[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
A61K 31/57
A61K 31/565
A61P 15/18

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94193713.5

[45]授权公告日 2002 年 1 月 2 日

[11]授权公告号 CN 1076969C

[22]申请日 1994.9.8 [24]颁证日 2002.1.2

[21]申请号 94193713.5

[30]优先权

[32]1993.9.9 [33]NL[31]9301562

[86]国际申请 PCT/EP94/02997 1994.9.8

[87]国际公布 WO95/07081 英 1995.3.16

[85]进入国家阶段日期 1996.4.9

[73]专利权人 萨特纳斯股份公司

地址 比利时卢森堡

[72]发明人 P·R·M·W·G·科宁克斯

[56]参考文献

EP346014	1989.12.13	A61K31/565
EP559240	1993. 8. 9	A61K31/57

审查员 周英姿

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 张元忠

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 含有至少一种孕激素和至少一种雌激素的替代治疗用制剂

[57]摘要

本发明涉及一种用于替代治疗和口服避孕用制剂，其含有至少一 种孕激素和至少一种雌激素，其中雌激素的剂量周期性(周期优选 少于 10 天，更优选少于 7 天)变化从而避免了血液的流失，例如在 口服、透皮、非肠道和/或植入给药形式中含有孕激素和/或雌激素 的制剂。

ISSN1008-4274

01.06.26

权　　利　　要　　求　　书

1. 用于替代治疗和口服避孕用的制剂，其由交替使用的A型剂和B型剂组成，其含有至少一种孕激素和至少一种雌激素，其中孕激素是日剂量为300－900mg的孕酮或等效量的其它孕激素，雌激素是日剂量为5－30微克的炔雌醇或等效量的其它雌激素，其中孕激素剂量恒定而雌激素的剂量周期性变化，从而雌激素占优势期和孕激素占优势期交替出现，避免了血液的流失，所述的周期少于10天。

2. 权利要求1的制剂，其中的周期少于7天。

3. 权利要求1的制剂，其中的周期为2－9天。

4. 权利要求3的制剂，其中的周期为2－6天。

5. 权利要求1－4任一项的制剂，其中的孕激素包括下列化合物并且日剂量如下：

孕酮	300－900mg
醋炔诺酮	0.2-5mg
甲孕酮	1－5mg
d-甲基炔诺酮	30－150μg
甲烯甲炔诺	30－150μg
肟炔诺酯	30－150μg
环丙氯地孕酮	0.2-2mg
甲地妊娠素	10－150μg
3－酮去氧孕烯	10－150μg
屈螺酮	0.2-0.3mg

或者其的结合物。

6.权利要求1－4任一项的制剂，其中雌激素包括下列化合物并且日剂量如下:

炔雌醇	5－30微克
戊酸雌二醇	2μg－4mg
雌二醇	1－2mg
结合雌二醇	0.3-1.25mg
雌三醇	1-4mg

或者其的结合物。

7. 权利要求1－4任一项的制剂，其含有抗孕激素。

8. 权利要求1－4任一项的制剂，其含有抗雌激素。

9. 权利要求1－4任一项的制剂，其在口服、透皮、非肠道和/或植入给药形式中含有孕激素和/或雌激素。

说　明　书

含有至少一种孕激素和至少一种雌激素的替代治疗用制剂

本发明涉及一种用于替代治疗及口服避孕用的制剂．更具体的说，本发明在一方面涉及缓解卵巢减少或停止产生雌激素（如当绝经时）的效应．替代治疗主要是诱导经闭而几乎不流失血液．

在绝经期间和绝经后，这些效应包括潮红和盗汗、阴道萎缩（可引起性交困难）、骨脱钙、心血管疾病的增加以及具有通常很难说明的因果联系的心理症状．

目前，已应用了不同类型的替代治疗，包括使用一种或多种雌激素以及一种或多种孕激素的激素疗法．

根据第一种治疗，给予低剂量的雌激素和孕激，但是这种治疗对脱钙和心血管疾病无效．

在另一治疗中，尽可能遵循雌激素和孕激素的自然周期．这种治疗不可避免的引起了月经，并且具有降低患子宫癌危险性的优点．

根据另一治疗，仅给予雌激素，其剂量在月经出血的阈值以下．但是这种治疗具有增加患子宫癌危险性的缺陷．

根据最近的已知疗法，持续给予雌激素和孕激素，这样子宫内膜不会增殖．但是这种治疗的缺陷是伴有难以接受的轻微不规则出血的高发生率．

本发明的目的是提供一种替代治疗，其中上述缺陷以最低程度出现，同时目的是引起经闭而经过长期（数月到数年）没有明显的血液流失．

另一方面，本发明涉及可用于连续口服避孕的制剂．

连续服用口服避孕药经常会发生中间出血. 本发明的制剂可诱导规律性的月经出血，其延长了月经周期或者最终导致稳定的经闭，但是其的特征是最佳的（周期）控制和/或减少了中间出血的发生率.

EP－A－559 240公开了用于替代治疗和口服避孕用的制剂，其中雌激素的剂量恒定，而孕激素的剂量周期性变化.

但是，其在抑制子宫内膜出血方面的改善是微不足道的. 此外，由于使用较高剂量的孕激素比低剂量的效果好，所以周期性使用不同剂量的雌激素似乎不合逻辑.

本发明基于一个惊人的发现，即当周期性使用不同剂量的雌激素时，可完全避免发生血液的流失和中间出血. 雌激素的剂量因此而变化，这样雌激素占优势期及孕激素占优势期可以一个足够短的周期性而交互存在. 雌激素剂量的这种短周期性对于避免血液流失是必需的.

完全给予一种剂量随时间恒定的孕激素或雌激素以及在至少两个剂量水平时间上变化的雌激素或孕激素，可能会诱导预期的经闭而经过长期没有血液的流失.

本发明因而涉及一种用于替代治疗及口服避孕用的制剂，其含有至少一种孕激素和至少一种雌激素，其中雌激素的剂量周期性变化，从而避免了血液流失.

需说明的是，制备成这种制剂应获得孕激素或雌激素恒定的血药浓度，而雌激素的血药浓度则在两个血药浓度之间变化. 周期必须足够短，一般小于10天，通常小于7天. 周期通常为2－9天，优选2－6天. 然而很明显，周期性取决于所用的雌激素和孕激素以及所应用的剂量. 通过常规的实验易于确定周期及雌激素和孕激素的浓度.

根据本发明的一个实例，该制剂含有恒定的孕激素剂量，而雌激素的剂量在两个水平变化。建议使用这种制剂，因为其可更确定的长期避免血液流失。

根据本发明另一实例，该制剂中的孕激素和雌激素的剂量不定，其可以为不同的比例，这样避免了血液的流失并诱导了绝经。

可使用所有已知的孕激素，例如:

孕酮	300－900mg/天
醋炔诺酮	0.2－5mg/天
甲孕酮	1－5mg/天
d-甲基炔诺酮	30－150μgr/天
甲烯甲炔诺	30－150μgr/天
肪炔诺酯	30－150μgr/天
环丙氯地孕酮	0.2-2mg/天
甲地妊娠素	10－150μg/天
3－酮去氧孕烯	10－150μg/天
屈螺酮	0.2-0.3mg/天

或者其的结合物。应说明的是，该制剂可以含有一种或多种孕激素和雌激素。

可使用各种已知的雌激素，例如:

炔雌醇	5－30 微克/天
戊酸雌二醇	2μg－4mg/天
雌二醇	1－2mg/天
结合雌二醇	0.3-1.25mg/天
雌三醇	1-4mg/天

或者其的结合物。

很明显，孕激素和雌激素的含量取决于患者（体质和年龄）、所使用的孕激素和雌激素、抗孕激素和抗雌激素以及其的给药形式。

孕激素和雌激素可用于替代治疗的口服、透皮、非肠道或植入等给药形式。该制剂可以是例如含有孕激素和雌激素的给药形式，第二种可能的给药形式是含有孕激素及增加了剂量的雌激素。孕激素和雌激素可以存在于相同的但分离的给药形式中，或者存在于相互不同的给药形式中。例如孕酮可以为植入给药形式，而雌激素是口服、透皮或非肠道给药形式（其的剂量应考虑本发明所需的时间）。

可使用的口服给药形式包括片剂、胶囊、糖浆和溶液剂．透皮给药形式包括凝胶和硬膏剂．在按时间顺序排列的片剂（孕激素和雌激素为所需的比例和周期性）中可使用条带（strips）．非肠道给药形式包括注射液等．植入给药形式包括例如已知的植入性持续释放制剂．

口服避孕用制剂包括常见形式的雌激素和孕激素．

本发明的制剂经3－12个月给予40个绝经妇女．通过使用本发明的联合制剂，可在多于90％的妇女中获得稳定的经闭，其中所观察到的临床耐受（其中妇女在周期为约1周的固定的或变化的孕激素剂量之间未觉察到任何主观性差异）令人满意．

将本发明的制剂用于口服避孕药可以减少中间出血．

实施例1

本发明的一种制剂包括A型片，其含有10微克炔雌醇、1mg戊酸雌二醇和0.5mg炔诺酮，B型片含有15微克而不是10微克炔雌醇．通过交替给予片A和片B7天后即产生经闭而长期没有血液的流失．

实施例2

本发明的一种制剂含有1mg炔诺酮或0.5mg环丙氯地孕酮和2mg戊酸雌二醇．该制剂另外含有B型片，其含有3mg而不是2mg戊酸雌二醇．通过将片A和片B或者片B和片A交替给予（4－5天），即产生经闭而长期没有血液的流失．

实施例3

本发明的一种制剂包括A型片，其含有15微克炔雌醇和1mg戊酸雌二醇及1mg炔诺酮．该制剂另外含有B型片，其含有1.5mg而不是1mg炔诺酮．通过交替给予片A和片B（周期为4－7天）即产生经闭而长期没有血液的流失．

实施例4

本发明的口服避孕（具有最佳周期控制）用制剂包括A型片，其含有20μg炔雌醇和75μg甲地妊娠素．该制剂还包括B型片，其含有30μg而不是20μg炔雌醇．将片A和B交替使用4个周期（6天一周期）．

实施例5

本发明的口服避孕（具有最佳周期控制）用制剂包括A型片，其含有15μg炔雌醇和75μg甲地妊娠素，以及B型片，其含有25μg而不是15μg炔雌醇．将片A和B交替使用4个周期（6天一周期）．

实施例4和5仅使用炔雌醇，目的是使用一种尽可能低的雌激素剂量．但是，也可使用较高剂量的雌激素．除了使用恒定的孕激素剂量外，也可根据不同的雌激素量同时和/进行性变动使用变化的剂量．

实施例6

本发明的口服避孕用制剂包括A型片，其含有20μg炔雌醇和75μg甲地妊娠素，以及B型片，其含有30μg炔雌醇和75μg甲地妊娠素及50μg onapristone．将片A和B交替使用4个周期（6天一周期）．4个周期后，重复整个周期（没有空闲期）．

实施例7

本发明的激素替代治疗用制剂包括A型片，其含有2μg戊酸雌二醇和50μg甲地妊娠素．B型片含有3μg戊酸雌二醇和25－100μg onapristone．通过交替给予片A和B7天后即产生经闭而长期没有血液的流失．

对于专业人员来说，在实施例中周期性给予抗孕激素或抗雌激素（单独或与雌激素和/或孕激素一起交替使用）是显而易见的．例如，将抗孕激素以恒定剂量加入实际的及上述雌激素和孕激素的联合物中而作为激素替代治疗和避孕药的产品．