšie dávkovaných preparátov čo do kardiovaskulárnych vedľajších účinkov (Thorogood, M., Oral Contraceptives and Cardiovascular Disease: An Epidemiologic Overview, Pharmacoepidemiology and Drug Safety, Vol. 2, 3 – 16 (1993); Gerstman, B. B., Piper, J. M., Tomita, D. K., Fergusson, W. J., Stadel, B. V., Lundin, F. E., Oral Contraceptive Estrogen Dose and the Risk of a Deep Venous Thromboembolic Disease, Am. J. E. Vol. 133, No. I, 32 – 36 (1991); Lidegaard, O., Oral contraception and a risk of a thromboembolic attack; results of a case-control study; BMJ, Vol. 306, 956 – 963 (1993); Vessey, M., Mant, D., Smith, A., Yeates, D., Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study; BMJ, Vol. 292 (1986); Mishell, D. R., Oral Contraception: Past, Present and Future Perspectives; Int. J. Fertil. 36, Suppl., 7 – 18 (1991)).

Uznáva sa súvislosť medzi vyššou dennou dávkou estrogénu a početnosťou kardiovaskulárnych komplikácií.

Preparát s v súčasnosti najnižšie dávkovaným množstvom estrogénu je na trhu pod názvom Mercilon a obsahuje 20 μg etinylestradiolu v kombinácii so 150 μg dezogestrelu v každej dennej dávkovej jednotke po 21 dní s nadväzujúcim intervalom 7 dní bez piluliek. Kontrola cyklu u tohto preparátu je

v porovnaní s preparátmi s vyššou dávkou estrogénu podľa očakávania trochu horšia. Ďalší klinicky významný problém predstavuje v mnohých spravených štúdiách zhodné pozorovanie nižšej ovariálnej supresie preparátu, obsahujúceho 20 μg etinylestradiolu. Pri týchto veľmi nízkych dávkach estrogénu zrejme u mnohých žien dochádza k dozrievaniu folikulov, čo mohlo byť preukázané ultrazvukovým vyšetrením alebo vyšetrením hormónov (Lunell, N. O., Carlström, 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); 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 Thieme 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 Suppresion and Cycle Control? Abstract Book, VIIIth World Congress on Human Reproduction, Bali, Indonesia (1993)).

Až do nedávna sa pokladalo viacdenné prerušenie užívania dražé s účinnou látkou za nevyhnutné, aby sa vyvolalo krvácanie zo spádu a aby sa zaistila dostatočná kontrola cyklu.

Boli popísané ďalšie preparáty, ktoré obsahujú estrogénnu a gestagénnu účinnú látku a ktoré sa všeobecne podávajú 21 dní s rovnakými množstvami v každej jednotlivej dávkovej jednotke, u ktorých užívaniu týchto dávkových jednotiek, obsahujúcich estrogénnu a gestagénnu účinnú látku, predchádza príjem dávkových jednotiek, obsahujúcich výhradne estrogén (Ijzerman, US-A 3 502 772; Pasquale, US-A 4 921 843; Kuhl et al., EP-A 0 499 348). U týchto preparátov sa pri začiatku užívania buď už v prvom dni cyklu (Kuhl) alebo najprv v druhom dni cyklu (Pasquale) začína s podávaním dávkových jednotiek, ktoré obsahujú iba jednu estrogénnu účinnú látku, a to v dávkovaní, ktoré je pod dávkou estrogénnej zložky, ktorá má tlmiaci účinok na ovuláciu, čím hlavne pri prvom cykle užívania môže dôjsť k vývoju folikulov. Vývoj folikulov sa robí

zodpovedným za ovuláciu (Chowdhury et al. „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). Antikoncepčná ochrana je tým spochybnená. Riziko otehotnenia je preto vysoké, hlavne pri chybách v užívaní u preparátov s 20 μg etinylestradiolu.

DE-OS 43 13 926 popisuje najmenej štvorfázový farmaceutický preparát pre antikoncepciu z jednej fixnej alebo sekvenčnej najmenej trojfázovej kombinácie etinylestradiolu alebo mestranolu alebo iného syntetického estrogénu, ako i gestagénu a jedného estrogénneho preparátu, podávaného vo štvrtej fáze, ktorý obsahuje etinylestradiol alebo mestranol a/alebo iný syntetický a/alebo telu vlastný estrogén. Tento preparát sa má podávať po celý cyklus ženy a je obmedzený na užívanie 28 dní.

Všetkým preparátom, ktoré sú v súčasnej dobe na trhu, je spoločné, že ich príslušná jednotka balenia je upravená na 28 denný cyklus užívania. Pre celoročné, teda 12 mesačné obdobie ochrany je teda nutné použitie obsahu 13 jednotiek balenia.

Je však už dlhší čas známe, že sa začiatok menštruácie pri užívaní orálneho antikoncepčného prostriedku kontinuálnym denným užívaním dávkových jednotiek, obsahujúcich ako estrogén, tak hlavne gestagén, môže posunúť až do skončenia užívania dávkových jednotiek, obsahujúcich gestagén (Hamerlynck, J. V. Th. H. et al., Contraception 35, 3, 199 – 205 (1987), Luodon N. B., IPPF Med. Bull. 13, 1, 2 – 3 (1979), Luodon, N. B. et al., Brit. Med. J., 60085, 487 – 490 (1077/2)). Po vysadení dávkových jednotiek s obsahom gestagénu nastáva spádové krvácanie. Prostriedok, brániaci ovulácii podľa EP-A 0 499 348 nie je síce obmedzený na požadovaný cyklus užívania s 28 dňami, napriek tomu tam zostáva počet denných jednotiek hormónov, obsahujúcich ako estrogén, tak i gestagén, obmedzený na hornú hranicu 23 denných jednotiek.

Úlohou tohto vynálezu je poskytnúť kombinovaný preparát s čo najmenším obsahom estrogénu v každej jednotlivej dávkovej jednotke, ale tiež

s nízkym celkovým obsahom hormónov v cykle podávania, pričom pri vysokej antikoncepčnej bezpečnosti už v prvom cykle užívania by sa mala dosiahnuť čo najnižšia incidencia vývoja folikulov za spoľahlivého zabránenia krvácania v medziobdobí ako je prienikové krvácanie a „špinenie" a zabránenia nežiaducim vedľajším účinkom.

Podstata vynálezu

Táto úloha bola vyriešená poskytnutím už prv popísaného dvojstupňového kombinovaného preparátu, ako i zodpovedajúceho balenia, obsahujúceho tento kombinovaný preparát (antikoncepčná súprava) a spôsobu antikoncepcie, ktorý využíva popísaný antikoncepčný preparát.

Výhodné formy vyhotovenia tohto vynálezu sa týkajú farmaceutického kombinovaného preparátu prv uvedeného druhu, u ktorého

- prvý stupeň obsahuje 25 alebo 26 denných dávkových jednotiek,
- prvý stupeň obsahuje najmenej 28 a najviac 84 denných dávkových jednotiek,
- prvý stupeň obsahuje 28 denných dávkových jednotiek,
- prvý stupeň obsahuje 28 plus 7, alebo 28 plus násobok 7 denných dávkových jednotiek,
- druhý stupeň obsahuje 7 denných dávkových jednotiek,
- prvý stupeň obsahuje 25 alebo 26 denných dávkových jednotiek a druhý stupeň obsahuje 5 alebo 6 denných dávkových jednotiek, takže kombinovaný preparát vykazuje celkom 30 alebo 31 denných dávkových jednotiek.

Vynález sa ďalej týka antikoncepčnej súpravy, obsahujúcej najmenej 30 a maximálne 84 denných dávkových jednotiek, obsahujúcich najmenej jednu hormonálnu účinnú látku, s jedným prvým a jedným druhým stupňom, ktoré vo svojom prvom stupni obsahujú ako hormonálnu účinnú látku kombináciu estrogénového preparátu a gestagénového preparátu, ktorý je v dávke

dostatočnej na zabránenie ovulácie v jednostupňovom usporiadaní a v druhom stupni len preparát estrogénu ako hormonálnu účinnú látku, pričom prvý stupeň zahrňuje najmenej 25 a maximálne 77 jednotlivých denných alebo kontinuálnych dávkových jednotiek a druhý stupeň zahrňuje 5, 6 alebo 7 denných jednotlivých alebo kontinuálnych dávkových jednotiek a celkový počet denných jednotiek je rovný celkovému počtu dní požadovaného cyklu s dĺžkou najmenej 30 a najviac 84 dní.

Výhodná antikoncepčná súprava podľa tohto vynálezu sa vyznačuje tým, že:

- prvý stupeň obsahuje 25 alebo 26 denných dávkových jednotiek,
- prvý stupeň obsahuje najmenej 28 a najviac 84 denných dávkových jednotiek,
- prvý stupeň obsahuje 28 denných dávkových jednotiek,
- prvý stupeň obsahuje 28 plus 7, alebo 28 plus násobok 7 denných dávkových jednotiek,
- druhý stupeň obsahuje 7 denných dávkových jednotiek,
- prvý stupeň obsahuje 25 alebo 26 denných dávkových jednotiek a jej druhý stupeň obsahuje 5 alebo 6 denných dávkových jednotiek, takže súprava vykazuje celkovo 30 alebo 31 denných dávkových jednotiek.

V ďalšej forme vyhotovenia antikoncepčnej súpravy podľa vynálezu sú dávkové jednotky prvého stupňa čiastočne v periodicky sa opakujúcich podskupinách, ktoré sú navzájom oddelené priestorovo a/alebo iným označením.

Výhodne sa dávkové jednotky najprv od 26. dennej dávkovej jednotky nachádzajú v podskupinách, kde sa dávkové podjednotky môžu navzájom oddeliť pomocou perforácie alebo pomocou iného zariadenia, vhodného na oddelenie a kde je v oddelených podskupinách obsiahnutých vždy 7 dávkových jednotiek a kde prvý stupeň zahrňuje 28 plus 7 alebo 28 plus násobok 7 denných dávkových jednotiek a/alebo druhý stupeň zahrňuje 7 denných

dávkových jednotiek.

V spôsobe antikoncepcie podľa vynálezu, ktorý využíva popísaný kombinovaný preparát, sa v prvom stupni začínajúc prvým dňom cyklu podáva jedna dávková jednotka, obsahujúca estrogén v kombinácii so zložkou gestagénu, denne po najmenej 25 a maximálne po 77 dní. Potom nadväzuje druhý stupeň, v ktorom sa vo zvyšnom čase cyklu, trvajúcom najmenej 30 a maximálne 84 dní, podáva po 5, 6 alebo 7 dní estrogén. Teda v každom dni cyklu sa podáva dávková jednotka, obsahujúca hormonálnu účinnú látku.

Pri užívaní kombinovaného preparátu podľa vynálezu sa vzniku dominantného folikula, ktorý pri spontánnom cykle prebieha počas prvých 6 dní menštruačného cyklu, účinne zabraňuje. Tak sa pomocou kombinovaného preparátu podľa tohto vynálezu môže vývoju folikulov zabrániť, a tým sa môže zabrániť ovulácii, čím sa zvyšuje antikoncepčná bezpečnosť.

Toto má mimoriadnu dôležitosť predovšetkým pri chybách v užívaní a síce najmä u hormonálnych antikoncepčných prostriedkov s nízkou dennou dávkou etinylestradiolu. Pretože sú u 25 % žien, ktoré užívajú pilulky, známe chyby v užívaní (vypustenie dávkovej jednotky alebo predĺženie intervalu medzi denným užívaním dvoch dávkových jednotiek) (Finlay, I. G., Scott, M. B. G.: Patterns of contraceptive pills – taking in na inner city practice, Br. Med. J., 1986, 293, 601 – 602), kombinovaný preparát podľa vynálezu, pokiaľ sa používa ako prostriedok brániaci ovulácii, zvyšuje antikoncepčnú bezpečnosť. To je vhodné hlavne u preparátu s najnižším dávkovaním.

Najmä ale tento vyšší počet denných dávkových jednotiek, obsahujúcich ako estrogén, tak i gestagén, vedie k predĺženiu cyklu a k menšej početnosti krvácania zo spádu.

Nadväzujúci stupeň, v ktorom sa po 5, 6 alebo 7 dní podávajú denné dávkové jednotky, ktoré ako účinnú hormonálnu látku obsahujú iba estrogén, zaisťuje krvácanie zo spádu a vyvoláva stimuláciu receptorov progesterónu v endometriu, čím sa v nasledujúcom cykle podávania dosahuje nižšia početnosť krvácania v medziobdobí v porovnaní s doterajšími preparátmi

s nízkym dávkovaním.

V spojení s predĺženou fázou podávania dávkových jednotiek, obsahujúcich estrogén a gestagén, je tak možné napríklad predĺženie menštruačných cyklov na 30, prípadne 31 dní (mesačné balenie).

Podľa výhodného variantu je možné ľubovoľné posunutie spádového krvácania až po 77 dní, kedy nastane po vysadení dávkových jednotiek, obsahujúcich estrogén a gestagén.

Variabilné ovládanie zavedenia spádového krvácania je možné pomocou antikoncepčnej súpravy podľa tohto vynálezu, u ktorej sa dávkové jednotky prvého stupňa, najprv od 26 dávkovej jednotky, nachádzajú v podskupinách, ktoré sa pomocou vyvolanej perforácie alebo iného zariadenia, vhodného na oddeľovanie, môžu od seba oddeliť.

Antikoncepčná súprava podľa vynálezu je napríklad vyhotovená vo forme blistra, u ktorej sa vždy jednotlivé segmenty, ktoré výhodne obsahujú vždy 7 dávkových jednotiek prvého stupňa, môžu pohodlne a jednoducho oddeliť pomocou perforácie, vykonanej na základnej vrstve blistra.

Tiež je však možné, že sú podskupiny vždy vyhotovené vo forme separátneho blistra alebo že je napríklad 28 dávkových jednotiek prvého stupňa v jednom prvom blistre a nasledujúce dávkové jednotky prvého stupňa sú v druhom blistre, z ktorého sa môžu popísaným spôsobom pomocou perforácie oddeliť podskupiny.

Vo všetkých vyhotoveniach vynálezu je výhodne estrogén zvolený zo skupiny zlúčenín:

17ß-estradiol
etinylestradiol a
17ß-estradiolvalerát

a gestagén je zvolený zo skupiny zlúčenín

dienogest
gestodén
levonorgestrel

dezogestrel

3-ketodezogestrel

drospironenón

cyptoerónacetát

norgestimat a

noretisterón, ako i

estrogén druhej hormonálnej zložky je zvolený zo skupiny zlúčenín

17ß-estradiol

etinylestradiol a

17ß-estradiolvalerát.

V tomto vynáleze je estrogén prvej hormonálnej zložky v každej dennej dávkovej jednotke obsiahnutý výhodne v dávke

1,0 až 6,0 mg 17ß-estradiolu,

0,015 až 0,025 mg etinylestradiolu,

1,0 až 4,0 mg 17ß-estradiolvalerátu

a gestagén v každej dennej dávkovej jednotke v dávke

1,0 až 3,0 mg dienogestu,

0,05 až 0,075 mg gestodénu,

0,05 až 0,125 mg levonorgestrelu,

0,06 až 0,15 mg dezogestrelu,

0,06 až 0,15 mg 3-ketodezogestrelu,

1,0 až 3,0 mg drospironenónu,

1,0 až 2,0 mg cyptoerónacetátu,

0,2 až 0,3 mg norgestimatu,

0,35 až 0,75 mg noretisterónu.

Druhá hormonálna zložka obsahuje estrogén v každej dennej dávkovej jednotke výhodne v množstve

1,0 až 6,0 mg 17ß-estradiolu,

0,002 až 0,04 mg etinylestradiolu,

1,0 až 4,0 mg 17ß-estradiolvalerátu.

Podľa obzvlášť výhodnej formy vyhotovenia obsahuje druhá hormonálna

zložka ako estrogén etinylestradiol v každej dennej dávkovej jednotke v množstve od 0,01 do 0,015 mg.

Ako estrogén pre prvú, ako i pre druhú hormonálnu zložku prichádza do úvahy v prvom rade etinylestradiol alebo prirodzený estradiol.

Z uvádzaných gestagénov pre druhú hormonálnu zložku je nutné vyzdvihnúť gestogén; výhodný je rovnako levonorgestrel.

17ß-estradiolvalerát, ktorý môže byť obsiahnutý ako v prvej, tak i v druhej hormonálnej zložke, sa uvádza iba ako možný zástupca týchto 17ß-estradiolesterov; v rámci vynálezu sa môžu použiť tiež iné homológne estery ako estrogénne zložky.

Výroba dávkových jednotiek prebieha zvyčajným spôsobom s použitím pomocných látok, známych na výrobu tabletiek, piluliek a dražé, obsahujúcich estrogén a gestagén, ako i samotný estrogén.

Kombinovaný preparát podľa vynálezu slúži na zabránenie počatia u žien podávaním denných dávkových jednotiek s prvou hormonálnou zložkou po najmenej 25 a maximálne 77 dní, začínajúc prvým dňom menštruačného cyklu (prvý deň menštruačného krvácania), nasledovaným 5, 6 alebo 7 dennými dávkovými jednotkami druhej hormonálnej zložky, ktoré obsahujú výlučne estrogén (E), v priebehu celkom najmenej 30 a maximálne 84 dní cyklu podávania. V druhom menštruačnom cykle (nasledujúcom) sa v jeho prvom dni bez prestávky v užívaní pokračuje s použitím prvej dávkovej jednotky prvej hormonálnej zložky novej jednotky balenia (súpravy) farmaceutického preparátu podľa vynálezu.

Pomocou tohto kombinovaného preparátu sa môže dosiahnuť výrazná ovariálna supresia bez častého dozrievania folikulov, ako i vynikajúca kontrola cyklu pri nízkych denných dávkach estrogénu, pri nízkom celkovom množstve estrogénu, ako i nízkom celkovom množstve hormónov v priebehu cyklu podávania.

Výhody tohto kombinovaného preparátu (prostriedku, brániaceho ovulácii), podávaného po najmenej 30 a najviac 84 dní na cyklus, proti doteraz

popísaným preparátom, hlavne proti tým s dennou dávkou etinylestradiolu menšou ako 30 μg a tým, ktoré zahrňujú interval bez piluliek, sa môžu charakterizovať takto:

1. Významne nižšia početnosť vývoja folikulov u užívateľky. To znamená nižšie nebezpečenstvo ovulácie, a teda vyššiu antikoncepčnú spoľahlivosť, hlavne pri chybách v užívaní.
2. Vznik dominantného folikula sa účinne potláča predĺžením doby užívania kombinácie.
3. Užívanie 5, 6 alebo 7 denných dávkových jednotiek estrogénu na záver podávania kombinovaných dávok prvého stupňa vedie k značne zlepšenej kontrole cyklu a k nižšiemu výskytu vedľajších účinkov, ako sú napríklad bolesti hlavy v rámci premenštruačného syndrómu.
4. Iné klinické symptómy, ktoré je možné pripísať silne kolísajúcej endogénnej hladine estrogénu, ako je napríklad napätie v prsiach, je rovnako výrazne potlačené v dôsledku významne silnejšej ovariálnej supresie.
5. Zbavením krvácania (amenorhoe) na dlhšie obdobie sa u užívateľky zvyšuje prijateľnosť, čo platí hlavne so stúpajúcim počtom dávkových jednotiek v prvom stupni.
6. Negatívne javy, vyvolané krvácaním, ako je napríklad anémia, kŕče, nevoľnosť, atď., sa vyskytujú vzácnejšie.
7. Stále nízke hladiny estrogénu a gestagénu; tým zabránenie metabolických kolísaní, a teda zlepšenie znášanlivosti.
8. Prípadné tehotenstvo v dôsledku chýb v užívaní je poznateľné vynechaním krvácania po vysadení dávkových jednotiek, obsahujúcich estrogén a gestagén.

Príprava estrogénu a gestagénu na výrobu kombinovaného preparátu podľa vynálezu prebieha celkom podobne ako je už známe u doterajších orálnych antikoncepčných prostriedkov s dobou užívania účinných látok po 21 dní, ako je napríklad Femovan (etinylestradiol/gestodén) alebo Microgynon

(etinylestradiol/ levonorgestrel). Príprava dávkových jednotiek, obsahujúcich výhradne estrogén, sa môže vykonávať rovnako celkom podobne, ako je známe pre už predávané prípravky, obsahujúce estrogén, určené na orálne použitie, ako je napríklad Progynon.

Dávkové jednotky prvého stupňa preparátu podľa vynálezu môžu byť pripravené rovnako vo forme náplastí (transdermálna aplikácia), implantátu alebo inej depotnej kompozície, a tak sa môžu aplikovať kontinuálne.

Ako forma balenia preparátu podľa vynálezu slúži všeobecne blister, ktorý je upravený spôsobom podľa vynálezu, ale napriek tomu sú možné iné formy balenia, známe pre tento účel.

Pre určenie účinných ekvivalentných množstiev jednak etinylestradiolu a 17ß-estradiolu a jednak rôznych gestagénov, ako sú napríklad gestodén, levonorgestrel, dezogestrel a 3-ketodezogestrel, sa odkazuje na údaje z EP-A 0 253 607. Ďalšie podrobnosti na určenie dávkových ekvivalentov rôznych gestagénnych látok sú napríklad v Probleme der Dosisfindung: Sexualhormone; F. Neuman a kol. v „Arzneimittelforschung" (Drug Research) 27, 2a, 296 – 318 (1977), ako i v „Aktuelle Entwicklungen in der hormonalen Kontrazeption"; H. Kuhl in „Gynäkologe" 25, 231 – 240 (1992).

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príklady slúžia na bližšie vysvetlenie tohto vynálezu:

Príklad 1

Deň	1	2	3	4	5	6	7
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	8	9	10	11	12	13	14
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	15	16	17	18	19	20	21
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	22	23	24	25			
Zloženie	C	C	C	C			

Deň	26	27	28	29	30
Zloženie	E	E	E	E	E

Príklad 2

Deň	1	2	3	4	5	6	7
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	8	9	10	11	12	13	14
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	15	16	17	18	19	20	21
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	22	23	24	25	26		
Zloženie	C	C	C	C	C		
Deň	27	28	29	30	31		
Zloženie	E	E	E	E	E		

Príklad 3

Deň	1	2	3	4	5	6	7
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	8	9	10	11	12	13	14
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	15	16	17	18	19	20	21
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	22	23	24	25			
Zloženie	C	C	C	C			
Deň	26	27	28	29	30	31	
Zloženie	E	E	E	E	E	E	

Príklad 4

Deň	1	2	3	4	5	6	7
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	8	9	10	11	12	13	14
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	15	16	17	18	19	20	21

Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	22	23	24	25	26	27	28
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	29	30	31	32	33	34	35
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	36	37	38	39	40	41	42
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	43	44	45	46	47	48	49
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	50	51	52	53	54	55	56
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	57	58	59	60	61	62	63
Zloženie	E	E	E	E	E	E	E

Príklad 5

Deň	1	2	3	4	5	6	7
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	8	9	10	11	12	13	14
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	15	16	17	18	19	20	21
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	22	23	24	25	26	27	28
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	29	30	31	32	33	34	35
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	36	37	38	39	40	41	42
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	43	44	45	46	47	48	49
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	50	51	52	53	54	55	56
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	57	58	59	60	61	62	63

Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	64	65	66	67	68	69	70
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	71	72	73	74	75	76	77
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	78	79	80	81	82	83	84
Zloženie	E	E	E	E	E	E	E

Príklad 6

Deň	1	2	3	4	5	6	7
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	8	9	10	11	12	13	14
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	15	16	17	18	19	20	21
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
Deň	22	23	24	25	26	27	28
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
							P
Deň	29	30	31	32	33	34	35
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
							P
Deň	36	37	38	39	40	41	42
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
							P
Deň	43	44	45	46	47	48	49
Zloženie	C	C	C	C	C	C	C
							P
Deň	50	51	52	53	54	55	56
Zloženie	E	E	E	E	E	E	E

Deň = deň menštruačného cyklu, deň 1 je dňom prvého krvácania

C = kombinácia estrogénu a gestagénu (= prvá hormonálna zložka)

E = estrogén (= druhá hormonálna zložka)

P = perforácia.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Dvojstupňový kombinovaný farmaceutický preparát pre hormonálnu antikoncepciu, obsahujúci najmenej 30 denných dávkových jednotiek, ktoré v prvom stupni obsahujú ako hormonálnu účinnú látku v kombinácii preparát estrogénu a preparát gestagénu v dávke postačujúcej aspoň na inhibíciu ovulácie v jednostupňovom vyhotovení a v druhom stupni ako hormonálnu účinnú látku iba preparát estrogénu, pričom prvý stupeň zahrňuje najmenej 25 a maximálne 77 oddelených denných alebo kontinuálnych dávkových jednotiek a druhý stupeň 5, 6 alebo 7 denných oddelených dávkových jednotiek a celkový počet denných jednotiek je rovný celkovému počtu dní cyklu s dĺžkou najmenej 30 a maximálne 84 dní.

2. Kombinovaný preparát podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že prvý stupeň zahrňuje 25 alebo 26 denných dávkových jednotiek.

3. Kombinovaný preparát podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že prvý stupeň zahrňuje najmenej 28 a najviac 84 denných dávkových jednotiek.

4. Kombinovaný preparát podľa nároku 3, **vyznačujúci sa tým**, že prvý stupeň zahrňuje 28 denných dávkových jednotiek.

5. Kombinovaný preparát podľa nároku 3, **vyznačujúci sa tým**, že prvý stupeň zahrňuje 28 plus 7, alebo 28 plus násobok 7 denných dávkových jednotiek.

6. Kombinovaný preparát podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že druhý stupeň zahrňuje 7 denných dávkových jednotiek.

7. Kombinovaný preparát podľa nároku 2, **vyznačujúci sa tým**, že druhý stupeň zahrňuje 5 alebo 6 denných dávkových jednotiek, takže kombinovaný preparát obsahuje spolu 30 alebo 31 denných dávkových jednotiek.

8. Kombinovaný preparát podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 1 až 7, **vyznačujúci sa tým**, že estrogén prvého stupňa je zvolený zo skupiny zlúčenín:

17ß-estradiol
etinylestradiol a
17ß-estradiolvalerát

a gestagén je zvolený zo skupiny zlúčenín

dienogest
gestodén
levonorgestrel
dezogestrel
3-ketodezogestrel
drospironenón
cyptoerónacetát
norgestimat a
noretisterón, a

estrogén druhej hormonálnej zložky je zvolený zo skupiny zlúčenín

17ß-estradiol
etinylestradiol a
17ß-estradiolvalerát.

9. Kombinovaný preparát podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 1 až 8, **vyznačujúci sa tým**, že estrogén prvej hormonálnej zložky v každej dennej dávkovej jednotke je obsiahnutý výhodne v dávke

1,0 až 6,0 mg 17ß-estradiolu,
0,015 až 0,025 mg etinylestradiolu,

1,0 až 4,0 mg 17ß-estradiolvalerátu

a gestagén v každej dennej dávkovej jednotke v dávke

1,0 až 3,0 mg dienogestu,
0,05 až 0,075 mg gestodénu,
0,05 až 0,125 mg levonorgestrelu,
0,06 až 0,15 mg dezogestrelu,
0,06 až 0,15 mg 3-ketodezogestrelu,
1,0 až 3,0 mg drospironenónu,
1,0 až 2,0 mg cyptoerónacetátu,
0,2 až 0,3 mg norgestimatu,
0,35 až 0,75 mg noretisterónu.

10. Kombinovaný preparát podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 1 až 9, **vyznačujúci sa tým**, že v druhom stupni je v každej dennej dávke obsiahnuté množstvo

1,0 až 6,0 mg 17ß-estradiolu,
0,002 až 0,04 mg etinylestradiolu,
1,0 až 4,0 mg 17ß-estradiolvalerátu.

11. Antikoncepčná súprava, **vyznačujúca sa tým**, že obsahuje najmenej 30 denných dávkových jednotiek, obsahujúcich vždy najmenej jednu hormonálnu účinnú látku, s prvým a druhým stupňom, ktoré vo svojom prvom stupni obsahujú ako hormonálnu účinnú látku kombináciu estrogénového preparátu a gestagénového preparátu, ktorý je v dávke dostatočnej na zabránenie ovulácie v jednostupňovom usporiadaní a v druhom stupni len preparát estrogénu ako hormonálnu účinnú látku, pričom prvý stupeň zahrňuje najmenej 25 a najviac 77 jednotlivých denných alebo kontinuálnych dávkových jednotiek a druhý stupeň zahrňuje 5, 6 alebo 7 denných jednotlivých alebo kontinuálnych dávkových jednotiek a celkový počet denných jednotiek je rovný celkovému počtu dní požadovaného cyklu s dĺžkou najmenej 30 a maximálne 84 dní.

12. Antikoncepčná súprava podľa nároku 11, **vyznačujúca sa tým**,

že jej prvý stupeň zahrňuje 25 alebo 26 denných dávkových jednotiek.

13. Antikoncepčná súprava podľa nároku 11, **vyznačujúca sa tým**, že prvý stupeň zahrňuje najmenej 28 a najviac 84 denných dávkových jednotiek.

14. Antikoncepčná súprava podľa nároku 13, **vyznačujúca sa tým**, že prvý stupeň zahrňuje 28 denných dávkových jednotiek.

15. Antikoncepčná súprava podľa nároku 13, **vyznačujúca sa tým**, že prvý stupeň zahrňuje 28 plus 7 alebo 28 plus násobok 7 denných dávkových jednotiek.

16. Antikoncepčná súprava podľa nároku 11, **vyznačujúca sa tým**, že druhý stupeň zahrňuje 7 denných dávkových jednotiek.

17. Antikoncepčná súprava podľa nároku 12, **vyznačujúca sa tým**, že druhý stupeň zahrňuje 5 alebo 6 denných dávkových jednotiek, takže súprava spolu obsahuje 30 alebo 31 denných dávkových jednotiek.

18. Antikoncepčná súprava podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 11 až 17, **vyznačujúca sa tým**, že estrogén prvého stupňa je zvolený zo skupiny zlúčenín:

17ß-estradiol
etinylestradiol a
17ß-estradiolvalerát

a gestagén je zvolený zo skupiny zlúčenín

dienogest
gestodén
levonorgestrel
dezogestrel
3-ketodezogestrel
drospironenón
cyptoerónacetát
norgestimat a

noretisterón, a

estrogén druhej hormonálnej zložky je zvolený zo skupiny zlúčenín

17ß-estradiol
etinylestradiol a
17ß-estradiolvalerát.

19. Antikoncepčná súprava podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 11 až 18, **vyznačujúca sa tým**, že estrogén prvej hormonálnej zložky v každej dennej dávkovej jednotke je obsiahnutý výhodne v dávke

1,0 až 6,0 mg 17ß-estradiolu,
0,015 až 0,025 mg etinylestradiolu,
1,0 až 4,0 mg 17ß-estradiolvalerátu

a gestagén v každej dennej dávkovej jednotke v dávke

1,0 až 3,0 mg dienogestu,
0,05 až 0,075 mg gestodénu,
0,05 až 0,125 mg levonorgestrelu,
0,06 až 0,15 mg dezogestrelu,
0,06 až 0,15 mg 3-ketodezogestrelu,
1,0 až 3,0 mg drospironenónu,
1,0 až 2,0 mg cyptoerónacetátu,
0,2 až 0,3 mg norgestimatu,
0,35 až 0,75 mg noretisterónu.

20. Antikoncepčná súprava podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 11 až 19, **vyznačujúca sa tým**, že v druhom stupni je v každej dennej dávkovej jednotke obsiahnuté množstvo

1,0 až 6,0 mg 17ß-estradiolu,
0,002 až 0,04 mg etinylestradiolu,
1,0 až 4,0 mg 17ß-estradiolvalerátu.

21. Antikoncepčná súprava, **vyznačujúca sa tým**, že obsahuje najmenej 30 denných dávkových jednotiek obsahujúcich vždy najmenej jednu hormonálnu účinnú látku, s prvým a druhým stupňom, ktoré vo svojom prvom

stupni obsahujú ako hormonálnu účinnú látku kombináciu estrogénového preparátu a gestagénového preparátu, ktorý je v dávke dostatočnej na zabránenie ovulácie v jednostupňovom usporiadaní a v druhom stupni len preparát estrogénu ako hormonálnu účinnú látku, pričom prvý stupeň zahrňuje najmenej 25 a maximálne 77 jednotlivých denných alebo kontinuálnych dávkových jednotiek a druhý stupeň zahrňuje 5, 6 alebo 7 denných jednotlivých alebo kontinuálnych dávkových jednotiek a celkový počet denných jednotiek je rovný celkovému počtu požadovaného cyklu s dĺžkou najmenej 30 a maximálne 84 dní, pričom dávkové jednotky prvého stupňa sú v periodicky sa opakujúcich podskupinách, ktoré sú priestorovo a/alebo iným značením navzájom oddelené.

22. Antikoncepčná súprava podľa nároku 21, **vyznačujúca sa tým**, že dávkové jednotky sú najprv od 26. dennej dávkovej jednotky v podskupinách.

23. Antikoncepčná súprava podľa nárokov 21 alebo 22, **vyznačujúca sa tým**, že jednotlivé podskupiny môžu byť navzájom oddelené pomocou perforácie alebo iným zariadením, vhodným na oddeľovanie.

24. Antikoncepčná súprava podľa niektorého z nárokov 21, 22 alebo 23, **vyznačujúca sa tým**, že jednotlivé podskupiny obsahujú vždy 7 dávkových jednotiek.

25. Antikoncepčná súprava podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 21 až 24, **vyznačujúca sa tým**, že prvý stupeň zahrňuje 28 plus 7 alebo 28 plus násobok 7 denných dávkových jednotiek.

26. Antikoncepčná súprava podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 21 až 25, **vyznačujúca sa tým,** že druhý stupeň zahrňuje 7 denných dávkových jednotiek.

27. Antikoncepčná súprava podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 21 až 26, **vyznačujúca sa tým**, že estrogén prvého stupňa je zvolený zo skupiny zlúčenín:

17ß-estradiol
etinylestradiol a
17ß-estradiolvalerát

a gestagén je zvolený zo skupiny zlúčenín

dienogest
gestodén
levonorgestrel
dezogestrel
3-ketodezogestrel
drospironenón
cyptoerónacetát
norgestimat a
noretisterón, a

estrogén druhej hormonálnej zložky je zvolený zo skupiny zlúčenín

17ß-estradiol
etinylestradiol a
17ß-estradiolvalerát.

28. Antikoncepčná súprava podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 21 až 27, **vyznačujúca sa tým**, že estrogén prvého stupňa je v každej dennej dávkovej jednotke obsiahnutý v dávke

1,0 až 6,0 mg 17ß-estradiolu,
0,015 až 0,025 mg etinylestradiolu,
1,0 až 4,0 mg 17ß-estradiolvalerátu

a gestagén v každej dennej dávkovej jednotke v dávke

1,0 až 3,0 mg dienogestu,
0,05 až 0,075 mg gestodénu,
0,05 až 0,125 mg levonorgestrelu,
0,06 až 0,15 mg dezogestrelu,
0,06 až 0,15 mg 3-ketodezogestrelu,
1,0 až 3,0 mg drospironenónu,
1,0 až 2,0 mg cyptoerónacetátu,
0,2 až 0,3 mg norgestimatu,
0,35 až 0,75 mg noretisterónu.

29. Antikoncepčná súprava podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 21 až 28, **vyznačujúca sa tým**, že v druhom stupni je v každej dennej dávkovej jednotke obsiahnuté množstvo

1,0 až 6,0 mg 17ß-estradiolu,
0,002 až 0,04 mg etinylestradiolu,
1,0 až 4,0 mg 17ß-estradiolvalerátu.

30. Spôsob antikoncepcie u samíc cicavcov, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje postupné podávanie po najmenej 30 a najviac 84 dní denných dávkových jednotiek v prvom stupni z najmenej 25 a najviac 77 jednotlivých alebo kontinuálnych dávkových jednotiek a v druhom stupni 5, 6 alebo 7 jednotlivých alebo kontinuálnych dávkových jednotiek, ktoré v prvom stupni obsahujú ako hormonálnu účinnú látku v kombinácii preparát estrogénu a preparát gestagénu v dávke postačujúcej najmenej na zabránenie ovulácie v jednostupňovom usporiadaní a v druhom stupni iba preparát estrogénu ako hormonálnu účinnú látku.

31. Spôsob podľa nároku 30, **vyznačujúci sa tým**, že v prvom stupni sa dáva 25 alebo 26 denných dávkových jednotiek.

32. Spôsob podľa nároku 30, **vyznačujúci sa tým**, že v prvom stupni sa dáva najmenej 28 a najviac 77 denných dávkových jednotiek.

33. Spôsob podľa nároku 30, **vyznačujúci sa tým**, že v prvom stupni sa dáva 28 denných dávkových jednotiek.

34. Spôsob podľa nároku 32, **vyznačujúci sa tým**, že prvý stupeň zahrňuje 28 plus 7 alebo 28 plus násobok 7 denných dávkových jednotiek.

35. Spôsob podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 30 až 34, **vyznačujúci sa tým**, že v druhom stupni sa dáva 7 denných dávkových jednotiek.

36. Spôsob podľa nároku 31, **vyznačujúci sa tým**, že sa v druhom stupni dáva 5 alebo 6 denných dávkových jednotiek.

37. Spôsob podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 30 až 36, **vyznačujúci sa tým**, že estrogén dávkových jednotiek prvého stupňa je

zvolený zo skupiny zlúčenín:

17ß-estradiol
etinylestradiol a
17ß-estradiolvalerát

a gestagén je zvolený zo skupiny zlúčenín

dienogest
gestodén
levonorgestrel
dezogestrel
3-ketodezogestrel
drospironenón
cyptoerónacetát
norgestimat a
noretisterón, a

estrogén druhej hormonálnej zložky je zvolený zo skupiny zlúčenín

17ß-estradiol
etinylestradiol a
17ß-estradiolvalerát.

38. Spôsob podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 30 až 37, **vyznačujúci sa tým**, že sa estrogén prvého stupňa dáva v každej dennej dávkovej jednotke v dávke

1,0 až 6,0 mg 17ß-estradiolu,
0,015 až 0,025 mg etinylestradiolu,
1,0 až 4,0 mg 17ß-estradiolvalerátu

a gestagén v každej dennej dávkovej jednotke v dávke

1,0 až 3,0 mg dienogestu,
0,05 až 0,075 mg gestodénu,
0,05 až 0,125 mg levonorgestrelu,
0,06 až 0,15 mg dezogestrelu,

0,06 až 0,15 mg 3-ketodezogestrelu,

1,0 až 3,0 mg drospironenónu,

1,0 až 2,0 mg cyptoerónacetátu,

0,2 až 0,3 mg norgestimatu,

0,35 až 0,75 mg noretisterónu.

39. Spôsob podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 30 až 38, **vyznačujúci sa tým**, že sa v druhom stupni dáva v každej dennej dávkovej jednotke množstvo

1,0 až 6,0 mg 17ß-estradiolu,

0,002 až 0,04 mg etinylestradiolu,

1,0 až 4,0 mg 17ß-estradiolvalerátu.

40. Spôsob podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 30 až 39, **vyznačujúci sa tým**, že samicou cicavca je homo sapiens sapiens.