[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580015394.7

[43] 公开日 2007 年 5 月 30 日

[11] 公开号 CN 1972692A

[22] 申请日 2005.5.9
[21] 申请号 200580015394.7
[30] 优先权
[32] 2004. 5.26 [33] US [31] 60/574,651
[86] 国际申请 PCT/US2005/016180 2005.5.9
[87] 国际公布 WO2005/117898 英 2005.12.15
[85] 进入国家阶段日期 2006.11.14
[71] 申请人 惠氏公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 G·S·格鲁布 G·D·康斯坦丁
K·沃尔什 D·哈里森
[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 黄革生 隋晓平
权利要求书 4 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

治疗经前焦虑障碍的组合物和方法

[57] 摘要

本发明涉及通过给女性对象施用至少一种孕激素和至少一种雌激素至少 100 天来治疗经前焦虑障碍的方法。

1. 治疗患有经前焦虑障碍的女性对象的方法，该方法包括给所述女性对象施用有效量的至少一种孕激素和至少一种雌激素，其中所述的有效量每天施用至少约100天。

2. 权利要求1中所述的方法，其中所述的女性对象患有经前焦虑障碍并且所述的有效量是对于治疗经前焦虑障碍有效的。

3. 权利要求1中所述的方法，其中施用至少约4 μg的左炔诺孕酮，或相应效力的孕激素剂量。

4. 权利要求1中所述的方法，其中施用约60 μg至约110 μg的左炔诺孕酮，或相应效力的孕激素剂量。

5.权利要求1中所述的方法，其中施用至少约1 μg的乙炔基雌二醇，或相应效力的雌激素剂量。

6. 权利要求1中所述的方法，其中施用约15 μg至约20 μg的乙炔基雌二醇，或相应效力的雌激素剂量。

7. 权利要求1中所述的方法，其中所述的至少一种孕激素是醋酸氯地孕酮、醋酸炔诺酮、醋酸环丙孕酮、去氧孕烯、孕二烯酮、屈螺酮、依托孕烯、诺孕酯、甲基孕酮或左炔诺孕酮。

8. 权利要求1中所述的方法，其中所述的至少一种雌激素是乙炔基雌二醇、美雌醇、雌二醇、雌三醇、雌酮或雌烷。

9. 权利要求7中所述的方法，其中所述的至少一种孕激素是以不高于每天90 μg的剂量施用的左炔诺孕酮，或施用相应效力的孕激素剂量。

10. 权利要求8中所述的方法，其中所述的至少一种雌激素是以不高于每天20 μg的剂量施用的乙炔基雌二醇，或施用相应效力的雌激素剂量。

11. 权利要求1中所述的方法，其中所述的至少一种雌激素是以每天约20 μg的剂量施用的乙炔基雌二醇，并且所述的至少一种孕激素是以每天约90 μg的剂量施用的左炔诺孕酮，或施用相应效力的雌激素剂量和相应效力的孕激素剂量。

12. 权利要求1中所述的方法，其中所述的有效量是口服、经皮或通

过储库施用于对象的。

13. 权利要求 1 中所述的方法，其中所述的有效量每天施用至少约 4 个月。

14. 权利要求 1 中所述的方法，其中所述的有效量每天施用至少约 6 个月。

15. 权利要求 1 中所述的方法，其中所述的有效量每天施用至少约 9 个月。

16. 权利要求 1 中所述的方法，其中所述的有效量每天施用至少约 12 个月。

17. 权利要求 1 中所述的方法，其中所述的有效量是以剂型施用的。

18. 权利要求 1 中所述的方法，其中所述的剂型是片剂或胶囊剂。

19. 权利要求 17 中所述的方法，其中所述的剂型是口服、经皮或通过储库施用于对象的。

20. 权利要求 1 中所述的方法，进一步包括确定所述的女性对象患有经前焦虑障碍的程度。

21. 权利要求 20 中所述的方法，其中所述的确定是在所述的施用步骤之前做出的。

22. 权利要求 20 中所述的方法，其中所述的确定是在所述的施用步骤之后做出的。

23. 方法，该方法包括给女性对象每天施用至少一种孕激素和至少一种雌激素至少约 100 天。

24. 权利要求 23 中所述的方法，其中所述的女性对象患有经前焦虑障碍并且所述的至少一种孕激素和至少一种雌激素以对于治疗经前焦虑障碍有效的量施用。

25. 权利要求 23 中所述的方法，其中施用至少约 4 μg 的左炔诺孕酮，或相应效力的孕激素剂量。

26. 权利要求 23 中所述的方法，其中施用约 60 μg 至约 110 μg 的左炔诺孕酮，或相应效力的孕激素剂量。

27. 权利要求 23 中所述的方法，其中施用至少约 1 μg 的乙炔基雌二

醇，或相应效力的雌激素剂量。

28. 权利要求 23 中所述的方法，其中施用约 15 μg 至约 20 μg 的乙炔基雌二醇，或相应效力的雌激素剂量。

29. 权利要求 23 中所述的方法，其中所述的至少一种孕激素是醋酸氯地孕酮、醋酸炔诺酮、醋酸环丙孕酮、去氧孕烯、孕二烯酮、屈螺酮、依托孕烯、诺孕酯、甲基孕酮或左炔诺孕酮。

30. 权利要求 23 中所述的方法，其中所述的至少一种雌激素是乙炔基雌二醇、美雌醇、雌二醇、雌三醇、雌酮或雌烷。

31. 权利要求 29 中所述的方法，其中所述的至少一种孕激素是以不高于每天 90 μg 的剂量施用的左炔诺孕酮，或施用相应效力的孕激素剂量。

32. 权利要求 30 中所述的方法，其中所述的至少一种雌激素是以不高于每天 20 μg 的剂量施用的乙炔基雌二醇，或施用相应效力的雌激素剂量。

33. 权利要求 23 中所述的方法，其中所述的至少一种雌激素是以每天约 20 μg 的剂量施用的乙炔基雌二醇，并且所述的至少一种孕激素是以每天约 90 μg 的剂量施用的左炔诺孕酮，或施用相应效力的雌激素剂量和相应效力的孕激素剂量。

34. 权利要求 32 中所述的方法，其中所述的至少一种孕激素和至少一种雌激素是口服、经皮或通过储库施用于对象的。

35. 权利要求 23 中所述的方法，其中所述的至少一种孕激素和至少一种雌激素每天施用至少约 6 个月。

36. 权利要求 23 中所述的方法，其中所述的至少一种孕激素和至少一种雌激素每天施用至少约 9 个月。

37. 权利要求 23 中所述的方法，其中所述的至少一种孕激素和至少一种雌激素每天施用至少约 12 个月。

38. 权利要求 23 中所述的方法，其中所述的至少一种孕激素和至少一种雌激素是以对于避孕有效的量施用的。

39. 治疗女性对象的药盒，该药盒包括至少约 100 种剂型，每种剂型包括至少一种孕激素和至少一种雌激素。

40. 权利要求39中所述的药盒，其中每个所述的剂型包括至少约4 μg的左炔诺孕酮或相应效力的孕激素剂型。

41. 权利要求39中所述的药盒，其中每个所述的剂型包括约60 μg至约110 μg的左炔诺孕酮或相应效力的孕激素剂型。

42. 权利要求39中所述的药盒，其中每个所述的剂型包括至少约1 μg的乙炔基雌二醇或相应效力的雌激素剂型。

43. 权利要求39中所述的药盒，其中每个所述的剂型包括约15 μg至约20 μg的乙炔基雌二醇或相应效力的雌激素剂型。

44. 权利要求39中所述的药盒，其中所述的至少一种孕激素是醋酸氯地孕酮、醋酸炔诺酮、醋酸环丙孕酮、去氧孕烯、孕二烯酮、屈螺酮、依托孕烯、诺孕酯、甲基孕酮或左炔诺孕酮。

45. 权利要求39中所述的药盒，其中所述的至少一种雌激素是乙炔基雌二醇、美雌醇、雌二醇、雌三醇、雌酮或雌烷。

46. 权利要求44中所述的药盒，其中每个所述的剂型包括不高于90 μg的量的左炔诺孕酮或相应效力的孕激素剂型。

47. 权利要求45中所述的药盒，其中每个所述的剂型包括不高于20 μg的量的乙炔基雌二醇或相应效力的雌激素剂型。

48. 权利要求39中所述的药盒，其中每个所述的剂型包括约20 μg的乙炔基雌二醇和约90 μg的左炔诺孕酮，或相应效力的雌激素剂型和孕激素剂型。

49. 权利要求39中所述的药盒，该药盒包括至少约185种所述的剂型。

50. 权利要求39中所述的药盒，该药盒包括至少约275种所述的剂型。

51. 权利要求39中所述的药盒，该药盒包括至少约365种所述的剂型。

52. 权利要求39中所述的药盒，其中所述的剂型是片剂、胶囊剂或它们的组合。

治疗经前焦虑障碍的组合物和方法

相关申请的交叉引用

本申请要求于 2004 年 5 月 26 日提交的 U.S.临时专利申请序列号 60/574,651 的优先权。

技术领域

一方面，本发明涉及通过给女性对象施用至少一种孕激素和至少一种雌激素来治疗经前焦虑障碍(PMDD)的方法。

背景技术

据估计经前焦虑障碍影响了 3％至 5％的行经女性。*American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder.* Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000。PMDD 被定义为晚黄体期的最后一周显著的抑郁心境、焦虑和/或情感不稳定性，而在经后的几周没有这些症状。这些症状可能显著妨碍工作或学习或妨碍正常的社交活动以及与他人的关系。已知抑制卵巢周期可以减轻 PMDD 的症状。Freeman 等人., *J Women Health Gend Based Medi.*, 10: 561-569, 2001。

对于满足 PMDD 标准的女性的治疗干预包括给予选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)、三环化物抗抑郁药和抗焦虑药，以及抗抑郁药阿普唑仑(XANAX®)。已经证明这些干预具有功效而且具有最低的副作用。近来对 SSRI 的研究也已经证明即使在低剂量下也可以获得成功。例如，已经证明 20 mg 或 60 mg 的日剂量的氟西汀在减轻症状方面优于安慰剂。Steiner 等人., *New Engl. J* Med. 332: 1529-34, 1995。U.S 专利申请 20030139381 报道了在女性对象中，为期 81 至 89 天的雌激素和孕激素的口服剂量方案、接着是为期 2 至 10 天的雌激素的口服日剂量作为避孕药并

且用于减轻经前症状。本领域中存在选择性治疗方案的需要，该方案优选地减少或消除经前症状，包括 PMDD。

发明内容

一方面，本发明提供了治疗患有经前焦虑障碍的女性对象的方法。在此方法中，优选的方法包括给女性对象施用有效量的至少一种孕激素和至少一种雌激素。在某些实施方案中，施用至少约 4 μg 的至少一种孕激素(优选为约 60 μg 至约 120 μg，或更优选为约 90 μg)和/或至少约 1 μg 的至少一种雌激素(或优选为约 15 μg 至约 20 μg，或更优选为约 20 μg)。

本发明也提供了包括给女性对象每天施用至少一种孕激素和至少一种雌激素至少约 100 天的方法。优选的方法包括每天施用至少约 4 个月，至少约 6 个月，更优选为至少约 9 个月，或甚至更优选为至少约 12 个月。在某些方法中，女性对象患有经前焦虑障碍并且以对于其治疗有效的量施用至少一种孕激素和至少一种雌激素。在另外的方法中，以对于避孕有效的量施用至少一种孕激素和至少一种雌激素。

本发明也提供了治疗女性对象的药盒，该药盒包括至少约 100 种剂型，每种剂型包括至少一种孕激素和至少一种雌激素。在优选的药盒中，剂型包含约 90 μg 的至少一种孕激素和/或约 20 μg 的至少一种雌激素。药盒可以采用例如泡罩包装(blister packs)或其他适合的剂型排列形式，并且可以包括至少约 100 种该剂型，至少约 185 种该剂型，优选为至少约 275 种该剂型，或更优选为至少约 365 种该剂型。

优选的实施方式

本发明的某些方法包括治疗女性对象。本文中使用的术语“治疗”指的是在以下方面成功的表示：损伤、病理学或病症的改善，包括任何客观或主观参数例如消除、抑制、减轻、减少症状或使损伤、病理学或病症对于患者更耐受；减缓恶化或衰退的速率；使恶化的终点更少的衰弱；或改善对象的身体或精神的健康快乐。症状的治疗或改善可以基于客观或主观参数；包括身体检查、神经病学检查和/或精神病学评价的结果。本文中公

开的任何疾病或病症的治疗包括在倾向于疾病或病症但还没有经历或表现出疾病或病症的症状的对象中预防症状的发作(预防性治疗)，抑制疾病或病症的症状(减缓或阻止其发展)，提供疾病或病症的症状或副作用的减轻(包括治标的治疗)和/或减轻疾病或状况的症状(引起消退)。因此，术语“治疗”包括给对象施用化合物或制剂以预防或延迟、减轻或阻止或抑制与疾病状态相关的症状或病症的发展。熟练的执业医师将知道如何应用标准的方法确定患者是否患有经前焦虑障碍和患有该病的程度。该确定可以在施用有效量的孕激素和雌激素前和/或施用后做出。

本发明优选的方法包括给女性对象施用有效量的至少一种孕激素和至少一种雌激素。本文中使用的术语“孕激素”指的是任何促孕活性化合物，即结合和活化任何孕酮受体的任何化合物。代表性的孕激素包括孕酮合成的衍生物，例如如 17-羟基孕酮酯、19-失碳-17-羟基孕酮酯、17α-乙炔基睾酮及其衍生物、17α-乙炔基-19-失碳-睾酮及其衍生物、炔诺酮、醋酸炔诺酮、二醋酸炔诺醇(ethynodiol diacetate)、地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、羟炔诺酮、丙烯基雌烯三醇、利奈孕酮、醋酸 fuingestanol、二甲地屈孕酮、诺孕烯酮、dimethiderome、炔孕酮、醋酸环丙孕酮、左炔诺孕酮、dl-18-甲基炔诺酮、d-17α-乙酰氧基-13β-乙基-17α-a-乙炔基-gon-4-烯-3-酮肟、醋酸环丙孕酮、孕二烯酮、去氧孕烯、依托孕烯(etonorgestrel)、诺孕酯和甲基孕酮(norelgestromin)。其他用于口服避孕的促孕活性化合物包括氯地孕酮、地诺孕素和屈螺酮。一种优选的孕激素是左炔诺孕酮。

本文中使用的术语“雌激素”指的是一组合成的或天然的雌激素，包括甾族和非甾族雌激素。天然的雌激素是源自哺乳动物或源自植物的。在人类中，雌激素在卵巢、可能在肾上腺皮质、睾丸和胎儿胎盘单位中形成并且在两性中均具有多种功能。雌激素包含于排卵抑制剂类中以在排卵周期中防止释放(中期)流血。雌激素的环体系是雌甾烷－18-碳四环烃中心，其是雌激素甾族化合物的母核结构。雌激素典型地具有一个芳香 A 环，该环在 C17 位具有酚 3-OH 基和一个氧官能团。雌激素被定义为结合并活化任何雌激素受体的任何化合物。合成的雌激素可以是例如乙炔基雌二醇、二醋酸炔诺醇、美雌醇和 quinestranol。特别关注的是 17α-乙炔基雌二醇

和其酯和醚。一个优选的雌激素是17α-乙炔基雌二醇。天然的雌激素可以包括例如共轭马雌激素、酯化的雌激素、17β-雌二醇、雌二醇戊酸酯、雌酮、硫酸雌酮哌嗪、雌三醇、琥珀酸雌三醇酯和磷酸聚雌二醇酯(polyestrol phosphate)。其他可应用的雌激素包括雌二醇、雌酮和乙炔基雌二醇的酯，例如乙酸酯、硫酸酯、戊酸酯或苯甲酸酯，共轭马雌激素，抗雌激素激动剂和选择性雌激素受体调节剂。

本发明的孕激素和雌激素可以以任何治疗经前焦虑障碍和/或实现避孕有效的量施用。在优选的实施方案中，施用至少约4 μg的至少一种孕激素，例如左炔诺孕酮(优选为约4 μg至约120 μg，更优选为约60 μg至约110 μg，或更优选为约90 μg)和至少约1 μg的至少一种雌激素，例如乙炔基雌二醇(优选为约1 μg至约20 μg，更优选为约15 μg至约20 μg，或更优选为约20 μg)。优选地孕激素的剂量不高于每天120 μg(当应用左炔诺孕酮时)，并且雌激素的剂量不高于每天20 μg(当应用乙炔基雌二醇时)。同样优选地孕激素和雌激素以恒定的或至少相对恒定的日剂量施用。

尽管以每天约20 μg的剂量施用乙炔基雌二醇并且以每天约90 μg的剂量施用左炔诺孕酮是优选的，但患者可以应用至少约1 μg的乙炔基雌二醇(优选为约1 μg至约20 μg，更优选为约15 μg至约20 μg，或更优选为约20 μg)和至少约4 μg的左炔诺孕酮(优选为约4 μg至约120 μg，更优选为约60 μg至约110 μg，或更优选为约90 μg)。其他的雌激素和孕激素分别与乙炔基雌二醇和左炔诺孕酮的效力不同。就其他的雌激素而言，其单独或与乙炔基雌二醇组合应用，优选为应用的雌激素的量与乙炔基雌二醇的规定量一致。类似地，就其他的孕激素而言，其单独或与左炔诺孕酮组合应用，优选为应用的孕激素的量与左炔诺孕酮的规定量一致。多种雌激素和孕激素的效力相关性通常是本领域那些技术人员公知的，见例如European专利申请0 253 607; U.S.申请2003/0139381，其全文引用并为了全部目的并入本文作为参考。

本发明的方法优选为包括每天施用孕激素和雌激素至少约100天。在某些实施方案中，每天施用至少约4个月，每天施用至少约6个月，每天施用至少约9个月和/或每天施用至少约12个月。本发明的某些方法包括

所谓的28天剂量方案，该方案包括施用雌激素和孕激素，优选为每24小时为一周期(monophasicly)，连续28天。28天治疗周期可以继续进行多周期以提供恒定剂量的雌激素和孕激素不超过6个月，不超过12个月，不超过18个月，不超过24个月或更长。在优选的实施方案中，在月经周期的第1至28天给女性施用口服避孕药，包括每天90 μg左炔诺孕酮和20 μg乙炔基雌二醇。因此，在28天剂量方案中，每年约有13个治疗周期，因此限制或消除了每年所有的月经周期。治疗方案对于延长的施用周期可以继续，例如，一年或更长，或两年或更长。

本发明的制剂可以以多种适合的剂型口服施用、非肠道施用、舌下施用、经皮施用、局部施用、阴道内施用、鼻内施用或口腔施用。施用方法取决于所应用的雌激素和孕激素的类型以及每个单位剂量的量。包含本发明的制剂和适合载体的药物制剂可以是固体剂型，其包括片剂、糖锭剂、胶囊剂、扁囊剂、小丸、丸剂、散剂或颗粒剂；局部剂型，其包括溶液剂、散剂、液体乳剂、液体混悬剂、半固体制剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、凝胶剂或胶冻剂，泡沫剂和控释储库体；经皮制剂，阴道环、口腔制剂；以及非肠道剂型，其包括溶液剂、混悬剂、乳剂或干燥散剂，它们均包含有效量的本发明中所述的雌激素、孕激素和抗抑郁剂。“储库”或“药物储库”指的是包含注入其内的组合物的储藏所，或以一定方式与患者连接以便将化合物传递给患者。储库可以或可以不调节化合物的施用。

从某种程度上而言，可药用载体可以通过施用的具体的组合物以及施用组合物所用的具体的方法来确定。因此，有很多种施用激素类避孕药产品的适合的药物组合物的制剂。本领域中已知该制剂中除了可以包含活性成分，还可以包含可药用稀释剂、填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、表面活性剂、疏水辅料、水溶性辅料、乳化剂、缓冲剂、湿润剂、保湿剂、增溶剂、防腐剂等。施用的方式和方法是本领域公知的并且技术人员可以查阅多种药理学文献作为指导。见，例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA 18th ed., 1990; *Modern Pharmaceutics*, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc., 1979 或 *Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, 6th Edition,

MacMillan Publishing Co., New York, 1980，其全文引用并为了全部目的并入本文作为参考。药物组合物通常以灭菌的、基本等渗并且完全遵守 U. S. Food and Drug Administration 的所有的良好的生产规范(GMP)规则配制。

一般而言，制剂根据与施用方法相关的常规的已知方法制备。因此，活性成分以施用的可药用形式根据已知的方法制备。这些成分以其所需的量与适当的药用载体例如添加剂、辅料和/或矫味物质联合。这些物质可以指的是稀释剂、粘合剂和润滑剂。树胶、淀粉和糖也是普通的术语。典型的这些类型的物质或赋形剂是药用等级的甘露醇、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。活性成分可以占制剂总重量的约 0.01％至约 99.99％并且剩余的为可药用载体。活性成分的百分比可以根据传递系统或施用方法而不同并且根据本领域公知的常规方法选择。

大多数的雌激素是口服活性的并且因此该施用途径(优选为以片剂或胶囊剂的形式)是优选的。口服应用的药物剂型可以通过以下方式获得：将本发明化合物与固体赋形剂组合，任选地研磨所得的混合物，并且加工颗粒混合物，如果需要，可加入适合的其他化合物，由此可获得片剂或片芯。片剂形式可以包括一种或多种乳糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、磷酸钙、玉米淀粉、马铃薯淀粉、微晶纤维素、明胶、胶态二氧化硅、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸和其他的赋形剂、着色剂、填充剂、粘合剂、稀释剂、缓冲剂、保湿剂、防腐剂、矫味剂、染料、崩解剂以及药物可相容的载体。经皮施用的方法包括相关的制备方法是本领域众所周知的。就此而言，文献可以是 U. S. Pat. Nos. 4,752,478、4,685,911、4,438,139 和 4,291,014，其全文引用并为了全部目的并入本文作为参考。

根据本发明剂型可以放入适当的包装并且标记用于治疗。本文中使用的该包装(以泡状包装、片剂分装等形式)称为药盒，典型地包括为适当地连续施用安排的日剂量。优选的药盒包括同步的、固定顺序的多种剂型，其中其顺序或排列与每天施用的安排一致。例如，对于 28 天给药方案的剂型可以以包含约 18 至约 28 片片剂、优选为约 21 至约 28 片片剂的药盒形式提供。这些片剂旨在连续天摄取。对于更长期的给药方案，剂型可以以

包含至少约 60 片片剂、并且优选为至少约 81-89 片片剂并且多达 110 片片剂的药盒形式提供，旨在连续天摄取。优选的施用是每天施用至少 100 天、每天施用至少 168 天、至少 336 天、或者一年或更长也可以是有效的。对于药盒的多剂型的施用，提供的标记典型地包括例如关于量、频率和每种剂型的施用方法的说明书。优选的药盒是那些包括至少 100 个剂型的药盒，这 100 个剂型各自包括至少一种孕激素和至少一种雌激素。在某些实施方案中，该药盒可以包括至少约 185 个剂型、至少约 275 个剂型和/或至少约 365 个剂型。

尽管申请人不希望局限于任何具体的理论或作用机理，但申请人认为本发明的治疗方案抑制了下丘脑-垂体-卵巢轴而无低雌激素血症。相信雌激素和孕激素以恒定剂量的组合抑制内源性和外源性的激素波动，同时还抑制卵巢活性和周期性雌激素、孕酮、黄体激素和卵泡刺激激素的产生。

可以评价本发明的方法对于经前症状学的作用，该试验应用例如精神测定评分法评价心理和身体的症状，该评分法包括自我施用的视觉模拟评分法(VAS)和预期的日症状图或日记。心理和身体症状的总分用计算机计算。VAS 测定紧张、易激动、烦躁不安、睡眠和进食方式、头痛、胃气胀、疼痛和胸部触痛和体重增加症状。

实施例

本发明进一步在以下实施例中说明。实施例的目的是说明并且不旨在限制本发明的范围。

实施例 1

研究选择的左炔诺孕酮/乙炔基雌二醇(LNG/EE)的剂量是基于卵巢抑制研究，该研究用于评价低剂量连续 LNG/EE 方案的卵巢抑制程度。这些研究的结果说明尽管在 24 天方案中，在剂量≥LNG 90 μg/EE 15 μg 时排卵被抑制，但在 LNG 90 μg/EE 15 μg 剂量时卵巢活性明显。这表明另外的雌激素将有益于抑制卵泡刺激激素。另外，该系列研究显示出 24 天方案比 21 天方案具有更好的卵巢抑制作用。希望延长连续方案的小丸服用，例如，每天施用 100 天或更长，将进一步抑制卵巢活性。因此，LNG 90 μg/EE 20 μg 是为连续临床计划选择的剂量，希望在低日剂量时提供最佳的避孕功

效。

实施例 2

在连续日方案中左炔诺孕酮和乙炔基雌二醇的组合方案的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究

试验设计

在约 75 个地点进行三相、多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究。最初的终点是从基线到最近的治疗中有效期的平均问题严重度的日记录(Daily Record of Severity of Problems) (DRSP)21 项总的日得分的平均改变方面评价在连续天方案中施用 LNG/EE 治疗与施用安慰剂治疗相比的作用。每个治疗周期中的有效期将以个体对象基础定义。每个对象的平均周期长度将应用预处理筛选周期 2 和安慰剂治疗周期 3 的数据计算。第二个终点是从以下方面评价在连续天方案中施用 LNG/EE 治疗与施用安慰剂治疗相比的作用:

- 在临床总体印象严重度(CGI-S)中偏离基线的平均改变。
- 基于 CGI-S 分数的应答分析, DRSP 分数和 PMDD 标准的改善百分比。
- 在平均临床上定义的 DRSP 群(症状亚组)分数中偏离基线的改变。
- 在工作局限性调查问卷(WLQ)中偏离基线的改变。
- 对于整个为期 112 天的 DRSP 的曲线下面积(AUC)分析。
- 对象总体评价平均分数。
- 体重的改变。

研究的第一个 2 周期是预处理筛选周期，接着是 1 周期的单盲安慰剂治疗。其后，进行四个 28 天药物包装的双盲治疗以及治疗后调查。对象参与研究将是约 8 个月。

为了随机地分配本研究的双盲治疗阶段，对象在预处理筛选周期 2 和安慰剂治疗周期 3 中均必需满足 DRSP 纳入标准。基线有效期到最近的治疗中有效期的 DRSP 分数的平均改变是首要关注的，尽管在每个双盲治疗周期中偏离基线的改变也需要测定。

在双盲治疗的间隔中，每个对象将随机分配接受包含 LNG 90 μg 和

EE 20 μg 的片剂或匹配的安慰剂。除了周期 4 的开始之外，对象将每天口服施用 1 个小丸，约 112 天，每天大约在同一时间施用。