

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680022380.2

[43] 公开日 2009 年 8 月 19 日

[11] 公开号 CN 101511336A

[22] 申请日 2006.6.16

[21] 申请号 200680022380.2

[30] 优先权

[32] 2005.6.21 [33] EP [31] 05105484.9

[86] 国际申请 PCT/US2006/023382 2006.6.16

[87] 国际公布 WO2006/138503 英 2006.12.28

[85] 进入国家阶段日期 2007.12.21

[71] 申请人 欧加农股份有限公司

地址 荷兰奥斯

[72] 发明人 V·J·戴维斯

[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 唐晓峰

权利要求书 3 页 说明书 13 页

[54] 发明名称

口服单相避孕药的新给药方案

[57] 摘要

本发明提供单相口服避孕药的新给药方案。

1. 人类女性避孕的方法，包括：

(i) 从一个月的数字日期 ‘m+4’ 开始每天一次连续给予单相口服避孕剂量单位直到下一个月的数字日期 ‘m’；并且

(ii) 在数字日期 ‘m’ 和 ‘m+4’ 之间不服用单相口服避孕剂量单位；

其中，‘m’ 是一个月中 1-24 的数字日期并且该方法重复实施至少两个周期。

2. 人类女性避孕的方法，包括：

(i) 从一个月的数字日期 ‘y+5’ 开始每天一次连续给予单相口服避孕剂量单位直到下一个月的数字日期 ‘y’；并且

(ii) 在数字日期 ‘y’ 和 ‘y+5’ 之间不服用单相口服避孕剂量单位；

其中，‘y’ 是一个月中 1-23 的数字日期并且该方法重复实施至少两个周期。

3. 人类女性避孕的方法，包括：

(i) 从一个月的数字日期 ‘z+6’ 开始每天一次连续给予单相口服避孕剂量单位直到下一个月的数字日期 ‘z’；并且

(ii) 在数字日期 ‘z’ 和 ‘z+6’ 之间不服用单相口服避孕剂量单位；

其中，‘z’ 是一个月中 1-22 的数字日期并且该方法重复实施至少两个周期。

4. 人类女性避孕的方法，包括：

(i) 从一个月的数字日期 ‘p+7’ 开始每天一次连续给予单相口服避孕剂量单位直到下一个月的数字日期 ‘p’；并且

(ii) 在数字日期 ‘p’ 和 ‘p+7’ 之间不服用单相口服避孕剂量单位；

其中，‘p’ 是一个月中 1-21 的数字日期并且该方法重复实施至少两个周期。

5. 如权利要求 1-4 所述的方法，其中所述单项口服避孕剂量单位是药丸。

6. 如权利要求 1-4 所述的方法, 其中所述单项口服避孕剂量单位是来自喷雾装置的一喷。

7. 如权利要求 1-4 所述的方法, 其中所述剂量单位包含雌激素和孕激素。

8. 如权利要求 7 所述的方法, 其中所述孕激素为去氧孕烯或依托孕烯并且所述雌激素为雌二醇或其盐或其酯或所述雌激素是乙炔雌二醇。

9. 如权利要求 7 所述的方法, 其中所述孕激素是诺美孕酮醋酸酯并且所述雌激素是雌二醇或其盐或其酯或所述雌激素是乙炔雌二醇。

10. 人类女性避孕用的避孕药盒, 包括一个包含足够持续至少任何两个避孕周期的单相口服避孕剂量单位的容器, 从月份的 'm+4' 数字日期开始, 到下一个月的 'm' 数字日期为止每天服用一个剂量单位, 其中 'm' 是月份中 1-24 的数字日期。

11. 人类女性避孕用的避孕药盒, 包括一个包含足够持续至少任何两个避孕周期的单相口服避孕剂量单位的容器, 从月份的 'y+5' 数字日期开始, 到下一个月的 'y' 数字日期为止, 每天服用一个剂量单位, 其中 'y' 是月份中 1-23 的数字日期。

12. 人类女性避孕用的避孕药盒, 包括一个包含足够持续至少任何两个避孕周期的单相口服避孕剂量单位的容器, 从月份的 'z+6' 数字日期开始, 到下一个月的 'z' 数字日期为止, 每天服用一个剂量单位, 其中 'z' 是月份中 1-22 的数字日期。

13. 人类女性避孕用的避孕药盒, 包括一个包含足够持续至少任何两个避孕周期的单相口服避孕剂量单位的容器, 从月份的 'p+7' 数字日期开始, 到下一个月的 'p' 数字日期为止, 每天服用一个剂量单位, 其中 'p' 是月份中 1-21 的数字日期。

14. 如权利要求 10-13 所述的药盒, 其中所述剂量单位是药丸。

15. 如权利要求 10-13 所述的药盒, 其中所述剂量单位是来自喷雾装置的一喷。

16. 如权利要求 10-13 所述的药盒, 其中所述剂量单位包含雌激

素和孕激素。

17. 如权利要求 16 所述的药盒, 其中所述孕激素是为去氧孕烯或依托孕烯并且所述雌激素为雌二醇或其盐或其酯或所述雌激素是乙炔雌二醇。

18. 如权利要求 16 所述的药盒, 其中所述孕激素是诺美孕酮醋酸酯并且所述雌激素是雌二醇或其盐或其酯或所述雌激素是乙炔雌二醇。

19. 一种适合于包含每日单相口服避孕剂量单位的容器的剂量方案的提醒系统, 包括在月份中从 1-24 中选择一个特定的数字日期, 不论哪个月, 在该数字日期时始终停止服用每日剂量单位, 并在 4 天后始终再次开始服用剂量单位。

20. 一种适合于包含每日单相口服避孕剂量单位的容器的剂量方案的提醒系统, 包括在月份中从 1-23 中选择一个特定的数字日期, 不论哪个月, 在该数字日期时始终停止服用每日剂量单位, 并在 5 天后始终再次开始服用剂量单位。

21. 一种适合于包含每日单相口服避孕剂量单位的容器的剂量方案的提醒系统, 包括在月份中从 1-22 中选择一个特定的数字日期, 不论哪个月, 在该数字日期时始终停止服用每日剂量单位, 并在 6 天后始终再次开始服用剂量单位。

22. 一种适合于包含每日单相口服避孕剂量单位的容器的剂量方案的提醒系统, 包括在月份中从 1-21 中选择一个特定的数字日期, 不论哪个月, 在该数字日期时始终停止服用每日剂量单位, 并在 7 天后始终再次开始服用剂量单位。

23. 如权利要求 19-22 所述的提醒系统, 其中所述剂量单位是药丸。

24. 如权利要求 19-22 所述的提醒系统, 其中所述剂量单位是来自喷雾装置的一喷。

25. 一种避孕方案, 其中激素按照定义的持续时间给药, 特征为周期持续时间相应于周期开始的那个月份的天数而改变。

口服单相避孕药的新给药方案

本发明主要涉及雌性生殖药物领域，尤其是人类女性的避孕。本发明涉及口服单相避孕剂量单位给药的新方案，例如，完成避孕或治疗和/或预防其他激素周期依赖性适应症例如痛经、月经过多、月经不规律、月经性偏头痛和经前综合征(PMS)。

周期持续时间的定义与日和周的固定数目相关是在口服避孕方案领域中的标准做法。这种方案因为在避孕药发展中模拟月经周期的需要而有所改变。由此产生的一个结果是，女性在一周中固定的日子开始新的避孕周期，例如星期天、星期一等。另一个结果是，用相同内容和形式（例如含有21或28丸的口服避孕条）给病人服药，可依次保证经济的生产方法以及帮助使用者养成为避孕长期自己服用片剂的习惯。

单相口服避孕药丸或片剂是本领域熟知的。市售单相口服避孕药的例子有 Marvelon[®]、Mercilon[®]、Microgynon[®]、Yasmin[®]、Alesse[®]、Minovral[®]、Ovral[®]、Cyclen[®]、Minestrin[®]、Estrin[®]、Ortho 1/35[®]、Ortho 0.5/35[®]、Brevicon 1/35[®]、Brevicon 0.5/35[®]、Micronor[®]、Demulin[®]、Select[®]、Loestrin[®]、Yaz[®]等。大部分单相口服避孕药丸含有孕激素和雌激素，而有些只含有孕激素。

口服单相避孕药的最常用的方案是女性服用21天药丸后，停止服用药丸7天（或服用7天安慰剂药丸），然后重新开始服用21天药丸等等。这些必须牢记的时期（停止服用药丸和重新服用药丸）每次的日期都不同。例如，如果一位女性在1月1日停止服用药丸，那么她必须在1月8日重新开始服用药丸并且在1月29日再次停止。在2月5日重新开始服用药丸并再次移动至2月26日等等。很明显，很难明了这些日期。结果一些女性在7天停药后忘记及时开始服用药丸而造成意外怀孕。

本发明现提供口服单相避孕药的新方案（以及口服单相避孕药给药的新方案用于治疗 and/或预防其他激素周期依赖性适应症），能在维持避孕效果的同时改善顺应性。在至少两个周期内至少两个容器（包含足够任何至少两个周期的单相口服避孕剂量单位）的功能结合而产生上述改善的顺应性。顺应性开始于第二个容器的第一个剂量单位的给药。不用任何至少第二个容器（含有单相口服避孕剂量单位），病人不用查看顺应性。因此为获得改善顺应性的效果，至少两个容器的功能结合使用是必要条件。

本发明的新方案还将导致女性一年中有 12 次月经而不是标准 21/7 方案的 13 次。

口服单相药丸方案并不强加限制提供固定持续时间的周期。为达到这个新的简便之处，本发明提供不受固定持续时间的相同周期限制的，而是可变通的周期持续时间的方案。本发明具有重要的优点可帮助使用者养成习惯，因为本发明方案的开始和停止在固定数字日期或月上是可行的。因此，本发明提供可定义周期持续时间的激素周期给药避孕方案，因而周期持续时间可因为要与周期开始的那个日历月份的天数相一致而改变。

本文中“月份”和“日历月份”指任何月份，即，一月、二月、三月、四月、五月、六月、七月、八月、九月、十月、十一月或十二月。

本文中“数字日期”是一个月中任何存在的日期。例如，一月有 31 个数字日期。1 月 1 日、1 月 2 日、1 月 3 日等等。二月有 28 或 29 个数字日期；三月有 31 个数字日期；四月有 30 个数字日期等等。

本发明中“周期”或“避孕周期”指周期开始的那个月份中天数的持续时间。在一个周期中，有激素获得期和无激素期。例如，一月开始的周期有 31 天；二月开始的周期有 28 或 29 天，取决于当年是否是闰年；三月开始的周期有 31 天；四月开始的周期有 30 天等等。此外，本发明的周期是某些事件的部分循环，其中女性体内激素水平由于口服单相避孕药的使用而增加和减少。为了完成该事件的循环，其

中激素水平增加、减少、再次增加并再次减少，女性必须至少完成两个口服单相避孕周期。

本文中“剂量单位”指一药丸或一喷（来自喷雾装置）。

本文中“开始”指给予或喷射或其他任何形式的避孕的或药物的给药。例如，给予药丸或喷射喷雾。

本文中“停止”指“不给予”。例如，停止药丸和喷雾，即，不给药。

本文中“容器”指适合保存口服避孕药容器，例如但不限于，单相口服避孕药丸的瓶，包含避孕药喷雾剂（口服或透皮）的喷雾装置，装有药丸的盒子，或包含药丸的分配器。

本文中装有避孕单相药丸的瓶子仅指：装有药丸的瓶子。在本发明中，向女性患者提供 21 或 28 粒避孕药丸的标准药条不再是必须的，而可提供含有任意数量药丸的瓶子。这使制造含有单相口服避孕产品的泡罩包装和条形包装成为过时。单相口服避孕药丸的瓶也可以是装药丸的盒或装有药丸的分配器或任何其他种类适合装药丸的容器。

本文中“包含足够维持至少任何避孕周期的单相口服避孕剂量单位的容器”的表述中“足够的”指容器中必须包含足够的剂量单位，例如，药丸，可持续避孕的特定时期。例如，在用于两个月，八月和九月的(m, m+4)方案中，容器中必须包含 27+26 即 53 粒药丸。

本文中“该药丸(The pill)”指任何口服单相避孕药丸。

本文中“药丸(A pill)”指任何个别剂量单位例如丸剂、片剂、糖衣片或胶囊。

本文中使用的喷雾装置指包含足够维持至少一个避孕周期的足够活性成分的任何喷雾装置。

本发明中的剂量单位可包含雌激素、孕激素或其组合。还可任选包含其他活性成分例如抗微生物剂、叶酸、维生素等。

本文中的孕激素可为任何合适的孕激素，例如，去氧孕烯、依托孕烯、左炔诺孕酮、诺孕酯、孕二烯酮、诺孕曲明(norelgestromin)、诺美孕酮醋酸酯、地诺孕素、屈螺酮、或其他任何有避孕活性的甾体

类或非甾体类化合物。

本文中雌激素可为任何合适的雌激素（或其盐或其酯），例如雌二醇、雌三醇、美雌醇和乙炔雌二醇或其他任何具有雌激素活性的甾体类或非甾体类雌激素。

在本发明一个具体的实施方式中，所述孕激素是去氧孕烯或依托孕烯。在另一个实施方式中，所述孕激素是诺美孕酮醋酸酯。

在本发明一个实施方式中，所述雌激素是乙炔雌二醇。在另一个实施方式中，所述雌激素是雌二醇或其酯或其盐，例如雌二醇半水化物。

在一个具体的实施方式中，所述孕激素是依托孕烯并且所述雌激素是乙炔雌二醇。

在另一个具体的实施方式中，所述孕激素是诺美孕酮醋酸酯并且所述雌激素是雌二醇或其盐或其酯。

在一个具体的实施方式中，所述孕激素是依托孕烯并且所述雌激素是雌二醇或其盐或其酯。

在另一个具体的实施方式中，所述孕激素是诺美孕酮醋酸酯并且所述雌激素是乙炔基雌二醇。

在本文中，“非激素期”和“无激素期”都指周期中不摄入或给予激素的时期（或阶段或间隔）。术语“非激素期”或“无激素期”并不指或暗示所述激素在女性体内没有活性。

本文中，“激素期”是周期中摄入/给予激素的时期（或阶段或间隔）。

因此，本发明提供人类女性避孕方法包括：

(i) 从一个月的数字日期 ‘m+4’ 开始每天一次连续给予单相口服避孕剂量单位直到下一个月的数字日期 ‘m’；并且

(ii) 在数字日期 ‘m’ 和 ‘m+4’ 之间不给予该单相口服避孕剂量单位；

其中，‘m’ 是一个月中 1-24 的数字日期并且其中该方法重复实施至少两个周期。

本发明还涉及人类女性避孕方法，其包括：

(i) 从一个月的数字日期 ‘y+5’ 开始每天一次连续给予单相口服避孕剂量单位直到下一个月的数字日期 ‘y’ ； 并且

(ii) 在数字日期 ‘y’ 和 ‘y+5’ 之间不给予所述单相口服避孕剂量单位；

其中， ‘y’ 是一个月中 1-23 的数字日期并且该方法重复实施至少两个周期。

本发明还涉及人类女性避孕方法包括：

(i) 从一个月的数字日期 ‘z+6’ 开始每天一次连续给予单相口服避孕剂量单位直到下一个月的数字日期 ‘z’ ； 并且

(ii) 在数字日期 ‘z’ 和 ‘z+6’ 之间不给予所述单相口服避孕剂量单位；

其中， ‘z’ 是一个月中 1-22 的数字日期并且该方法重复实施至少两个周期。

本发明还提供人类女性避孕方法包括：

(i) 从一个月的数字日期 ‘p+7’ 开始每天一次连续给予单相口服避孕剂量单位直到下一个月的数字日期 ‘p’ ； 并且

(ii) 在数字日期 ‘p’ 和 ‘p+7’ 之间不给予所述单相口服避孕剂量单位；

其中， ‘p’ 是一个月中 1-21 的数字日期并且该方法重复实施至少两个周期。

本发明的方法可使用始于至少两个月的任何月数，即，两个、三个、四个、五个、六个月等。在一个实施方式中，该方法使用至少两个月。在一个具体的实施方式中，该方法使用至少三个月。

在本发明的避孕方法中，月份间的激素期不是恒定的。另一方面月历月份间的非激素期是恒定的。尽管如此，在本发明的所有实施方式中，卵巢的抑制作用（为达到避孕所必需的）得到维持，在某些情况下甚至得到改善。

由于女性可以在一个月中选择她容易记住的数字作为日期，因此

顺应性可得到保证。在这一天，始终应服用一周期的最后一粒剂量单位。尽管月份间的激素期不是恒定的，而月份间非激素期是恒定的事实，避孕期间的避孕效果得到维持。

因此，例如，在(m, m+4)方案中，不管是哪个月份女性都可选择1-24中任何一个数字日期作为‘m’。

例如，一个月中的1号很可能是容易记忆的数字。在该例子中，在(m, m+4)方案中，一位女性选择‘m’为1，即一个月的1号。那么，一周期的第一个剂量单位应在一个月的每个5th天（即一个月的‘m+4’数字日期）开始。例如，1月5th日、2月5th日、3月5th日等等。一周期的最后一个剂量单位应在下一个月的第一个数字日期给药，例如，2月1st日、3月1st日、4月1st日等。这样，不管哪个月份，女性只需要记住每个月两个数字日期，1st和5th。不限制本发明的情况下，假设一周期的第一个剂量单位开始于一个月的第5个数字日期，同时前一个周期的最后一个剂量单位在该月的第一天给药，激素期的持续时间为：

-二月 24 天

-闰年时二月 25 天

-四月、六月、九月、十一月 26 天

-一月、三月、五月、七月、八月、十月、十二月 27 天

在同样的假设下，无激素期的持续时间是不变的并持续4天。如果周期的最后一个剂量单位给药当天的给药时间与下一个周期第一个剂量单位给药当天的给药时间不同，无激素期可延长至最多5天，例如，一位女性在月份的第一天的00.01时服用最后一个剂量单位，并在该月第4天的23.59时开始服用下一个周期的第一个剂量单位。如此，在该范例方案中，所述无激素期在4-5天之间但不长于5天。

例如，着眼于全年（非闰年）从一月开始，并假设周期的第一个剂量单位在每个月的第5个数字日期给药，同时周期的最后一个剂量单位在下一个月的第1个数字日期给药，那么该(m, m+4)方案中每个月的激素释放期为4天，激素给药期如下：

一 月	二 月	三 月	四 月	五 月	六 月	七 月	八 月	九 月	十 月	十 一 月	十 二 月
27	24	27	26	27	26	27	27	26	27	26	27

(y, y+5)和(z, z+6)和(p, p+7)方案的原理是相似的。不限制本发明的情况下,假设周期的第一个剂量单位与周期的最后一个剂量单位在相同时间服用,那么在(y, y+5)方案中所述无激素期为至少5天但不长于6天;在(z, z+6)方案中所述无激素期为至少6天但不长于7天;在(p, p+7)方案中所述无激素期为至少7天但不长于8天。

本发明的方案具有至少两个优点:首先,顺应性得以保证,因为对使用特定单相口服避孕药的女性更容易记忆,在任何月份的某个特定日子她需要服用最后一个剂量单位,4、5、6或7天之后(取决于她所选择的方案),也是任何月份中固定的数字日期,她开始下一个周期的第一个剂量单位。第二,由于剂量单位更长的原位期和更短无激素期,本发明的方案还能维持或改善卵泡发育的抑制作用;换句话说,本发明的方案可维持或在某些情况下甚至改善卵巢的抑制作用。

本发明还提供人类女性避孕用的避孕药盒,包括一个包含足够持续至少任何两个避孕周期的单相口服避孕剂量单位的容器,从月份的‘m+4’数字日期开始,到下一个月的‘m’数字日期为止,每天服用一个剂量单位,其中‘m’是月份中1-24的数字日期。

本发明还包括人类女性避孕用的避孕药盒,包括一个包含足够持续至少任何两个避孕周期的单相口服避孕剂量单位的容器,从月份的‘y+5’数字日期开始,到下一个月的‘y’数字日期为止,每天服用一个剂量单位,其中‘y’是月份中1-23的数字日期。

本发明还涉及人类女性避孕用的避孕药盒,包括一个包含足够持续至少任何两个避孕周期的单相口服避孕剂量单位的容器,从月份的‘z+6’数字日期开始,到下一个月的‘z’数字日期为止,每天服用一个剂量单位,其中‘z’是月份中1-22的数字日期。

本发明还提供人类女性避孕用的避孕药盒，包括一个包含足够持续至少任何两个避孕周期的单相口服避孕剂量单位的容器，从月份的‘p+7’数字日期开始，到下一个月的‘p’数字日期为止，每天服用一个剂量单位，其中‘p’是月份中1-21的数字日期。

本发明提供适合于包含每日单相口服避孕剂量单位的容器的剂量方案的提醒系统，包括在月份中从1-24中选择一个特定的数字日期，不论哪个月，在该数字日期时始终停止服用每日剂量单位，并在4天后始终再次开始服用剂量单位。

本发明还提供适合于包含每日单相口服避孕剂量单位的容器的剂量方案的提醒系统，包括在月份中从1-23中选择一个特定的数字日期，不论哪个月，在该数字日期时始终停止服用每日剂量单位，并在5天后始终再次开始服用剂量单位。

本发明还包括适合于包含每日单相口服避孕剂量单位的容器的剂量方案的提醒系统，包括在月份中从1-22中选择一个特定的数字日期，不论哪个月，在该数字日期时始终停止服用每日剂量单位，并在6天后始终再次开始服用剂量单位。

本发明还涉及适合于包含每日单相口服避孕剂量单位的容器的剂量方案的提醒系统，包括在月份中从1-21中选择一个特定的数字日期，不论哪个月，在该数字日期时始终停止服用每日剂量单位，并在7天后始终再次开始服用剂量单位。

本发明还包括本发明剂量单位的避孕方案，其中按照定义的持续时间给予激素，特征为周期的持续时间为了与周期开始当月的天数相一致而变化。定义的持续时间可以是始于至少两个月的任何月数，即，两个、三个、四个、五个、六个月等等。在一个实施方式中，所述定义的持续时间为两个月。在一个具体的实施方式中，所述定义的持续时间为三个月。

下列的实施例将进一步说明本发明，并且不作为对本发明要求范围的任何方式的限制。

实施例 1

药效学试验： m ， $m+4$ ，其中 $m=1$

在二月、三月和四月进行标签公开随机的，对照的药效学试验，使用市售的含有 150 毫克去氧孕烯和 30 毫克乙炔雌二醇的避孕药丸 Marvelon[®]，试验每月的本发明的方案，其中周期的第一粒药丸在每个月份的 $5^{\text{th}}(m+4)$ 日服用，最后一粒药丸在下个月的第 1(m) 日服用，并与标准的 21/7 方案对比。本试验以健康女性志愿者为对象，评价口服避孕药丸在该为期一个月的方案中对卵巢功能（药效学）影响和其在标准 21/7 方案中对卵巢功能影响的对比。

经过筛选有四十（40）名健康的、年龄在 18-40 岁之间的绝经前妇女参加三个治疗周期的试验。

将妇女分为两组试验臂 A 和试验臂 B。

试验臂 A 按照标准方案服用市售条装/泡罩装的 Marvelon[®]（150 毫克去氧孕烯和 30 毫克乙炔雌二醇），其中连续服药 21 天后 7 天不服药。

试验臂 B 按照本发明方案服用一瓶 77 片含有 150 毫克去氧孕烯和 30 毫克乙炔雌二醇的 Marvelon[®] 药丸，其中第一粒药丸在每个月份的第 $5^{\text{th}}(m+4)$ 日服用，最后一粒药丸在下个月的每个第 1(m) 日服用。

每周三次测量血清雌二醇(E2)、黄体酮(P)、LH 和 FSH，并进行阴道超声扫描。在筛选时、治疗结束时（或提前停药时）进行体检和妇科检查，在筛选时还要进行宫颈细胞学检查。

实施例 2

药效学试验， y ， $y+5$ 其中 $y=1$

基本按照上述实施例 1 中描述的条件以本发明的给药方案进行标签公开随机的、对照的药理学试验，其中周期的第一粒药丸在每个月份的 $6^{\text{th}}(y+5)$ 日服用，最后一粒药丸在下个月的第 1(y) 日停止，并与标准的 21/7 方案对比。提供给试验臂 B 的药瓶中含有 74 粒药丸。

实施例 3

药效学试验， z ， $z+6$ 其中 $z=1$

基本按照上述实施例 1 中描述的条件以本发明的给药方案进行标

签公开随机的、对照的药理学试验，其中周期的第一粒药丸在每个月份的 7^{th} ($z+6$) 日服用，最后一粒药丸在下个月的第 1 (z) 日服用，并与标准的 21/7 方案对比。试验臂 B 中药瓶中含有 71 粒药丸。

实施例 4

药效学试验， p ， $p+7$ 其中 $p=1$

基本按照上述实施例 1 中描述的条件以本发明的给药方案进行标签公开随机的、对照的药理学试验，其中周期的第一粒药丸在每个月份的 8^{th} ($p+7$) 日服用，最后一粒药丸在下个月的第 1 (p) 日服用，并与标准的 21/7 方案对比。试验臂 B 中药瓶中含有 68 粒药丸。

实施例 5

探索比较试验

以健康女性志愿者为对象进行标签公开的、五臂、随机的、对照的多中心试验，试验中使用含有 150 毫克去氧孕烯和 30 毫克乙炔雌二醇的 Marvelon[®] 药丸，进行各种每月的方案，并与标准 21/7 方案相对比。与标准 21/7 方案对照，评价这些各种为期一个月的方案的避孕效果、阴道出血特征、安全性、顺应性和可接受性。

经过筛选有五百 (500) 名健康的、年龄在 18-40 岁之间的绝经前妇女参加为期一年的试验，即，标准 21/7 方案的 13 个治疗周期或本发明中每月方案的 12 个月。

妇女被分为五 (5) 组：

试验臂 A：妇女们按照标准方案服用市售条装/泡罩装的 Marvelon[®] (150 毫克去氧孕烯和 30 毫克乙炔雌二醇)，其中连续服药 21 天后 7 天不服药。

试验臂 B：妇女们按照本发明的每月的方案服用一瓶 77 片含有 150 毫克去氧孕烯和 30 毫克乙炔雌二醇的 Marvelon[®] 药丸，其中第一粒药丸在每个月份的第 5^{th} ($m+4$) 日服用，最后一粒药丸在下个月的第 1 (m) 日服用。

试验臂 C：妇女们按照本发明的每月的方案服用一瓶 74 片含有 150 毫克去氧孕烯和 30 毫克乙炔雌二醇的 Marvelon[®] 药丸，其中周期的第

一粒药丸在每个月份的 $6^{\text{th}}(y+5)$ 日服用, 最后一粒药丸在下个月的第 $1(y)$ 日服用。

试验臂 D: 妇女们按照本发明的每月的方案服用一瓶 71 片含有 150 毫克去氧孕烯和 30 毫克乙炔雌二醇的 Marvelon[®] 药丸, 其中周期的第一粒药丸在每个月份的 $7^{\text{th}}(z+6)$ 日服用, 最后一粒药丸在下个月的第 $1(z)$ 日服用。

试验臂 E: 妇女们按照本发明的每月的方案服用一瓶 68 片含有 150 毫克去氧孕烯和 30 毫克乙炔雌二醇的 Marvelon[®] 药丸, 其中周期的第一粒药丸在每个月份的 $8^{\text{th}}(p+7)$ 日服用, 最后一粒药丸在下个月的第 $1(p)$ 日服用。

在筛选时(治疗前一个月内)、在 3、6、9 和 12 月时或在提前停药时要进行评价。在筛选访问时, 试验对象应提供药物史和妇科疾病史并接受体检和妇科检查, 包括宫颈细胞学检查。在最后一次研究拜访时再次进行体检和妇科检查。此外, 在筛选时和治疗结束时进行临床安全性实验室检测。在所有每次研究拜访中, 都要测量血压和体重。在筛选时和一年后都要进行阴道超声测量子宫内膜的厚度。如果双层子宫内膜的厚度为 10mm 或更大, 应进行子宫内膜活组织检查。在研究治疗开始前、每次研究拜访时, 以及当怀疑怀孕时, 应当对对象进行怀孕尿液检测。试验过程中纪录下不良事件的发生以及合并用药。在日志卡上纪录阴道流血的规律和顺应性。

实施例 6

安全性和有效性试验 $m, m+4$, 其中 $m=1$

使用与上述实施例相同的口服避孕药丸以本发明的方案, 进行标签公开、双臂的随即对照多中心试验, 研究避孕效果、阴道流血特征、顺应性、安全性和可接受性, 试验中, 周期的第一粒药丸在月份的 $5^{\text{th}}(m+4)$ 日服用, 最后一粒药丸在下个月的第 $1(m)$ 日服用, 并与标准的 21/7 方案对比。

经过筛选有一千三百三十(1330)名健康的、年龄在 18-40 岁之间的绝经前妇女参加为期一年的试验, 即, 标准 21/7 方案的 13 个治

疗周期或本发明中每月方案的 12 个月。

妇女们被分为两 (2) 组:

试验臂 A: 330 名妇女们按照标准方案服用市售条装/泡罩装的 Marvelon® (150 毫克去氧孕烯和 30 毫克乙炔雌二醇), 其中连续服药 21 天后 7 天不服药。

试验臂 B: 1000 名妇女们按照本发明的为期一个月的方案服用一瓶 77 片含有 150 毫克去氧孕烯和 30 毫克乙炔雌二醇的 Marvelon® 药丸, 其中第一粒药丸在每个月份的第 5th (m+4) 日服用, 最后一粒药丸在下个月的第 1 (m) 日服用。

在筛选时 (治疗前一个月内)、在 3、6、9 和 12 月时或在提前停药时要进行评价。在筛选时, 试验对象应提供药物史和妇科疾病史并接受体检和妇科检查, 包括宫颈细胞学检查。在最后一次研究拜访时再次进行体检和妇科检查和宫颈细胞学检查。此外, 在筛选时和治疗结束时进行临床安全性实验室检测。在所有每次研究拜访中, 都要测量血压和体重。在研究治疗开始前、每次研究拜访时, 以及当怀疑怀孕时, 应当对对象进行怀孕尿液检测。试验过程中纪录下不良事件的发生以及合并用药。在日志卡上纪录阴道流血的规律和顺应性。

受试方案与标准 21/7 方案相比具有非常高的顺应性。

实施例 7

安全和有效性试验 y, y+5 其中 $y = 1$

使用与前述实施例 1-5 使用的口服避孕药丸以本发明的方案, 如实施例 6 所述进行标签公开、双臂的随即对照多中心试验, 研究避孕效果、阴道流血特征、顺应性、安全性和可接受性, 试验中, 周期的第一粒药丸在每个月份的 6th (y+5) 日服用, 最后一粒药丸在下个月的第 1 (y) 日服用, 并与标准的 21/7 方案对比。试验臂 B 服用一瓶 74 片含有 150 毫克去氧孕烯和 30 毫克乙炔雌二醇的 Marvelon® 药丸。

受试方案与标准 21/7 方案相比具有非常高的顺应性。

实施例 8

安全性和有效性试验 z, z+6 其中 $z = 1$

使用与前述实施例 1-5 使用的口服避孕药丸以本发明的方案，如实施例 6 所述进行标签公开、双臂的随即对照多中心试验，研究避孕效果、阴道流血特征、顺应性、安全性和可接受性，试验中，周期的第一粒药丸在每个月份的 7th (z+6) 日服用，最后一粒药丸在下个月的第 1 (z) 日服用，并与标准的 21/7 方案对比。试验臂 B 服用一瓶 71 片含有 150 毫克去氧孕烯和 30 毫克乙炔雌二醇的 Marvelon[®] 药丸。

受试方案与标准 21/7 方案相比具有非常高的顺应性。

实施例 9

安全性和有效性试验 p, p+7 其中 p = 1

使用与前述实施例 1-5 使用的口服避孕药丸以本发明的方案，如实施例 6 所述进行标签公开、双臂的随即对照多中心试验，研究避孕效果、阴道流血特征、顺应性、安全性和可接受性，试验中，周期的第一粒药丸在每个月份的 8th (p+7) 日服用，最后一粒药丸在下个月的第 1 (p) 日服用，并与标准的 21/7 方案对比。试验臂 B 服用一瓶 68 片含有 150 毫克去氧孕烯和 30 毫克乙炔雌二醇的 Marvelon[®] 药丸。

受试方案与标准 21/7 方案相比具有非常高的顺应性。