

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02824100.2

[51] Int. Cl.

A61K 31/567 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

A61P 15/18 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

[45] 授权公告日 2010 年 1 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 100581550C

[22] 申请日 2002.12.4 [21] 申请号 02824100.2

[30] 优先权

[32] 2001.12.5 [33] US [31] 60/335,807

[86] 国际申请 PCT/US2002/038602 2002.12.4

[87] 国际公布 WO2003/049744 英 2003.6.19

[85] 进入国家阶段日期 2004.6.4

[73] 专利权人 杜拉美德药物有限公司

地址 美国纽约州

[72] 发明人 R·G·贝尔 C·本迈蒙

B·伊斯科尔德

[56] 参考文献

CN1230888A 1999.10.6

CN1159161A 1997.9.10

US5858405A 1999.1.12

CN1226167A 1999.8.18

WO9804266A1 1998.2.5

CN1189101A 1998.7.29

WO9804267A1 1998.2.5

审查员 曹 维

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 范 征

权利要求书 4 页 说明书 25 页

[54] 发明名称

预防怀孕和减少经期前症状的口服避孕药

[57] 摘要

本发明涉及预防怀孕和治疗包括 PMDD 在内的 PMS 的方法。更具体而言,本发明涉及一种方法,该方法涉及实施几个联合口服避孕药方案中的一个,同时与抗抑郁药联用。本发明还涉及含有所述口服避孕药的药盒。

1. 一种药盒，其特征在于，该药盒包含：

(a) 84 片含有雌激素和孕激素的组的口服药片；

(b) 7 片含有雌激素的口服药片；

其中，84 片（a）中所述含有雌激素和孕激素的组的各药片中的雌激素的日用量相当于 5-50 微克的乙炔基雌二醇；

7 片（b）中所述含有雌激素的各药片中的雌激素的日用量相当于 5-50 微克的乙炔基雌二醇；

84 片（a）中所述含有雌激素和孕激素的组的各药片中的孕激素的日用量相当于 50-1500 微克的左炔诺孕酮；和

其中（a）和（b）中各药片以对应于每日给药的各阶段的固定顺序安排。

2. 如权利要求 1 所述的药盒，其特征在于，所述雌激素是乙炔基雌二醇。

3. 如权利要求 1 所述的药盒，其特征在于，所述孕激素是左炔诺孕酮。

4. 一种药盒，其特征在于，该药盒包含：

(a) 84 片含有雌激素和孕激素的组的口服药片；

(b) 7 片含有雌激素的口服药片；

其中，84 片（a）中所述含有雌激素和孕激素的组的各药片中的雌激素的日用量相当于 10-50 微克的乙炔基雌二醇；

7 片（b）中所述含有雌激素的各药片中的雌激素的日用量相当于 10-50 微克的乙炔基雌二醇；

84 片（a）中所述含有雌激素和孕激素的组的各药片中的孕激素的日用量相当于 50-1500 微克的左炔诺孕酮；和

其中（a）和（b）中各药片以对应于每日给药的各阶段的固定顺序安排。

5. 一种药盒，其特征在于，该药盒包含：

(a) 84 片含有雌激素和孕激素的组的口服药片；

(b) 7 片含有雌激素的口服药片；

其中，84 片（a）中所述含有雌激素和孕激素的组的各药片中的雌激素的日用量相当于 30 微克的乙炔基雌二醇；

7 片（b）中所述含有雌激素的各药片中的雌激素的日用量相当于 10 微克

的乙炔基雌二醇；

84 片 (a) 中所述含有雌激素和孕激素的組合的各药片中的孕激素的日用量相当于 150 微克的左炔诺孕酮；和

其中 (a) 和 (b) 中各药片以对应于每日给药的各阶段的固定顺序安排。

6. 一种药盒，其特征在于，该药盒包含：

(a) 84 片含有雌激素和孕激素的組合的口服药片；

(b) 7 片含有雌激素的口服药片；

其中，84 片 (a) 中所述含有雌激素和孕激素的組合的各药片中的雌激素的日用量相当于 30 微克的乙炔基雌二醇；

7 片 (b) 中所述含有雌激素的各药片中的雌激素的日用量相当于 30 微克的乙炔基雌二醇；

84 片 (a) 中所述含有雌激素和孕激素的組合的各药片中的孕激素的日用量相当于 150 微克的左炔诺孕酮；和

其中 (a) 和 (b) 中各药片以对应于每日给药的各阶段的固定顺序安排。

7. 如权利要求 1、4、5 或 6 所述的药盒，其特征在于，所述 (b) 中含有雌激素的药片主要由雌激素构成。

8. 一种用于避孕或减轻妇女经期前症状的制品，它包含：

(a) 81-89 剂含有雌激素和孕激素的組合剂型；和

(b) 2-10 剂含雌激素的剂型；

其中，81-89 剂 (a) 中含有雌激素和孕激素的各組合剂型中的雌激素的日用量相当于 5-50 微克的乙炔基雌二醇；

2-10 剂 (b) 中含有雌激素的各剂型中和雌激素的日用量相当于 5-50 微克的乙炔基雌二醇；

81-89 剂 (a) 中含有雌激素和孕激素的各組合剂型中的孕激素的日用量相当于 50-1500 微克的左炔诺孕酮。

9. 如权利要求 8 所述的制品，其特征在于，所述制品含有 5-8 剂 (b) 中所述的含雌激素的剂型。

10. 如权利要求 8 所述的制品，其特征在于，所述雌激素是乙炔基雌二醇。

11. 如权利要求 8 所述的制品，其特征在于，所述孕激素是左炔诺孕酮。

12. 一种用于避孕或减轻妇女经期前症状的制品，其特征在于，所述制品含有 (a) 84 剂含雌激素和孕激素的组合剂型，和 (b) 7 剂含雌激素的剂型，其中：

84 剂 (a) 中所述含有雌激素和孕激素的各组合剂型中的雌激素的日用量相当于 10-50 微克的乙炔基雌二醇；

7 剂 (b) 中所述含有雌激素的各剂型中的雌激素的日用量相当于 10-50 微克的乙炔基雌二醇；

84 剂 (a) 中所述含有雌激素和孕激素的各组合剂型中的孕激素的日用量相当于 50-1500 微克的左炔诺孕酮。

13. 一种用于避孕或减轻妇女经期前症状的制品，其特征在于，所述制品含有 (a) 84 剂含雌激素和孕激素的组合剂型，和 (b) 7 剂含雌激素的剂型，其中：

84 剂 (a) 中所述含有雌激素和孕激素的各组合剂型中的雌激素的日用量相当于 30 微克的乙炔基雌二醇；

7 剂 (b) 中所述含有雌激素的各剂型中的雌激素的日用量相当于 10 微克的乙炔基雌二醇；

84 剂 (a) 中所述含有雌激素和孕激素的各组合剂型中的孕激素的日用量相当于 150 微克的左炔诺孕酮。

14. 一种用于避孕或减轻妇女经期前症状的制品，其特征在于，所述制品含有 (a) 84 剂含雌激素和孕激素的组合剂型，和 (b) 7 剂含雌激素的剂型，其中：

84 剂 (a) 中所述含有雌激素和孕激素的各组合剂型中的雌激素的日用量相当于 30 微克的乙炔基雌二醇；

7 剂 (b) 中所述含有雌激素的各剂型中的雌激素的日用量相当于 30 微克的乙炔基雌二醇；

84 剂 (a) 中所述含有雌激素和孕激素的各组合剂型中的孕激素的日用量相当于 150 微克的左炔诺孕酮。

15. 如权利要求 8、12、13 或 14 所述的制品，其特征在于，(b) 中所述

含雌激素的剂型主要由雌激素组成。

16. 如权利要求 15 所述的制品，其特征在于，（a）中所述含雌激素和孕激素的组合剂型以及（b）中所述主要由雌激素组成的剂型都是口服片剂。

预防怀孕和减少经期前症状的口服避孕药

发明背景

发明领域

本发明涉及预防怀孕和减少或消除经期前症状(包括 PMS 和 PMDD)的口服避孕药, 和预防怀孕和减少或消除经期前症状(包括 PMS 和 PMDD)的方法。

背景技术

人月经周期涉及激素变化的反复, 其结果导致发作性子宫出血。通常, 各月经周期平均间隔为 21-35 天, 通常从月经的第一天开始, 到下次出血前的一天。月经通常持续 2-6 天, 流失 20-60 毫升的血。

月经周期被分成卵泡期和黄体期, 各自对应于卵巢中发生的变化。这些期也可描述为增殖期和分泌期, 对应于子宫内膜中观察到的变化。周期长度的变化通常由卵泡期的变化导致, 因为黄体期长度维持为相对恒定的 12-16 天。

在卵泡期, 几个初级卵泡被招募, 以进一步生长和发育。初级卵泡中的颗粒细胞具有促卵泡激素(FSH)和雌二醇受体。在 FSH 刺激时, 颗粒细胞产生芳香酶。这种酶将针对由膜细胞产生的黄体生成素(LH)而产生的雄激素雄烯二酮和睾酮分别转化成雌激素和雌二醇。颗粒细胞通过进行有丝分裂以增加颗粒细胞和雌二醇的生产而对雌二醇响应。在周期的第 7 天, 一个长大的初级卵泡被未知的程序选择作为将在排卵时释放卵母细胞的卵泡。

血浆雌二醇中周期(midcycle)的上升刺激了大的中周期 LH 骤增。这种中周期 LH 骤增触发卵母细胞内减数分裂的恢复和排卵期前的卵泡中颗粒细胞的黄体化。紧接在排卵之后, 卵泡外壁开始溶解, 卵母细胞在 LH 骤增开始之后约 24-36 小时释放。

在排卵后, 颗粒细胞和周围的膜细胞增大, 积累了脂质, 并被转化成黄体细胞。月经周期的黄体期由此开始。这些细胞形成新的血管化结构, 称之

为黄体，它分泌雌二醇和孕酮。LH 在黄体期维持黄体，并通过腺苷酸环化酶系统起作用，刺激黄体酮的产生。如果没有发生怀孕，黄体细胞退化，在来月经之前减少激素分泌。来月经之后，紧接着开始了另一月经周期。

因为子宫内膜增殖是为即将发生的怀孕的子宫做准备，因此，操控激素和子宫环境可以避孕。例如，已知雌激素通过反馈抑制减少 FSH 分泌。在某些环境下，一旦再次被阴性反馈，雌激素还可抑制 LH 分泌。在正常环境下，仅在排卵前发现的循环的雌激素的猛增诱导了在排卵前才出现并导致排卵的促性腺激素的骤增。紧接在性交之后高剂量的雌激素也能预防可能由于植入干扰导致的受孕。

孕激素也可提供避孕。雌激素后的内源性黄体酮引起子宫内膜的孕前变化和子宫颈和阴道内的细胞和组织的周期变化。给予孕激素使得子宫颈粘膜变厚、变粘和多孔，这据认为阻止了精子的传送。给予孕激素还抑制 LH 分泌并阻断人的排卵。

口服避孕的最流行方式是组合了雌激素和孕激素的药丸，即所谓的组合型口服避孕药制品。另外，也有仅含有孕激素的避孕药制品。但是，仅含有孕激素的制品与组合制品相比有更不同的副作用，尤其是有更严重的破裂出血。结果，现在组合型制品是优选使用的口服避孕药(Sheth 等, *Contraception*, 25: 243, 1982)。

在建立用于口服避孕药的雌激素-孕激素方案时，必须面临两个首要课题。一是必须维持功效，二是必须避免在控制子宫内膜出血中的进一步糜烂。通常，即使是市售获得的最低剂量的口服避孕药产品，它也具有证明的功效，但是，如“无口服避孕药”(pill-free)周(预期有月经)中破裂出血(不适时地流动或污点)或停药闭经所证明的，随着剂量的减少，出血控制问题的全部情况有所增加。

在月经周期的黄体期中，多达 75% 的具有正常月经周期的妇女经历一些经前综合症(PMS)的症状。经前综合症是一种反复发生的循环性疾病，涉及行为、情绪、社会 and 身体方面的症状(Steiner 等, *Annu. Rev. Med.*, 48: 447-455, 1977)。行为、情绪和社会性综合症包括但不限于易怒、心情波动、抑郁、敌视和不合群(social withdrawal)。身体症状包括但不限于胃气胀、乳房触痛(breast

tenderness)、肌痛、偏头痛或头痛或疲劳。真正的 PMS 仅仅在月经周期的黄体期发生，在卵泡期无症状。PMS 的病因学仍是未知的。

一小群患有 PMS 的妇女(大约 2-9%)显示出主要与严重的心境障碍相关的症状。在这些妇女中，可诊断出经期前焦虑症(Premenstrual Dysphoric Disorder, PMDD)。经期前焦虑症在第四版的《精神病的诊断和统计手册》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, DSM-IV)中有定义。根据 DSM-IV，患有 PMDD 的妇女必须在黄体期至少有五种经期前症状，其中至少一种症状为情绪上的症状或“核心”症状。核心症状必须是易怒、发怒、情绪波动、紧张或抑郁(并干扰了每天的活动)，并且必须通过至少两个周期中预期的每天的评分加以确证。据报道，3-5%患有 PMS 的妇女患有 PMDD。

还有一部分妇女经历过严重的 PMS，这部分人大约占 PMS 患者的 20%。这些妇女经历了严重的情绪性症状，但这些症状不属于 DSM-IV 定义的 PMDD 的严格标准范围之内，但需要在医学上加以注意。

PMDD 症状可在月经初潮后的任何年龄开始，但是发生的平均年龄似乎在 26 岁左右。有几个研究者发现，与经前期相关的症状，如停止服用雌激素产生的症状，逐渐变得更厉害，并可能随着时间拖得更长。已提出，由于卵巢激素反复增加和减少的缘故，可能发生更坏的情况。这一提议得到其它培养物数据的支持：当很少发生月经时，经期前症状也罕见。低产次与 PMDD 危险相关的数据也支持了这一点。低产次产生较大数量的激素周期，因而妇女暴露于大量的黄体酮和无大量黄体酮的环境中的次数更多。此外，一些研究发现，在口服避孕药使用者中存在较低比例的经期前症状，这再次表明，较短暂暴露于峰值水平和谷底水平的内源性黄体酮对于 PMDD 是保护性的(Yonkers, K., J. Clin. Psychiatry, 58 (Suppl. 14): 4-13(1997))。

抑制排卵是使用激素治疗 PMS 的重要的基本原理。抑制排卵的一个方法是使用口服避孕药(OC)。联合口服避孕药通过抑制促性腺激素、促卵泡激素(FSH)和黄体生成素(LH)而抑制排卵。迄今，仅发表两项关于口服避孕药治疗 PMS 的受控研究。这些结果表明，联合口服避孕药能有效减少身体症状(尤其是胸痛和胃气胀)，但对心理症状的减轻的响应不太清楚。

对满足 PMDD 标准的妇女进行的治疗性干涉包括选择性血清素再摄取抑

制剂(SSRI)、三环抗抑郁药和抗焦虑药, 以及抗抑郁药阿普唑仑(XANAX®)。这些干涉具有证明的疗效, 且副作用最小。最近的 SSRI 研究也证明了低剂量时可获得成功。

对血清素受体有活性的抗抑郁药包括氯米帕明(ANAFRANIL®)、氟西汀(PROZAC®)、帕罗西汀(PAXIL®)、舍曲林(ZOLOFT®)、蔡发扎酮(SERZONE®)、芬氟拉明(PONDIMIN®)和文拉发欣(EFFEXOR®)。

现在仅获得批准用于治疗 PMDD 的产品是 SSRI 盐酸氟西汀(SARAFEM®)。氟西汀治疗 PMDD 的效果建立在四组随机的、安慰剂-控制的试验上。已证明, 日剂量为 20mg 或 60mg 的氟西汀在减少症状方面要优于安慰剂 (Steiner 等, New Engl. J. Med., 332: 1529-34(1995))。但是, 并未测试口服避孕药与氟西汀的组合, 因为服用了口服避孕药的妇女被排除在试验之外。

本发明的目的是提供用于口服避孕药的雌激素-孕激素(progestin)组合和/或方案, 包括含有抗抑郁药的雌激素-孕激素组合和/或方案, 用于同时减少或消除包括 PMDD 在内的经期前症状(PMS)。提出了两个方案, 即所谓的 28-天方案和 91-天方案。28-方案使妇女可选择维持通常的每年 13 个月经周期, 而减少或减轻包括 PMDD 在内的经期前症状(PMS)。91-天方案使妇女可以选择维持每年仅 4 个月经周期, 而减少或减轻包括 PMDD 在内的经期前症状(PMS)。因此, 该 91-天方案通过每年涉及较少的终止/起始转变以及产生较少血液损失而增加了顺应性。并且, 从假设上讲, 该方案将减少包括 PMDD 在内的经期前症状。月经间隔较少也能改善生活方式并提高生活的便利性。在阅读了以下的详细描述之后, 本领域技术人员将很容易理解本发明的此目的和其它目的。

发明概要

本发明涉及预防怀孕和治疗包括 PMDD 在内的 PMS 的女性口服避孕药。本发明还涉及一种通过避免治疗周期结束时雌激素的完全停药(withdrawal), 或者在治疗周期中, 通过给予口服避孕药而预防怀孕和治疗包括 PMDD 在内的 PMS 的方法。很少发生月经时, 经期前症状也罕见。此外, 口服避孕药的

使用者发生经期前症状的比例较低，再次表明较短暂地暴露于峰值水平和谷底水平的内源性黄体酮对于 PMDD 是保护性的。更具体而言，本发明涉及一种预防怀孕的方法，该方法涉及施用两个联合口服避孕药方案中的一个。此外，本发明还涉及一种预防怀孕的方法，该方法涉及施用含有抗抑郁药的两个联合口服避孕药方案中的一个。

发明的详细描述

本发明涉及预防怀孕和减少或消除包括 PMDD 在内的 PMS 的口服避孕药。还提供了使用这些口服避孕药预防怀孕和减少或消除包括 PMDD 在内的 PMS 的方法。更具体而言，本发明方法涉及施用几个联合口服避孕药方案中的一个。重要的是，这些方案不含有无口服避孕药的间隔或安慰剂间隔。

本发明的一个实施例是所谓的 28-天方案，该方案使妇女可以选择每年维持 13 个月经周期。根据本发明，向需要避孕和治疗包括 PMDD 在内的 PMS 的妇女连续 21-26 天(较佳约 22-25 天)给予雌激素和孕激素的组合剂型(较佳是单相的)，接着给予 2-10 天(较佳约 3-7 天、更佳约 2-7 天)的低剂量雌激素，其中，雌激素和孕激素每日的量分别约等于 5-50 微克的乙炔基雌二醇和约 0.025-10 毫克(较佳约 0.05-1.5 毫克)的左炔诺孕酮。

在优选的实施例中，在月经周期的第 1 天到第 21 天向妇女给予含有 150 微克左炔诺孕酮和 30 微克乙炔基雌二醇的口服避孕药，接着在该周期的第 22-28 天给予含有 30 微克乙炔基雌二醇的剂型。典型的给药方案如表 1 所述。因此，在 28-天方案中，每年约有 13 次治疗和月经周期。

表 1. 28-天方案的给药计划

天数	激素	抗抑郁药
1-21	150 微克左炔诺孕酮和 30 微克乙炔基雌二醇	无
22-28	30 微克乙炔基雌二醇	无

在本发明的另一实施例中，向需要避孕和治疗包括 PMDD 在内的 PMS 的

妇女连续 21-26 天(较佳约 22-25 天)给予雌激素和孕激素的组合剂型(较佳是单相的),接着给予 2-10 天(较佳约 3-7 天、更佳约 2-7 天)的低剂量雌激素,联合抗抑郁药盐酸氟西汀,其中,雌激素和孕激素每日的量分别约等于 5-50 微克的乙炔基雌二醇和约 0.025-10 毫克(较佳约 0.05-1.5 毫克)的左炔诺孕酮,盐酸氟西汀的量约为 5-120 毫克。口服避孕药中氟西汀的初始剂量为 5 毫克/天或 10 毫克/天,这可避免可能导致不顺应的任何激活的副作用。然后可根据需要增加剂量。也可在黄体期晚期间歇给予氟西汀,该晚期通常是来月经前的 1-2 周。此外,可给予一次剂量或每周一次剂量的氟西汀,其量约为 90 毫克。

在优选的实施例中,在月经周期的第 1 天到第 21 天向妇女给予含有 150 微克左炔诺孕酮和 30 微克乙炔基雌二醇的口服避孕药,接着在该周期的第 22-28 天给予含有 20 微克盐酸氟西汀和 30 微克乙炔基雌二醇的剂型。典型的给药方案如表 2 所述。因此,在 28-天方案中,每年约有 13 次治疗和月经周期。

表 2. 具有抗抑郁药的 28-天方案的给药计划

天数	激素	抗抑郁药
1-21	150 微克左炔诺孕酮和 30 微克乙炔基雌二醇	无
22-28	30 微克乙炔基雌二醇	每天 20 毫克盐酸氟西汀, 或 一次剂量的 90 毫克盐酸氟西汀, 或 一周一次剂量 90 毫克的盐酸氟西汀

本发明的其它实施例是长期方案,使妇女可以选择限制其月经周期到约每年 4 次。根据本发明,向需要避孕和治疗包括 PMDD 在内的 PMS 的妇女连续 60-110 天(较佳约 81-89 天)给予雌激素和孕激素的组合剂型(较佳是单相的),接着给予 2-10 天(较佳约 5-8 天)的雌激素,其中,雌激素和孕激素的日用量分别等于约 5-50 微克的乙炔基雌二醇和约 0.025-10 毫克(较佳约 0.05-1.5 毫克)的左炔诺孕酮。

在一个优选实施例(即 91-天方案)中,在月经周期的第 1 到第 84 天给予妇

女含有 150 微克左炔诺孕酮和 30 微克乙炔基雌二醇的口服避孕药，接着在该周期的第 85-91 天给予含有 30 微克乙炔基雌二醇的剂型。典型的给药计划列在表 3 中。因此，在 91-天方案中，每年仅有 4 次治疗和月经周期。

表 3. 91-天方案的给药计划

天数	激素	抗抑郁药
1-98	150 微克左炔诺孕酮和 30 微克乙炔基雌二醇	无
85-91	30 微克乙炔基雌二醇	无

在本发明另外一个实施例中，向需要避孕和治疗包括 PMDD 在内的 PMS 的妇女连续 60-110 天(较佳约 81-89 天)给予雌激素和孕激素的组合剂型(较佳是单相的)，接着给予 2-10 天(较佳约 5-8 天)的低剂量雌激素和盐酸氟西汀，其中，雌激素和孕激素的日用量分别等于约 5-50 微克的乙炔基雌二醇和约 0.025-10 毫克(较佳约 0.05-1.5 毫克)的左炔诺孕酮，盐酸氟西汀的量约为 5-120 毫克。口服避孕药中氟西汀的初始剂量为 5 毫克/天或 10 毫克/天，这可避免可能导致不顺应的任何激活的副作用。然后可根据需要增加剂量。也可在黄体期晚期间歇给予氟西汀，该晚期通常是月经前的 1-2 周。此外，可给予一次剂量或每周一次剂量的氟西汀，其量约为 90 毫克。

在优选的实施例中，在月经周期的第 1-84 天向妇女给予含有 150 微克左炔诺孕酮和 30 微克乙炔基雌二醇的口服避孕药，接着在该周期的第 85-91 天给予含有 30 微克乙炔基雌二醇和 20 微克盐酸氟西汀的剂型。典型的给药方案如表 4 所述。因此，在 91-天方案中，每年仅有 4 次治疗和月经周期。

表 4. 具有抗抑郁药的 91-天方案的给药计划

天数	激素	抗抑郁药
1-84	150 微克左炔诺孕酮和 30 微克乙炔基雌二醇	无
85-91	30 微克乙炔基雌二醇	每天 20 毫克盐酸氟西汀, 或 一次剂量的 90 毫克盐酸氟西汀, 或 一周一次剂量的 90 毫克盐酸氟西汀

可用作本发明方案的组分的雌激素可以是任何常规获得的雌激素。通常, 可从合成的和天然的雌激素(包括类固醇类和非类固醇类雌激素)中进行选择。可从以下物质中选择合成的雌激素, 例如乙炔基雌二醇、双醋炔诺醇、美雌醇和炔雌醚。特别感兴趣的是 17α -乙炔基雌二醇及其酯和醚。优选的雌激素是 17α -乙炔基雌二醇。天然的雌激素可包括如偶联的马雌激素(conjugated equine estrogen)、酯化的雌激素、 17β -雌二醇、戊酸雌二醇、雌酮、硫酸哌嗪雌酮、雌三醇、琥珀酸雌三醇和磷酸多雌醇(polyestrol phosphate)。

孕激素组分可以是任何孕前活性化合物。因此, 孕激素可以选择黄体酮及其衍生物, 如 17-羟基黄体酮酯、19-去甲-17 羟基黄体酮酯、 17α -乙炔基孕酮及其衍生物、 17α -乙炔基-19-去甲-孕酮及其衍生物、炔诺酮、乙酸炔诺酮、双醋炔诺醇、地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、异炔诺酮、烯丙雌醇、炔雌烯醇、醋酸服英格斯烷酮(fingestanol acetate)、美屈孕酮、三烯炔诺酮、地美炔酮(dimethiderome)、炔孕酮、醋酸环丙孕酮、左炔诺孕酮、dl-炔诺孕酮、d- 17α -乙酰氧基-13 β -乙基- 17α -乙炔基-gon-4-en-3-酮肟、醋酸环丙孕酮、孕二烯酮、炔雌醇和炔炔诺酯。优选的孕激素是左炔诺孕酮。

活性成分如乙炔基雌二醇和左炔诺孕酮的重量比至少为 1: 45, 较佳至少为 1: 50。乙炔基雌二醇的优选量约为 10-50 微克, 左炔诺孕酮的优选量约为 0.15-1.5 毫克。其它孕激素的效力与乙炔基雌二醇不同。例如, 30 微克的乙炔基雌二醇大致相当于 60 微克的美雌醇或 2 克的 17β -雌二醇。同样, 其它孕激素的效力与左炔诺孕酮不同。因而, 1 毫克的左炔诺孕酮大致相当于约 3.5 毫克的乙酸炔诺酮, 或者 1 毫克的炔雌醇和 3-酮炔雌醇或约 0.7 毫克的孕二烯酮。

上述给出的值是用乙炔基雌二醇和左炔诺孕酮的，如果使用不同的雌激素或孕激素，则应在相对效力的基础上对其量进行调整。已知各种雌激素和孕激素之间的效力的相关性。例如，可参见欧洲专利申请 0253607，本文将全文纳入作为参考。

虽然可使用其它抗抑郁药，但是优选的抗抑郁药是盐酸氟西汀。例如，也可使用抗抑郁药阿普唑仑(XANAX®)、氯米帕明(ANAFRANIL®)、帕罗西汀(PAXIL®)、舍曲林(ZOLOFT®)、蔡发扎酮(SERZONE®)、芬氟拉明(PONDIMIN®)和文拉发欣(EFFEXOR®)。这些抗抑郁药的日用量可根据所使用的抗抑郁药为 0.75-2 毫克、10-20 毫克或 50-100 毫克不等。

各所述的方案将预防怀孕并额外地减少或消除衰弱的经期前症状。

其它合适的雌激素包括雌二醇、雌酮和乙炔基雌二醇的酯，如醋酸酯、硫酸酯、戊酸酯或苯甲酸酯，偶联的马雌激素、未知的抗雌激素，以及选择性雌激素受体调节剂。本发明的制剂可口服，较佳成片剂，可肠胃外、舌下、透皮、阴道内、鼻内或含服给予。给药的方法依赖于制剂中使用的雌激素和孕激素的类型、以及每单位剂型的量。大多数雌激素是口服活性的，因此优选的给药途径是口服。包括制备这些系统的相关方法的透皮给药方法是本领域已知的。关于此，可参见美国专利 4752478、4685911、4438139 和 4291014，本文将这些文献的全文纳入作为参考。

含有本发明制剂和合适载体的药物制剂或制品可以是固体剂型，包括片剂、糖锭剂、胶囊、扁囊剂、小丸、丸剂、粉剂或颗粒剂；表面用剂型，包括溶液、粉剂、液体乳剂、液体悬浮液、半固体、药膏、糊剂、霜剂、凝胶或胶冻剂、泡沫和控释的延效型制剂(controlled release depot entities)；透皮剂、阴道环、含服制剂；和肠胃外剂型，包括含有有效量的本发明所述的雌激素、孕激素和抗抑郁药的溶液、悬浮液、乳剂或干粉末。

本领域已知，除了药学上可接受的稀释剂、填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、表面活性剂、疏水载体、水溶性载体、乳化剂、缓冲液、保湿剂、增湿剂、增溶剂、防腐剂等，活性成分可含于这些制剂。给药的工具和方法是本领域已知的，且技术人员可参考各种药学参考文献。例如，可参考《近代药剂学》“Modern Pharmaceutics”，Banker 和 Rhodes, Marcel Dekker, Inc.,

1979; 《Goodman 和 Gilman, 治疗的药理学基础》“Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics”, 第 6 版, MacMillan Publishing Co., 纽约, 1980; 或《Remington 药物科学》“Remington's Pharmaceutical Sciences”, Osol, A.编辑, Mack Publishing Company, Easton, PA(1980)。

通常, 采用给药方法的常规已知程序制备制剂。因此, 根据已知的方法将活性成分制备成用于给药的药学上可接受形式。这些成分以所需的量与适当的药学载体如添加剂、载体和/或香味改善物质混合。这些物质可以称为稀释剂、结合剂和润滑剂。树胶、淀粉和糖也是常用的术语。这些类型的物质或赋形剂的代表是药用级的山梨糖醇、乳糖淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石粉、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。活性成分约占总制剂重量的 0.01-99.99%, 余下的是药学上可接受的载体。活性成分的百分比可根据递送系统和给药方法而改变, 并可根据本领域已知的常规方法选择。

在口服剂型的制剂中, 较佳以药盒或包装的形式生产避孕药制品, 其中日剂量以适当的顺序给药排列。因此, 另一方面, 本发明还提供药物包装, 其中含有以同步的、固定的顺序放置的多份剂量单位的组合型避孕药, 其中, 所述剂量单位的顺序或安排对应于每天用药的各阶段。

例如, 可以药盒形式提供药物制剂, 其中, 28-天方案含有至少约 18 片、较佳至少约 21 片、高达 26 片药片, 用于在连续的天数中服用。优选的给药是每天服用含有雌激素和孕激素的药片至少 21 天, 然后服用仅含雌激素的药片至少 7 天。在另一优选实施例中, 每天服用含有雌激素和孕激素的药片至少 21 天, 然后服用含有雌激素和抗抑郁药(如盐酸氟西汀)的药片至少 7 天。对于长期方案, 可以药盒形式提供药物制剂, 其中含有至少约 60 片、较佳至少约 81-89 片、最多 110 片药片, 用于在连续的天数中服用。较佳的给药是每天服用含有雌激素和孕激素的药片至少 84 天, 然后服用仅含雌激素的药片至少 7 天。在另一优选实施例中, 每天服用含有雌激素和孕激素的药片至少 84 天, 然后服用含有雌激素和抗抑郁药(如盐酸氟西汀)的药片至少 7 天。

通过心理测量标度测量所述 28-天方案和 91-天方案对经期前症状的功效, 所述测量包括自我施用的视觉模拟评分法(Visual Analogue Scales, VAS)和预期的每日症状表或日记, 用于评估心理和躯体的症状。计算心理症状和

躯体症状的总分值。VAS 测量紧张、易怒、焦虑、嗜睡和饮食模式、头痛、胃气胀(bloating)、疼痛和胸痛以及增重症状。

为了进一步阐述本发明，下面给出具体的实施例。但是，应理解，这些实施例仅仅是阐述性的，它们并不用于限定本发明的范围。

实施例

实施例 1：在诊断患有经期前综合症(PMS)和经期前焦虑症(PMDD)的妇女中评估两种连续的口服避孕药方案的多中心随机 III 期临床试验

临床设计和概要

在多中心的、随机的临床试验中，将评估三组联合口服避孕药方案在预防年龄为 18-40 岁的性活跃妇女的怀孕中的药效和安全性。以 1：1：1 的比例随机挑选患者，接受以下方案之一：

- 作为联合口服药片每天服用一次 150 微克左炔诺孕酮/30 微克乙炔基雌二醇(EE)，服用 84 天；接着每天服用一次 30 微克乙炔基雌二醇，共 7 天(DP3-84/30)；
- 作为联合口服药片每天服用一次 150 微克左炔诺孕酮/30 微克乙炔基雌二醇(EE)，服用 84 天；接着每天服用一次 10 微克乙炔基雌二醇，共 7 天(DP3-84/10)；或者
- 作为联合口服药片每天服用一次 150 微克左炔诺孕酮/30 微克乙炔基雌二醇(EE)，服用 25 天；接着每天服用一次 30 微克乙炔基雌二醇，共 3 天(DP3-25/30)。

随机接受 DP3-84/30 或 DP3-84/10 的患者将进行 4 期的药物研究。随机接受 DP3-25/30 的患者将接受 13 期的药物研究。所有的患者将接受大约 1 年的治疗。

研究协调者或指定的人被登记为患者。患者被随机接受所述治疗方案中的一个。在签署知情同意书前将不告诉患者所在的治疗组。

所有的患者，不论是不是随机选择的，都在它们月经期开始之后的第一个星期日开始接受 OC 治疗(“星期日开始者”)，并在整个研究中都作为星期

日开始者。根据简写的患者的信息卡和更详细的患者包装说明书(patient package insert, PPI)分配各剂量包装。

所有的患者将完善并下载信息加到电子日记中。评估包括研究药物顺应性、其它避孕形式的使用、出血模式、体重、发生率的评估和月经相关症状的严重程度以及用于减缓这些症状的药物。每个人在电子日记上根据一系列预设的问题自我记录信息。

各治疗组中的 200 个患者计划完成该研究。使用年龄为 18-35 岁的患者的数据计算怀孕比例。年龄为 36-40 岁的患者也参与。

患者合格性

参与标准

患者必须满足以下标准才能参与研究：

1. 性活跃的成年女性(年龄从 18 岁到 40 岁)，具有生孩子的潜力，异性恋，有怀孕的可能，健康，且：

- 参与前具有至少 3 个连续周期的间隔内 OC 使用史，出血消退(withdrawal bleeding)有规律(在不服用避孕药期间或在下一周期的最初三天期间出血)(继续使用者)，或

- 没有 OC 使用史(刚开始者)，或

- 在参与前的 6 个月内没有 OC 使用史(以前曾使用者)

2. 阴性尿妊娠试验

3. 签署知情同意书

4. 同意使用所研究的口服避孕药治疗作为她们的主要生育控制方法(BCM)。

排除标准

如果患者满足以下任一标准，则从研究中排除：

1. 具有对 OC 的雌激素或孕激素组分超敏的历史

2. 具有对醇或药物滥用的历史，在这种情况下，调查者认为该患者不适合参与此研究

3. 经常吸烟者, 年龄大于 34 岁
4. 长期使用可能干扰口服避孕药的药效的任何药物
5. 具有 HIV 或 C 型肝炎的历史
6. 具有持续对任何长期药物不顺应的历史
7. 在参与前 10 个月内具有接受可注射的激素治疗(如, DepoProvera®, Pharmacia and Upjohn)的历史, 或者在参与前 3 个月内放置了释放孕激素的宫内避孕器(progestin-releasing intrauterine device, IUD)的历史, 或者在参与前 1 个月内取出避孕植入物的历史, 或者在参与前 3 个月内接受其它任何形式的激素避孕的历史
8. 常规共同使用其它形式的避孕(IUD, 子宫帽、避孕海绵), 除避孕套外
9. 在参与前接受手术或药流、流产、或阴道或剖腹产, 必须具有至少两个正常月经周期的患者
10. 在接受常规的口服避孕药时有异常出血史(破裂出血或出血消退持续 10 天或以上, 或者有过多污点持续 10 天或以上)
11. 具有血栓栓塞疾病、血管疾病、脑血管或冠状动脉疾病史
12. 未控制或未治疗的高血压(在两个以上场合出现心脏收缩 $BP \geq 140\text{mmHg}$, 和心脏舒张 $BP \geq 90\text{mmHg}$)
13. 已知或疑似患有乳腺癌瘤、子宫内膜癌瘤, 或已知或疑似患有雌激素依赖性瘤
14. 未诊断的异常生殖器出血
15. 肝的腺瘤或癌瘤病史
16. 在使用 OC 前具有怀孕的胆汁淤积性黄胆(cholestatic jaundice)或黄胆的的病史
17. 已知或疑似怀孕或目前在哺乳
18. 血脂过高, 需要使用抗血脂过高的药剂进行积极的治疗
19. 具有糖尿病、葡萄糖不耐受或妊娠糖尿病史
20. 在筛选时具有异常的实验室值的历史
21. 历史上筛选、体检、骨盆检查或任何实验室中发现具有任何临床显

著的异常发现或病症，禁忌口服避孕药

22. 在参与前 30 天内已参加了任何临床研究

23. 在参与前 30 天内已献血或者损失 500cc 以上的血液。

治疗方案

所研究的药物的描述

DP3-84/30

DP3-84/30 方案中的所有药片，有 84 片各含有 150 微克左炔诺孕酮/30 微克 EE，有 7 片各含有 30 微克 EE，它们是白色的非压纹药片。每天服用 1 片组合药片，连续 84 天，接着 7 天服用 EE 药片，为 91-天循环，重复进行大约一年(4 轮)。各 DP3-84/30 剂量药盒被包装成 3 份折叠(fold-out)的白色泡罩型小纸板(blister card pack)，其中前两个泡罩型盒各具有 28 片活性药片，第三个泡罩型盒具有 28 片活性药片和 7 片乙炔基雌二醇药片(总共 35 片)，用于各 91-天循环。

用箔袋(foil pouch)密封各泡罩型小纸板盒，标记上患者专门的标签。各箔袋含有吸氧剂。在各临床访问中，分发一个箔袋、患者信息卡、PPI 和防止儿童使用的袋。

DP3-84/10

DP3-84/10 方案中的所有药片，有 84 片各含有 150 微克左炔诺孕酮/30 微克 EE，有 7 片各含有 10 微克 EE，它们是白色的非压纹药片。每天服用 1 片组合药片，连续 84 天，接下来的 7 天服用 EE 药片，为一 91-天循环，重复进行大约一年(4 轮)。各 DP3-84/10 剂量药盒被包装成 3 份折叠的白色泡罩型小纸板盒，其中前两个泡罩型盒各自具有 28 片活性药片，第三个泡罩型盒具有 28 片活性药片和 7 片乙炔基雌二醇药片(总共 35 片)，用于各 91-天循环。

用箔袋密封各泡罩型小纸板盒，标记上各患者专门的标签。各箔袋含有吸氧剂。在各临床访问中，分发一个箔袋、患者信息卡、PPI 和防止儿童使用的袋。

DP3-25/30

DP3-25/30 方案中的所有药片，25 片各含有 150 微克左炔诺孕酮/30 微克 EE，3 片各含有 30 微克 EE，它们是白色的非压纹药片。每天服用 1 片组合药片，连续 25 天，接下来的 3 天服用 EE 药片，为一 28-天循环，重复进行大约一年(13 轮)。各 DP3-25/30 泡罩型小纸板盒具有 25 片活性药片和 3 片乙炔基雌二醇药片(总共 28 片)，用于各 28-天循环。

用箔袋密封各泡罩型小纸板盒，标记上各患者专门的标签。各箔袋含有吸氧剂。在第 1-3 次临床访问中，分发三个箔袋、患者信息卡、PPI 和防止儿童使用的袋。在第 4 次临床访问时，发放 4 个箔袋、患者信息卡、PPI 和防止儿童使用的袋。

所有的患者，不管是不是随机选择的，都指导其在月经周期开始后第一个星期日开始 OC 治疗(“星期日开始者”)。指导患者在每天的同一时间服药。研究的第 1 天定义为研究药物的第 1 天。

给药

向指定的个人分发所有的研究药物。所有的研究药物必须贮藏在安全的地方，贮藏的温度约为为 15-25°C(59-77° F)。指导所有的患者在每天大约相同的时间服 1 片药片。所有的患者都是“星期日开始者”。即，所有的患者都在她们前次月经周期开始后或前次口服避孕药方案结束后的第 1 个星期天开始所研究的药物的治疗。参与研究的所有患者在各连续的周期中都保持为星期日开始者。

在所研究的 OC 治疗的最后一轮循环的月经消退结束后的 1 周，进行研究结束的评估。在患者接受最后一次给予研究药物的该次临床访问中，都劝告她们在停止服用研究药物到结束最后的研究访问的时间间隔中采用另外的节育方法。

在各临床访问周(第 13、26 和 39 周)，向随机选择为 DP3-84/30 或 DP3-84/10 的患者提供 13 周(1 轮循环)的研究药物。在开始研究时和在临床访问周(第 12 和 24 周)，向随机选择为 DP3-25/30 的患者提供 12 周(3 轮循环)的研究药物。在第 36 周的临床访问中，向随机选择为 DP3-25/30 的患者提供 16 周的研究药

物(4 轮循环)。

检查/试验

表 5. 研究计划

参数	筛选	访问 1	访问 2-4 ^a	治疗结束
签署知情同意书	X			
医学和避孕史	X			
体检，包括骨盆检查	X			X
体重、生命体征	X	X	X	X
巴帕尼科拉乌试验	X			X
随机化		X		
临床实验室试验 ^b	X			X
尿妊娠试验 ^c	X	X	X	X
研究药物发放 ^d		X	X	
电子日记分发		X		
研究药物顺应性测量			X	X
不良事件记录			X	X

a 随机选择为 DP3-84/30 和 DP3-84/10 的患者将在第 13、26 和 39 周访问，随机选择为 DP3-25/30 的患者将在第 12、24 和 40 周访问。

b 临床实验室试验包括 CBC、血清化学、脂质分别(lipid profile)、尿分析

c 如果筛选在参与前 2 周以上结束，则在第 1 次访问时重复

d 对于随机选择为 DP3-25/30 的患者，在第 12、24 周提供 3 轮的供应，第 4 轮供应将在第 40 周提供。

访问研究程序

筛选和参与

患者将签署知情同意书。在参与前，在开始研究治疗前的 4 周内，所有的患者将进行筛选评估，包括先前的医学史和避孕史、吸烟史、体检(包括骨盆检查和巴帕尼科拉乌试验)、生命体征和体重，以及临床实验室试验，包括

全血细胞计数(CBC)、血清化学、脂质特征、尿分析和尿妊娠试验。

所有的临床实验室评估(血液和尿液)将在中心实验室进行。所有的研究者都将得到一本实验室手册,该手册概括了采样和运输方法。

如果筛选评估在开始研究治疗前 2 周以上结束,则在第 1 次访问时必须重复尿妊娠试验。在巴帕尼科拉乌试验中报告有异常的患者将没有资格参与,除非研究者判定该结果在临床上是不显著的,且不干扰该研究的进行。研究者的决定必须记录在案。在参与研究前 3 个月内具有正常的巴帕尼科拉乌试验的患者将不需要重复进行该试验。在患者的医学记录中必须有结果的拷贝。报告其细胞数量不足的任何患者在参与前都必须再次测试,并记录为正常。然后患者参加到研究中。

访问 1

访问 1 发生在开始研究治疗前月经周期的最后一周中,即,在未服用口服避孕药的那些患者的月经期间或者服用口服避孕药的患者的第 4 周中。在访问 1 中,患者随机参与以下一个治疗组:

- DP3-84/30: 150 微克左炔诺孕酮/30 微克 EE, 84 天, 加上 7 天的 30 微克 EE; 或
- DP3-84/10: 150 微克左炔诺孕酮/30 微克 EE, 84 天, 加上 7 天的 10 微克 EE; 或
- DP3-25/30: 150 微克左炔诺孕酮/30 微克 EE, 25 天, 加上 3 天的 30 微克 EE。

通过交互式语音响应系统(Interactive Voice Response System, IVRS)随机确定治疗方案的安排。在签署知情同意书前不告诉患者治疗组安排。

对于那些在访问 1 前 2 周以上就被筛选出来的妇女,将再进行尿妊娠试验。发放研究药物,同时给予患者使用说明书。各患者也将得到一电子日记。训练患者使用和管理电子日记。指导患者服用研究药物的各剂量,并指导她们在每天大约相同的时间完成所有的电子条目。

访问 2-4

所有的访问应在该循环的研究药物结束前的 7 天进行。在该循环的最后一周前进行的任何访问将被记录为方案背离(protocol deviation)。在该循环的最后一周后进行并导致摄取研究药物失效的任何访问将被记录为方案违反(protocol violation)，其结果将导致该患者从该研究中撤消。在该循环的最后一周后进行、但没有导致研究药物失效的任何访问(如患者接受紧急供应的研究药物)，将记录为方案背离。

随机选择为 DP3-84/30 和 DP3-84/10 的患者将在第 13、26 和 39 周访问，随机选择为 DP3-25/30 的患者将在第 12、24 和 40 周访问。在这些访问过程中，向患者询问不良事件、共给予的药物、吸烟史的改变和顺应性。还将记录生命指征和体重。进行尿妊娠试验。所使用的研究药物将被返还，并由研究药师或指定的人计数。

治疗结束

在该研究药物的最后一轮结束后的 1 周进行研究结束的评估。劝告患者在停止服用研究药物到结束最终的研究访问之间的间隔中使用节育。将对患者进行体检，包括骨盆检查和巴帕尼科拉乌试验。记录生命指征和体重。获得用于临床实验室试验(包括 CBC、血清化学、脂质特征、尿分析和尿妊娠试验)的血样和尿样。返还所使用的研究药物卡，并由研究药师或指定的人进行计数。向患者询问不良事件、共给予的药物、吸烟史的改变和顺应性。返还电子日记。

研究后的访问

在研究结束/退出后，电话随访患者关于怀孕的情况，直到月经周期恢复正常。进入研究前患者所基于的周期模式将决定其恢复到正常的月经周期。随访的最少时间为 3 个月。在研究结束/退出后决定使用调节/改变月经周期的避孕方法的患者将通过电话随访 3 个月。

仅对那些正患有严重的未解决的不良事件的患者或者那些在研究过程中怀孕的患者进行研究结束后的临床随访。对正患有严重的不良事件的患者进

行随访,直到这些事件被满意地控制或解决。对怀孕的患者进行 8 周的随访(在分娩或怀孕终止后)。随访评估婴儿的健康 8 周(分娩后)。这种随访可以由家庭医生、产科医生或儿科医生书面报告的形式。报告中止治疗后 3 个月内发生的所有严重的不良事件(SAE)。如果研究者确定在研究结束/中止后发生的 SAE 是药物相关的,则要记录在案。

早期终止

退出或被退出该研究的任何患者都必须返还研究的药物和电子日记,并被要求完成最终访问的所有程序。对所有患者的怀孕情况进行 3 个月的电话随访,直到其月经周期恢复正常。向所有的患者电话随访 3 个月,询问严重的不良事件的发生。

检查和方法

体检、医学和妇产科病史

在筛选和治疗结束或较早从研究中退出时进行全面的体检和妇产科检查,包括巴帕尼科拉乌试验(PAP smear)。巴帕尼科拉乌试验异常的任何患者都不适合参与,除非研究者确定该结果在临床上不显著且不会干扰研究的进行。研究者的决定必须记录在案。在参与研究前 3 个月内其巴帕尼科拉乌试验报告在正常范围之内的患者将不需要重复测试。患者的医学记录中必须有结果的副本。在参与前,报告其细胞数量不足的任何患者都必须重复测试,并由研究者记录为在正常范围之内。

实验室安全测试

在筛选和治疗结束或较早退出研究时进行临床实验室试验。所有的临床实验室试验在一个中心实验室进行。实验室测试包括 CBC、血清化学、脂质特征、尿分析和尿妊娠试验。此外,在每次临床访问时和在治疗结束时或在较早从研究中退出时也进行尿妊娠试验。所有的尿妊娠试验都使用 Sure Srep® 怀孕测试药盒(Applied Biotech, Inc.)进行。

怀孕

在研究结束后，对所有患者的怀孕情况进行 3 个月的随访。随访可以是电话随访。如果在研究过程中或在研究结束后的 3 个月内发生怀孕，则使用超声波确定所有胎儿的妊娠年龄。对由于方法的失败而在研究过程中怀孕的患者，在其分娩或怀孕终止后进行 8 周的随访。在分娩后，进行 8 周的随访评估婴儿的健康。这种随访可以是与相关的儿科医生的电话交谈记录方式，或者是相关的儿科医生的书面报告方式。

电子日记

患者将被要求填写电子日记。该日记被设计成询问一些与研究顺应性、出血模式和通常与月经周期中激素波动相关的症状发生的具体问题。这些问题将以 0-3 的分值或使用 10cm 视觉模拟评分法(VAS)陈述剂量、顺应性、出血模式和激素相关的症状。

使用手动数据采集装置收集患者的反应。电子日记向患者提供菜单式的图表界面，以使用手动光笔输入日记信息(以及客观的数据)。输入的数据是电子格式的，且患者在完成报告前，必须正确填写一些关键的字段。各报告将通过拨号网络连接下载。

在电子日记中将加入警报，以在完成其报告时提醒患者。警报时间被定点设置，且可专门对患者的偏好而设置。指导患者填写每天的日记。输入回顾的数据是不允许的，不能填写前些天的报告。一旦回答完各问题，患者将确认，且不允许返回该问题以作修改。

采集的关于激素相关的症状的信息来源于经期前经历日程表(Calendar of Premenstrual Experiences, COPE)和第四版的《精神病诊断和统计手册》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Forth Edition, DSM-IV)。

根据 Mortola 等 (*Obstet. Gynecol.*, 89: 179-83(1990)) (在研究中，他们向 36 位严格筛选 PMS 妇女和 18 位对照施用整整两个连续的排卵周期的 COPE 手段)评估 COPE 手段的有效性和可靠性。应用于与 PMDD 相关的心理症状的视觉模拟评分法的有效性在先前已有记载。

基于毒性的治疗改进

不期望研究药物中出现明显的毒性。但是，如果患者出现归因于药物的任何症状或任何异常的实验室参数，这些症状或参数被患者和/或医师认为严重到不可接受的程度，则应中断研究药物。

共同给予的药物

每月电话随访和每季临床访问时询问患者有关共同使用药物的情况。研究期间所有共同服用的药物(处方药和非处方药(OTC)，包括草药和营养补充剂)都必须记录在案，并记录到患者病情报告表(CRF)中。

需要使用已知与 OC 相互作用的药物开始长期治疗的患者将退出本研究。需要使用已知与 OC 相互作用的药物进行间断性治疗(如抗生素治疗)的患者仍保留在本研究中，并接受有关在整个周期中需要额外的避孕保护的劝告。患者将得到已知与 OC 相互作用的药物的列表，并将告知一开出药物就要通知研究协调员以接受正确的劝告。可通过电话进行通知或劝告，并且必须记录在患者的 CRF 中。服用了已知与 OC 治疗相互作用的这些周期将不用于怀孕比例的计算。

在研究中禁止服用紧急避孕药(“房事后避孕药”)。从服用了不是本研究提供的避孕药而是其它避孕药的任何患者得到的数据都不能用于计算该周期的怀孕比例。

不良事件的报告

不良事件(AE)是任何反应、副作用、或在人中使用药物、生物产品或诊断剂而发生的其它不必要的事件，不论这些事件是否被认为与药物相关。

严重的不良事件(SAE)是满足下述任何一种标准的事件：

- 致命或生命受到威胁
- 需要或延长住院病人的住院期
- 导致持久的或明显的无能(disability)/无力(incapacity)
- 先天性异常

在“严重”定义中的术语“生命受到威胁”指使患者处于死亡危险的事件。它不指假设上如果更严重则可能引起死亡的事件。应进行医学和科学的判定，以决定重要的医学事件是否严重。虽然事件可能不是立即威胁到生命、致命或导致住院，当其危及患者时，或者需要干涉以阻止上述严重的结果出现时，应当认为该事件是严重的。

此研究的 AE 报道期在参与访问时开始，在最后的临床访问时结束。SAE 报道期要在最后的临床访问后持续 3 个月。对所有的 SAE 进行随访，直到其消退或直到研究者评估该 SAE 为慢性的或稳定的。

先存在的病症(即，在 AE 报道期开始前存在、并记录在预治疗病史/体检表上的疾病)不应报告为 AE，除非该病症恶化或在 AE 报告期期间事件出现的频率增加。

在研究期间，通过每月电话随访和每季临床访问记录 AE。对于希望报告其在计划的电话随访和临床访问期间出现的不良事件的患者，也可向其提供热线电话号码。

实施例 2：在诊断患有经期前综合症(PMS)和经期前焦虑症(PMDD)的妇女中评估联合盐酸氟西汀的两种连续的口服避孕药方案的多中心随机临床 III 期试验

研究设计的概要

在三臂(three-arm)的、平行的、随机的、多中心的、安慰剂-控制的、双盲的研究中，评估了向诊断患有 PMS 和/或 PMDD 的、需要避孕的妇女连续口服避孕药治疗的效力和安全性，作为 91-天方案（84 天活性联合治疗，接着连续 7 天给予低剂量的雌激素(DP3-91)），或者作为 28-天方案（21 天活性联合治疗，接着连续 7 天给予低剂量的雌激素(DP3-28)），其中联合给予大约连续 6 个月的盐酸氟西汀。

在开始研究药物治疗前和在该研究结束或退出时，对各研究组中大约 40-100 名患者进行子宫内膜活检(以检测增生和癌的发生率)。

通过心理测量标度测量所述 28-天方案和 91-天方案对经期前症状的功
效,所述测量包括自我施用的视觉模拟评分法(Visual Analogue Scales, VAS)
和预期的每日症状表或日记,用于评估心理和身体症状。VAS 测量紧张、易
怒、焦虑、嗜睡和饮食模式、头痛、胃气胀、疼痛和乳房触痛以及增重症状。
计算生理症状和躯体症状的总分值。患者和盲观察者也在各访问时完成
PMTS。

研究人群

研究的对象为年龄在 18-49 岁、英语流利、能签署知情同意书、没有禁忌
使用口服避孕药和选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)、满足如《精神病诊断和
统计手册》(DSM-IV)定义的包括 PMDD 在内的 PMS 标准的妇女。所有的患
者都被劝告在研究开始时和在各研究访问时使用其它形式的避孕方法。在研
究过程中,对所有的患者进行随访,询问怀孕情况。在研究过程中怀孕的患
者,在分娩后或怀孕终止后的 8 周内仍对其进行随访。在分娩后的 8 周对婴
儿进行随访。

剂量

患者将被随机参与以下治疗组:

(1) 使用乙炔基雌二醇和给予两个循环的盐酸氟西汀的 91-天口服避孕药
治疗(DP3-91),其中各循环包括:150 微克左炔诺孕酮和 30 微克乙炔基雌二
醇(第 1 循环的第 1-84 天,第二循环的第 92-175 天)、30 微克乙炔基雌二
醇(第一循环的第 85-91 天和第二循环的第 176-182 天)、20 微克盐酸氟西汀(第 1-182
天),以及安慰剂,盲期的维持(第 183-196 天);

(2) 使用 7 个循环的乙炔基雌二醇的 28-天口服避孕药治疗(DP3-28),其
中,各循环包括:150 微克左炔诺孕酮和 30 微克乙炔基雌二醇(7 轮循环中的
第 1-21 天)、30 微克乙炔基雌二醇(7 轮循环的第 22-28 天)和 20 毫克盐酸氟西
汀(第 1-196 天);或者

(3) 每天给予盐酸氟西汀,共 196 天:每天 20 毫克盐酸氟西汀(第 1-196
天),或者给予安慰剂,以维持盲期(第 1-196 天)。

研究的管理

研究使用电子病史报告表和远程系统管理。各研究者将得到一台用于此研究的程序化的便携式电脑。此系统允许研究者在临床访问期间下载和观看患者的日记数据，也允许向研究监视器询问快速获得的数据。该系统还允许对研究位点增加率、严重不良事件、怀孕和研究进展进行实时在线跟踪。

结果测量标度

初次结果定义为在视觉模拟评分法(VAS)和经期前紧张综合症评分法(Premenstrual Tension Syndrome Scale, PMTS)的基础上测量平均分值得到的PMS(包括 PMDD)症状的减少。VAS 将测量紧张、易怒、焦虑、嗜睡和饮食模式、头痛、胃气胀、疼痛和乳房触痛以及增重症状。每天使用 100mm 标度(其中描述符范围从“无症状”(0mm)到“严重或极度严重症状”(100mm))鼓动患者进行评估，说出其感觉的程度。该 PMTS 由 36 个项目的标度组成，此 36 个项目的标度将由患者完成，而盲观察者将完成 10 个项目的衡量。在某一特定的天对经期前症状进行两个标度的评估。总分值从 0(无症状)到 36(存在所有症状且是严重的)。

第二次结果定义为在 VAS 基础上用躯体症状的次分值(sub-score)测得的PMS(包括 PMDD)症状的减少。VAS 将测量头痛、胃气胀、疼痛和乳房触痛以及体重增加症状。每天使用100mm的标度(其中描述符范围从“无症状”(0mm)到“严重或极度严重症状”(100mm))鼓动患者进行评估，使其说其感觉的程度。除了记录在纸张日记上的信息外，还使用标准的调查表确定患者是否产生任何副反应。

统计学分析

对于初次分析，导出 VAS 标度的平均值，以获得单一的 VAS 分值，用该分值评估综合的心理和症候性结果。在调整为用于基线 VAS 分值的效果后，使用协方差(ANCOVA)分析方法比较黄体期从基线的平均减少百分比，该方法评估了治疗组、中心和通过中心进行治疗的相互作用(treatment-by-center

interaction)的效果。所有的统计测试都是双边的(two-sided)，显著性为 0.05 水平。对各活性治疗组和安慰剂组进行成对比较。第二次分析包括用于 PMTS 和基于 10-项目盲观察者测量值的一组统计学测试。

可通过已存在的或本领域技术人员可以预期知道的任何临床、医学和药学方法和技术使用本发明的化合物、组合物和方法，用于本文所述的医学和药学用途。因此，应理解，上述各实施方式是用于阐述本发明，在不偏离本发明实质和范围的情况下可对本发明进行各种变化和修改。