

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 31/56
A61K 38/22
A61P 15/18

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 93102182.0

[45]授权公告日 2002 年 9 月 11 日

[11]授权公告号 CN 1090481C

[22]申请日 1993.3.2
[21]申请号 93102182.0
[73]专利权人 舍林股份公司
地址 联邦德国柏林
[72]发明人 G·D·霍金 K·邱瓦利兹
[56]参考文献
EP0253607 1938. 1.20 A61K31/565
CA(美国化学文摘) 105 卷:897 1986. 1. 1 RU486 - IN-
DUCED MENSES IN CYNOMOLGUS MONKEYS; UNIFORMITY
OF ENDOMETRIAL SLOUGHING CHIEEIK, CLAUD IO F.
CA(美国化学文摘) 97 卷:156665 1982. 1. 1 EFFECTS OF
AND ANTIPROGESTER - ONE STEROID IN WOMEN; INTER-
RUPTION OF THE MWVSTNOD AYCLE AND OF EAREY PR
审查员 赵喜元

[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 李 瑛

权利要求书 2 页 说明书 22 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 雌激素/孕激素/抗孕激素的应用,其组合
物和药盒

[57]摘要

本发明公开了雌激素/孕激素/抗孕激素的使用,含
有它们的药 物组合物和药盒。通过用抗孕激素周期性
地诱导月经而以低剂量 雌激素和孕激素调节月经并在
需要时实现避孕,从而避免突破性 出血和/或戒除经闭
的发生。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 低至足以在雌性哺乳动物中造成突破性出血和戒除性闭经发生量的雌激素和/或孕激素以及 50mg 至 500mg 的抗孕激素在制备药物组合物中的应用。

2. 根据权利要求 1 的应用，其中雌性哺乳动物是期望避孕的妇女，并且雌激素与孕激素以有效地阻止卵泡发生，从而在其中造成避孕状态的量组合使用。

3. 根据权利要求 1 的应用，其中雌激素用于激素替代治疗目的，雌性哺乳动物是接受激素替代治疗的绝经后妇女。

4. 根据权利要求 3 的应用，其中孕激素的量是能有效地抑制子宫内膜增殖的量。

5. 根据权利要求 2 的应用，其中雌激素与孕激素以有效地抑制子宫内膜增殖的量组合使用。

6. 根据权利要求 1 的应用，其中雌激素的量在避孕上相当于 5mcg 至 35mcg 的乙炔基雌二醇。

7. 根据权利要求 1 的应用，其中孕激素的量在避孕上相当于 0.5mg 至 1.5mg 的乙酸炔诺酮。

8. 根据权利要求 1 的应用，其中抗孕激素是米非司酮。

9. 根据权利要求 1 的应用，其中雌激素是乙炔基雌二醇。

10. 根据权利要求 1 的应用，其中孕激素是乙酸炔诺酮。

11. 一种药盒，该药盒内含有至少 20 个含雌激素和孕激素的片剂，当将这些片剂连续服用 21 天时其共同有效地实现妇女的连

续口服避孕，但这些片剂含有的雌激素和孕激素的量太低以致不能避免突破性出血的发生，该片剂的服用在各月周期内间断 1 周以诱导月经，并且该药盒内含有 1 个排列好的片剂，以便在已服用至少 20 个含雌激素和孕激素的片剂后服用该含有 50mg 至 500mg 的抗孕激素的片剂。

12. 根据权利要求 11 的药盒，该药盒内含有 28 个含雌激素和孕激素的片剂，这些片剂按排列好的顺序服用，其中含抗孕激素的片剂是该顺序中的第 20 片或 20 片之后的片剂。

13. 根据权利要求 11 的药盒，其中雌激素是乙炔基雌二醇，孕激素是乙酸炔诺酮，且抗孕激素是米非司酮。

14. 根据权利要求 11 的药盒，其中雌激素是乙炔基雌二醇，孕激素是孕二烯酮，且抗孕激素是奥那司酮。

15. 固体口服单位剂量形式的药物组合物，该组合物包含在避孕上分别相当于 5mcg 至 35mcg 的乙炔基雌二醇和 0.5mg 至 1.5mg 的乙酸炔诺酮量的雌激素和孕激素以及 50mg 至 500mg 的抗孕激素。

16. 根据权利要求 15 的药物组合物，该组合物含有 0.5 至 35mcg 乙炔基雌二醇，0.5 至 35mg 乙酸炔诺酮和 50 至 500mg 米非司酮。

17. 根据权利要求 15 的药物组合物，该组合物含有 0.5 至 35mcg 乙炔基雌二醇，10 至 15mg 孕二烯酮和 50 至 500mg 奥纳司酮。

说明书

雌激素/孕激素/抗孕激素 的应用,其组合物和药盒

本发明涉及对雌性哺乳动物进行口服避孕,以及调节绝经前,绝经期前后和绝经后妇女之月经和/或减少不定期出血的雌激素合并抗孕激素或雌激素-孕激素合并抗孕激素的使用,含有它们的药物组合物和药盒。

虽然使用雌激素/孕激素结合形式的口服避孕药抑制排卵一直是对妇女进行可逆的药物生育控制的最有效措施,但因为使用这种方法进行长期避孕所造成的已知的有害成付作用(特别是对40-44岁年龄组的吸烟妇女),所以多年来一直试图建立以低雌激素剂量达到避孕的方法。

因此,在过去合用雌激素/孕激素口服避孕的30年里,一直在稳定地下调用于绝经前妇女口服避孕目的和绝经后妇女之雌激素替代治疗目的的每日雌激素给药剂量。如EP-A-0 253,607中公开了(作为优选实施方案)给绝经前妇女每日口服含1mg 17 β -雌二醇和0.075mg左旋甲基炔诺酮的片剂,共用23或24(23-26)天,其后5或4(2-5)天“无药丸”或给“空白药丸”(每周期共28天)的口服避孕方法(该文献公开的所有内容均列为本文参考文献)。

与此同时,虽然孕激素成分的量也稍有降低,但降低的促雄

性特征仍处于优势。另外，已以多种用药方法制成了这些可接受的配方，包括单相的和多相的。结果，如今的口服避孕药就雌激素相关凝血病症的发生率和严重性，以及保持循环中高密度脂蛋白胆固醇水平的更“亲脂的”孕激素的聚积效应来说要安全得多（参见 Spellacy WN et al., “Am.J. Obstet Gynecol” 1980; 137,109; Scott J'Z et al, “Fertil Steril” 1987, 30: 141; Mishell, DR Jr. et al., “J.Report Med,” 1990,35 (suppl.4):447-481; Speroff I., “Contemp.Obstet. Gynecol” 1991, 36:65; Meilis GB et al., “Contraception” 1991, 43, 23; Stampfer MJ, Willett WC et al., “Am. J.Obstet.Gynecol.” 1990, 163:285).

口服避孕药配方的这一进展在欧洲最为突出，并且已扩展到美洲等地。事实上，有关每日服用只含有 20 - 35 μ g 雌激素的口服避孕药丸的大量资料已推动食品与药物管理局生育与母体保健药物咨询委员会同意将低剂量口服避孕药用于绝经期前后（如 35 - 50 岁）的健康不吸烟妇女〔参见 Mishell (1990)和 Speroff (1991), 出处同上； U.S.Food and Drug Administration, Advisory Committee on Maternal and Reproductive Health, 1989, Rockville, Maryland; and Rosenberg, L.et al., JAMA 1985,253:2965〕。在日本，现已第一次发展了符合安全和有效性标准的口服避孕药，在一年左右时间内即可预见医生和病人的一般可利用性。

当考虑降低口服避孕药中本来已较低的雌激素 - 孕激素的每日给药剂量时，主要涉及两个问题：（1）保持避孕效果；和（2）避免在控制子宫内膜出血中造成进一步损坏。鉴于现已证明即使可得到的最低剂量口服避孕产品仍可有持久避孕效果，所以随着

雌激素/孕激素剂量的降低，已从总体上增加了出血控制问题的发生率，后者本身表现在突破性出血（最终流出或沾污）或在“无药丸”的一周内戒除经闭（预期的月经）（参见 Gray, RH. “Endometrial Bleeding and Steroidal Contraception”; Diczfalussy E. Fraser RS, Webb FTE (Eds.), Bathe, England: pittman press; 1990:14-19, and Cullbey G. et al., “Contraception 1982, 26:229).

本发明的目的是解决在口服避孕和激素替代治疗中同时给予雌激素和孕激素时出现的与降低每日雌激素和/或孕激素剂量有关的出血控制问题。

本发明的另一个目的是提供一种以超低雌激素和/或孕激素口服剂量使雌性哺乳动物实现避孕的方法。

本发明的另一个目的是提供一种允许发生正常月经并调节其来潮的方法。

本发明的另一个目的是提供一种自身给药的方法。

本发明的另一个目的是提供一种去掉与常规或低口服剂量雌激素-孕激素口服避孕或激素替代治疗相关之副作用的方法。

本发明的另一个目的是提供实践本发明方法的药盒。

本发明的另一个目的是提供有效地诱导进行雌激素/孕激素口服避孕或雌激素和/或孕激素替代治疗之女性月经和/或减少不定期出血（突破性出血）的医药组合物。

本发明的其他目的对于本发明所属技术领域的熟练技术人员来说是显而易见的。

就方法方面来说，本发明涉及避免与给雌性哺乳动物服用剂量低至足以造成突破性出血和消除经闭的单一雌激素或与孕激素

合用之雌激素有关的出血问题的方法，该方法包括通过周期性地给雌性动物服用可有效地显著减少或消除突破性出血和任意地诱导增生的子宫内膜组织剥落量的抗孕激素，从而诱导月经。

就生产方面来说，本发明涉及适于口服摄入并适于诱导进行雌激素-孕激素口服避孕或雌激素或雌激素-孕激素替代治疗之雌性者月经的医药组合物，其包含与一定量的雌激素和孕激素混合的，月经诱导量的抗孕激素，其中当给予这一量的雌激素和孕激素时可有效地实现口服避孕而在至少连续20天内没有受到雌性性腺的干扰。

在有关生产的另一个方面，本发明涉及含有以常规方式安排的（如 Berlex Laboratories “Levien 21”）至少20个口服剂量单位的药盒，其中每一单位含有共同有效量的雌激素和孕激素，当每天摄入其1个剂量单位达20天或更多天数时，这一量可使性腺女人实现口服避孕，但其可促进突破性出血和/或戒除性经闭的发生。

在有关药盒的第一个实施方案中，确定一个只含诱导月经量的抗孕激素的附加口服剂量单位之给药时间，以便在摄入20个或更多个雌激素/孕激素口服剂量单位以后摄入之。药盒的这一实施方案的一个变化是，在给予含抗孕激素口服剂量单位前，增加雌激素/孕激素联合口服剂量单位数量，如增至21个或以上，如20个或多达180个单位。另一改变是欲给绝经前_后或绝经后的女性进行雌激素替代治疗时，从某些或所有药片中除去孕激素。这些改变适用于那些希望在通常的4周疗程后延长其药物调节的月经周期的个体。

在本发明药盒方面的第二个实施方案中，确定在给予上述第一实施方案的 20 个或更多个口服剂量单位（如 Berlex Laboratories 的“Levien 28”）后，给予 6 个或更多个安慰剂口服剂量单位，以保持“每天 1 粒”的服药方法，并提醒病人什么时候开始一个新的用药周期。

在有关药盒的第三个并且是优选的实施方案中，代替上述含 6 个或更多个安慰剂口服剂量单位的药盒，是该药盒包含 28 或 29 或 30 个口服剂量单位，其中每个含有相当于第一个实施方案之前 21 个剂量单位的低剂量雌激素和孕激素。在该实施方案中，在安排于第 22 天服用的剂量单位中还含有诱导月经量的抗孕激素。

本发明是基于发现了通过在“无药丸”期间，即在每天口服给药大约服 21 天雌激素和孕激素并在该月周期内一周没有加雌激素和孕激素时，或者较好当期望在未受干扰的每日给药雌激素和/或孕激素期间来月经时，可以用抗孕激素诱导月经以最大限度地减少或完全避免因使用小于常规剂量的雌激素和孕激素来实现口服避孕时所常常发生之突破性出血和戒除性经闭的发生。

另外，可在不中断同时连续口服低剂量雌激素/孕激素避孕药的情况下，用抗孕激素实现正常月经来潮。连续进行超低剂量口服雌激素/孕激素避孕的服药方法，并结合周期性如间隔 30、60 或 90 天服用抗孕激素，如 RU486，可以提供可预见的月经控制。

这种方法的生理学理论基础是通过未受干扰的服药方法来避免“卵泡脱逃”，从而保持对垂体-卵巢-子宫轴的较小程度的药理学抑制作用。使用当今的低剂量口服避孕药产品，在“无药丸”的间隔期内能够比前数十年使用的较高剂量药丸更迅速地恢

复粗壮的卵巢卵泡生长。随着增加的内源性雌二醇分泌子宫内膜迅速增殖（已知均可在“无药丸”的7天时间内加速），本身导致较少的月经间突破性出血，以及较少的戒除经闭。按程序间断地服用孕酮拮抗剂，以确保每隔四周或更长间隔，如每60、90、120、150、180或更多天数出现增生之子宫内膜组织的剥脱，而没有出现这一口服避孕药服药方法所造成的“无药丸”的干扰作用。

按照本发明的方法间断如间隔一个月或更长时间，如二或三个月，四个月或半年给服抗孕激素以诱导月经，可通过维持在卵泡期比常规低剂量雌激素/孕激素口服避孕有更高水平的内源性血清雌二醇，从而得以避免如突破性出血和戒除经闭等出血问题。

在正常月经周期中，孕酮是由排卵后生成的黄体产生的。在本发明的避孕方法中，在至少接近每一受调节的周期结束时，如在大约每个周期的后两周，服用孕激素连同雌激素，以使增殖期子宫内膜转变成分泌期，从而减少发生与相反的雌激素作用相关之子宫内膜癌的危险。然而，当使用抗孕激素时，不管服用雌激素和/孕激素是否在月经周期的月经周期内受到干扰，均可单独用抗孕激素达到月经来潮。

雌激素和孕激素的每日口服给药剂量为达到使妇女可靠避孕或激素替代治疗的最低剂量，即避孕剂量相当于约5至35mcg乙炔基雌二醇和约0.5至1.5mg乙酸炔诺酮。在全周内每日剂量可以相同或者在不同周有所变化（如在使用Berlex Laboratories的“Tri-Levien”的情况下，如当期望每月来一次月经时，即可在周期的来月经这周内减少或除去两者或一种给药的剂量。然

他周里，例如在第二周，特别是第三周里相应地增加剂量，以确保不在月经之前发生突破性出血。

相似地，当不期望每月来月经时，如对于绝经后女性，可简单地周期性地如在末次月经后的预定期间增加雌激素和/或孕激素的剂量，达到基线长期剂量以上，以抑制因长期使用低水平雌激素和/或孕激素所引起的少数突破性出血现象。

可用于本发明的孕激素的例子是微粒化孕酮（15 - 30mg/天）、炔诺酮和其酯如乙酸酯（0.1-0.75mg/天）、异炔诺酮（0.3-0.6mg/天）；二乙酸炔诺醇（0.3-0.75mg/天）、甲基炔诺酮（0.05-0.2mg/天）和左甲基炔诺酮（0.03-0.15mg/天）、乙酸氯地孕酮、环丙氯地孕酮、乙酸环丙氯地孕酮、去氧孕烯、诺孕酯、二氢螺旋孕酮(dihydrospirorenone)、左甲基炔诺酮及孕二烯酮（等于0.03-0.15mg）（Schering Ag, Berlin, 美国专利 4,081,537）。

有关所列示的这些化合物，可参见 B. Runnebaum et al., "Female contraception: Update and Trends", Springer-Verlag, Berlin, 1988, pp. 64-90, 109-121, 122-128 and 129-140; 例中其中第 65 页和第 68 - 70 页列出各种孕激素；第 110 和 111 页（图 1 和表 1）列出了合成的孕激素类；第 122 页，图 1 列出了孕激素；第 129 - 133 页（图 1 - 10）和第 137 页，表 2 列出了孕激素类。

可用于本发明的雌激素的例子是乙炔基雌二醇和雌二醇及它们的酯，如乙酸酯、戊酸酯、苯甲酸酯和十二酸酯（5 - 15mcg），炔雌醇甲醚（20 - 25mcg/天及结合的雌激素（5-15mcg/天）或美国专利 4,681,875 和 4,738,957 所述的长效雌三醇酯。

可经任何途径以常规方法使用这些孕激素和雌激素，例如经口服或肌肉注射或透皮或通过阴道环等可保持药物活性的途径给药。大多数雌激素和合成的孕激素是口服有活性，因此最好以片剂、糖衣片剂、胶囊剂或糖剂的形式经过这一途径给药。如果孕激素和/或雌激素是以片剂或糖衣片剂的形式给药，后者可含有医药上可接受的载体，如黄蓍胶、玉米淀粉或白明胶等粘结剂；藻酸等崩解剂；硬脂酸镁等润滑剂。另外，雌激素和/或孕激素可以透皮或通过阴道环释放。

雌激素和/或孕激素较好在没有中断的情况下给药，因为单用抗孕激素可有效地诱导月经，或其给药可在月经期或月经前；如在给抗孕激素开始的第1天至其后的大约第6天可受到干扰。因此，可以以比常规剂量更低的剂量长达6个月或更长时间地使用雌激素和孕激素而不受中断。在此期间，可按预期的和预先选定的频率如第20、30、60、90、120、150或180天，通过在预期月经来潮日之前的1、2和/或3天给予月经诱导量的孕激素，以诱导月经。

可用于本发明的抗孕激素的例子是RU486(“米非司酮” Roussel Uclaf, Paris)、“奥纳司酮(Onabristone)”(Schering Ag, Berlin; 美国专利 4,780,461 及下列专利和专利申请中描述的类型固醇：美国专利 4,609,651 特别涉及化合物利洛司酮(11 β -(4-二甲氨基-苯基)-17 β -羟基-17 α -(3-羟基-丙-1-(Z)-烯基)-4,9(10)雌二烯-3-酮)；美国专利申请序号 No. 06/827,050 特别涉及化合物 11 β -(4-乙酰苯基)-17 β -羟基-17 α -(1-丙炔基)-4,9-雌二烯-3-酮和 11 β -(4-乙酰苯基)-17 β -羟基-17 α -(3-羟基-1(2)-丙烯基)-4,9-雌二烯-3-酮；美国专

利申请序号 No. 07/283,643,632;美国专利申请序号 No.07/541,806 (相当于欧洲专利申请 EP - A 04042831); 以及其抗孕激素, 如美国专利 4,891,368. 24 - 72 小时内所服抗孕激素的量约为 50 至 500mg, 可以一次或分几次给药. 可根据临床经验很容易地确定为周期性地诱导月经所需的最小量.

在同一天或连续几天一次或分次给予抗孕激素后, 通常可在 3 - 4 天后来月经.

也在月经周期的适当日子, 如其后的第 20 天或任何一天, 如第 30、60、90、120、150 和/或 180 天将抗孕激素与每日剂量的雌激素和孕激素混合给药.

在其生产制品实施方案中, 本发明涉及实践本发明的方法的材料、试剂及药盒.

就药盒来说, 本发明涉及含有适于口服给药之 20 或 28 个剂量单位的常规多剂量单位制品. 所有这些不同包装规格的制品物在其前 20 个或更多个单位中共同包含一定量的雌激素和孕激素, 此量应在连续的 21 天自我服用 1 剂量单位时, 能有效地阻止 1 个周期的卵泡生成, 但这个量比其有效地避免出血问题发生的量小. 在 21 剂量单位包装产品的最后一个剂量单位和 22 及 28 个剂量单位包装产品的第 22 个剂量单位中, 含有可有效地阻止出血问题发生并可诱导月经量的抗孕激素. 28 剂量单位产品中的第 22 至第 28 个剂量单位可同前 21 个剂量单位一样含有低剂量雌激素和孕激素.

含有雌激素和孕激素和/或抗孕激素的剂量单位最好适于口服给药, 但也可适用舌下、直肠、阴道或局部 (在皮肤上) 应用.

适于口服摄入的剂量单位较好是片剂，胶囊剂或糖衣剂。此外，抗孕激素最好包含在同一个或多个含有雌激素和孕激素的单位中。

用于本发明方法中的医药组合物通常含有与常规药用载体结合的抗孕激素。一般有效剂量的抗孕激素为大约每公斤体重 1.0 至 10mg。有效剂量将根据所选用的给药方式被处理之哺乳动物的特定种而有所变化。

在医药组合物方面，本发明涉及在当其相应被性腺雌性哺乳动物连续摄入 21 天能口服避孕的口服活性雌激素或口服活性孕激素的混合物中，含有月经诱导量的抗孕激素的口服剂型，如丸剂、片剂、胶囊剂或液体制剂，其中还可含有常规药用载体，如在固体剂型的情况下可还有粘结剂，充填剂或稀释剂，或如上方所述的含水或含醇液体。该组合物可基于连续或依次雌激素和孕激素避孕药用方法被个体摄入，如当期望来月经时常规每日合用口服雌激素和孕激素。

在本发明的一个实施方案中，固体口服单位剂型的药物组合物含有 0.5 至 35mcg 乙炔基雌二醇，0.5 至 35mg 乙酸炔诺酮和 50 至 500mg 米非司酮。

在本发明的另一个实施方案中，所述的药物组合物含有 0.5 至 35mcg 乙炔基雌二醇，10 至 15mg 孕二烯酮和 50 至 500mg 奥纳司酮。

本发明的医药组合物可按批量形式分配口服雌激素/孕激素，如可瓶装 30、60 或 100 个药片或胶囊或瓶装液体制剂，因为这样才可于整个给药期间不改变其每日剂量。

借助上文所作的描述，本领域技术人员不经进一步努力即可最充分地利用本发明。因此，下述特定优选实施方案应被看作仅是举例说明，而不是以任何方式限制本公开的其余内容。

在前面的描述和下列的实施例中，指出的所有温度除特别指出者外均为摄氏温度，所有份数和百分比均为重量份数或百分比。

文中列出的所有专利申请，专利和公开发表的出版物均以全文列为本文参考文献。

实施例

实施例 I

在连续超低量避孕期间间断给予抗孕激素

灵长类动物

选择 34 只有按规律推测的排卵月经周期（进入研究前的这个月 28.7 ± 3.4 天）的成年雌性恒河猴（*Macaca mulatta*）它们的自发月经期间为 3.7 ± 1.6 天。因这些灵长类动物与妇女在下丘脑 - 垂体 - 卵巢 - 子宫轴上有很广泛的生理相似性，所以可作为研究人口服避孕药应用的实验动物。（参见 Hodgen, GD, “Fertil Steril” 1982, 38:281; Danforth DR et al., “Contraception” 1989, 39:321, 以及 Van Uem JFHM, et al., “Contraception” 1989, 40:171）。

这些猴的平均体重为 $5.8 \pm 1.6\text{kg}$ ($X \pm \text{SEM}$)。它们分别被关在受控制的环境中（光照 12 小时，温度 23°C ）。它们的食物为市售的灵长动物食品（Purina, St. Louis, MO）并随意饮水）。

东弗吉尼亚医科学学校（Eastern Virginia Medical School）有完全被认可的动物研究设施，这些设施由其动物护理与使用委员会遵照国立健康研究院（National Institutes of Health）的“实验动物的护理与使用指南”（“Guide to Care and Use of Laboratory Animals”），公共健康服务中心（Public Health Service）的“实验动物护理与使用原则”（“Principles for the Care and Use of Laboratory Animals”，以及美国农业部的 1985 年修改的动物福利补充规定。

研究设计

本研究分两个部分进行：部分 I 是适合间隔的三次口服避孕药处理周期，每次均通过管饲法口服给药 21 天然后 7 天不作给药处理，从而模拟商品口服避孕药丸包装的传统服用方法。这一设计确保所有（32 只完成该过程的猴）个体将在最初调整的间隔期内接触到药物，在得出人体使用资料之前，这一用药方法已显示有比长期避孕药使用者暂时较高的突破性出血发生率（参见 Gray(1990); Culbey et al., (1982), 文献同上）。从阴道试子（将顶部带棉花的施用器放在 0.9 % 盐水中沾湿）和其他手工方法每天在上午 7 - 9 点之间检查出血（客观地记录血斑、中度流血或明显的月经）。只有处理周期 2 中，但包括前一周，每天于光氯胺酮麻醉（30 - 50mg, Vetalar, Parke Davis, Morris Plains, NJ）下从股静脉中收集血液样品。收获血清并冷冻后用于以后对雌二醇和孕酮的放射免疫分析（Danforth et al., (1989), Van Vem et al., (1989) 文献同上），该分析在开始第 II 部分研究之前完成，从而保证以超低剂量用药达到排卵抑制。

在部分 II 中，将其中 30 只动物随机分成 5 个处理组，每组 6 只：（1）口服在部分 I 中使用的避孕药，继续（21 + 7 天的服法）6 个月；（2）连续（没有“无药丸的间隔期”）每天服用雌激素 - 孕激素，并在处理的第 30、60、90、120、150 和 180 天合并口服 1 天的抗孕激素（RU486）；（3）同第二组相同，但只在第 60、120 和 180 天给服孕酮拮抗剂；（4）同第二组，但只在第 90 和 180 天给服 RU486；（5）每天服用雌激素 - 孕激素，连续给 180 天，但没有用任何抗孕激素处理。同部分 I 一样，每天检查阴道血液，直到第 187 天。整个研究中每周收集一次股

静脉血，以鉴定通过孕酮水平升高而引起的可能的突发排卵；血清含量在 1.0mg/ml 以上即被视为卵巢黄体功能及可能排卵的指征。同样分析这些样品的雌二醇水平，以监测正在进行的内源性雌激素生物合成。分别在第 1 和 3 组中的 2 只猴在进一步的程序中退出实验，1 只是因为皮疹，另外一只则是因为母指感染而不能局部处理。据信这一情况的发生均与激素处理无关。

药物处理

为了达到超低剂量口服避孕并调整用于这些较小（与人比）体重实验动物的商品用药剂量，口服使用 1.2 μ g/天的乙炔基雌二醇和 0.06mg/天的乙酸炔诺酮。这可将商品药片（以常规 21 天量包装的” Loestrin 1/20”，Parke Davis, Morris Plains, NJ）研成粉末来实现，其中每片含有 1mg 乙酸炔诺酮和 20 μ g 乙炔基雌二醇。

在部分 II 的处理周期中，作为每片 50mg 的片剂周期性给予 RU486（“米非司酮”、Roussel Uclaf, Paris），并结合连续的雌激素-孕激素口服避孕药处理法，但其中第 1 和 5 组除外。先前的研究已表明这一剂量的 RU486 可足以从子宫内膜、子宫肌层和子宫颈的受体中置换天然孕酮，从而诱导与自发月经差不多的暂时（通常在 48 小时内）和完全的子宫基底部和峡部组织脱落（参见 Healy DL, et al., “Fertil Steril” 1983, 40:253; Danforth DR et al., Contraception 1989; 40:199）。因为雌激素和孕激素成分已经合并使用，所以即使在 RU486 给药的间隔期内也包括孕激素。

从与人类等价剂量比较的角度来说，猴接受的每日剂量（猴体重约 6kg, 妇女体重为 60kg）为 120 μ g 乙炔基雌二醇和 0.6mg 乙酸炔诺酮。因此，与当今美洲或欧洲的商品最低剂量结合的口服避

孕药相比，这一超低剂量口服避孕药配方可使每日雌激素-孕激素用量减少40%。即使考虑到连续超低剂量用药时，相对于常规的21+7天程序，在年度化基础上的药物处理日应为92天以上，这一处理方法使其外源雌激素-孕激素年接触比率减少20%以上。

统计学估算和结果

用均数和标准差计算第I部分研究中获得结果的组间差异，并使用F统计检验进行比较，结果 $P<0.05$ ，显示差异性显著。

显然监测月经的两个月经因素（突破性出血率和停止用药时间（“无药丸”）并没有任何显著差异（ $P>0.05$ ），但是却观察到某些趋势，即（1）在周期2和3中突破性出血的发生率显著降低；（2）在“无药丸”的间隔期中戒除月经的期间稍短于各月。而在期望的戒除月经的时候戒除经闭（监测到的第三个月经因素）的发生率在相对于周期1的处理周期3中并没有显著增加。雌激素和孕激素的循环水平间接反映了雌激素-孕激素药物对垂体促性腺激素分泌的抑制作用。虽然血清雌二醇在接近第二周期处理日的“无药丸”间隔期内明显升高，但正如在没有治疗时最高水平达25pg/ml左右并在第21天降至约25pg/ml所表明的，因重新给药而掩盖了卵泡成熟。因为孕酮水平保持在或接近于整个检测法的较低测定极限，所以这些数据有力地表明所有32只猴的排卵可能都受到了阻碍。

所列出的得自第II部分研究的数据为在6个处理周期到180天的期间内有子宫内膜出血表现的处理组的数据。突破性出血和月经的平均（ $\pm$ SEM）数是将记录的发生总数（第1组为每处理

周期，或第2 - 5组为30天间隔）除以该组中被观察之个体数目而计算出的。在这些数据列表中，月经（在预期的间隔期排除或诱导了出血）是根据在“无药丸”的间隔期内（第1组），或在连续超低剂量口服避孕期间内间断服用RU486后7天内（第2 - 4组）查出阴道血而记录的。同样，在这些停止口服避孕药或在给予孕酮拮抗剂后不久的预期月经时间内没有观察到阴道出血，则记录为戒除经闭。

对于第一组，从第1至第6个处理周期，突破性出血的发生率改变很小。然而，将得自部分II的整个数据与部分I中的数据相比较，显出突破性出血率累积降低2.4倍（ $P < 0.05$ ）。相对于部分I的第1处理周期，部分II的第3处理周期中也达到了统计学上的显著性差异（ $P \leq 0.05$ ）。

对于以30、60或90天间隔间断给予单一剂量RU486的第2 - 4组，当将得自第2 - 4组的总体数据与第1组数据进行统计学比较时，可知总的突破性出血的发生率降低了57 %

（ $P < 0.05$ ）。但第5组表现出对连续超低剂量口服避孕的独特反应。与所有其他研究组相比，在第5个特别是第6个30天间隔期中突破性出血的频率中度增加（ $P < 0.05$ ）。

就药物戒除或RU486诱导的月经来说，按传统的21 + 7天服药法给药的超低剂量口服避孕药可使用月经流血比预处理的自发月经周期天数短（分别为 1.7 ± 0.5 天和总体相对的 3.7 ± 1.6 天）；在给RU486后出血的月经比单独受干扰的给药周期出现的月经期长（ 3.1 ± 0.8 天； $P < 0.05$ ）。在RU486处理组中，出血形式无明显差异（ $P > 0.05$ ）。最后，接受不受干扰之超低剂量口服避孕药

物疗程 180 天（组 - 5）的那些灵长类动物证明了比其他被处理组有较长期间的戒除月经（ 4.9 ± 3.5 天， $P < 0.05$ ）。然而，根据在预处理周期中的发现，所观察到的个体化程度没有达到统计学上的显著差异（ $P > 0.05$ ）。

当在进行连续口服避孕药用药时间断地加服 RU486，可明显地降低第 II 部分研究中的经闭的发生率。事实上，在服用 RU486 后没有不出血的猴子。不过有的猴子只有短至 1 或 2 天的时间有阴道血。相反，当使用 21 + 7 天常规服药方法或连续给予超低剂量口服单独避孕药时，总的经闭发生率为 20 - 30 %（ $P < 0.05$ ）。

整个第 II 部分研究中，每周血清孕酮水平都保持在 1.0ng/ml，发现只有 1 例的值为 1.4ng/ml。再次分析该样品所得浓度为 0.25ng/ml，这提示其初始测定值可能因检测方法有误所致，而不是表明可能提高了排卵卵泡或黄体活性。同时，在 180 天研究期间，第 1 - 5 组的总血清雌二醇浓度分别为 37 ± 19 、 23 ± 7 、 27 ± 7 、 22 ± 5 、 25 ± 3 和 26 ± 6 pg/ml，这说明不论是否服用 RU486，在连续服用超低剂量口服避孕药期间均表现有明显（ $P < 0.05$ ）低的雌激素水平。

这些发现与使用常规 21 天给药加 7 天“无药丸”给药方法或使用共 180 天不受干扰之处理方法时所用的超低剂量口服避孕药足以阻止排卵这一结果相一致。但与使用雌激素/孕激素治疗时联合加用 RU486 相比，不论给药方法是 21 + 7 天程序还是延长的连续治疗方法，在“无药丸”的间隔期内突破性出血或戒除经闭等出血问题发生率均有所增加。

以 30，60 或 90 天间隔断地加用抗孕激素 RU486 与出血表

现的两次改善有关。观察到在月经间的间隔期内减少了突破性出血，并在预期的时间可靠地诱发了月经。另外，总的看来，在服用 RU486 后诱导的月经流血期间也稍长。当连续口服避孕药而不给 RU486 时，在第 5，特别是第 6 个 30 天期间内突破性出血的频率明显增加。与进行传统的 21 + 7 天治疗或连续给药但不服抗孕激素时所见到的结果相比，只以 30、60 或 90 天间隔服用孕酮拮抗剂的如此处理的雌性动物始终表现有最低的（少 57 %）突破性出血率。

已知在开始口服避孕药的妇女中，最初服用周期内突破性出血的频率比继后的服药周期高。据信常常报导的这一观察结果可能反映了药物激素调整的生物学作用，以及没有服避孕药之经验妇女用药不当。在该灵长类动物模型中进行的上述实验的结果与这些观点部分相符；即是说，通过最初 3 至 4 个月以常规 21 + 7 天服药法超低剂量口服避孕药处理，观察到突破性出血发生率的逐渐降低。虽然所观察到的突破性出血的绝对频率比常常报导的在妇女中的发生频率低，但这可能是由于对猴依照经验实施处理和/或其他与剂量、服药法或动物品种有关的差异。再者，在将动物分成第 II 部分研究的 5 个组之前，已基于该长达三个月周期之第 I 部分研究的周期性处理程序稳定了这些灵长类动物，从而可能改善了我们的有关 RU486 对与口服低剂量避孕药有关的出血控制问题之影响的认识。服用 RU486 不仅始终地与明显减少突破性出血有关，而且不管是以 30、60 天还是 90 天间隔给药，在所有例子中抗孕激素可在 72 小时内可靠地诱发一定量出血。没有作间断的 RU486 处理时，在预期的出血时间经闭的发生率会因 21 + 7

天常规给药法和单独的 180 天连续处理（第 5 组）而提高。后来的数据提示连续口服避孕药需要偶然的子宫内膜剥落，以防止加重出血的无规律性。

根据上述数据，对于在连续超低剂量口服避孕药加间断服用 RU486 期间改善了出血控制的原因有几种可能的解释。例如，当使用传统的 21 + 7 天给药方法时，在短暂的“卵泡脱逸”期间存在以血清雌二醇水平几乎无变化（固定在 25pg/ml 左右）并且没有突发的雌二醇分泌为特征的“无药丸”间隔期，此时用 RU486 处理可能以三种方式起作用：（1）通过其对子宫内膜的抗有丝分裂性质强制调节子宫内膜的迅速增殖；（2）阻止孕激素过度超过占优势的雌激素（此时乙酸炔诺酮：乙炔基雌二醇的比例为 50：1）；以及（3）可通过组织的偶然剥落抵消延长的连续口服避孕药用药法所引起的子宫内膜组织积聚和最后导致的较高突破性出血率。

总之，该项灵长类动物研究的结果与下列的可行性相符合；

（1）进一步降低雌激素-孕激素制剂口服避孕药的每日剂量；
（2）连续超低剂量口服避孕药，其中每天服药片的间隔期在不受干扰的情况下延长至 30、60 和 90 天；以及（3）与连续口服避孕给药程序结合，使用单一间断剂量的抗孕激素，以降低月经间突破性出血发生率并避免戒除性经闭（已知这两种临床表现均与现行的低剂量口服避孕法有关）。

因此，本发明可用于提高口服避孕的安全性，使使用者满意并且可靠，而又不影响避孕效果。另外，因为连续雌激素/孕激素服药法（用药者不需记住停药至开始用药的天数），如使用 21 天

周期药片包装的药物，不会降低而且事实上可提高妇女的避孕效果，另外大多数病人可通过在超低剂量雌激素/孕激素口服避孕药中间断加服抗孕激素以有意义地减小所经受的月经的微小差异，从而妇女从十几岁到绝经期都可不断提高她们所期望的性活力。

另外，虽然有些妇女期望能因周期性口服避孕药物而第4周定期来月经（每年13次），但其他一些妇女则愿月经来潮次数少些。故期望设计出安全有效的产品以确保月经次数较少，如每年只有4次。本发明提供了这样一种产品，其中使用了以连续服药方法给药的低剂量雌激素-孕激素药片，当期望来月经或有医疗指征时，则只在延长的间隔期合用抗孕激素。

再者，某些绝经后妇女在进行顺序或合并雌激素-孕激素治疗时，戒除月经是使用者难以接受治疗的主要原因。按照本发明的治疗用药法，与孕激素结合使用连续雌激素替代治疗，并间断地使用抗孕激素以在一年内只有几次流出积聚的子宫内膜组织并且不减低安全性和有效性，从而克服了病人不喜欢频繁地周期性阴道出血的问题，并通过较少次数的月经鼓励绝经后病人坚持显然对心血管功能完整性和防止骨退化性变有长期优点的激素替代治疗。

在只有雌激素替代治疗的情况下，通过间歇摄入抗孕激素，大部分病人的突破性出血会显著减少，这是由于抗孕激素具有抗有丝分裂活性和对子宫内膜的血管床具有有利作用。在抗孕激素给药后，可不必发生戒除出血，因为用孕激素无子宫内膜变形。

实施例 II

在雌激素和雌激素加孕激素替代治疗期间间歇抗孕激素给

药。

灵长类动物

20 只预先切除卵巢的 cynomolgus 猴(*Macaca fascicularis*)已植入含单一雌二醇的皮下胶囊 281 天。从所述胶囊中释放出的雌二醇所产生的血清雌二醇的浓度大约为 75pg/ml。在第 191 天植入皮下孕激素胶囊并保持直至第 281 天。从上述胶囊中释放出的孕激素产生的血清孕激素浓度大约为 4ng/ml。在实施例 I 所述的东弗吉尼亚医科学学校的动物研究设施上进行研究。

研究设计

本研究的目的是估测接受雌激素和雌激素加孕激素替代治疗的已切除卵巢的猴上进行奥纳司酮治疗前和后的突破性出血。将 20 只猴分为下列四组：1 组，在第 30，60，90，120，150，180，210，240，270 天接受奥纳司酮载体（盐水）；2 组，在第 30，60，90，120，150，180，210，240，270 天接受 3mg/kg i.m. 奥纳司酮；3 组在相同的天数用 10mg/kg i. m. 奥纳司酮处理；4 组，在相同的天数接受 30mg/kg i.m. 奥纳司酮。从第 1 天至 281 天每日进行阴道拭子。在本研究中估测的初级参数是阴道出血的发生。

不断发展中的研究的初步结果

延续雌二醇处理在载体处理组（1 组）中导致了突破性出血率的增加。在 2 - 4 组中进行的奥纳司酮处理没有诱导出血，但去降低了突破性出血的发生率。一旦雌激素和孕激素组合处理已开始奥纳司酮则诱发阴道出血。

药盒实例

提供了含适于口服摄入之 28 个单位剂量常规片剂的药盒，其中每片含有 12mg 雌激素乙炔基雌二醇和 0.6mg 孕激素乙酸炔诺酮。

(a) 在一个实施方案中，药片是以常规环形或伸长的椭圆形“跑道”外形排列的，并指示出一周内相应的天数，从而使病人能够很容易地确定日常服药程序。

作为这样的产品的一个例子，可参见 Berlex Laboratories 的“Levien-28”。其中安排在第 21 天或后来的日子摄入的药片中，除含有乙炔基雌二醇和乙酸炔诺酮外，还含有 500mg 抗孕激素 RU486 (“米非司酮”， Roussel Uclaf)。

(b) 在另一个实施方案中，只含有雌激素和孕激素，或只含有雌激素的 20 或更多个如 20、23、24、30、60、90 或 120 个药片被松散地包装在容器，如带有平顶面的瓶或带有可啪地一声拆开之顶面的薄金属盒内，如常规用于包装阿斯匹林片剂的容器，或类似容器内。例如将只含有抗孕激素药片或含雌激素与孕激素之混合物的药片分别包装在瓶盖的可接近的凹内，或包装在粘附固定于一外壳或金属盒之一个面上的泡形空间内。在这种片剂的包装上提供便于医生（或病人）写日期和月份的空间，指示为诱导月经此时就换服某药片（当药片含有抗孕激素和雌激素与孕激素时）或加服其他药片（当药片只含有抗孕激素时）。药盒内所含药片的数量应提供一个 28、30、60、90 或 120 天的月经周期连续雌激素/孕激素治疗所需的量。

(c) 在相当于第一个实施方案的上述药盒的类似包装中，雌激素和孕激素的量可有所变化，即在前 7 片中，其量是 35mg，

且每片分别是 1.5mg;下一个 7 片中, 其量是 30mg, 且每片分别是 0.8mg; 再一个 7 片中, 其量是 20mg, 且每片分别是 0.6mg; 最后一个 7 片中, 其量是 5mg, 且每片分别是 0.4mg.

(d)在上述药盒之各成分的变化方面, 可用 25mg 孕二烯酮代替片剂中的乙酸炔诺酮.

(e)在上述药盒之各成分的其他变化中, 用 20mg 美雌醇代替其中的雌激素.

(f)另外的变化形式是用 500mg 奥纳司酮代替其中的抗孕激素.

可替换上述实施例中作了一般性或特殊描述的本发明所用试剂和/或操作条件, 并可同样成功地重复前述实施例.

根据上面的描述, 本领域技术人员可以很容易地判定本发明的基本特征, 并可在不背离本发明精神与范围的前提下进行多方面的改变和改进以适应不同的应用及条件.