



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201832767 A

(43)公開日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：107104368

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 22 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/57 (2006.01)

A61P5/36 (2006.01)

A61P15/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/03/23

歐洲專利局

12160956.4

2012/03/23

美國

61/614,785

(71)申請人：瑞士商普格蘭公司 (瑞士) PREGLEM SA (CH)

瑞士

(72)發明人：洛梅爾 爾奈斯 LOUMAYE, ERNEST (BE)；葛特蘭 尚皮耶 GOTTELAND, JEAN-

PIERRE (FR)；寶賈克 薇樂莉 BOUJAC, VALERIE (FR)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 41 頁

(54)名稱

治療婦科疾病之組合物

METHOD FOR TREATING GYNECOLOGICAL DISEASES

(57)摘要

本發明大致關於用於治療有該治療需要之個體的婦科疾病及其相關失能症狀之組合物，該供使用之醫藥組合物包含共投適於經口投予之包含第一助孕素受體調節劑之醫藥組成物及適於經陰道及/或子宮內投予之包含第二助孕素受體調節劑之醫藥組成物。

The present invention relates generally to a combination for use in the treatment of gynaecological diseases and associated disabling symptoms thereof, in a subject in need thereof, said pharmaceutical combination for use comprising co-administering a suitable pharmaceutical composition for oral administration comprising a first progesterone receptor modulator and a pharmaceutical composition suitable for vaginal and/ or intrauterine administration comprising a second progesterone receptor modulator.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

治療婦科疾病之組合物

Method for treating gynecological diseases

【技術領域】

本發明大致關於用於治療有該治療需要之個體的婦科疾病及其相關失能症狀之組合物，該供使用之醫藥組合物包含共投適於經口投予之包含第一助孕素受體調節劑之醫藥組成物及適於經陰道及/或子宮內投予之包含第二助孕素受體調節劑之醫藥組成物。

【先前技術】

許多婦科疾病影響婦女，如子宮纖維瘤、子宮內膜異位症、子宮肌腺症、異常子宮出血及功能不良性子宮出血。

目前對子宮纖維瘤的治療係投予藥物如促性腺素釋放素(GnRH)類似物或手術，包括保留生育力之子宮動脈栓塞(UAE)及肌瘤切除術或用於症狀性纖維瘤之子宮切除術。這些治療不是與不良反應有關(GnRH)，就是會影響生活品質(子宮切除術)。

目前使用的醫藥製品包括非固醇類抗發炎藥(NSAID)及荷爾蒙製劑如丹納唑(danazol)、黃體激素或 GnRH 促效

劑，只能緩解不到半數病患之疼痛症狀。

選擇性助孕素受體調節劑係經發展以用於治療婦科疾病。阿索立尼(asoprisnil)及 CDB-4124 皆經研究以用於醫學治療子宮平滑肌瘤。CDB-4124 (Proellex[®])已完成數個臨床試驗，研究其治療子宮內膜異位症及子宮纖維瘤之療效。

雖然這些 SPRM 已能有效治療子宮纖維瘤，但是不良反應如子宮內膜增生之發生限制它們的使用不超過三個月。

在最近的研究中，醋酸優利斯特(ulipristal acetate) (UPA, CDB-2914)投予三個月治療期以治療病患之子宮纖維瘤，顯示能有效控制出血、減少纖維瘤體積及改善病患生活品質(Donnez et al. New English Journal of Medicine Feb 2, 2012)。

雖然有治療，但是對於更有效及更好之治療婦科疾病及其相關失能症狀之長期治療仍有明顯未竟之需求，特別是在改善療效、減少子宮內膜增生、改善子宮內膜安全性及維持助孕素受體調節劑在子宮內膜層級之局部療效。

【發明內容】

本發明提供一種改善且可靠之組合物，其係用於治療有該治療需要之個體的婦科疾病及其相關失能症狀，該醫藥組合物包含

i) 適於經口投予之醫藥組成物，其包含治療有效量之第

一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，及

ii) 適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物，其包含第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，

其特徵為該適於經口投予之醫藥組成物及該適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物係同時或分開共投。

本發明亦揭示一種用於抑制有該抑制需要之個體的子宮纖維瘤之組合物，該組合物包含

i) 適於經口投予之醫藥組成物，其包含治療有效量之第一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，及

ii) 適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物，其包含第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，

其特徵為該適於經口投予之醫藥組成物及該適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物係同時或分開共投。

本發明亦揭示一種用於抑制有該抑制需要之個體의子宮內膜增生之組合物，該組合物包含

i) 適於經口投予之醫藥組成物，其包含治療有效量之第一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，及

ii) 適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物，其包含第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，

其特徵為該適於經口投予之醫藥組成物及該適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物係同時或分開共投。

本發明另外揭示一種用於減少有該減少需要之個體的肌瘤體積之組合物，該組合物包含

i) 適於經口投予之醫藥組成物，其包含治療有效量之第

一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，及

ii) 適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物，其包含第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，

其特徵為該適於經口投予之醫藥組成物及該適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物係同時或分開共投。

本發明之詳細說明

在一態樣中，本發明提供一種用於治療有該治療需要之個體的婦科疾病及其相關失能症狀之組合物，該醫藥組合物包含

i) 適於經口投予之醫藥組成物，其包含治療有效量之第一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，及

ii) 適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物，其包含第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，

其特徵為該適於經口投予之醫藥組成物及該適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物係同時或分開共投。

此處所使用之用語「婦科疾病」係指選自子宮纖維瘤、子宮內膜異位症、子宮肌腺症、過度子宮出血、異常子宮出血及功能不良性子宮出血之雌激素依賴性病況或一種或多種該些疾病之組合。

子宮纖維瘤係源自子宮之平滑肌層（子宮肌層）及隨附結締組織之良性非癌性腫瘤。子宮纖維瘤也被稱為肌瘤、子宮肥大、子宮平滑肌瘤、平滑肌瘤、肌瘤、纖維肌瘤、平滑纖維肌瘤、纖維平滑肌瘤、纖維瘤、子宮肌層肥大

、子宮纖維化及纖維性子宮炎。纖維瘤是女性最常見的良性腫瘤，在生育年齡的女性發生率為 20-40% (Wallach EE, Vlahos NF. "Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management". *Obstet Gynecol* 104 (2004), pp. 393-406)。

大部分纖維瘤沒有症狀，但近半數有纖維瘤之婦女出現顯著且通常失能之症狀，包括月經量多、骨盆腔疼痛、經痛及壓力效應。此外，扭曲子宮腔之纖維瘤對生育能力有不良影響 (American Society for Reproductive Medicine. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2008;90:125-130 and Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, et al. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod Update* 2007;13:465-476 and Kolankaya A, Arici A. Myomas and assisted reproductive technologies: when and how to act? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006;33:145-52 and Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002;17:1424-1430.)。

在這類婦女中，嚴重子宮出血是尋求醫學諮商、手術及導致工作日數損失之主要原因 (Collins J, Crosignani PG. Endometrial bleeding. *Hum Reprod Update* 2007;13:421-31)。

子宮內膜異位症之特徵為子宮內膜樣組織存在子宮腔

以外，最常見於腹腔中。子宮內膜異位症幾乎只影響停經前婦女，是一種高度盛行且高度診斷不足之病況。據估美國約有 7 百萬名子宮內膜異位症病患、歐洲約有 1 千 2 百萬至 1 千 4 百萬子宮內膜異位病患，其餘各地約有 8 千萬名病患。子宮內膜異位症是慢性骨盆腔疼痛、性交困難及不孕之主要原因。

子宮肌腺症又稱為子宮內子宮內膜異位，特徵是在子宮肌肉中存在異位性腺體組織。其通常係指在子宮肌層（子宮之厚肌肉層）內之異位性子宮內膜組織（子宮之內襯層）。通常發生在 35 至 50 歲的婦女。子宮肌腺症病患可能會出現疼痛及/或月經過多。然而，由於子宮內膜腺體被困在子宮肌層中，病患的疼痛可能增加但出血未增加。在子宮肌腺症中，子宮內膜基底層穿進增生性子宮肌層纖維中。因此不像功能性層，基底層不會隨著月經週期經歷典型的週期變化。

許多婦女的月經周期不規則，像是頻率、天數或出血量改變或在月經周期之間少量出血。這種異常子宮出血 (AUB) 可能具有不同原因，有些是良性的。但是當 AUB 與直接影響月經周期的荷爾蒙改變有關，該病況稱為功能不良性子宮出血 (DUB)。

功能不良性子宮出血的發生率很高，是生育年齡婦女去看婦科最常見的原因之一。DUB 之診斷只有在異常子宮出血的其他器官性及結構性原因都被排除後才會做出。功能不良性出血的特徵為月經量多（大量週期性出血，超

過或等於 80 ml/週期) (Gleesen et al, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.48 (3) .207-214 (1993))、月經不規則 (異常週期頻率)、在正常周期以外出血或無正常周期出血。

本發明亦考慮一種用於治療有該治療需要之個體的與婦科疾病相關之失能症狀之組合物，該醫藥組合物包含

- i) 適於經口投予之醫藥組成物，其包含治療有效量之第一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，及
- ii) 適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物，其包含第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，

其特徵為該適於經口投予之醫藥組成物及該適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物係同時或分開共投。

此處所使用之用語「相關失能症狀」係指與本發明之婦科疾病相關之症狀，包括不孕症、肌瘤、子宮內膜增生、子宮出血、月經量多、月經量多且不規則、月經不規則、閉經、經痛、嚴重急性或慢性壓力、慢性骨盆腔疼痛、經期前及經期間疼痛、性交疼痛、下背痛、排便疼痛（尤其在月經期間）、月經期間排尿疼痛、經期之間疼痛、膀胱壓迫導致之排尿症狀（例如頻尿或急尿）或因腸道壓迫導致之腸道症狀（如便秘）。

通常，本發明之「個體」是該領域眾所周知，在此處係指哺乳動物，更佳為人，甚至更佳為女人。

本發明之「助孕素受體調節劑」或 PRM 已知係於哺乳動物發展及恆定上扮演重要角色。助孕素已知係乳腺發

育、排卵及維持懷孕所需。助孕素受體配體促效劑（黃體激素）廣泛用於治療各種婦科疾病，包括子宮內膜異位症及異常子宮出血。然而，慢性使用黃體激素有時與無法接受之不良反應有關。

較佳地，本發明之助孕素受體調節劑係選擇性助孕素受體調節劑 (SPRM) 或其任何代謝物。此處使用之「選擇性助孕素受體調節劑」或「SPRM」代表一種類型之助孕素受體配體，依據所研究之生物作用，該配體在活體內情況中對各種助孕素標靶組織展現臨床重要之組織選擇性助孕素促效劑、拮抗劑或部分（混合）促效劑/拮抗劑效應 (Smith CL and O'Malley BW, 2004, Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators in *Endocr Rev* 25:45-71.)。

此處使用之「活性代謝物」係指特定化合物（在此以 PRM 或 SPRM 為例）或其鹽經體內代謝所產生之產物，且該產物展現與該特定 PRM 或 SPRM 相同之生物活性。該等代謝物可能來自例如氧化、還原、水解、醯胺化、脫醯胺、酯化、去酯化、酶切割等等該投予之 PRM 或 SPRM 或其鹽。

在本說明書（詳細說明及申請專利範圍）內為了易於閱讀起見，用語「助孕素受體調節劑」、「選擇性助孕素受體調節劑 (SPRM)」及「其活性代謝物」亦指該個別之助孕素受體調節劑、選擇性助孕素受體調節劑或其活性代謝物之鹽。

通常，本發明之 SPRM 或其任何活性代謝物將選自但
 不限於醋酸優利斯特 (ulipristal acetate) (CDB-2914)、美
 服培酮 (mifepristone)、阿索立尼 (asoprisnil)、普雷克斯
 (proellex) (17 α -乙醯氧基-21-甲氧基-11 β -(4-(N,N-二甲基
 胺基)-苯基)-19-降孕甾-4,9-二烯-3,20-二酮 (CDB-4124))
 、奧那司酮 (onapristone)、org33628、泰納普蓋
 (tanaproget)、泰納普蓋組合 (tanaproget-combo)、WAY
 166989、NSP 989、NSP-combo、11 β -(4-(N,N-二甲基胺基
)-苯基)-17 β -羥基-17 α -丙炔基-4,9(10)-雌二烯-3-酮 (RU-
 38486)、11 β -(4-(N,N-二甲基胺基)-苯基)-17 β -羥基-18-甲
 基-17 α -丙炔基-4,9(10)-雌二烯-3-酮、11 β -(4-(N,N-二甲基
 胺基)-苯基)-17 β -羥基-17 α -丙炔基-D-升-4,9(10),16-雌三
 烯-3-酮、11 β -(4-甲氧基苯基)-17 β -羥基-17 α -乙炔基-
 4,9(10)-雌二烯-3-酮、11 β -(4-乙醯苯基)-17 β -羥基-17 α -(
 丙-1-炔基)-4,9(10)-雌二烯-3-酮、11 β -(4-(N,N-二甲基胺基
)-苯基)-17 α -羥基-17 β -(3-羥基-丙基)-13 α -甲基-4,9-性腺二
 烯-3-酮、(Z)-11 β -(4-(N,N-二甲基胺基)-苯基)-17 β -羥基-
 17 α -(3-羥基-1-丙烯基)-雌-4-烯-3-酮-5、11 β -(4-乙醯苯基
)-17 β -羥基-17 α -(3-羥基丙-1-(Z)-烯基)-4,9(10)-雌二烯-3-
 酮、11 β -(4-氰苯基)-17 β -羥基-17 α -(3-羥基丙-1-(Z)-烯基)-
 4-雄甾烯-3-酮或 11 β -(4-(3-吡啶基)-o-伸苯基)-17 β -羥基-
 17 α -(3-羥基丙-1-(Z)-烯基)-4-雄甾-3-酮。

較佳地，本發明之 SPRM 係醋酸優利斯特，亦稱為
 CDB-2914。醋酸優利斯特之化學式為 17 α -乙醯氧基-11 β -

(4-(N,N-二甲基胺基)-苯基)-19-降孕甾-4,9-二烯-3,20-二酮。其係廣為周知之類固醇，更具體地為 19-去甲孕酮，其具有抗助孕及抗糖皮質素活性。此化合物及其製備方法係描述於美國專利第 4,954,490、5,073,548、5,929,262 號、國際專利申請案 WO2004/065405 及 WO2004/078709。該化合物之性質進一步描述於 Blithe et al, 2003。

醋酸優利斯特或其鹽之活性代謝物可利用該領域已知之例行技術識別，並利用例如此處說明之測試測定其活性。該等代謝物可能來自例如氧化、還原、水解、醯胺化、脫醯胺、酯化、去酯化、酶切割等等該投予之醋酸優利斯特或其鹽。因此，本發明包括優利斯特或其鹽之活性代謝物，包括藉由包含使本發明之化合物與哺乳動物接觸一段足以產生其代謝產物之時間之方法所產生之化合物。該等代謝物亦可能在活體外藉由氧化、還原、水解、醯胺化、脫醯胺、酯化、去酯化或酶切割該對應之醋酸優利斯特或其鹽產生。醋酸優利斯特(CDB-2914)之代謝物的實例包括該些於 Attardi et al, 2004 所述者，例如一去甲基 CDB-2914 (CDB-3877)、二去甲基 CDB-2914 (CDB-3963)、17 α -羥基 CDB-2914 (CDB-3236)、CDB-2914 之芳香性 A 環衍生物(CDB-4183)。

通常，用於本發明之組合物包含投予適於經口投予之醫藥組成物，該醫藥組成物包含治療有效量之第一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物。

在用於本發明之組合物的一實施態樣中，該第一及/

或第二助孕素受體調節劑係選擇性助孕素受體調節劑 (SPRM)或其任何活性代謝物。

在用於本發明之組合物的另一實施態樣中，該第一及第二助孕素受體調節劑（或選擇性助孕素受體調節劑）係相同。

在用於本發明之組合物中，包含治療有效量之第一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物之適於經口投予之醫藥組成物係投予至有該投予需要之個體。

此處所使用之用語「適於經口投予」係指調製為經口投予之第一助孕素受體調節劑之任何醫藥調製劑。該醫藥組成物係選自但不限於牙膏、錠劑、膠囊、含錠、丸劑或溶液。

該等藥物遞送方法的簡短回顧可見 Langer, *Science* 249:1527- 1533 (1990)，其係以參照方式納入此處。用於製備可投予之化合物之方法係該領域之技藝人士所知或顯而易見，且詳細描述於例如 Remington's *Pharmaceutical Science*, 17th Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa.(1985)，其係以參照方式併入本文。

立即釋出型調製劑之單位劑型係較佳。口服固體劑型較佳為壓製錠劑或膠囊。

壓製錠劑可能包含稀釋劑以增加該 PRM、SPRM 或其活性代謝物之體積，以使得產製實際可行大小之壓製錠劑成為可能。粘結劑為授予黏性給粉狀材料之劑亦可能需要。可能使用聚維酮、澱粉、明膠、糖如乳糖或葡萄糖、天

然膠及合成膠。錠劑通常需要崩解劑以利該錠劑之崩解。崩解劑包括澱粉、黏土、纖維素、藻素、膠及交聯聚合物。最後少量稱為潤滑劑及助流劑之材料被包含入錠劑，以防止錠劑材料在製造過程附著於表面及改善該粉狀材料在製造期間之流動特徵。膠體二氧化矽最常被用來作為助流劑，滑石、硬脂酸鎂或硬脂酸這類化合物最常被用來作為潤滑劑。生產及製造壓製錠劑之方法係該領域之技藝人士所廣為周知（見 Remington）。

膠囊係較佳地利用硬或軟明膠殼作為容器以盛裝黃體激素劑或助孕素受體調節劑及惰性成分之混合物的固體劑型。生產及製造硬明膠及軟彈性膠囊之方法係該領域所廣為周知（見 Remington）。

在 PRM、SPRM 或其活性代謝物被包含於溶液之例中，該調製劑可能包含懸浮劑，例如乙氧基異硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇酯、聚氧乙烯去水山梨醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、皂土、洋菜膠及黃蓍等或該等物質之混合物。

懸浮液亦可包含螯合劑，例如乙二胺四乙酸、乙二胺四乙酸之衍生物及其鹽、二羥乙基甘胺酸、檸檬酸及酒石酸等等。此外，藉由例如下述之方式可維持懸浮液之適當流動性：使用塗料（諸如卵磷脂）、於分散液之情況下維持所需之顆粒大小、及使用如前述之界面活性劑。經口投予之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉劑及顆粒。在該等固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性、醫藥上可接受之賦形劑或載劑混合，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣及 /

或(a)填料或展劑，如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸；(b)結合劑，如羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖及阿拉伯膠；(c)潤濕劑，如甘油；(d)崩解劑，如洋菜膠、碳酸鈣、馬鈴薯澱粉、樹薯澱粉、藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(e)溶液阻燃劑，如石蠟；(f)促吸收劑，如四級銨化合物；(g)潤濕劑，如鯨臘基醇及單硬脂酸甘油酯；(h)吸附劑，如高嶺土及膨土；及(i)潤滑劑，如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及彼等之混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之例中，該劑型亦可包含緩衝劑。

較佳地，PRM 或 SPRM（如醋酸優利斯特）係以 1 至 50 mg 之治療每日有效量經口投予，較佳地 1 至 30 mg，更佳地 1 至 20 mg，甚至更佳地 1 至 12 mg，最佳地 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg 或 12 mg。投予期較佳為一周至 3 個月，更佳為 1 周至 1 個月。

此處所使用之用語「適於經陰道及/或子宮內投予」係指調製或適配為經陰道及/或子宮內投予之第二助孕素受體調節劑之任何醫藥調製劑。該醫藥組成物可能選自陰道栓劑、陰道環、陰道膠或泡沫、陰道錠、陰道插劑、陰道軟膏/乳膏、胚珠(ovule)或子宮內遞送系統。

在本發明之一些實施態樣中，適於陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物係呈陰道內環或陰道環之形式。這些環係由惰性彈性材料製成的環狀物件，其可以簡單方式被導

入陰道中而無須醫學協助。該環卡在陰道後壁及恥骨上緣之間。多種類型之陰道環已被描述於專利及非專利文獻。見例如美國專利第 4,012,496 及 4,155,991 號（二者皆為 Schopflin et al.所有）、第 4,292,965 號(Nash)（其揭示三層環）、第 3,545,439 號(Duncan)、第 3,920,805 號(Roseman)、第 3,991,760 及 3,995,634 號（二者皆為 Drobish et al.所有）、第 3,995,633 號(Gougeon)、第 4,250,611 及 4,286,587 號（二者皆為 Wong 所有）、第 4,596,576 號(de Nijs)、W095/00199 (Lehtinen et al.)、NL 8500-470-A；及 Apter, et al., Contraception 42:285-295 (1990)、Burton, et al., Contraception 27:221-230 (1978)、Burton et al., Contraception 19:507-516 (1979)、Jackanicz, Contraception 24:323-339 (1981)、Sivin, et al., Contraception 24:341-358 (1981)、Timmer, et al., Contraception 43:629-642 (1990)、Toivonen, Contraception 20:511-518 (1979)及 Sitruk Ware, et al., Contemporary Clin.Gynecol.& Obstet .2:287-98 (2002)。

許多基礎環設計係該領域已知，例如均質環、二層環、羅斯曼(Roseman)環及三層環。見例如 Weiner et al., Acta Obstet Gynecol.Scand, Suppl .54, 1977 p. 35; U.S. Patent 3,920,805 to Roseman and U.S. Patent 4,012,496 to Schopflin.U.S. Patent 3,545,439 to Duncan and Victor, et al., Contraception 12:261, 1975.U.S. Patent 4,012,496 to Schoepflin, et al., U.S. Patent 5,972,372。用於本發明之陰

道環可為該些於 WO2006/010097 (THE POPULATION COUNCIL, INC. and LABORATOIRE HRA PHARMA)描述者。

提供持續自陰道環釋出活性成份之適當材料包含例如聚矽氧、乙烯醋酸乙烯酯(EVA)或聚胺甲酸酯(PU)。較佳之材料係 EVA 或 PU。

本發明之適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物亦可為非陰道環持續釋出組成物之形式，例如將提供持續釋出 PRM、SPRM 或其活性代謝物之膠、泡沫及栓劑（例如泡騰栓劑）。該等適當之醫藥組成物各將包含至少一種醫藥上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑。該領域之技藝人士可能例如藉由參考該領域之標準文獻選擇適當者以製備不同類型之持續釋出型組成物。

較佳地，進行該 PRM 或 SPRM（例如醋酸優利斯特）陰道或子宮內投予是為較佳地每天釋出 0.1 至 20 mg、較佳地 0.20 至 12 mg、0.20 至 10 mg、甚至更佳地 0.25 至 5 mg 之治療有效量。進行適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物之投予，是為允許該 SPRM 以 1 周至 10 年、較佳為 1 周至 5 年、更佳為 1 周至 1 年或 1 周至 3 個月或 1 周至 1 個月之投藥間隔釋出。

亦為較佳地，該第二助孕素調節劑之治療有效量將低於該第一助孕素調節劑之治療有效量。

此處所使用之用語「共投」，當應用於本發明時係指 i)使該包含治療有效量之第一助孕素受體調節劑或其任何

活性代謝物之適於經口投予之醫藥組成物，及 ii)使該包含第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物之適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物與有接觸需要之個體（較佳為人）接觸。

申請人發現當經口投予某些 SPRM 時，雖然能非常有效地治療本發明之婦科疾病及相關失能症狀，但可能導致一些缺點，特別是子宮內膜增厚。

UPA 在三種不同的標靶組織展現中央性及局部性直接作用：肌瘤、腦下垂體及子宮內膜。在腦下垂體之中央性作用係根據 UPA 選擇性阻斷助孕素活性、減少黃體成長激素(LH)及濾泡刺激素(FSH)分泌，但仍維持停經前雌激素量。UPA 集中於肌瘤之效應：阻斷助孕素受體、抑制細胞增生及誘導細胞凋亡導致肌瘤萎縮。UPA 亦直接作用於子宮內膜。組織學變化被稱為助孕素受體調節劑相關性子宮內膜變化(PAEC)。這些變化為可逆性，一旦停止治療，月經重新開始即消失。

研究顯示(Donnez et al.NEJM, 2012)每天投予 UPA 5mg 錠劑(Esmya) 3 個月非常快速地控制月經出血(<10 天)，且在標靶器官/組織（子宮肌層）/細胞（肌瘤）藉由減少肌瘤顯示局部作用。測量 UPA 血漿濃度，得到藥物動力學參數與藥物藥效學參數之間的相關性：

- 約 25ng/mL 之每天一次 UPA C_{max} 允許作用快速發生，其中系統性濃度快速到達腦部以阻斷腦下垂體軸
- 約 3ng/mL 之 UPA 穩定狀態濃度允許 UPA 持

續局部分布至標靶組織，因此藉由展現局部作用至子宮內膜以維持出血控制及減少肌瘤

UPA 口服錠劑與 UPA 陰道環之組合治療藉由組合下列允許增加相較於單獨口服治療及陰道環之療效：

1. 初步經口投予以達快速作用發生及控制出血
2. 局部遞送以達優異的維持效果，因為陰道環允許較高之局部 UPA 濃度，因此具有較高之局部療效。

足以令人意外的是，申請人發現該種共投（不論同時或分開）在治療本發明之婦科疾病及相關失能症狀上提供協同治療效應而無缺點，特別是子宮內膜之增厚。

更令人意外的是，申請人發現經口投予 SPRM（例如醋酸優利斯特）1 至 20 mg、更佳地 1 至 12 mg、最佳地 5 mg 之每日治療有效量與經陰道及/或子宮內途徑釋出 SPRM（例如醋酸優利斯特）0.1 至 20 mg、較佳地 0.20 至 12 mg、0.20 至 10 mg、甚至更佳地 0.25 至 5 mg、最佳地 1 mg 之每日治療有效量之組合，有利於治療本發明之婦科疾病及相關失能症狀而無缺點，特別是子宮內膜之增厚。

足以令人意外的是，申請人發現該種共投（不論同時或分開）允許降低各口服及經陰道及/或子宮內醫藥組成物之劑量。

雖然不希望被理論束縛，申請人相信 UPA 之快速作用發生與較高局部濃度之組合，導致改善對標靶器官/組織（子宮肌層）/細胞（肌瘤）之療效、控制出血、經由

抑制肌瘤細胞增生以減少肌瘤體積、誘導肌瘤細胞細胞凋亡及具有對血管生成因子之正面作用，且不導致子宮內膜增厚。

經陰道及/或子宮內途徑局部投予之 SPRM（如醋酸優利斯特）顯示有利的子宮內膜安全性效應及維持 SPRM 效應。

申請人發現，每日投予適於經口投予之包含治療有效量之第一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物之醫藥組成物，導致該第一助孕素受體調節劑及其主要代謝物之高系統性暴露（高血漿濃度），因此允許快速作用於垂體（腦下垂體）之助孕素受體及快速作用發生（例如停止出血）。然而，只有小部分（低濃度）之 SPRM（例如 UPA）經局部分布以展現其對子宮內膜組織之效應以減少肌瘤細胞之出血。

用於本發明之組合物包含經口共投第一助孕素受體調節劑與經陰道共投第二助孕素受體調節劑，其顯示在治療婦科疾病上之有利效應。

意外的是，本發明協同性組合下列優點：

- i) 經口投予 PRM 或 SPRM 之優點，即快速作用發生、出血停止及改善症狀之正面作用，及
- ii) 經陰道及/或子宮內投予 PRM 或 SPRM（如經陰道環）之優點，即較高之局部 PRM 或 SPRM 濃度導致改善療效、子宮內膜安全性及維持 SPRM 之局部效應。

共投可為同時投予或連續/依序投予。

此處使用之用語「同時」係指投予適於經口投予之包

含治療有效量之第一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物之醫藥組成物，然後立即（或經一段時間後）投予適於經陰道及/或子宮內投予之包含第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物之醫藥組成物。或者，先發生之投予可為投予適於經陰道及/或子宮內投予之包含治療有效量之第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物之醫藥組成物，然後立即投予適於經口投予之包含第一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物之醫藥組成物。

亦可考慮經口與經陰道及/或子宮內之投予期間重疊。

此處使用之用語「分開（包含連續或依序投予）」係指投予適於經口投予之包含治療有效量之第一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物之醫藥組成物，經過一段停藥期，然後在該第一 PRM 或第一 SPRM 之投予停止之後才投予適於經陰道及/或子宮內投予之包含第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物之醫藥組成物。或者，先發生之投予可為投予適於經陰道及/或子宮內投予之包含治療有效量之第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物之醫藥組成物，然後在經過一段停藥期之後才投予適於經口投予之包含第一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物之醫藥組成物。

用語「停藥期」係指在投予適於經口投予之包含治療有效量之第一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物之醫藥組成物與投予適於經陰道及/或子宮內投予之包含第二

助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物之醫藥組成物之間的時期。或者，先發生之投予可為投予適於經陰道及/或子宮內投予之包含治療有效量之第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物之醫藥組成物，然後在一段時期後才投予適於經口投予之包含第一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物之醫藥組成物。該時期可為數小時、數天、數周或數月。

通常，適於經口投予之包含治療有效量之第一選擇性助孕素受體調節劑如醋酸優利斯特或其任何活性代謝物之醫藥組成物，將以 1 至 20 mg、更佳為 1 至 12 mg、最佳為 5 mg 或 10 mg 之每日治療有效量，較佳地投予 1 周至 3 個月、更佳地投予 1 周至 1 個月。在投予該第一選擇性助孕素受體調節劑如醋酸優利斯特或其任何活性代謝物之後，將以 0.1 至 20 mg、較佳地 0.20 至 12 mg、0.20 至 10 mg、甚至更佳地 0.25 至 5 mg 之經陰道及/或子宮內每日治療有效釋出量，投予適於適於經陰道及/或子宮內投予之包含第二選擇性助孕素受體調節劑如醋酸優利斯特或其任何活性代謝物之醫藥組成物。進行適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物之投予，是為允許該 SPRM 以 1 周至 10 年、較佳為 1 周至 5 年、更佳為 1 周至 1 年或 1 周至 3 個月或 1 周至 1 個月之投藥間隔釋出。

此處所使用之「治療有效量」係指有效改善或預防症狀之量。

根據本發明使用之組合物，i)適於經口投予之醫藥組

成物，其包含治療有效量之第一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，將藉由經口途徑，以 1 至 20 mg、更佳地 1 至 12 mg、最佳地 5 mg 或 10 mg 之劑量，較佳地每日投予一段較佳地 1 周至 3 個月、更佳地 1 周至 1 個月之時期，及 ii)適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物，其包含第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，將以 0.20 至 12 mg、0.20 至 10 mg、甚至更佳地 0.25 至 5 mg 之每日釋放劑量投予。進行適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物之投予，是爲了允許該 SPRM 以 1 周至 10 年、較佳爲 1 周至 5 年、更佳爲 1 周至 1 年或 1 周至 3 個月或 1 周至 1 個月之投藥間隔釋出。

該方案可在適當停藥期之後重複。

在一實施態樣中，該包含 PRM 或 SPRM（如醋酸優利斯特）之口服醫藥組成物，較佳係以每日 1 至 20 mg、更佳 1 至 12 mg、最佳 5 mg 或 10 mg 於較佳 1 周至 3 個月、更佳 1 周至 1 個月投予，然後投予該包含 PRM 或 SPRM（如醋酸優利斯特）之經陰道及/或子宮內醫藥組成物，其每日釋放劑量爲 0.1 至 20 mg、較佳 0.20 至 12 mg、0.20 至 10 mg、甚至更佳 0.25 mg、0.50 mg、0.75 mg、1 mg、1.25 mg、1.5 mg、1.75 mg、2 mg、2.25 mg、2.50 mg、2.75 mg、3 mg、3.25 mg、3.50 mg、3.75 mg、4 mg、4.25 mg、4.5 mg、4.75 mg 或 5 mg。進行適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物之投予，是爲了允許該 SPRM 以 1 周至 10 年、較佳爲 1 周至 5 年、更佳爲 1 周至 1 年

或 1 周至 3 個月或 1 周至 1 個月之投藥間隔釋出。

該方案可在適當停藥期之後重複。

在該實施態樣中之特定實例係如下：

該包含 PRM 或 SPRM（如醋酸優利斯特）之口服醫藥組成物，較佳係以每日 5 mg 或 10 mg 於較佳 1 周至 3 個月、更佳 1 周至 1 個月投予，然後投予該包含 PRM 或 SPRM（如醋酸優利斯特）之經陰道及/或子宮內醫藥調製劑，其每日釋放劑量較佳為 0.25 至 5 mg。

進行適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物之投予，是爲了允許該 SPRM 以 1 周至 10 年、較佳為 1 周至 5 年、更佳為 1 周至 1 年或 1 周至 3 個月或 1 周至 1 個月之投藥間隔釋出。

該方案可在適當停藥期之後重複。

該包含 PRM 或 SPRM（如醋酸優利斯特）之口服醫藥組成物，較佳係以每日 5 mg 或 10 mg 於較佳 1 周至 3 個月、更佳 1 周至 1 個月投予，然後投予該包含 PRM 或 SPRM（如醋酸優利斯特）之經陰道及/或子宮內醫藥調製劑，其每日釋放劑量較佳為 0.25 mg、1 mg 或 5 mg。

進行適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物之投予，是爲了允許該 SPRM 以 1 周至 10 年、較佳為 1 周至 5 年、更佳為 1 周至 1 年或 1 周至 3 個月或 1 周至 1 個月之投藥間隔釋出。

該方案可在適當停藥期之後重複。

該包含 PRM 或 SPRM（如醋酸優利斯特）之口服醫

藥組成物，較佳係以每日 5 mg 或 10 mg 於較佳 1 周至 3 個月、更佳 1 周至 1 個月投予，然後投予該包含 PRM 或 SPRM（如醋酸優利斯特）之經陰道及/或子宮內醫藥調製劑，其每日釋放劑量較佳為 0.25 mg。

進行適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物之投予，是爲了允許該 SPRM 以 1 周至 10 年、較佳為 1 周至 5 年、更佳為 1 周至 1 年或 1 周至 3 個月或 1 周至 1 個月之投藥間隔釋出。

該方案可在適當停藥期之後重複。

該包含 PRM 或 SPRM（如醋酸優利斯特）之口服醫藥調製劑，較佳係以每日 5 mg 或 10 mg 於較佳 1 周至 3 個月、更佳 1 周至 1 個月投予，然後投予該包含 PRM 或 SPRM（如醋酸優利斯特）之經陰道及/或子宮內醫藥組成物，其每日釋放劑量較佳為 1 mg。

進行適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物之投予，是爲了允許該 SPRM 以 1 周至 10 年、較佳為 1 周至 5 年、更佳為 1 周至 1 年或 1 周至 3 個月或 1 周至 1 個月之投藥間隔釋出。

該方案可在適當停藥期之後重複。

該包含 PRM 或 SPRM（如醋酸優利斯特）之口服醫藥組成物，較佳係以每日 5 mg 或 10 mg 於較佳 1 周至 3 個月、更佳 1 周至 1 個月投予，然後投予該包含 PRM 或 SPRM（如醋酸優利斯特）之經陰道及/或子宮內醫藥組成物，其每日釋放劑量較佳為 5mg。

進行適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物之投予，是爲了允許該 SPRM 以 1 周至 10 年、較佳爲 1 周至 5 年、更佳爲 1 周至 1 年或 1 周至 3 個月或 1 周至 1 個月之投藥間隔釋出。

該方案可在適當停藥期之後重複。

在另一實施態樣中，該包含 PRM 或 SPRM（如醋酸優利斯特）之經陰道及/或子宮內醫藥組成物，較佳係以 0.1 至 20 mg（較佳地 0.20 至 12 mg、0.20 至 10 mg、甚至更佳地 0.25 mg、0.50 mg、0.75 mg、1 mg、1.25 mg、1.5 mg、1.75 mg、2 mg、2.25 mg、2.50 mg、2.75 mg、3 mg、3.25 mg、3.50 mg、3.75 mg、4 mg、4.25 mg、4.5 mg、4.75 mg 或 5 mg）之每日釋放量投予。

進行適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物之投予，是爲了允許該 SPRM 以 1 周至 10 年、較佳爲 1 周至 5 年、更佳爲 1 周至 1 年或 1 周至 3 個月或 1 周至 1 個月之投藥間隔釋出。

該投予之後將投予該包含 PRM 或 SPRM（如醋酸優利斯特）之口服醫藥組成物，其較佳係以 1 至 20 mg、更佳 1 至 12 mg、最佳 5 mg 或 10 mg 之每日劑量於較佳 1 周至 3 個月、更佳 1 周至 1 個月投予。

在該實施態樣中之特定實例係如下：

該包含 PRM 或 SPRM（如醋酸優利斯特）之經陰道及/或子宮內醫藥組成物，具有較佳 0.1 mg 至 5 mg 之每日釋放量。

進行適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物之投予，是爲了允許該 SPRM 以 1 周至 10 年、較佳爲 1 周至 5 年、更佳爲 1 周至 1 年或 1 周至 3 個月或 1 周至 1 個月之投藥間隔釋出。

該投予之後將投予該包含 PRM 或 SPRM（如醋酸優利斯特）之口服醫藥組成物，其係以 5 mg 或 10 mg 之劑量於較佳 1 周至 3 個月、更佳 1 周至 1 個月投予。

本發明亦設想使用呈醫藥上可接受之鹽形式的醋酸優利斯特或其代謝物。該等鹽之實例可能包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鋁鹽、金鹽及銀鹽。亦考慮與醫藥上可接受之胺如氨、烷基胺、羥基烷基胺、N-甲基葡萄糖胺及類似物形成之鹽。某些鹼性化合物亦形成醫藥上可接受之鹽，如酸添加鹽。例如，吡啶基-氮原子可能與強酸形成鹽，然而具有鹼性取代基如胺基之化合物亦與弱酸形成鹽。用於鹽形成之適當酸的實例爲鹽酸、硫酸、磷酸、醋酸、檸檬酸、草酸、丙二酸、柳酸、蘋果酸、反丁烯二酸、琥珀酸、抗壞血酸、順丁烯二酸、雙羥萘酸、甲磺酸及該領域之技藝人士所廣爲周知之其他礦物酸及羧酸。該鹽係藉由使游離鹼形式與足量之所欲酸接觸，以利用習知方式產製鹽。該游離鹼形式可藉由以適當稀釋水性鹼溶液處理該鹽再生，如稀釋水性 NaOH、碳酸鉀、氨及碳酸氫鈉。游離鹼形式與彼等個別之鹽形式在某些物理性質上有些許不同，例如在極性溶劑中之溶解性，但除此之外酸式鹽與鹼式鹽就本發明之目的而言與彼等之個別游離鹼形式相同。

所有該等酸式及鹼式鹽皆為屬於本發明之範圍內的醫藥上可接受之鹽，且所有酸式及鹼式鹽就本發明之目的而言被認為與該對應之化合物的游離形式相等。

在第二態樣中，本發明提供一種用於治療有該治療需要之個體的子宮纖維瘤之組合物，該醫藥組合物包含

- i) 適於經口投予之醫藥組成物，其包含治療有效量之第一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，及
 - ii) 適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物，其包含第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，
- 其特徵為該適於經口投予之醫藥組成物及該適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物係同時或分開共投。

在第三態樣中，本發明提供一種用於抑制有該抑制需要之個體的子宮內膜增生之組合物，該醫藥組合物包含

- i) 適於經口投予之醫藥組成物，其包含治療有效量之第一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，及
 - ii) 適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物，其包含第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，
- 其特徵為該適於經口投予之醫藥組成物及該適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物係同時或分開共投。

在第四態樣中，本發明提供一種用於抑制或治療有該抑制或治療需要之個體的子宮內膜異位症之組合物，該醫藥組合物包含

- i) 適於經口投予之醫藥組成物，其包含治療有效量之第一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，及

ii) 適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物，其包含第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，其特徵為該適於經口投予之醫藥組成物及該適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物係同時或分開共投。

在第五態樣中，本發明提供一種用於抑制或治療有該抑制或治療需要之個體的子宮肌腺症之組合物，該醫藥組合物包含

i) 適於經口投予之醫藥組成物，其包含治療有效量之第一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，及
ii) 適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物，其包含第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，其特徵為該適於經口投予之醫藥組成物及該適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物係同時或分開共投。

在第六態樣中，本發明提供一種用於減少有該減少需要之個體的子宮出血之組合物，該醫藥組合物包含

i) 適於經口投予之醫藥組成物，其包含治療有效量之第一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，及
ii) 適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物，其包含第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，其特徵為該適於經口投予之醫藥組成物及該適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物係同時或分開共投。

在第七態樣中，本發明提供一種用於減少有該減少需要之個體的肌瘤體積之組合物，該醫藥組合物包含

i) 適於經口投予之醫藥組成物，其包含治療有效量之第

一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，及
ii) 適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物，其包含第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，
其特徵為該適於經口投予之醫藥組成物及該適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物係同時或分開共投。

同樣屬於本發明之範圍內的是套組，該套組包含如此處所述之適於經口及經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物（或其任何活性代謝物），及可任選之試劑及/或使用說明。或者或另外，該套組可能額外包含從商業及使用者角度看來所希望之其他材料。

該適於經口或經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物、該第一及第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，及該治療有效量係同上所述。

該領域之技藝人士將了解此處所描述之本發明易於進行除了特別說明者外之變化及修飾。應了解本發明包括所有該等變化及修飾，而不背離其精神或必要特徵。本發明亦包括在本說明書中獨立或總體提及或指示之所有步驟、特徵、組成物及化合物，及該等步驟或特徵之任何及所有組合或任二者或更多者。因此本發明之所有態樣應被視為示範性而非限制性，由隨附權利要求所指示之本發明之範圍，以及在該相等意涵及範圍內之所有變化皆應被包含於本發明之範圍內。

在本說明書各處引證之所有文獻，各以參照方式整體納入此處。

參照下列實施例將能更完整了解前述說明。然而，該等實施例僅示範實施本發明之方法，並不意圖限制本發明之範圍。

【實施方式】

實施例 1：口服醫藥組成物

由濕式造粒生產之醋酸優利斯特錠劑

10 mg 錠劑：

表 1

成分	10 mg 錠劑 一錠中之含量 (mg)	10 mg 錠劑 一錠中之含量 (重量%)
醋酸優利斯特	10.00	10
單水乳糖	79.00	79
聚維酮	5.00	5
交聯羧甲基纖維素鈉	5.00	5
硬脂酸鎂	1.00	1
總計	100.00	100

由直壓生產之醋酸優利斯特錠劑

10 mg 錠劑：

表 2

成分	10 mg 錠劑 一錠中之含量 (mg)	10 mg 錠劑 一錠中之含量 (重量%)
醋酸優利斯特	10.00	6.7
甘露醇	41.00	27
微晶纖維素	91.00	61
交聯羧甲基纖維素鈉	2.50	1.7
硬脂酸鎂	1.50	1
滑石	4.00	2.6
總計	150.00	100

此錠之生產係藉由混合甘露醇及醋酸優利斯特，然後以例如 315 μ m 網目過篩，並添加微晶纖維素及交聯羧甲基纖維素鈉。接著添加滑石及硬脂酸鎂至該混合物作為潤滑劑，加以均質化。藉由直壓該混合物以完成製錠。

賦形劑之量可經調整（例如減半或加倍），同時仍維持相同之重量%比例。總重量 75、150、300 mg 之包含 10 mg 醋酸優利斯特及表 2 列舉之相同賦形劑之錠劑可依此製備。

5 mg 錠劑：

表 3

成分	一錠中之含量 (mg)	一錠中之含量 (重量%)
醋酸優利斯特	5.00	6.7
甘露醇	20.50	27
微晶纖維素	45.50	61
交聯羧甲基纖維素 鈉	1.25	1.7
滑石	2.00	2.6
硬脂酸鎂	0.75	1
總計	75.00	100

實施例 2：經陰道醫藥組成物

陰道環 (VR) 可藉由採取習用技術製備。舉例來說，UPA 陰道環可根據 WO2006/010097 之揭示製造。

2.1 聚矽氧基底陰道環 (VR) 實例

每日約略活體外釋出率 1.5 mg 之 VR

醋酸優利斯特 (CDB-2914) 1.5 mg/天之陰道環 (VR) 係由惰性聚矽氧彈性體核心環組成，其核心直徑為 5.8 cm，橫斷面 6.4 mm，外表塗覆層為包含 30% CDB-2914 之聚矽氧彈性體基質。該核心環加外層環之直徑為 6.0 cm，橫斷面 8.3 mm。該劑量形式包含大約 1.29 g 之 CDB-2914 及 8.47 g 之 MED 4211。該 VR 之總重量係約 9.8 g。

每日約略活體外釋出率 2.5 mg 之 VR

醋酸優利斯特 (CDB-2914) 2.5 mg/天之 VR 係由惰性聚矽氧彈性體核心環組成，其核心直徑為 5.9 cm，橫斷面

8.0 mm，外表塗覆層為包含 30% CDB-2914 之聚矽氧彈性體基質。該核心環加外層環之直徑為 6.1 cm，橫斷面 10 mm。該劑量形式包含大約 1.62 g 之 CDB-2914 及 12.18 g 之 MED 4211。該 VR 之總重量係約 13.8 g。

2.2 聚胺甲酸酯基底陰道環(VR)實例

每日約略活體外釋出率 1.5 mg 之 VR

醋酸優利斯特(CDB-2914) 1.5 mg/天之 VR 係由包含藥物物質（醋酸優利斯特）(CDB-2914)之聚胺甲酸酯基質組成。外部聚胺甲酸酯層被用來作為零階遞送之速率控制膜。

每日約略活體外釋出率 2.5 mg 之 VR

醋酸優利斯特(CDB-2914) 2.5 mg/天之 VR 係由聚胺甲酸酯核心環組成，其核心直徑為 5.9 cm，橫斷面 8.0 mm，外表塗覆層為包含 30% CDB-2914 之聚胺甲酸酯彈性體基質。該核心環加外層環之直徑為 6.1 cm，橫斷面 10 mm。

2.3 乙烯醋酸乙烯酯基底陰道環(VR)實例

每日約略活體外釋出率 1.5 mg 之 VR

醋酸優利斯特(CDB-2914) 1.5 mg/天之 VR 係由包含 8%之 CDB-2914 的乙烯醋酸乙烯酯基質組成。

每日約略活體外釋出率 2.5 mg 之 VR

醋酸優利斯特(CDB-2914) 2.5 mg/天之 VR 係由包含 13%之 CDB-2914 的乙烯醋酸乙烯酯基質組成。

2.4 其他聚胺甲酸酯基底陰道環(VR)實例

成分	1 陰道環中之含量 (重量%)	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5	例 6	例 7	例 8	例 9	例 10	例 11
醋酸優利斯特	10 至 20 重量%	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
PU (聚胺甲酸酯)	80 至 90 重量%	90	89	88	87	86	85	84	83	82	81	80

2.5 其他乙烯醋酸乙烯酯基底陰道環(VR)實例

成分	1 陰道環中之含量 (重量%)	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5	例 6	例 7	例 8	例 9	例 10	例 11
醋酸優利斯特	10 至 20 重量%	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
EVA (乙烯醋酸 酸乙烯酯聚 合物)	80 至 90 重量%	90	89	88	87	86	85	84	83	82	81	80

實施例 3：

於經超音波證實罹患子宮纖維瘤之停經前婦女進行四組平行設計、隨機、雙盲試驗，以評估比較經口或經陰道投予之 Esmya (UPA 5mg 錠劑)、Esmyaring® (UPA 1mg EVA 陰道環)、組合式 Esmya (UPA 5 mg 錠劑) + Esmyaring® (UPA 1 mg EVA 陰道環) 及安慰劑陰道環之安全性、藥物動力學及療效。

主要成果指標：

陰道出血：治療 12 周後陰道出血與基礎期之變化

次要成果指標：

血中 UPA 濃度：於基準期、2 周（12 mg 亞組）及 12 周測定 UPA 之血中濃度

子宮纖維瘤大小：藉由 MRI 檢測經證實之子宮纖維瘤於基準期與 12 周的大小變化

陰道出血程度：記錄基礎期與 12 周之陰道出血天數及出血程度

子宮內膜厚度：藉由超音波檢測基礎期與 12 周之子宮內膜厚度變化

生活品質改變：使用子宮纖維瘤症狀及生活品質問卷 (UFSQOL) 評估生活品質之改變

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

治療婦科疾病之組合物

Method for treating gynecological diseases

【中文】

本發明大致關於用於治療有該治療需要之個體的婦科疾病及其相關失能症狀之組合物，該供使用之醫藥組合物包含共投適於經口投予之包含第一助孕素受體調節劑之醫藥組成物及適於經陰道及/或子宮內投予之包含第二助孕素受體調節劑之醫藥組成物。

【英文】

The present invention relates generally to a combination for use in the treatment of gynaecological diseases and associated disabling symptoms thereof, in a subject in need thereof, said pharmaceutical combination for use comprising co-administering a suitable pharmaceutical composition for oral administration comprising a first progesterone receptor modulator and a pharmaceutical composition suitable for vaginal and/ or intrauterine administration comprising a second progesterone receptor modulator.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

申請專利範圍

1. 一種組合物，其係用於治療有該治療需要之個體的婦科疾病及其相關失能症狀，該醫藥組合物包含

i)適於經口投予之醫藥組成物，其包含治療有效量之第一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，及

ii)適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物，其包含第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，

其特徵為該適於經口投予之醫藥組成物及該適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物係同時或分開共投。

2. 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該第一及第二助孕素受體調節劑係相同。

3. 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該第一及/或第二助孕素受體調節劑係選擇性助孕素受體調節劑 (SPRM)或其任何活性代謝物。

4. 如申請專利範圍第 3 項之組合物，其中該 SPRM 或其任何活性代謝物係選自醋酸優利斯特 (ulipristal acetate) (CDB-2914)、美服培酮 (mifepristone)、阿索立尼 (asoprisnil)、普雷克斯 (proellex) (17α -乙醯氧基-21-甲氧基- 11β -(4-(N,N-二甲基胺基)-苯基)-19-降孕甾-4,9-二烯-3,20-二酮 (CDB-4124)) 、奧那司酮 (onapristone)、org33628、泰納普蓋 (tanaproget)、泰納普蓋組合 (tanaproget-combo)、WAY 166989、NSP 989、NSP-combo、 11β -(4-(N,N-二甲基胺基)-苯基)- 17β -羥基- 17α -丙炔基-4,9(10)-雌二烯-3-酮 (RU-38486)、 11β -(4-(N,N-二甲基胺基

)-苯基)-17 β -羥基-18-甲基-17 α -丙炔基-4,9(10)-雌二烯-3-酮、11 β -(4-(N,N-二甲基胺基)-苯基)-17 β -羥基-17 α -丙炔基-D-升-4,9(10),16-雌三烯-3-酮、11 β -(4-甲氧基苯基)-17 β -羥基-17 α -乙炔基-4,9(10)-雌二烯-3-酮、11 β -(4-乙醯苯基)-17 β -羥基-17 α -(丙-1-炔基)-4,9(10)-雌二烯-3-酮、11 β -(4-(N,N-二甲基胺基)-苯基)-17 α -羥基-17 β -(3-羥基-丙基)-13 α -甲基-4,9-性腺二烯-3-酮、(Z)-11 β -(4-(N,N-二甲基胺基)-苯基)-17 β -羥基-17 α -(3-羥基-1-丙烯基)-雌-4-烯-3-酮-5、11 β -(4-乙醯苯基)-17 β -羥基-17 α -(3-羥基丙-1-(Z)-烯基)-4,9(10)-雌二烯-3-酮、11 β -(4-氰苯基)-17 β -羥基-17 α -(3-羥基丙-1-(Z)-烯基)-4-雄甾烯-3-酮或 11 β -(4-(3-吡啶基)-o-伸苯基)-17 β -羥基-17 α -(3-羥基丙-1-(Z)-烯基)-4-雄甾-3-酮。

5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之組合物，其中該適於經口投予之醫藥組成物係選自牙膏、錠劑、膠囊、含錠、丸劑或溶液。

6. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之組合物，其中該適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物係選自陰道栓劑、陰道環、陰道膠或泡沫、陰道錠、陰道插劑、陰道軟膏/乳膏、胚珠(ovule)或子宮內遞送系統。

7. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之組合物，其中 i)該包含治療有效量之第一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物之適於經口投予之醫藥組成物，及 ii)該包含第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物之適於經陰

道及/或子宮內投予之醫藥組成物係以協同有效量共投。

8. 如申請專利範圍第 7 項之組合物，其中該第一及第二 SPRM 係相同且係醋酸優利斯特(CDB-2914)或其任何活性代謝物。

9. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之組合物，其中醋酸優利斯特(CDB-2914)或其任何代謝物係以 5 至 20 mg 之每日治療有效量經口投予。

10. 如申請專利範圍第 9 項之組合物，其中醋酸優利斯特(CDB-2914)或其任何代謝物係以 5 或 10 mg 之每日治療有效量經口投予。

11. 如申請專利範圍第 9 項之組合物，其中醋酸優利斯特(CDB-2914)或其任何代謝物係以 5 mg 之每日治療有效量經口投予。

12. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之組合物，其中適於經陰道及/或子宮內投予之醋酸優利斯特(CDB-2914)或其任何代謝物係以 0.1 至 20 mg 之量的每日有效釋放量釋放。

13. 如申請專利範圍第 12 項之組合物，其中適於經陰道及/或子宮內投予之醋酸優利斯特(CDB-2914)或其任何代謝物係以 0.25 至 5 mg 之量的每日有效釋放量釋放。

14. 如申請專利範圍第 12 項之組合物，其中適於經陰道及/或子宮內投予之醋酸優利斯特(CDB-2914)或其任何代謝物係以 1 mg 之量的每日有效釋放量釋放。

15. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之組合物，

其中該婦科疾病係選自子宮纖維瘤、子宮內膜異位、子宮肌腺症、大量子宮出血、異常子宮出血或功能異常性子宮出血。

16. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之組合物，其中該相關失能症狀係選自子宮內膜增生、子宮出血或肌瘤體積。

17. 一種用於抑制有該抑制需要之個體的子宮內膜增生之組合物，該組合物包含

i)適於經口投予之醫藥組成物，其包含治療有效量之第一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，及

ii)適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物，其包含第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，

其特徵為該適於經口投予之醫藥組成物及該適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物係同時或分開共投。

18. 一種用於減少有該減少需要之個體的子宮出血之組合物，該組合物包含

i)適於經口投予之醫藥組成物，其包含治療有效量之第一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，及

ii)適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物，其包含第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，

其特徵為該適於經口投予之醫藥組成物及該適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物係同時或分開共投。

19. 一種用於減少有該減少需要之個體的肌瘤體積之組合物，該組合物包含

- i)適於經口投予之醫藥組成物，其包含治療有效量之第一助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，及
 - ii)適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物，其包含第二助孕素受體調節劑或其任何活性代謝物，
- 其特徵為該適於經口投予之醫藥組成物及該適於經陰道及/或子宮內投予之醫藥組成物係同時或分開共投。