

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/565

A61K 31/57

A61K 9/70

A61P 5/30

A61P 5/34



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03823381.9

[43] 公开日 2005 年 10 月 19 日

[11] 公开号 CN 1684690A

[22] 申请日 2003.9.29 [21] 申请号 03823381.9

[30] 优先权

[32] 2002.9.30 [33] US [31] 10/259,892

[86] 国际申请 PCT/US2003/030493 2003.9.29

[87] 国际公布 WO2004/030675 英 2004.4.15

[85] 进入国家阶段日期 2005.3.30

[71] 申请人 舍林股份公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 李·舒尔曼 克斯廷·乌尔

弗拉基米尔·扬科夫

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

权利要求书 4 页 说明书 18 页 附图 3 页

[54] 发明名称 用于激素替代疗法的 17β -雌二醇/
左炔诺孕酮经皮贴剂

[57] 摘要

本发明涉及一种在患者中降低甘油三酸酯水平并实施激素替代疗法的方法，其包括持续经皮给药于药物学可接受的载体中的基本恒定的治疗有效量的雌二醇 (17β -雌二醇) 和孕酮 (左炔诺孕酮 (LNG))。

ISSN 1008-4274

1. 在患者中降低甘油三酸酯水平并实施激素替代疗法的方法，其包括持续经皮给药一种含有 17 β -雌二醇和左炔诺孕酮的组合物。
2. 在患者中降低甘油三酸酯水平并实施激素替代疗法的方法，其包括持续经皮给药于药物学可接受的载体中的基本恒定的治疗有效量的 17 β -雌二醇和左炔诺孕酮。
3. 根据权利要求 2 的方法，其中所述的 17 β -雌二醇和左炔诺孕酮被配制成单独的经皮递药贴剂。
4. 根据权利要求 2 的方法，其中所述的 17 β -雌二醇和左炔诺孕酮被分别配制成独立的经皮递药贴剂并同时应用。
5. 根据权利要求 1 的方法，其中所述的 17 β -雌二醇的量在约 3 mg 至 6 mg 的范围内。
6. 根据权利要求 5 的方法，其中所述的 17 β -雌二醇的量在约 4 mg 至 5 mg 的范围内。
7. 根据权利要求 6 的方法，其中所述的 17 β -雌二醇的量在约 4.4 mg 至 4.5 mg 的范围内。
8. 根据权利要求 1 的方法，其中所述的左炔诺孕酮的量在约 1 mg 至 5 mg 的范围内。
9. 根据权利要求 8 的方法，其中所述的左炔诺孕酮的量在约 1 mg 至 4 mg 的范围内。

10. 根据权利要求 9 的方法, 其中所述的左炔诺孕酮的量在约 1.39 mg 至 3.75 mg 的范围内。

11. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述的 17 β -雌二醇的递药率在约 0.025 mg/天至 0.1mg/天的范围内, 而左炔诺孕酮的递药率在约 0.015mg/天至 0.040mg/天的范围内。

12. 根据权利要求 11 的方法, 其中所述的 17 β -雌二醇的递药率在约 0.04 mg/天至 0.05mg/天的范围内, 而左炔诺孕酮的递药率在约 0.015mg/天至 0.040mg/天的范围内。

13. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述的 17 β -雌二醇的递药率为约 0.045 mg/天, 而左炔诺孕酮的递药率为约 0.015mg/天。

14. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述的 17 β -雌二醇的递药率为约 0.045 mg/天, 而左炔诺孕酮的递药率为约 0.030mg/天。

15. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述的 17 β -雌二醇的递药率为约 0.045 mg/天, 而左炔诺孕酮的递药率为约 0.040mg/天。

16. 根据权利要求 2 的方法, 其中所述的 17 β -雌二醇的量在约 3mg 至 6mg 的范围内。

17. 根据权利要求 16 的方法, 其中所述的 17 β -雌二醇的量在约 4mg 至 5mg 的范围内。

18. 根据权利要求 17 的方法, 其中所述的 17 β -雌二醇的量在约 4.4mg 至 4.5mg 的范围内。

19. 根据权利要求 2 的方法, 其中所述的左炔诺孕酮的量在约 1mg 至

5 mg 的范围内。

20. 根据权利要求 19 的方法，其中所述的左炔诺孕酮的量在约 1mg 至 4 mg 的范围内。

21. 根据权利要求 20 的方法，其中所述的左炔诺孕酮的量在约 1.39 mg 至 3.75 mg 的范围内。

22. 根据权利要求 2 的方法，其中所述的 17 β -雌二醇的递药率在约 0.025 mg/天至 0.1mg/天的范围内，而左炔诺孕酮的递药率在约 0.015mg/天至 0.040mg/天的范围内。

23. 根据权利要求 22 的方法，其中所述的 17 β -雌二醇的递药率在约 0.04 mg/天至 0.05mg/天的范围内，而左炔诺孕酮的递药率在约 0.015mg/天至 0.040mg/天的范围内。

24. 根据权利要求 2 的方法，其中所述的 17 β -雌二醇的递药率为约 0.045 mg/天，而左炔诺孕酮的递药率为约 0.015mg/天。

25. 根据权利要求 2 的方法，其中所述的 17 β -雌二醇的递药率为约 0.045 mg/天，而左炔诺孕酮的递药率为约 0.030mg/天。

26. 根据权利要求 2 的方法，其中所述的 17 β -雌二醇的递药率为约 0.045 mg/天，而左炔诺孕酮的递药率为约 0.040mg/天。

27. 一种含有 17 β -雌二醇及左炔诺孕酮的经皮贴剂，其中该 17 β -雌二醇及左炔诺孕酮的量足以实现分别在约 0.025mg/天至 0.1 mg/天和约 0.015 mg/天至 0.040 mg/天范围内的递药率。

28. 一种含有 17 β -雌二醇及左炔诺孕酮的经皮贴剂，其中该 17 β -雌二

醇及左炔诺孕酮的量足以实现分别在约 0.04mg/天至 0.05 mg/天和约 0.015 mg/天至 0.040 mg/天范围内的递药率。

29. 一种含有足够量的 17 β -雌二醇及左炔诺孕酮的经皮贴剂，其中该 17 β -雌二醇及左炔诺孕酮的量足以实现分别为约 0.045mg/天和约 0.015mg/天的递药率。

30. 一种含有 17 β -雌二醇及左炔诺孕酮的经皮贴剂，其中该 17 β -雌二醇及左炔诺孕酮的量足以实现分别为约 0.045mg/天和约 0.030mg/天的递药率。

31. 一种含有 17 β -雌二醇及左炔诺孕酮的经皮贴剂，其中该 17 β -雌二醇及左炔诺孕酮的量足以实现分别为约 0.045mg/天和约 0.040mg/天的递药率。

用于激素替代疗法的 17 β -雌二醇/左炔诺孕酮经皮贴剂

技术领域

本发明涉及一种用于激素替代疗法的组合物，其含有在药物学可接受的经皮载体中的一种雌激素和一种孕激素。此外，本发明还涉及一种在进行雌激素替代疗法的患者中降低甘油三酸酯水平的方法，其包括向需要的患者给药治疗有效量的所述组合物。

背景技术

已发现，以两种激素的能够缓解妇女绝经期症状的治疗有效浓度持续经皮给药含有 17 β -雌二醇和左炔诺孕酮(LNG)的组合物可以显著降低甘油三酸酯的水平以及一些脂蛋白的水平，其中甘油三酸酯为诱发妇女心血管疾病的主要危险因素。

长期以来，激素替代疗法(HRT)用于向绝经期和绝经期后妇女给药，以缓解绝经期症状如热潮红、盗汗、骨钙流失等，并用于预防心脏病。这些治疗方法通常包括向需要上述治疗的妇女在一定时期内循环、持续或依次给药变化的剂量的激素制剂(不含孕激素或含有孕激素的雌激素)。绝经期与类脂和脂蛋白水平的不良变化也有关系，其中一些变化是冠心病(CHD)的重要致病因素。上述不良变化包括总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)和甘油三酸酯的增加，以及与此相联系的高密度脂蛋白(HDL)的轻微的降低。现今许多可用的联合 HRT 的治疗与甘油三酸酯水平的显著增加有关。甘油三酸酯水平的提高，除了是妇女冠心病的致病因素外，还与胰岛素抵抗及多囊性卵巢疾病有关。

发明内容

因此,本发明的一个方面是含有 17 β -雌二醇和 LNG 的经皮组合物。

本发明的另一个方面是用于治疗绝经期妇女血管舒缩及泌尿生殖系统症状的进行持续的经皮激素替代治疗的方法。此方法包括持续给药恒定的治疗有效量的在药物学可接受的载体内的 17 β -雌二醇和 LNG。

本发明的另一个方面是降低正在接受激素替代疗法的患者血清中的甘油三酸酯水平的方法。此方法包括持续给药基本恒定的治疗有效量的在药物学可接受的载体内的 17 β -雌二醇和 LNG。

本发明的另一个方面涉及用于给药在药物学可接受的载体中的 17 β -雌二醇和 LNG 的经皮递药系统。

该雌二醇和孕激素溶解或悬浮于其中的药物学可接受的载体包括但不限于水性或非水载体。本发明的组合物可含有其他的成分/添加剂。例如,本发明的组合物可含有可增加组合物中活性剂的溶解度、增加组合物中活性剂释放、促进或增强组合物中活性剂的渗透(如肉豆蔻酸异丙酯和单月桂酸甘油酯)、防止组合物中活性剂结晶的附加成分/添加剂,或用于药物组合物经皮传递的组合物中所采用的任何其他成分/添加剂(如任何液体、凝胶、溶剂、稀释液、增溶剂等)。包含于本发明组合物中适宜的附加成分/添加剂以及其含量的选择显然属于本领域技术人员知识范围之内。

本发明组合物的优选给药途径是通过本领域中已知的所有公知的经皮给药系统经皮给药。因此,本发明的组合物可以配制成凝胶剂、粘液剂、软膏剂、乳剂或任何其他适于经皮施用的制剂。

在一个优选的实施方案中,通过本领域公知的方法将该 17 β -雌二醇和 LNG 组合物配制成用于经皮给药的凝胶剂。更优选地,该组合物通过贴剂经皮给药。市售有许多可用于本发明组合物的经皮贴剂,对适当的贴剂和及制备该贴剂的方法的选择显然属于本领域技术人员的知识范围之内。第 6,086,911 号美国专利公开一种适宜的贴剂。其他用于经皮给药

药物的贴剂记载于第 6,132,760、6,312,715、6,193,996 和 6,136807 号美国专利。

例如，一种贴剂制剂含有柔性背衬层；在上述衬垫层上具有含聚合物(或共聚物)、至少一种促渗剂、至少一种有机溶剂、17 β -雌二醇和 LNG 的粘性涂层；并且在该粘性涂层上附着有一层保护垫。此贴剂可任选地含有至少一种含有其他成分的附加层。

在一个具体实施方案中，17 β -雌二醇和 LNG 优选以配制为通过贴剂经皮递药的组合物的形式给药。在另一个具体实施方案中，该 17 β -雌二醇和 LNG 各自配制成用于经皮递药的独立贴剂，但这两种 17 β -雌二醇贴剂和 LNG 贴剂同时给药或施用于患者。

用于向患者经皮递药的 17 β -雌二醇和 LNG 的优选的剂量为 17 β -雌二醇在约 3mg 至 6mg、更优选为约 4mg 至 5mg、最优选为约 4.4mg 至 4.5mg 的范围内，而 LNG 在约 1mg 至 5mg、更优选为约 1mg 至 4mg、最优选为约 1.39mg 至 3.75mg 的范围内。

17 β -雌二醇和 LNG 的递药率范围分别是约 0.025mg/天至约 0.1mg/天和约 0.015mg/天至约 0.040mg/天。17 β -雌二醇和 LNG 的优选剂量是能够实现下述近似递药率 (mg/天) 的所有剂量：约 0.045mg/天的 17 β -雌二醇和约 0.015mg/天的 LNG；约 0.045mg/天的 17 β -雌二醇和约 0.030mg/天的 LNG；约 0.045mg/天的 17 β -雌二醇和约 0.040mg/天的 LNG。最为优选的递药率是约 0.045mg/天的 17 β -雌二醇和约 0.030mg/天的 LNG。

在一个优选的实施方案中，该 17 β -雌二醇和 LNG 贴剂在该治疗需要的时期内每周一次向需要的患者经皮给药。

附图说明

图 1：图 1 描述了平均每周热潮红频率自基线的变化(试验 1)。

图 2：图 2 描述了平均每日热潮红严重程度自基线的变化(为一个疗程中所有治疗周的平均值)(试验 1)。用 4 分标度评价热潮红的严重程度(0

=无；1=轻微的；2=中等的；3=严重的)。

具体实施方式

无需进一步详加阐述，通过使用前述说明，相信本领域的技术人员能够最大限度地应用本发明。因此，可以认为下述优选的具体实施方案仅仅是说明性的，并且无论如何都绝非对本发现其余部分的限定。

实施例

每周一次持续给药的 17 β -雌二醇/左炔诺孕酮经皮系统的安全性和有效性及其对绝经后妇女血管舒缩症以及子宫内膜安全性的作用

试验设计

进行两种前瞻性多中心、双盲、随机、对照试验以用于研究在绝经后妇女中每周一次的 E₂/LNG 联合经皮递药系统(Berlex Laboratories, Wayne, NJ, USA)持续给药的安全性以及对血管舒缩症以及子宫内膜安全性的有效性。每个试验地点的伦理审查委员会批准试验方案及知情同意程序。试验分为试验 1 和试验 2。

参与者

两个试验的入选标准如下：年龄 ≥ 45 岁；闭经 ≥ 12 个月，或 < 12 个月但 ≥ 6 个月，血清 E₂水平 < 20 pg/mL，并且在 ≥ 6 个月的期间促卵泡激素水平 > 40 mIU/mL；在具有完整子宫的妇女中，子宫内膜活组织切片检查阴性或阴道超声波检查子宫内膜厚度 < 5 mm(如果缺乏组织)；以及在必要时妊娠检测阴性。巴氏涂片异常、疑有恶性或癌变前疾病、或者患有任何严重的慢性疾病或妨碍雌激素治疗的疾病的妇女被派出在外。在两试验开始 ≥ 8 周前皆终止激素治疗(口服、经皮、子宫内、阴道内、长效制剂)，且 ≥ 6 周前终止肌内激素治疗。在进行试验之前从所有受试者处取得知情同意书。

试验 1

来自美国 32 个人口密集地区的有症状的切除子宫和未切除子宫的、绝经后妇女合格入选，她们在一周内每天经历 7 次中等至严重的热潮红或在不间断的 4 疗程间 1 周经历 ≥ 60 次中等至严重的热潮红。热潮红的严重程度被分为严重(感到热并出汗并导致受试者停止活动或从睡眠中醒来)、中等(感到热并出汗但不影响活动)、轻微(感到热但不出汗)、或无。

试验 2

招募自美国 73 个人口密集地区的具有完整子宫并且具有或不具有绝经期症状的绝经后妇女合格入选。招收在为期 2 周的不间断时期内的任意连续 7 天内发生 ≥ 15 次热潮红(任意程度的)的妇女参与血管舒缩症状子试验。

疗法

在两个试验中，利用计算机生成码(区组排列法)为妇女随机分配一种疗法。随机化以中心实现并以区组平衡。所有试验工作人员和试验参与者对随机码和疗法分配呈盲性。

试验 1

妇女($n=293$)被随机分为 12 周(3 个为期 4 周的疗程)的经皮给药 E_2/LNG 4.4/2.75 mg(22cm^2)、4.5/3.75 mg(30cm^2)或安慰剂贴剂给药。

试验 2

妇女($n=845$)被随机分入持续给药约 1 年(13 个为期 28 天的疗程)的经皮 E_2/LNG 4.4/1.39 mg(22cm^2)、4.4/2.75 mg(22cm^2)、4.5/3.75 mg(30cm^2)或无对抗的 E_2 4.4mg(22cm^2)贴剂组。

在两个试验中应用匹配安慰贴剂(22 或 30cm^2)以保持盲性(双盲设计)。因此，每个患者在腹部皮肤上同时施用两种贴剂。贴剂持续使用 7 天并每周进行更换。妇女被要求在每次临床就诊时归还未使用的药物及

空的循环包装以衡量其依从性。

评价

试验 1

初选后，在基线和第 1 及 3 疗程末作进一步的评价。每日记录热潮红发生的频率和严重程度，并利用一种交互式声音响应系统在三个疗程期间每周记录泌尿生殖道症状。在初选时以及第 3 疗程进行身体和骨盆检查、巴氏涂片、以及实验室检查(血液化学、血液学、尿液分析、及脂质检查)，而于每个疗程后对生命征(血压、心率和体重)进行评价。在整个试验中还记录自发地报告的不良事件。

试验 2

在初选和基线评价后，在第 1、3、7、10 和 13 个疗程末之后至门诊就诊。在初选和第 7 个疗程末对所有患者进行阴道超声波检查；在第 13 个疗程(或最后一次就诊)末进行阴道超声波检查或子宫内膜活组织切片检查(子宫内膜厚度 ≥ 5 mm 的妇女)。

在试验期间，所有的患者保存一份记录表，记录他们每日出血和少量出血的特征。其中评价症状的患者分组中，前三个疗程每日记录热潮红发生的次数和严重程度，并且在整个试验期间每周记录泌尿生殖道症状，全部都通过交互式声音响应系统记录。

以简表-36(身体机能和心理健康领域；数据未提供)及妇女健康问卷(WHQ)评价生活质量。在基线和第 3、7 及 13 个疗程(或最后一次就诊)末给予该问卷。WHQ 检查妇女所经历的 36 项心理及身体症状(被组织为 9 个领域)，并且具有经充分证明的可靠性和正确性(Wiklund 等，Maturitas, 14:225-36(1992))。

在第 1、3、7、10 和 13 个疗程末评价不良事件、生命征和体重。在第 7 和/或 13 个疗程后进行实验室检查(血液化学、血液学、验尿以及脂质检查)、身体检查以及乳房 X 线照射，并且在第 13 个疗程后进行巴氏

涂片检查。

结果测定

试验 1

主要的有效性变量为每疗程(连续 4 周)的平均每周热潮红发生次数自基线的变化。次要的尺度为平均每日热潮红发生次数、每周热潮红发生频率、以及以 4 分标度(0=无; 1=轻微的; 2=中等的; 3=严重的)衡量的平均每日最严重的热潮红分数自基线的变化。还要评价患有泌尿生殖道症状(阴道干燥、性交困难、尿频、排尿困难、压力性尿失禁、遗尿症)的妇女的比例。

试验 2

主要的有效性量度为子宫内膜增生或癌变的发生率。次要的量度为子宫内膜形态、平均每日和每周热潮红次数、每周热潮红频率、热潮红平均每日最大严重程度以及 WHQ 总分/分项得分自基线的变化。其他次要的量度为闭经妇女的比例、出血或少量出血的天数、以及患有泌尿生殖道症状(阴道干燥、性交困难、尿频、排尿困难、压力性尿失禁、遗尿症)的妇女比例。

统计方法

用进入试验(ITT)总人数来评价所有安全性和有效性的变量, 该进入试验总人数定义为随机进入试验并且已知曾接受试验药物的至少一次剂量的所有妇女。除试验 2 中的闭经数据作为完成者的累计分析外, 对所有变量进行终点分析, 终点分析定义为从对之前施用的试验药物的最后一次就诊中得到的数据。

以双因素方差分析模型对连续变量进行分析, 以治疗和汇总的中心(pooled center)作为模型中的指标。除去一种例外, 利用经以汇总的中心校正的扩展 Cochran-Mantel-Haenszel 检验分析分类变量。通过

Bonferroni 法校正用于各治疗组间进行比较的 P 值，并在 $0.05/2=0.025$ 的显著水平下检验。利用生命表法（life-table method）分析子宫内膜增生的发生率，并利用 Fisher 精确检验以该终点对各治疗进行对比。

试验 1

在 0.025 的显著水平(经 Bonferroni 校正)、80%的检验功效下检测组间差别必须具有 240(80/组)名完成者，这需要的样本大小约为 300。

试验 2

假设中断率约为 25%，要有 600 名妇女(150/组)完成 13 个疗程的话，估计所需的样本大小为 800 名患者。该样本大小允许在 0.0167(经 Bonferroni 校正)显著水平下以 99%检验功效检测治疗组间的差异，并且若存在剂量反应关系，还可对其进行评估。

结论

参与试验 1 和 2 的妇女的特征以及人口统计详情分别见表 1 和 2。除试验 1 中的吸烟史外，在随机选择时各治疗组间无显著性差异。

表 1. 基线特征概况：试验 1

变量 (平均值(范围))	E ₂ /LNG mg/天		安慰剂	p 值
	0.045/0.030	0.045/0.040		
受试者数量	96	104	93	
年龄 (y)	52.4(45-66)	51.9(44-68)	51.8(43-66)	0.699
种族				
高加索人	76(79.2%)	83(79.8%)	77(82.8%)	0.912
黑人	14(14.6%)	14(13.5%)	11(11.8%)	
西班牙人	5(5.2%)	4(3.8%)	4(4.3%)	
亚洲人	0	1(1.0%)	1(1.1%)	
其他	1(1.0%)	2(1.9%)	0	
体重 (lbs)	165.0(107-250)	169.3(94-32.5)	165.7(105-346)	0.633
吸烟史				
非	61(63.5%)	76(73.1%)	74(79.6%)	0.042
是	35(36.5%)	28(26.9%)	19(20.4%)	
雌二醇 (pg/mL)	6.93(1.6-19.8)	7.27(1.5-23.3)	7.23(1.7-33.0)	0.780
FSH (mIU/mL)	81.2(38-159)	78.7(38-146)	80.2(51-135)	0.741

E₂, 17β-雌二醇; LNG, 左炔诺酮; FSH, 促卵泡激素。

表 2. 基线特征概况：试验 2

变量 (平均值(范围))	E ₂ /LNG mg/天				p 值
	0.045/0.015	0.045/0.030	0.045/0.040	0.045/0.0	
受试者数量	212	211	213	204	
年龄 (y)	55.9(45-75)	55.9(44-75)	55.4(44-73)	55.8(44-76)	0.817
种族					
高加索人	188(88.7%)	191(90.5%)	196(92.0%)	187(91.7%)	0.737
黑人	12(5.7%)	8(3.8%)	10(4.7%)	7(3.4%)	
西班牙人	6(2.8%)	9(4.3%)	7(3.3%)	7(3.4%)	
亚洲人	4(1.9%)	2(0.9%)	0	2(1.0%)	
其他	2(0.9%)	1(0.5%)	0	1(0.5%)	
体重 (lbs)	161.7(92-289)	163.4(94-276)	161.9(95-261)	163.9(99-281)	0.903
吸烟史					
非	172(81.5%)	175(82.9%)	170(79.8%)	171(83.8%)	0.679
是	39(18.5%)	36(17.1%)	43(20.2%)	33(16.2%)	
雌二醇(pg/mL)	8.40(1.6-24.5)	10.85(1.4-67.9)	8.76(1.5-34.7)	7.99(1.5-49.4)	0.410
FSH(mIU/mL)	76.8(24-136)	81.5(40-63)	72.1(25-138)	75.4(32-139)	0.332

E₂, 17β-雌二醇; LNG, 左炔诺酮; FSH, 促卵泡激素。

在试验 1 中随机参与治疗的 293 名妇女中，有 42 名因如下原因退出试验并过早地中断了试验药物：违反协议(n=10)、不良事件(n=17)、疗效缺乏(n=8)、收回知情同意书(n=3)、或其他原因(n=4)。ITT 人数为 283 名妇女。

在试验 2 中随机参与治疗的 845 名妇女中，有 5 名从未接受任何试验药物，而另有 8 名被所有有效分析排除在外。ITT 人数因此为 832 名妇女。在试验 2 中，另有 392 名受试者因如下原因过早地退出：不良事件(n=256)、违反协议(n=17)、疗效缺乏(n=15)、收回知情同意书(n=39)、死亡(n=2)、或其他/未能追踪调查(n=63)。有 126 名妇女符合进行症状分析的条件，其中 122 名可用来评价。在因为不良事件退出的 256 名妇女中，有 69 人在经皮给药 E₂/LNG 4.4/1.39 mg 组，66 人在 4.4/2.75 mg 组，67 人在 4.5/3.75 mg 组，以及 54 人在 E₂ 4.4 mg 组。导致退出治疗的最为常见的不良事件为阴道出血(n=102)、用药部位反应(n=71)、以及乳房疼痛(n=15)。阴道出血是指任何来自阴道的出血(如 HRT 可能出现的)，但不可与严重出血(如以 HCT 改变的低发生率为证据的)相混淆。在试验中出现的两例死亡与治疗无关。一名接受 E₂/LNG 4.4/2.75mg 治疗的妇女死于心脏停搏，另一名接受 E₂/LNG 4.5/3.75mg 治疗的妇女死于肺癌并脑部转移。

热潮红

频率

在试验 1 中，使用两种剂量的 E₂/LNG 经皮给药一周后，平均每周热潮红频率比基线明显降低；使用两种剂量与使用安慰剂相比较在第二周末显然具有显著性差异 ($p \leq 0.007$ ；图 1)。在终点时，与使用安慰剂的治疗组平均每周热潮红次数比基线减少 37.74 相比，E₂/LNG 4.4/2.75 mg

剂量组减少 72.02 ($p<0.001$), 4.5/3.75 mg 剂量组减少 68.25 ($p<0.001$)。在第 1、2 和 3 疗程, 使用两种 E_2/LNG 剂量与使用安慰剂相比, 平均每周热潮红次数自基线的变化显然具有显著性差异($p<0.001$)。

在试验 2 的症状分试验中, 在终点处所有三种剂量的 E_2/LNG 和 E_2 经皮给药与基线比较均减少了每周热潮红次数; 在任意时间点各治疗组间无显著性差异。

在试验 1 的终点, 经皮 E_2/LNG 4.4/2.75mg 剂量组的每日热潮红次数自基线平均减少 10.13($p<0.001$)、4.5/3.75mg 剂量组减少 9.32($p<0.001$), 而与之相比, 安慰剂组减少 5.14。各自的基线值为 12.49、11.83 和 13.04。在试验 2 的终点, 经皮 E_2/LNG 4.4/1.39mg、4.4/2.75mg、4.5/3.75mg 及 E_2 4.4mg 剂量组的平均每日热潮红次数自基线分别减少 4.58、5.57、5.42 和 6.47; 在任意时间点各治疗组间无显著性差异。

严重程度

在试验 1 的终点, 与安慰剂组最大热潮红严重程度自基线降低约 0.5 至 0.6 相比, 两种 E_2/LNG 经皮剂量最大热潮红严重程度降低约 1.9 至 2.2。尽管治疗效果随时间变得更加显著, 但在每一疗程的任意时间点, 经皮给药 E_2/LNG 与安慰剂之间的差异都是统计学显著性的($p<0.001$) (图 2)。所有治疗组的基线热潮红严重程度得分中值均为 3; 两种剂量 E_2/LNG 经皮给药治疗 3 个月后, 热潮红严重程度都从严重改善为轻微, 然而安慰剂接受者的热潮红严重程度在终点仍相当严重。

同样地, 在试验 2 症状的分项分析(118 个可用于评价的受试者)中, 所有治疗组的最大热潮红严重程度都降低, 在任意时间点各组间无显著性差异。

泌尿生殖道症状

在试验 1 中, 两种经皮 E_2/LNG 剂量均显著降低患有阴道干燥症的妇女的比例。在终点时(最后 1 周), 分别有 80.9% 的 E_2/LNG 4.4/2.75mg 剂量($n=89$; $p=0.013$)及 80.0% 的 E_2/LNG 4.5/3.75mg($n=100$; $p=0.016$)剂量的接受者报告无阴道干燥症, 与此相比, 安慰剂接受者为 64.8% ($n=88$); 并且在向前的第二个疗程观察到显著的改善。在终点时, 与安慰剂相比, 经皮 E_2/LNG 未显著改善其他泌尿生殖道症状(性交困难、尿频、排尿困难、压力性尿失禁、遗尿症)。

在试验 2 中, 终点时所有治疗组中患有阴道干燥、性交困难、排尿困难、压力性尿失禁及遗尿症的妇女的比例基本相同。但是, 据报告, 在终点时与接受经皮 E_2 4.4mg 剂量组[16/34 (47.1%); $p=0.013$]相比, 经皮 E_2/LNG 4.4/3.75mg 剂量组[5/29 (17.2%)]中患有尿频的妇女人数显著减少。

子宫内膜增生

在为期一年的试验 2 期间, 19 名接受经皮 E_2 4.4 mg 剂量的妇女 (12.8%) 发展出子宫内膜增生, 相比之下经皮 E_2/LNG 联合剂量组中无妇女发展出子宫内膜增生(表 3)。所有剂量下的 E_2/LNG 联合剂量与无对抗的 E_2 相比的差异均具有显著性 ($p<0.001$)。在试验期间未出现子宫内膜癌。

表 3. 13×28 天的疗程内的任何时间处都
充分进行活组织检查的妇女患子宫内膜增生的发病率：试验 2^a

	E ₂ /LNG mg/天			
	0.045/0.015 (n=147) ^b	0.045/0.030 (n=138) ^b	0.045/0.040 (n=142) ^b	0.045/0.0 (n=148) ^b
子宫内 膜增生				
是	0	0	0	19 ^c (12.8%)
否	147(100%)	138(100%)	142(100%)	129(87.2%)

E₂, 17β-雌二醇; LNG, 左炔诺酮。

^aP 值 (Fisher 精确检验) <0.001。

^b 排除那些提前退出的以及那些不能进行活组织检查 (n=213)、那些活组织检查不充分 (n=44)、以及那些在基线即具有子宫内膜增生的 (n=1) 受试者。

^c 单纯增生 (n=17) 或非典型增生 (n=2)。

健康状况

表 4 总结了 13 个疗程的治疗对 WHQ 得分的作用。在终点时, 各治疗组间的 WHQ 子项得分(身体症状、情绪低沉、血管舒缩症、焦虑/恐惧、性功能、睡眠问题、认知困难、月经问题或魅力)或总分数无显著性差异。但是, 就所有时间点的血管舒缩症、睡眠问题以及总分而言且就多数时间点的性功能和认知困难而言, 所有治疗显示出统计学显著的自基线的改善。

表 4. 终点时妇女健康问卷得分及分项得分自基线的平均改变

(第 13 疗程): 试验 2

项目	E ₂ /LNG mg/天			
	0.045/0.015 (n=206) ^a	0.045/0.030 (n=207) ^a	0.045/0.040 (n=209) ^a	0.045/0.0 (n=199) ^a
身体症状	0.10(3.12)	0.27(3.59)	0.28(3.27)	-0.16(2.85)
情绪低落	0.03(3.09)	0.27(3.55)	0.17(3.00)	0.11(3.05)
血管舒缩症	1.72(2.24)	1.75(2.29)	1.71(2.20)	1.47(2.05)
焦虑/恐惧	-0.04(2.28)	0.40(2.50)	0.30(2.09)	0.03(2.03)
性功能	0.57(2.81)	0.44(2.61)	0.23(2.96)	0.40(3.05)
睡眠问题	0.51(1.95)	0.63(2.13)	0.53(2.06)	0.45(1.87)
认知困难	0.20(1.95)	0.49(2.03)	0.27(1.93)	0.07(1.78)
月经问题	-0.06(3.17)	-0.51(3.25)	-0.23(3.27)	-0.20(3.19)
魅力	0.10(1.32)	0.18(1.56)	0.03(1.38)	-0.03(1.19)
总分	3.00(12.34)	3.86(14.67)	3.27(12.75)	2.09(11.56)
p 值 (总分)	0.28	0.28	0.43	

E₂, 17β-雌二醇; LNG, 左炔诺酮。^a 终点分析, 对之前所施用的药物的最终评价。

耐受性

试验 1 中报告的发生率≥2%的所有不良事件总结于表 5。给药部位反应、阴道出血及上呼吸道感染是最常报告的事件; 然而, 所有患者中的上呼吸道感染都不被认为与药物有关。给药部位反应导致 3 名(3%)安慰剂接受者、1 名(1%)经皮 E₂/LNG 4.4/2.75mg 剂量接受者、以及 2 名(2%)E₂/LNG 4.5/3.75mg 接受者退出; 阴道出血分别导致 0、2 和 2 名妇女退出。没有妇女经历严重的不良事件。

同样地, 在试验 2 中, 经皮 E₂/LNG 剂量最常见的不良事件是给药部位反应(31.0%至 44.1%)、阴道出血和乳房疼痛。与无对抗的 E₂ 剂量(9.8%)相比, E₂/LNG 联合剂量中阴道出血(29.4%至 37.1%)和乳房疼痛(16.1%至 22.5%)(21.6%)更为常见。但是, 单独 E₂(7.8%)剂量组中子宫内膜异常比与 E₂/LNG 联合剂量组(0.5%至 2.3%)更为常见。给药部位反应分别导致接受经皮 E₂/LNG 4.4/1.39mg、4.4/2.75mg、及 4.5/3.75mg 以及 E₂ 4.4mg 的妇女的退出人数分别为 23(10.8%)、18(8.5%)、12(5.6%)

和 18(8.8%)。各自的阴道出血的值为 26(12.3%)、26(12.3%)、32(15.0%) 和 18(8.8%)。在所有治疗组中报告的严重事件的几率相近，并且多数不认为与治疗有关。

表 5. 所有≥2%受试者报告的不良事件的发生率：试验 1

副反应	E ₂ /LNG mg/天		安慰剂 (n=93)
	0.045/0.030 (n=96)	0.045/0.040 (n=104)	
经历≥1 次事件的患者	67(69.8%)	68(65.4%)	61(65.6%)
导致退出的事件	6(6.3%)	5(4.8%)	6(6.5%)
总体			
胃痛	4(4.2%)	4(3.8%)	2(2.2%)
事故性损伤	3(3.1%)	2(1.9%)	3(3.2%)
背痛	4(4.2%)	2(1.9%)	1(1.1%)
消化系统			
肠胃气胀	3(3.1%)	4(3.8%)	0
代谢/营养			
水肿	1(1.0%)	3(2.9%)	2(2.2%)
增重	4(4.2%)	4(3.8%)	1(1.1%)
神经系统			
情绪不稳定	2(2.1%)	2(2.9%)	2(2.2%)
头痛	7(7.3%)	3(1.9%)	8(8.6%)
呼吸系统			
鼻窦炎	3(3.1%)	1(1.0%)	2(2.2%)
上呼吸道感染	10(10.4%)	6(5.8%)	7(7.5%)
皮肤			
用药部位	36(37.5%)	37(35.6%)	39(41.9%)
乳房疼痛	4(4.2%)	8(7.7%)	2(2.2%)
皮疹	4(4.2%)	2(1.9%)	4(4.3%)
泌尿生殖道			
阴道出血	11(11.5%)	11(10.6%)	0
阴道念珠菌病	3(3.1%)	2(1.9%)	1(1.1%)
阴道炎	3(3.1%)	5(4.8%)	0

E₂, 17β-雌二醇; LNG, 左炔诺酮。

出血特征

依据 12 个月的累计分析(表 6)可见，所有治疗组闭经妇女的比例有所增加。同样地，所有 E₂/LNG 组的出血天数在试验期间减少；然而，

在终点时,与仅使用 E₂ 相比,除了 E₂/LNG 4.4/2.75mg 剂量组外,E₂/LNG 经皮剂量的出血天数显著性地增加(表 6)。总体而言,一直到第 6 个疗程时,使用 E₂/LNG 较仅使用 E₂ 而言显著地增加了所有少量出血患者的比例和少量出血天数,但在其后的疗程内各组间并无显著性差异。

表 6. 终点时的出血特征 (第 12 或 13 疗程): 试验 2

参数	E ₂ /LNG mg/天			
	0.045/0.015	0.045/0.030	0.045/0.040	0.045/0.0
闭经[n(%)] ^a	(n=97)	(n=96)	(n=98)	(n=98)
第 3 疗程	14(14.4)	13(13.5)	14(14.3)	42(42.9)
第 6 疗程	19(19.6)	22(22.9)	21(21.4)	44(44.9)
第 9 疗程	28(28.9)	31(32.3)	33(33.7)	56(57.1)
完成终点	40(41.2)	47(49.0)	52(53.1)	74(75.5)
出血天数[平均(SD)]	(n=209)	(n=209)	(n=211)	(n=200)
第 3 疗程	4.75(5.63)	4.29(5.79)	5.18(6.28)	1.07(2.88)
第 6 疗程	4.27(5.49)	3.31(4.95)	4.72(5.95)	1.48(4.43)
第 9 疗程	3.62(5.24)	2.64(4.57)	4.13(5.81)	1.25(3.83)
终点	3.56(4.98)	2.97(4.90)	3.58(5.33)	2.73(5.60)
p 值 (终点)	<0.001	0.039	0.003	

E₂, 17β-雌二醇; LNG, 左炔诺酮。

^a 在第 12 疗程末对每个疗程具有 14 或更多天的数据的受试者的累计分析。

试验 2 中脂质参数自基线的变化总结于表 7。在终点时,经皮 E₂/LNG 联合给药与脂质特征的变化相关,该变化包括总胆固醇和甘油三酸酯水平显著降低、低密度脂蛋白(LDL)水平降低、总胆固醇减少以及高密度脂蛋白(HDL)水平轻微降低。除 E₂/LNG 4.4/2.75mg 剂量组的 LDL 值外,上述所有变化均相对基线显著。相比较而言,无对抗的 E₂ 降低总胆固醇和 LDL 水平却与甘油三酸酯和 HDL 水平增加有关。然而,这些变化相对基线值均无显著性差异。在终点时,除了 E₂/LNG 4.4/2.75mg 剂量组的总胆固醇值外,经皮 E₂/LNG(所有剂量)剂量组和 E₂ 组间的总胆固醇、甘油三酸酯和 HDL 水平的差异显著(表 7)。

表 7. 终点时脂质特征自基线的变化（第 13 疗程）：试验 2

参数[平均值(SD)]	E ₂ /LNG mg/天			
	0.045/0.015 (n=113)	0.045/0.030 (n=105)	0.045/0.040 (n=116)	0.045/0.0 (n=113)
基线	219.1(38.09)	217.6(35.19)	220.7(35.55)	219.4(36.65)
终点	-14.2(29.61)	-11.8(33.43)	-22.1(28.14)	-3.2(29.96)
p 值 ^a	<0.001	<0.001	<0.001	0.263
p 值 ^b	0.004	0.109	<0.001	-
甘油三酸酯 (mg/dL)	(n=114)	(n=106)	(n=117)	(n=113)
基线	130.0(57.17)	127.0(54.25)	132.8(62.64)	124.1(54.33)
终点	-24.0(48.78)	-13.1(55.50)	-26.0(51.16)	1.5(53.72)
p 值 ^a	<0.001	0.017	<0.001	0.772
p 值 ^b	<0.001	0.048	<0.001	-
HDL(mg/dL)	(n=112)	(n=104)	(n=116)	(n=112)
基线	56.0(14.30)	56.3(13.52)	56.5(14.93)	57.6(14.81)
终点	-2.4(8.17)	-5.2(9.53)	-5.4(10.48)	0.9(9.29)
p 值 ^a	0.002	<0.001	<0.001	0.284
p 值 ^b	0.013	<0.001	<0.001	-
HDL(mg/dL)	(n=112)	(n=104)	(n=116)	(n=110)
基线	137.0(35.60)	136.2(33.61)	137.9(33.15)	136.9(33.94)
终点	-7.7(26.26)	-4.1(27.46)	-11.7(22.80)	-4.4(24.30)
p 值 ^a	0.002	0.133	<0.001	0.060
p 值 ^b	0.316	0.545	0.090	-

E₂, 17β-雌二醇; LNG, 左炔诺酮。^a 治疗组内自初选的变化 p 值 (p<0.05)^b 与无对抗雌二醇对比的 p 值 (p<0.05)

上述数据与从试验 1 中得到的数据一致，表明 3 个疗程后与安慰剂相比，E₂/LNG 4.4/2.75mg 与 4.5/3.75mg 剂量组的总胆固醇、HDL 和 LDL 水平统计学显著地降低(p<0.001)。

巴氏涂片

在试验 1 中，参与巴氏涂片检查的 263 名妇女无临床上显著的改变。在试验 2 中，参与巴氏涂片检查的 663 名妇女中，E₂ 4.4mg 剂量组中的 3 名(1.8%)、E₂/LNG 4.4/1.39mg 剂量组中的 0 名、E₂/LNG 4.4/2.75mg 剂量组中的 1 名以及 E₂/LNG 4.5/3.75mg 剂量组中的 1 名(0.6%) 在终点时发

现上皮细胞异常，而她们在初选时都拥有良性细胞结果。

其他耐受性数据

在终点时，两个试验中，所有治疗组的体重、心率以及心脏舒张压和心脏收缩压与基线相比无统计学显著性差异。0.1%到 0.5%的受试者报告了被认为是不良事件的异常的实验室检查结果(血液学、血液化学和验尿)，治疗组间的事件特征相似。

在此引用的上述所有专利申请、专利和出版物的所有公开内容在此并入作为参考，包括：Shulman 等，*Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, 9(3):195-207(2002) 和 Shulman, *Effects of Continuous Once-a-Week Transdermal 17 β -Estradiol/Levonorgestrel (Climara Pro) Versus Transdermal Estradiol on Lipids in Postmenopausal Women in 1-Year Randomized Double Blind Trial (Poster Presentation at the North American Menopause Society meeting (2001 年 10 月)*。

可以通过本发明中一般或详细描述的反应物和/或操作条件替代前述实施例中所用的那些重复前述实施例，而得到相似的结果。

本领域的技术人员易于从前述说明中得知本发明的本质特性，并且在不背离其精神及其范围的情况下可对本发明作出各种变动和修饰，使之适用于不同的用途和条件。

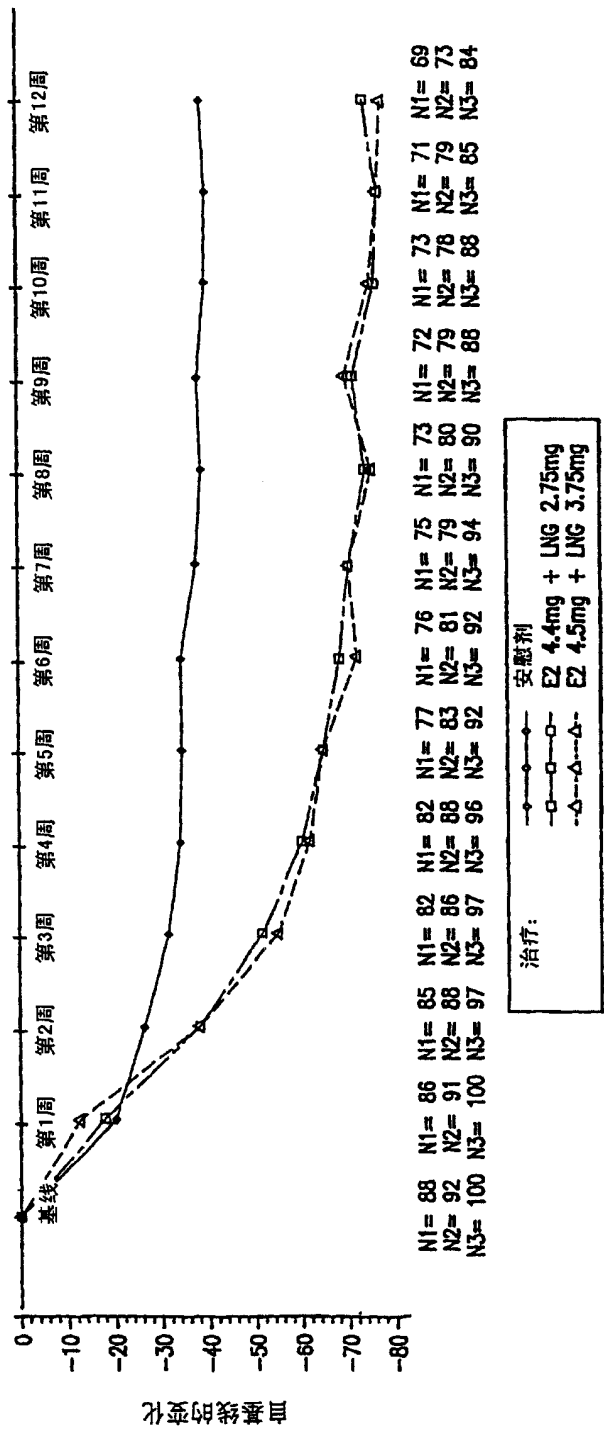


图1

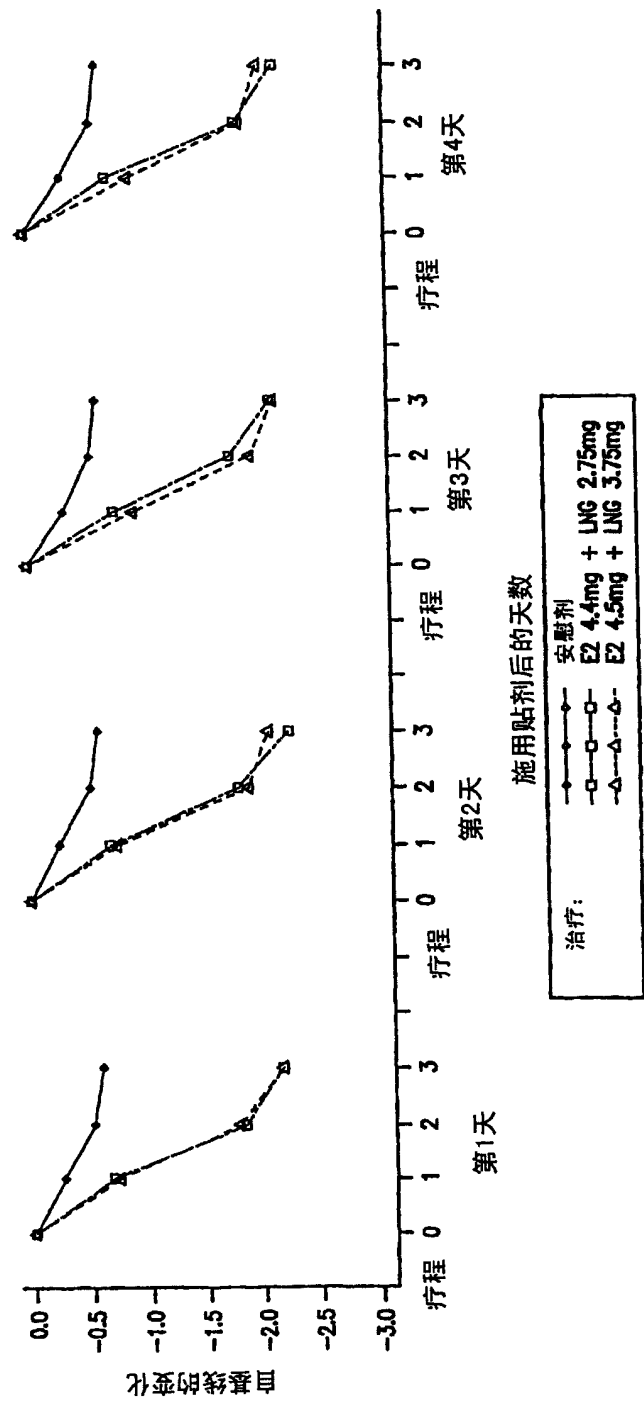


图2A

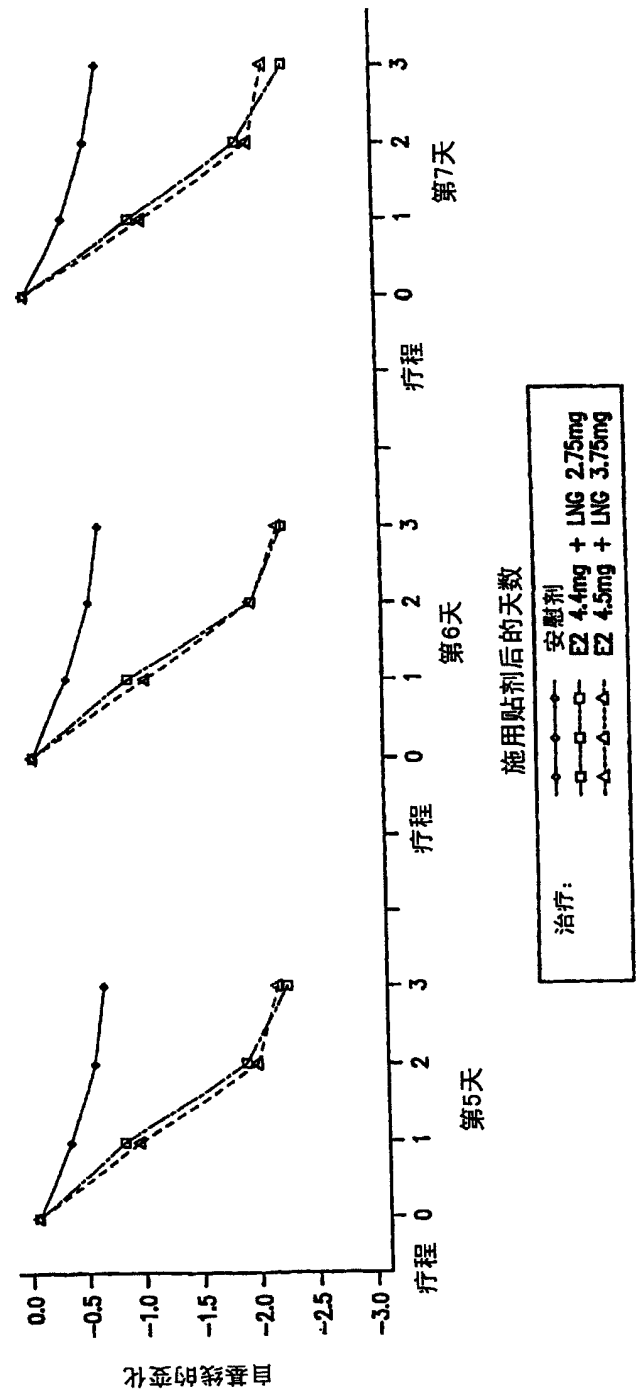


图2B