



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 116322701 A

(43) 申请公布日 2023. 06. 23

(21) 申请号 202180070759.5

(22) 申请日 2021.08.13

(30) 优先权数据

20382753.0 2020.08.14 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.04.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2021/072584 2021.08.13

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/034209 EN 2022.02.17

(71) 申请人 茄莫实验公司

地址 西班牙马德里

(72) 发明人 恩利克·科利

(74) 专利代理机构 华进联合专利商标代理有限公司 44224

专利代理师 郑元博

(51) Int.Cl.

A61K 31/567 (2006.01)

权利要求书2页 说明书29页 附图8页

(54) 发明名称

新的改良释放的口服避孕组合物

(57) 摘要

本发明涉及包含17 α -氰甲基-17- β -羟基雌甾烷-4,9-二烯-3-酮(地诺孕素)和17 α -乙炔基雌二醇(乙炔雌二醇)的新的改良释放的口服药物形式,其生产方法及其医疗用途和非医疗用途,特别是其在避孕中的用途。

1. 一种口服避孕组合物, 包含2mg的17 α -氰甲基-17- β -羟基雌甾烷-4,9-二烯-3-酮(地诺孕素) 和0.02mg的17 α -乙炔基雌二醇(乙炔雌二醇), 其中所述避孕组合物的药物形式为延长释放形式, 其中所述延长释放形式为片剂, 所述片剂可选地被包衣, 所述片剂包含片剂核心, 所述片剂核心包含一种或多种释放速率控制赋形剂以及地诺孕素(DNG) 和乙炔雌二醇(EE) 的全部含量。

2. 根据权利要求1所述的口服避孕组合物, 其中, 所述片剂是薄膜包衣片剂, 其中薄膜包衣用于立即崩解。

3. 根据权利要求1至2中任一项所述的口服避孕组合物, 其中, 在空腹条件下每天一次口服施用7天后, 所述组合物呈现出药代动力学曲线, 所述药代动力学曲线的特征在于:

a. DNG的T_{max}为3.5小时至4小时, 优选为约3.75小时; 以及

b. EE的T_{max}为3.5小时至4小时, 优选为约3.75小时。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的避孕组合物, 其中, 当所述组合物根据USP1 (篮式) 方法进行体外溶出试验时, DNG和EE分别具有溶出曲线, 所述溶出曲线的特征在于:

(i) 不超过25%的初始存在于所述组合物中的量在1小时内溶出; 以及

(ii) 30%至60%的初始存在于所述组合物中的量在2小时内溶出,

(iii) 至少70%的初始存在于所述组合物中的量在8小时内溶出。

5. 根据权利要求4所述的避孕组合物, 其中, DNG和EE分别具有溶出曲线, 所述溶出曲线的特征在于:

(i) 不超过25%的初始存在于所述组合物中的量在1小时内溶出;

(ii) 35%至55%的初始存在于所述组合物中的量在2小时内溶出, 以及

(iii) 至少80%的初始存在于所述组合物中的量在5小时内溶出。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的避孕组合物, 其中, 所述组合物适合作为避孕方案中的每日活性口服形式施用, 所述避孕方案包括连续21天至24天的每日活性口服形式施用, 接着是4天至7天时段每日安慰剂口服形式施用或无口服形式施用。

7. 根据权利要求6所述的避孕组合物, 其中, 所述组合物适合作为避孕方案中的每日活性口服形式施用, 所述避孕方案包括连续24天的活性口服形式施用, 接着是4天时段每日安慰剂口服形式施用。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的避孕组合物, 其中, EE和DNG被分散在持续释放基质中。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的避孕组合物, 其中, 所述持续释放基质包括亲水性聚合物, 优选地, 所述基质通过DNG和EE与所述亲水性聚合物的制粒而获得。

10. 根据权利要求9所述的避孕组合物, 其中, 所述亲水性聚合物是在25%至60%w/w、优选30%至50%w/w、更优选45%至55%w/w范围内并且甚至更优选约50%w/w的纤维素衍生物, 优选羟基烷基纤维素。

11. 根据权利要求9或10中任一项所述的避孕组合物, 其中, 所述亲水性聚合物选自羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC) 及其组合, 优选地所述亲水性聚合物为HPMC, 更优选为HPMC K100。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的避孕组合物, 其中所述组合物包含:

- 稀释剂, 优选为30%至60%w/w;

- 聚合物基质形成剂, 优选为10%至60%w/w;
- 粘合剂, 优选为1%至10%w/w; 以及
- 润滑剂, 优选为0至5%w/w。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的避孕组合物, 其中所述组合物包含:

- 35%至45%w/w的乳糖、优选乳糖一水合物;
- 45%至55%w/w的HPMC、优选HPMC K100低粘度;
- 2%至7%w/w的聚维酮、优选聚维酮K30; 以及
- 1%至3%w/w的硬脂酸镁。

14. 一种获得权利要求1至13中任一项所述的避孕组合物的方法, 其中所述方法包括:

- i. 将DNG和EE中的每一种与稀释剂独立混合, 然后将它们混合在一起, 以获得混合物;
- ii. 将稀释剂和聚合物基质形成剂进行制粒;
- iii. 干燥, 可选地筛分, 并且混合步骤ii)中获得的颗粒与步骤i)中获得的混合物;
- iv. 将步骤iii)中获得的混合物与润滑剂共混, 然后压制成片剂;
- v. 可选地, 用包衣剂将步骤iv)中获得的片剂包衣并且干燥。

15. 一种避孕试剂盒, 包括一个或多个包装单元, 其中每个包装单元包含至少21至24个根据权利要求1至5或8至13中任一项所述的口服避孕组合物作为每日活性剂型, 和至少4至7个每日安慰剂剂型。

新的改良释放的口服避孕组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及女性健康领域,更具体是避孕领域。特别是,本发明涉及包含17 α -氰甲基-17- β -羟基雌甾烷-4,9-二烯-3-酮(地诺孕素)和17 α -乙炔基雌二醇(乙炔雌二醇)的新的改良释放的口服药物形式,其生产方法及其医疗用途和非医疗用途,特别是其在避孕中的用途。

背景技术

[0002] 组合口服避孕药(COC)是最常见的可逆性节育方法之一。尽管这些组合对预防怀孕有效,但是它们已显示出一些安全性和耐受性问题。

[0003] 众所周知,一些女性在服用口服避孕药时出现不良事件,包括乳房胀痛、头痛、恶心、情绪波动和性欲减退。此外,流行病学研究已经表明,动脉和静脉血栓形成事件(VTE)的风险呈剂量依赖性增加。不良事件的出现以及不规则的出血模式往往导致缺乏依从性和停药,使得女性面临较高的怀孕风险。据报道,使用含有 $\leq 35\mu\text{g}$ 的EE的低剂量口服避孕药可以降低VTE的发生率和COC的其他不良事件(Helmerhorst FM,1998;Meade TW.1982;Gerstman BB等人,1991;Lidegaard O.1993;Guida等人,2010;Stanczyk等人,2013)。因此,一直进行持续努力以减少COC中EE的剂量。

[0004] 已知的是,合成孕激素地诺孕素(DNG)对子宫内膜具有保护作用,在与合成雌激素乙炔雌二醇(EE)联合使用时,耐受性好且与高避孕功效关联。COC ValetteTM(Bayer Schering Pharma AG,德国)含有2mg DNG和0.03mg EE,其是以21天活性药物摄入接着是7天无药片日的方案在市场上销售的一种低剂量的DNG/EE口服避孕药。还以延长方案对这种COC进行研究,该延长方案为84天药物摄入接着是7天无药片日。据报道,延长周期的使用是有效的,而且大多耐受性良好,对于不希望每个月出血的女性来说,似乎是有利的选择(Wiegratz等人,2011年)。

[0005] Wiegratz等人在2003年评估了将DNG/EE避孕药组合的EE剂量降低到20 μg EE或以下的效果。特别是,他们将30 μg EE/2mg DNG的避孕活性和周期控制与包含20 μg EE+2mg DNG(20EE/DNG)、10 μg EE+2mg戊酸雌二醇(EV)+2mg DNG(EE/EV/DNG)、或20 μg EE+100 μg 左炔诺孕酮(LNG)(EE/LNG)的口服剂型进行比较。服用了6个周期(21天,和7天的无激素间隔)的这些片剂。在这项研究中,使用30EE/DNG或EE/LNG的周期控制显著地优于使用20EE/DNG或EE/EV/DNG的周期控制。因此,将EE剂量减少到20 μg 或更低,必须用更强效的孕激素来补偿,以维持适当的周期控制。

[0006] 这与Stanczyk等人2013年的研究结果一致,其显示虽然将EE剂量从35 μg 降低到20 μg 导致乳房胀痛、恶心和头晕的症状减轻,但是发现与较高EE剂量的COC相比,其不定期出血的发生率更高。

[0007] CA 02594939(WO 2006/087177)涉及包含等于或小于2.0mg DNG和小于0.030mg EE的口服药物形式,其中DNG以两个阶段按比例地释放,两个阶段中的一个阶段相对于另一个阶段以时间延迟进行释放。更具体地说,DNG在第一个阶段内具有快速(非缓慢)的体外释

放,在第二个阶段内具有延迟(缓慢)的体外释放;EE具有传统的快速体外释放。该文件既没有提供任何实验数据以显示所公开的组合物在抑制排卵中的功效,也没有提供在其出血模式上的信息。

[0008] 此外,Guida等人,2010评估了具有四阶段剂量方案的口服避孕药,其中孕激素为DNG,并且EE被以戊酸雌二醇(EV)形式的天然17 β -雌二醇(E2)取代。这种口服避孕药包含四个激素用药步骤,其中雌激素和孕激素给药尽可能地遵循月经周期的生理规律。特别是,E2V与DNG以四阶段给药方案联合,其中前两个片剂含3mg E2V;接下来的五个片剂含2mg E2V+2mg DNG,接着的17个片剂含2mg E2V+3mg DNG;随后的两个片剂仅含有1mg E2V,最后是两个安慰剂片。先前试图用E2替代EE,特别是当E2作为单阶段治疗或两阶段治疗的一部分施用,导致不可接受的出血模式。Guida等人,2010提供的解决方案导致,相比于Valette™的一个周期施用(21天+7天无激素),DNG的总量显著增加(61mg相比42mg)。

[0009] 尽管取得了显著进展,但仍然需要开发含有低剂量EE(如0.02mg或更少的EE)的新的DNG/EE口服避孕药形式,并且其具有良好耐受性,提供可靠的避孕效果和可接受的出血模式。

发明内容

[0010] 本发明涉及一种长效释放的DNG和EE口服避孕组合物,该口服避孕组合物包含2mg的DNG和等于或小于0.02mg的EE,优选2mg的DNG和0.02mg的EE。

[0011] 本发明人在II期临床试验中表明,本发明的长效释放制剂具有良好的耐受性(与即时释放参考产品Valette™相当),并提供可靠的避孕功效和适当的出血模式。本发明的长效释放制剂呈现出比参考产品VelMari®更好的特征。

[0012] 在实施例1中,其显示所有测试的DNG和EE长效释放制剂(即,T1:2mg DNG+0.02mg EE;T2:1mg DNG+0.01mg EE;T3:2mg DNG+0.01mg EE)在健康的绝经前女性中每天一次多剂量施用7天后是安全的且良好耐受的。三种研究性长效释放(PR)制剂的耐受性与即时释放参考产品Valette™(2mg DNG+0.03mg EE)相当。

[0013] 在施用7天的每天重复摄入后,三种试验PR的主要药代动力学特征为:

[0014] -在PR制剂中T_{max}从1.5小时转变为约4小时。

[0015] -与即时释放参考产品相比,AUC_{0-24h}严格呈比例。

[0016] -与即时释放参考产品相比,PR制剂中峰谷波动有所降低(在PR制剂中,C_{max}降低了约25%,C_{min}略微更高)。

[0017] 执行实施例2中描述的II期研究,以评估本文所述的长效释放DNG和EE制剂对卵巢活性的抑制作用,探索其对生殖参数的进一步影响,并评估三种不同强度的安全性和耐受性。测试的三种强度为T1(EE/DNG 10 μ g/1mg)、T2(10 μ g/2mg)和T3(20 μ g/2mg)。延长方案的VelMari®(EE 20 μ g/屈螺酮3mg)被用作参考产品,因为在测试药物中EE的最大含量为0.02mg(低于Valette™中的0.03mg)。

[0018] 在这项II期临床试验中,所选择的用药方案是施用口服避孕药连续4个周期(TC1至TC4)的延长方案,其中TC1至TC3相当于第一个治疗期(延长的)87天摄入+4个无激素日(91天);TC4相当于第二个治疗期(24天摄入+4个无激素日)。

[0019] EE 20 μ g/DNG 2mg的PR组合物最有效地抑制了卵巢活性。它对排卵有100%的抑制

作用,没有卵巢活性或卵巢活性最低(使用Hoogland评分)的对象的数量最多。这些结果与参考产品 **Vel mari**®高度相似。卵巢抑制被TVU结果和激素水平所证实。

[0020] **Vel mari**®组的出血模式最不理想,其中平均值仅为76天的无出血日,相比之下T3 (20 μ g/2mg)为78天,T2 (10 μ g/2mg)为87天,T1 (EE/DNG 10 μ g/1mg)为89天,TC1至TC4包括在内。

[0021] 另外,在TC1至TC3期期间,本发明的PR制剂在“大量”出血以及“点状出血”和“无出血”天数方面呈现出更有利的特性。

[0022] 所有产品是安全的且耐受性良好。本研究中报告的一例单个严重AE与研究用药产品 (IMP)无关,并且是在**Vel mari**®治疗下发生的。安全性数据没有揭示出治疗组之间的任何临床意义的差异。

[0023] 因此,本发明的第一方面涉及一种口服组合物(优选地,口服避孕组合物),该口服组合物包含2mg的DNG和等于或小于0.02mg的EE,其中所述组合物的药物形式是改良释放形式,其中EE含量的至少80%、优选为至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、更优选全部旨在用于缓慢释放。

[0024] 在第二方面,本发明涉及一种制备本文所述的延长释放口服剂型的方法。

[0025] 在第三方面,本发明涉及本文所述的口服组合物在避孕中的用途,换言之,本发明提供了本文所述的口服组合物作为避孕组合物。

[0026] 在相关的方面,涉及一种用于有需要的女性对象(优选为绝经前女性)的口服避孕方法,其特征在于,该口服避孕方法包括在连续几天的时段内向所述女性对象施用本文所述的口服组合物的每日活性用量单位的步骤。

[0027] 在另一个方面,本发明还提供了用于治疗女性对象的痤疮、子宫内膜异位症、痛经、功能失调性子宫出血、周期依赖性症状或子宫肌瘤中的一种或多种的用途的本文所述的口服组合物。

[0028] 在相关的方面,涉及一种治疗上述一种或多种疾病或紊乱的方法,其中所述方法包括向有需要的女性对象、优选为绝经前女性施用治疗有效用量的本文所述的口服组合物。

[0029] 在另一个相关的方面,本发明提供了本文所述的口服组合物在制备用于治疗上述一种或多种疾病或紊乱的药物中的用途。

[0030] 在另一个方面,本发明还提供了一种基于本文所述组合物的试剂盒。这种试剂盒特别适用于在本文所述的避孕方法和医疗方法。

附图说明

[0031] 图1.在口服施用多剂量(每天一次,持续7天)后,地诺孕素平均值(算术)血浆浓度-时间曲线(线性)。

[0032] 图2.在口服施用多剂量(每天一次,持续7天)后,乙炔雌二醇平均值(算术)血浆浓度-时间曲线(线性)。

[0033] 图3.在用药第1天至第7天(动力学第7天之前)的地诺孕素血浆浓度-时间曲线。图例:试验1:每片改良释放片剂含2mg地诺孕素和20 μ g乙炔雌二醇;试验2:每片改良释放片剂含1mg地诺孕素和10 μ g乙炔雌二醇;试验3:每片改良释放片剂含2mg地诺孕素和10 μ g乙炔雌

二醇;参考:每片即时释放片剂含2mg地诺孕素和30 μ g乙炔雌二醇。

[0034] 图4.在用药第1天至第7天(动力学第7天之前)的乙炔雌二醇血浆浓度-时间曲线。图例:试验1:每片改良释放片剂含2mg地诺孕素和20 μ g乙炔雌二醇;试验2:每片改良释放片剂含1mg地诺孕素和10 μ g乙炔雌二醇;试验3:每片改良释放片剂含2mg地诺孕素和10 μ g乙炔雌二醇;参考:每片即时释放片剂含2mg地诺孕素和30 μ g乙炔雌二醇。

[0035] 图5.出血模式TC1至TC3,天数平均值(完整分析集)。缩略语:DNG=地诺孕素;EE=乙炔雌二醇;FAS=完整分析集;N=对象数目;T1=EE/DNG 10 μ g/1 mg;T2=EE/DNG 10 μ g/2mg;T3=EE/DNG 20 μ g/2 mg;TC=治疗周期;VelMari®=VelMari Langzyklus0.02mg/3 mg片剂(EE 20 μ g/屈螺酮3 mg)。

[0036] 图6.出血模式TC1至TC4,天数平均值(完整分析集)。缩略语:DNG=地诺孕素;EE=乙炔雌二醇;FAS=完整分析集;N=对象数目;T1=EE/DNG 10 μ g/1 mg;T2=EE/DNG 10 μ g/2mg;T3=EE/DNG 20 μ g/2 mg;TC=治疗周期;VelMari®=VelMari Langzyklus0.02mg/3 mg片剂(EE 20 μ g/屈螺酮3 mg)。

[0037] 图7.A)制剂1的DNG溶出曲线;B)制剂1的EE溶出曲线。

[0038] 图8.A)制剂2和3的DNG溶出曲线;B)制剂2和3的EE溶出曲线。

[0039] 图9.A)制剂4和5的DNG溶出曲线;B)制剂4和5的EE溶出曲线。

[0040] 图10.A)制剂6至8的DNG溶出曲线;B)制剂6至8的EE溶出曲线。

具体实施方式

[0041] 定义

[0042] 如本文所用,术语“地诺孕素(DNG)”或“17 α -氰甲基-17- β -羟基雌甾烷-4,9-二烯-3-酮”在本发明中被定义为包括(i)未盐化的地诺孕素(也称为地诺孕素碱)、其药学上可接受的盐及其混合物;以及(ii)本文所用(i)的酯、溶剂化物、复合物、多晶型物、水合物或前体药物。优选地,组合物中的地诺孕素是未盐化的地诺孕素、其药学上可接受的盐或其混合物。地诺孕素的PubChem CID编号为68861。

[0043] 如本文所用,术语“乙炔雌二醇(EE)”或“17 α -乙炔基雌二醇”在本发明中被定义为包括(i)未盐化的乙炔雌二醇(也称为乙炔雌二醇碱)、其药学上可接受的盐及其混合物;以及(ii)本文所用(i)的酯、溶剂化物、复合物、多晶型物、水合物或前体药物。优选地,组合物中的乙炔雌二醇是未盐化的乙炔雌二醇、其药学上可接受的盐或其混合物。乙炔雌二醇的PubChem CID编号为5991。

[0044] DNG和/或EE的酯可以通过对化合物分子结构中可能存在的羟基和/或羧基进行官能化来制备(Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms and Structure,第4版(New York:Wiley-Interscience,1992)。药学上可接受的盐包括与游离氨基形成的那些盐(如源自盐酸、磷酸、乙酸、草酸、酒石酸等的那些盐),以及与游离羧基形成的那些盐(如源自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙、铁氢氧化物、异丙胺、三乙胺、2-乙基氨基乙醇、组氨酸、普鲁卡因或类似物的那些盐)。

[0045] 如本文所用,本发明的任何剂型或包含DNG和/或EE的试验剂型、参考剂型、对照剂型或比较剂型中的DNG和/或EE的质量是指未盐化的DNG和/或EE、或DNG和/或EE的药用盐、或其混合物的量(质量)。

[0046] 如本文所用,关于本发明的剂型,术语“口服”、“口服剂型”、“口服药物剂型”、“口服施用”、“口服组合物”、“口服药物组合物”、“口服避孕组合物”、“口服片剂”、“口服胶囊”、“口服摄取”、“口服”、“口服途径”等均指通过口腔施用的任何方法。本发明的口服剂型通常是完整摄取,尽管它可能被篡改(tamper)(如粉碎)后摄取,并且通常借助于水或饮料以加速通过口腔。

[0047] 如本文所用,术语“延长释放”剂型是指以不同于即时释放方式从剂型或其部分释放活性成分的药物制剂。延长释放的药物组合物是通过在剂型中掺入控制释放材料(如控制释放赋形剂)制成的。延长释放剂型有时被设计用来实现传统剂型(如溶液剂型或即时释放剂型)不能提供的制药、药代动力学、药效学、治疗或便利性目标。

[0048] 如本文所用,术语“延长释放”可以与“改良释放”、“控制释放”、“长效释放”、“缓慢释放”、“持续释放”、“长效”等互换使用。延长释放剂型是在延长的时段内(在4小时、6小时或8小时或更长的时段内,优选在大于约8小时的时段内,最优选在大于约10小时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的时段内)从剂型或其部分释放活性成分。延长释放剂型可以是延迟起效制剂,即“延迟起效,延长释放”(例如,在摄取后延迟释放1小时、1.5小时、2小时、2.5小时、3小时、3.5小时、4小时、4.5小时、5小时、5.5小时、6小时、6.5小时、7小时、7.5小时或8小时,优选为在摄取后至少2小时),或者优选为“延长释放”(即没有显著的初始延迟释放)。在一些实施方式中,这些延长释放组合物被配制成为适合用于每天施用。

[0049] 如本文所用,“控制释放材料”、“控制释放手段”、“速率控制手段”、“速率控制赋形剂”、“速率控制成分”、“速率控制材料”、“释放速率控制手段”、“释放速率控制赋形剂”、“释放速率控制成分”、“释放速率控制材料”和“提供控制释放的材料”是指掺入剂型中的体外或体内的释放速率控制赋形剂或材料,其功能或主要功能是改良活性药物(例如,DNG和/或EE)从剂型或部分的释放(例如,释放起始、释放速率、释放持续时间)(即,导致剂型以不同于即时释放的方式释放)。在本发明更优选的实施方式中,与即时释放的DNG和/或EE相比,控制释放材料的功能是提供以下一种或多种:(1)改变释放起始;(2)改变释放速率;(3)改变释放持续时间;(4)改变血浆浓度峰值时间;(5)改变血浆浓度峰值;(6)改变吸收程度;(7)改变疗效起效;(8)改变疗效持续时间;和(9)改变释放的胃肠道解剖位置。

[0050] 如本文所用,避孕方法是指预防怀孕的方法。

[0051] 如本文所用,“治疗(treatment)”、“治疗(treating)”或“治疗(treat)”是指:(i)预防或延缓疾病、紊乱或病症在可能具有该疾病、紊乱和/或病症的倾向但尚未被诊断为患病的对象中发生;(ii)抑制该疾病、紊乱或病症,即预防或减缓其发展或进展;和/或(iii)缓解该疾病、紊乱或病症,即导致该疾病、紊乱和/或病症的消退。在某些实施方式中,这种术语是指改善或根除疾病或与疾病相关的症状。

[0052] 如本文所用,“治疗有效量”是指在达到预期的治疗效果所必要的用量下和时间段内有效的量,所述预期的治疗效果如以下治疗效果中的一种或多种,如显著地推迟疾病的发生或发展;或显著地减轻一种或多种症状的严重程度。治疗有效量通常还指活性成分或药物组合物的任何毒性或有害影响被治疗上有益的影响所抵消的量。

[0053] 详细描述

[0054] 本发明的口服组合物

[0055] 在第一方面,本发明涉及一种口服组合物(优选地,口服避孕组合物),该口服组合物包含2mg的DNG和等于或小于0.02mg的EE,其中所述组合物的药物形式是改良释放形式,其中EE含量的至少80%、优选为至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、更优选全部旨在用于缓慢释放或控制释放。

[0056] 在优选的实施方式中,DNG和EE(其中每一种被独立选择)的含量的至少80%、优选为至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、或至少99%、更优选全部旨在用于缓慢释放或控制释放;优选DNG和EE含量全部旨在用于缓慢释放或控制释放。

[0057] 在一些实施方式中,本发明的剂型是一种口服剂型(优选为片剂),所述口服剂型包含:(i) 2mg的DNG和等于或小于0.02mg的EE,和(ii) 控制释放材料,以使所述剂型适用于延长释放,优选所述剂型适用于每24小时进行给药。换言之,在优选的实施方式中,本文所述的组合物是每日剂型。

[0058] 此外,本发明的缓慢释放剂型或控制释放剂型可以优选以与pH值无关的速率,例如在pH 1.6至7.2之间,释放EE、优选EE和DNG。换言之,本发明的剂型避免了口服施用后的“剂量失控”。

[0059] 本发明的组合物包含2mg的DNG和等于或小于0.02mg的EE,优选0.01mg至0.02mg的EE,包括0.0125mg、0.015mg、或0.0175mg、更优选0.02mg的EE。所述组合物可以含有其他活性成分。优选地,不含具有避孕作用的其他活性成分。在优选的实施方式中,DNG和EE是该组合物中唯一的活性成分。

[0060] 在一些实施方式中,本发明的组合物进一步以其药代动力学曲线(pharmacokinetic profile)为特征。对于给定的含DNG和EE的组合物,可以通过在单次口服摄入一个每日用量单位的所述组合物后的约72小时时段内跟踪DNG和/或EE血浆浓度来确定DNG和/或EE的血浆浓度-时间曲线。或者,也可以在每日口服摄入所述组合物后的7天时段内获得所述药代动力学曲线。 $AUC_{0h-t_{last}}$ 、 $AUC(0-\infty)$ 、 C_{max} 和 t_{max} 是根据DNG或EE的血浆浓度-时间曲线确定的。

[0061] 所述含DNG和EE的组合物口服施用优选在空腹条件下进行,即不进食且不接近进餐时间(即,通常在餐后约6小时至10小时),因为食物摄取可能改变胃肠道对屈螺酮的吸收率。通常,研究人群由健康的绝经前女性组成,包括处于围绝经期的女性。

[0062] 在一些优选的实施方式中,在进食条件下确定说明书和权利要求的药代动力学参数和药效动力学参数。在其他优选的实施方式中,在空腹条件下确定说明书和权利要求的药代动力学参数和药效动力学参数。优选的是,在空腹条件下确定这些参数。

[0063] 在优选的实施方式中, t_{max} 值和 C_{max} 值分别指在7天内口服施用含DNG和EE的组合物每日用量单位后的DNG或EE的最大血浆浓度和达到该浓度的时间。该 t_{max} 和 C_{max} 可以分别反映被研究人群的 t_{max} 和 C_{max} 的平均值,并且可以是算术平均值或几何平均值,优选为算术平均值。在特别优选的实施方式中,向人类绝经前女性在空腹条件下每天一次口服施用7天后,所述组合物适于提供以3.5小时至4小时、优选为约3.75小时的 T_{max} 为特征的EE药代动力学曲线。

[0064] 在一些实施方式中,可选地与上述任一项结合,在空腹条件下每天一次口服施用7天后,口服组合物呈现出药代动力学曲线,所述药代动力学曲线的特征在于:

[0065] a. DNG的 T_{max} 为3.5小时至4小时,优选为约3.75小时;以及

[0066] b. EE的T_{max}为3.5小时至4小时,优选为约3.75小时。

[0067] 优选地,在空腹条件下每天一次口服施用7天后,所述组合物的药代动力学曲线的特征还在于:EE的C_{max}为60ng/mL至65ng/mL。在优选的实施方式中,其特征还在于:EE的C_{max}为60ng/mL至65ng/mL,DNG的C_{max}为55ng/mL至60ng/mL。

[0068] AUC(0-t) (=AUC_{t_{last}})是指从时间0小时至最后一个观测浓度的时间t,按梯形规则计算的浓度/时间曲线下的面积。本文所用的术语AUC(0-∞)是指在给药间隔期间的浓度-时间曲线下的面积。AUC(0-∞)可以反映被研究人群的AUC(0-∞)平均值,可以是算术平均值或几何平均值,优选为算术平均值。在一些实施方式中,可选地与上述任一项结合,在空腹条件下每天一次口服施用7天后,所述组合物的特征还在于:EE具有680至710ng*h/mL的AUC(0-∞),优选地,所述AUC(0-∞)为680至710ng*h/mL,DNG的AUC(0-∞)为710至740ng*h/mL。

[0069] 在一些实施方式中,可选地与上述任一项结合,本发明的组合物进一步以其溶出曲线(dissolution profile)为特征。在具体的实施方式中,本文所述的组合物的特征在于,EE,优选DNG和EE分别具有有以下特征的溶出曲线:

[0070] (i) 不超过25%的初始存在于所述组合物中的量在1小时内溶出;以及

[0071] (ii) 30%至60%的初始存在于所述组合物中的量在2小时内溶出。

[0072] 在优选的实施方式中,至少70%、优选至少80%的初始存在于所述组合物中的量在8小时内溶出。优选地,在5小时至8小时的范围内包括5.5小时至8小时、6小时至8小时、6.5小时至8小时、7小时至8小时、和7.5小时至8小时的时间范围。在特别优选的实施方式中,该组合物的特征还在于,至少70%、优选至少80%的屈螺酮在5小时内溶出。

[0073] 至少70%的EE和/或DNG包括至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少88%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%和100%。

[0074] 在特别优选的实施方式中,本文所述的组合物的特征在于,EE,优选DNG和EE分别具有有以下特征的溶出曲线:

[0075] (i) 不超过25%的初始存在于所述组合物中的量在1小时内溶出;

[0076] (ii) 35%至55%的初始存在于所述组合物中的量在2小时内溶出,以及

[0077] (iii) 至少70%、优选为至少80%的初始存在于所述组合物中的量在5小时内溶出。

[0078] 优选地,用USP1(篮式)方法来评估组合物中EE和/或DNG的体外溶出率。简而言之,将由待测试的包含EE和DNG的组合物组成的片剂置于温度为37°C (±0.5°C)的900mL的水中。使用USP溶出度测试仪器1(篮式)以75rpm的搅拌速度进行溶出度测试。

[0079] 可以通过不同的方式来实现具有上述的这种体外溶出曲线和/或体内药代动力学曲线的组合物。

[0080] 可以通过大量的控制释放手段来控制EE的、优选EE和DNG的缓慢释放或控制释放部分的释放。传统的减缓形式包括包衣减缓和基质减缓。在包衣减缓中,含有活性成分的药物组合物的核心被提供有包衣,该包衣由一种或多种亲水性和/或疏水性聚合物组成并且减缓活性成分的释放。在基质减缓中,活性成分被包含在由一种或多种赋形剂形成的基质

中,并且控制活性成分的释放。

[0081] 这些释放速率控制赋形剂的实例包括:惰性塑料基质、水胶体、离子交换剂、缓释包衣、耐胃液包衣、球粒混合物、小片剂和/或颗粒剂的混合物、微胶囊、渗透控制体系、侵蚀控制体系、扩散控制体系及其组合、含脂肪和蜡的基质。

[0082] 在一些实施方式中,口服剂型包括用药物包衣并且用控制释放材料包覆的多种药学上可接受的珠粒或球粒。这些珠粒或球粒可以被压缩成片剂或填充至硬明胶胶囊中。在其他实施方式中,剂型包括内含胶囊的胶囊,每个胶囊含有不同的药物或相同的药物。在一些具体的实施方式中,外胶囊可以是肠溶胶囊或含有即时释放制剂的胶囊,以提供快速血浆浓度或快速起效或负荷剂量,并且内胶囊含有延长释放制剂。在本发明的一个实施方式中,剂型涉及封装在胶囊内的一个或多个片剂,其中EE和/或DNG可以是在片剂中和/或在一种胶囊中。在本发明的一个实施方式中,该组合物作为片剂或胶囊、优选作为片剂口服摄取。

[0083] 在其他一些实施方式中,通过渗透驱动释放系统来实现缓慢释放或控制释放的行为,其中口服剂型可以包括(i)药物层;和(ii)包含渗透聚合物的置换层;以及(b)包围双层核心的半透膜壁,在半透膜壁上设置有通道以释放药物。在一些优选的实施方式中,口服剂型包括压缩片剂、压缩胶囊或未压缩胶囊。在一些优选的实施方式中,口服剂型包括片剂。

[0084] 本发明的某些实施方式的目的是提供口服EE和DNG,其中EE被分散在基质中,优选其中EE和DNG被分散在基质中。在某些优选的实施方式中,本发明的口服剂型包含含有控制释放材料和EE、优选EE和DNG的基质。在某些优选的实施方式中,基质被压制成片剂并且可选地用包衣包覆,除了基质的控制释放材料外,该包衣还可以控制EE、优选EE和DNG从制剂中的释放,使得活性成分的血浆水平在较长的时段内保持在治疗范围内。在一些实施方式中,包衣是用于立即崩解和释放活性成分。在某些替代性的实施方式中,基质被封装。在一些优选的实施方式中,本发明的延长释放口服剂型包含含有EE、DNG、或EE和DNG的多个药学上可接受的延长释放基质,在向患者施用该剂型时,该剂型在延长的时段内将活性成分的血浆水平维持在治疗范围内。

[0085] 在一些实施方式中,本发明的剂型包括口服DNG和EE,被配制成从剂型中释放EE、优选EE和DNG;或在口服摄取后一定特定时间后,或在胃肠道中大约特定的解剖位置,或当剂型与特定的胃肠道条件(例如,pH范围、渗透压、电解质含量、食物含量、压力、首次摄取后的时间、剂型中的渗透压、胃肠道中的渗透压、水合作用等)接触时启动EE、优选EE和DNG的释放,所述剂型适合于提供短期、中期或长期作用的口服有效治疗,所述剂型提供临床效果快速或延迟的起效。优选地,所述剂型在摄取后立即启动EE、优选EE和DNG的释放。

[0086] 在本发明的一些实施方式中,EE、优选EE和DNG是多颗粒的形式。在本发明的一些实施方式中,EE、优选EE和DNG被分散在基质中。在本发明的一些实施方式中,EE、优选EE和DNG是可以被分散在基质中或被包含在胶囊中的多颗粒的形式。在本发明的一些实施方式中,EE、优选EE和DNG在球粒形式的基质中。在本发明的一些实施方式中,EE、优选EE和DNG在包衣的珠粒中。在本发明的其他一些实施方式中,EE、优选EE和DNG是分散在基质中并被压制成片剂的多颗粒的形式。

[0087] 在一些特别优选的实施方式中,本发明的剂型包括口服制剂(例如,片剂或胶囊),其被包衣,以防止EE、优选EE和DNG与口腔(例如,舌头、口腔粘膜)、口咽粘膜表面、食道或胃

的实质性直接接触。在一些优选的实施方式中,本发明的剂型包括用薄膜或聚合物包衣的口服制剂。

[0088] 在一些实施方式中,可选地与上述任一项结合,所述延长释放制剂是片剂,并且可以是包衣的或不被包衣的。优选地,所述片剂为包含片剂核心和薄膜包衣的薄膜包衣片剂,其中片剂核心包含以被缓慢释放或控制释放的EE内容物,优选地,其中片剂核心包含以被缓慢释放或控制释放的DNG和EE内容物。优选的是,包衣薄膜允许立即崩解,以快速、活性释放。例如,这种薄膜可以是一步法薄膜包衣系统(Opadry™ II),它结合了聚合物、增塑剂和颜料,允许立即崩解以快速、活性释放(Colorcon® | Opadry® II完整水性薄膜包衣系统)。

[0089] 在一些实施方式中,本发明的EE、优选EE和DNG的延长释放剂型是固体分散体。通过减少药物颗粒大小,从而改善药物的润湿性,可以实质性地改善生物利用度。此外,可以包含表面活性剂以稳定剂型,以增加溶解度并减少再结晶(参见Vasconcelos等人,Drug Discovery Today,2007;12:1068-75,通过引用将其整体并入本文)。

[0090] 在一些实施方式中,EE(优选EE和DNG)可以分散在如上文所述的延长释放基质中。术语“延长释放基质”是指一种或多种亲水性聚合物和/或一种或多种疏水性聚合物和/或一种或多种其他类型的疏水性材料。在一些实施方式中,所述延长释放基质包含一种或多种亲水性聚合物和一种或多种疏水性聚合物,例如在疏水/亲水基质系统(PVAc/PVP)中。适合纳入延长释放基质的材料(在此也称为聚合物基质形成剂)是:

[0091] (a) 亲水性聚合物,包括但不限于,树胶、纤维素醚、亲水丙烯酸聚合物、海藻酸铵、海藻酸钠、海藻酸钾、海藻酸钙、丙二醇海藻酸、海藻酸、聚乙烯醇、聚维酮(PVP)、卡波姆、果胶酸钾(potassium pectate)、果胶酯酸钾(potassium pectinate)、和蛋白质衍生材料。在这些聚合物中,纤维素醚、特别是羟基烷基纤维素和羧基烷基纤维素是优选的。口服剂型可以含有10%至80%w/w,优选为20%至70%w/w,更优选为30%至60%w/w的至少一种亲水性聚合物。

[0092] (b) 疏水性聚合物,包括但不限于,乙基纤维素、羟乙基纤维素、疏水性丙烯酸聚合物、和聚乙酸乙烯酯(PVAc)基聚合物。可以采用的其他疏水材料是可消化的、长链(C8-C50,特别是C12-C40)、被取代或未被取代的烃,如脂肪酸,脂肪醇如鲸蜡硬脂醇、硬脂醇;鲸蜡醇、肉豆蔻醇等,脂肪酸、矿物油和植物油,以及蜡,如蜂蜡、棕榈蜡、微晶蜡和地蜡。具有25℃到90℃熔点的烃是优选的。在这些长链烃材料中,优选脂肪(脂族)醇。口服剂型可以含有高达55%-60%w/w的至少一种可消化的长链烃。

[0093] (c) 聚亚烷基二醇。口服剂型可以含有高达60%w/w的至少一种聚亚烷基二醇。

[0094] 在一些实施方式中,地诺孕素与基质形成剂的重量比可以为约1:2.5、约1:5、约1:10、约1:12.5、约1:15、约1:20、约1:25、约1:30、约1:35、约1:40、约1:45、或约1:50。在优选的实施方式中,为1:20至1:30、如约1:20、约1:21、约1:22、约1:23、约1:24、约1:25、约1:26、约1:27、约1:28、约1:29、或约1:30。

[0095] 所述至少一种羟基烷基纤维素优选为羟基(C1至C6)烷基纤维素,优选为选自羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羟乙基纤维素,更优选地,所述亲水性聚合物为HMPc。优选的是,控制释放(CR)级的HMPc。用于控制释放基质的典型HMPc产品有METHOCCEL (HMPc) K100 Premium LV、K4M Premium、K15M Premium、K100M Premium、E4M Premium和E10M Premium CR。所有这些产品都有控制释放(CR)等级,是专门生产的超细粒径材料。这些等级主要在粘

度和甲氧基替代类型上有所不同。

[0096] 基质形成剂(例如HPMC)的粘度在20℃下在2重量%的水溶液中可以是2mPa.s至150,000mPa.s(使用Pharm.Eu.毛细管粘度计测定)。在具体的实施方式中,所述组合物包含作为聚合物基质形成剂的粘度为80000cP至120000cP的HPMC,例如HPMC K100M。在优选的实施方式中,该组合物包含作为基质形成剂的粘度为80mPa.s至120mPa.s的HPMC,如HPMC K100 Premium LV。此处提供的粘度范围对应于在20℃下以2%在水中的表观粘度(使用Pharm.Eu.毛细管粘度计测定)。

[0097] 将由所需的EE、优选EE和DNG的精确释放速率来确定本发明的口服剂型中的至少一种羟基烷基纤维素的量。

[0098] 在优选的实施方式中,所述亲水性聚合物(优选为羟基(C1至C6)烷基纤维素)或本文上述优选实施方式的浓度为25%至60%w/w,例如30%至50%w/w,包括约30%w/w、约40%和约50%w/w,或45%至55%w/w,更优选约50%w/w。

[0099] 丙烯酸聚合物(如聚甲基丙烯酸酯)在药理学上是无活性的,与皮肤和粘膜具有良好的相容性。Eudragit是由丙烯酸和甲基丙烯酸的酯所衍生的共聚物的商品名称。Eudragit的等级因其中性基团、碱性基团或酸性基团的比例不同而导致不同的物理化学特性。在本发明的优选实施方式中,优选胃不溶性聚甲基丙烯酸酯等级(Eudragit RL/RS)。更优选地,这种丙烯酸树脂是Eudragit RS PO。

[0100] 将由所需的EE、优选EE和DNG的精确释放速率来确定本发明的口服剂型中的至少一种丙烯酸聚合物的量。在优选的实施方式中,所述丙烯酸树脂的含量为10%w/w至40%w/w,优选为20%w/w至30%w/w。

[0101] 在一些实施方式中,所述基质组合物进一步包含助流剂。各种试剂都可以作为助流剂(例如,气相二氧化硅、Aerosil™、Aerosil™ COK84、Aerosil™ 200等)掺入。助流剂通过增加溶液的粘度,补充纤维素醚(如HPMC)的作用,来增强本发明的药物制剂。

[0102] 除上述成分外,持续释放基质还可以包含适当量的其他赋形剂,如稀释剂、润滑剂、粘合剂、制粒助剂、着色剂、调味剂和助流剂,这些在制药业是常规的。

[0103] 合适的稀释剂,也称为填充剂,包括玉米淀粉、微晶纤维素、粉状纤维素、硅化纤维素、乳糖一水合物、无水乳糖、甘露醇、山梨糖醇、蔗糖、果糖、葡萄糖和/或其混合物。优选地,使用乳糖一水合物和甘露醇。稀释剂可以以组合物总重量的约20重量%至约95重量%、优选为30重量%至90重量%、更优选为35重量%至80重量%、甚至更优选30重量%至60重量%(包括约40重量%、约45重量%、约50重量%、约55重量%和约60重量%)的量存在。

[0104] 根据本发明的剂型还可以包含粘合剂。粘合剂可以选自羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、和/或其混合物组成的组。优选地,使用聚乙烯基吡咯烷酮(例如聚维酮K30)。粘合剂可以以组合物总重量的约0.5重量%至约20重量%、优选1重量%至10重量%、更优选2重量%至7重量%、优选约5重量%的量存在。

[0105] 根据本发明的剂型也可以包含崩解剂。崩解剂可以选自由低取代的羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、和/或其混合物组成的组。崩解剂可以以组合物总重量的约2重量%至约50重量%、优选约5重量%至约45重量%、更优选10重量%至40重量%的量存在。

[0106] 润滑剂可以选自由滑石、硬脂酸的碱土金属盐(特别是硬脂酸镁和硬脂酸钙)、硬脂酸、棕榈酰硬脂酸甘油酯、硬脂富马酸盐、和/或其混合物组成的组。在优选的实施方式中,润滑剂是硬脂酸镁。基于组合物的总重量,润滑剂可以以约0重量%至5重量%、优选为约1重量%至约3重量%(例如,约2重量%)的量存在。

[0107] 在优选的实施方式中,本发明的延长释放口服剂型包含:

[0108] -稀释剂,优选为30%至60%w/w;

[0109] -聚合物基质形成剂,优选为10%至60%w/w;

[0110] -粘合剂,优选为1%至10%w/w;以及

[0111] -润滑剂,优选为0至5%w/w。

[0112] 在进一步优选的实施方式中,所述组合物包含:

[0113] -乳糖(例如乳糖一水合物),为35%至45%w/w;优选为约40%w/w;

[0114] -HPMC(例如HPMC K100),为45%至55%w/w,优选为约50%w/w;

[0115] -聚维酮(例如聚维酮K30),为2.5%至7.5%w/w,优选为约5%w/w;以及

[0116] -硬脂酸镁,为1.5%至2.5%w/w,优选为约2%w/w。

[0117] 在更优选的实施方式中,所述组合物包含:

[0118] -约40%w/w的乳糖一水合物;

[0119] -约50%w/w的HPMC K100;

[0120] -约5%w/w的聚维酮K30;和

[0121] -约2%w/w的硬脂酸镁。

[0122] 为了便于根据本发明的延长释放口服剂型的制备,在本发明的第二方面,提供了一种制备根据本发明的延长释放口服剂型的方法。在优选的实施方式中,所述口服剂型是固体形式(例如片剂或胶囊)。

[0123] 制造本发明的延长释放口服剂型的方式在本领域是众所周知的,如湿法制粒、干法制粒或直接压缩。在湿法制粒中,通常使用湿粘合剂将各组分混合并制粒。随后,对湿颗粒进行筛分、干燥,并且可选地进行研磨,然后压制成片剂。干法制粒通常被描述为一种对通过将材料在两个相反旋转的辊之间压制或通过而变得致密的预压粉末进行控制粉碎的方法。更具体地说,可能含有非常细小颗粒的粉状组分通常进行混合然后压制以产生硬块,然后进行研磨和筛分,然后添加其他成分并最终压缩形成片剂。直接压缩通常被认为是生产片剂的最简单且最经济的方法。然而,它可能只适用于在制成片剂前不需要制粒的材料。直接压缩只需要两个主要步骤;即混合所有成分以及压缩这种混合物。然而,直接压缩只适用于相对较少的物质种类,因为片剂的成分往往需要通过一些制粒技术进行加工,以使其可压缩和/或改善其均匀性和流动性。

[0124] 由于与分离、含量均匀性和物理稳定性有关的问题,低剂量药物的混合和配制可能非常具有挑战性。在制备本文所述的口服剂型时,对这些因素的仔细控制可能是必要的。许多类型的设备被设计用来促进低剂量药物与赋形剂的混合,这些设备也可用于制备本发明的延长释放口服形式,包括但不限于,高剪切制粒、有序混合和喷雾干燥。雷明顿:药学的科学与实践,医药出版社,2013年。

[0125] 在具体的实施方式中,所述方法用于获得固体延长释放口服剂型,并且包括将EE、优选EE和DNG掺入延长释放基质中。该方法可以包括以下步骤:

- [0126] i. 将EE和可选的DNG与稀释剂混合,然后将它们混合在一起,以获得混合物;
- [0127] ii. 将本文所述的稀释剂和聚合物基质形成剂进行制粒;
- [0128] iii. 干燥,可选地筛分,并且混合步骤ii)中获得的颗粒与步骤i)中获得的混合物。
- [0129] 在优选的实施方式中,所述口服剂型是片剂,并且该方法进一步包括:
- [0130] iv. 将步骤iii)中获得的混合物与润滑剂共混,然后压制成片剂;
- [0131] v. 可选地,用包衣剂将步骤iv)中获得的片剂包衣并且干燥。
- [0132] 或者,可以将步骤iii)中获得的混合物用于填充硬明胶胶囊。
- [0133] 在另一个实施方式中,当仅存在EE改良释放或延长释放时,上述的多颗粒剂量制剂(如球粒)可以是优选的。所述方法可以包括:
- [0134] a. 将DNG即时释放部分和EE延长释放部分混合在一起;以及
- [0135] b. 填充在硬明胶胶囊中或压制在片剂中(例如,参见上述步骤iv和v)。
- [0136] 本文所述的避孕组合物可以适合作为各种施用方案中的每日活性口服形式而进行施用,优选的施用方案在下文中描述,用于避孕目的,但也可用于本文所指的医疗目的。
- [0137] 在具体的实施方式中,所述组合物适合作为如下方案中的每日活性口服形式施用,该方案包括连续24天的活性口服形式施用,接着是4天时段的每日安慰剂口服形式施用。在另一个具体的实施方式中,所述组合物适合作为如下方案中的每日活性口服形式施用,该方案包括连续87天的活性口服形式施用,接着是4天时段的每日安慰剂口服形式施用或无口服形式施用。
- [0138] 组合物的避孕用途和方法
- [0139] 本发明的另一个方面是将本文所述的口服组合物在避孕中的用途,换言之,本发明提供了作为避孕组合物的本文所述的口服组合物。当用于避孕目的时,所述口服组合物用于育龄女性对象,即从青春期到绝经期。育龄女性也包含处于围绝经期的女性。
- [0140] 相关的方面涉及一种用于有需要的女性对象的口服避孕方法,其特征在于,该口服避孕方法包括在连续几天的时段内向所述女性对象施用每日活性用量单位的本文所述的口服组合物的步骤。在一些实施方式中,当在选定的时段内每天向女性患者施用时,该每日活性用量单位能够抑制排卵,在优选的实施方式中,其中将所述每日用量单位连续施用21天至28天。
- [0141] 在优选的实施方式中,DNG和EE是所述每日用量单位中仅有的避孕成分。优选地,该用量单位不包含任何其他活性成分。
- [0142] 在28天的月经周期中,施用所述每日用量单位的天数可以是21天、22天、23天、24天、25天或26天,然后无摄入或安慰剂用量摄入的天数分别为7天、6天、5天、4天、3天或2天。在具体的实施方式中,所述每日用量单位连续施用24天,接着是4天无激素期。在其他一些实施方式中,本发明的避孕方法包括“连续”施用本发明的每日用量单位。这种方法不包括无避孕药时段,即不施用避孕药或安慰剂片的时段。在进一步的实施方式中,每日用量单位的施用天数为28天或28天的倍数,例如28天的2至3倍。在另外的实施方式中,所述方法包括以延长的方案施用每日用量单位,每隔6个月或1年具有一次无激素间隔期。在还进一步的实施方式中,所述方法包括连续87天至120天施用每日用量单位,接着是一个3天或4天的无激素期。

[0143] 在优选的实施方式中,本发明的避孕方法包括连续的两个阶段:

[0144] -第一阶段,在连续21天至27天的时段内,向女性对象施用本发明的每日活性用量单位,以及

[0145] -第二阶段,在连续1天至7天的时段内,不向女性对象施用任何避孕组合物。

[0146] 如本文所用,连续1天至7天的时段包括1天、连续2天、连续3天、连续4天、连续5天、连续6天和连续7天的时段。

[0147] 如本文所用,连续21天至27天的时段包括连续21天、连续22天、连续23天、连续24天、连续25天、连续26天和连续27天的时段。如上所述,第一阶段加上第二阶段的持续时间优选为28天。

[0148] 在第一阶段,针对EE和/或DNG的每日量,每日活性用量单位的组成可以保持不变,也可以变化。优选为,其保持不变。

[0149] 第二阶段是无避孕药时段,即不向女性对象施用任何避孕成分的阶段。在上述的第二阶段,可以向女性对象提供每日安慰剂用量单位。在其他一些情况下,不向女性对象施用药片。所述第二阶段可以使定期的月经出血发生,因此可以模拟自然月经周期。

[0150] 如本文所用,术语“每日活性用量单位”是指适合作为单位用量的物理上不连续的单位,它由本说明书下文中充分描述的避孕组合物组成。

[0151] 在一些实施方式中,避孕方法的第一阶段持续连续21天至24天,避孕方法的第二阶段持续连续4天至7天。在优选的实施方式中,避孕方法的第一阶段持续21天,第二阶段持续7天。在另一个优选的实施方式中,避孕方法的第一阶段持续24天,第二阶段持续4天。

[0152] 组合物的医疗用途和方法

[0153] 在另一个方面,本发明还提供了用于治疗女性对象、优选绝经前女性的以下一种或多种疾病或紊乱的用途的如本文所述的口服组合物:

[0154] -痤疮

[0155] -子宫内膜异位症

[0156] -痛经

[0157] -其他:功能失调性子宫出血,周期依赖性症状,子宫肌瘤。

[0158] 在相关的方面,本发明涉及一种治疗上述一种或多种疾病或紊乱的方法,其中所述方法包括向有需要的女性对象、优选绝经前女性施用治疗有效剂量的本文所述的口服组合物。

[0159] 在另一个相关方面,本发明提供了如本文所述的口服组合物在制备用于治疗上述一种或多种疾病或紊乱的药物中的用途。

[0160] 试剂盒的优选实施方式和特征是如上文针对口服组合物、避孕方法和用途所描述的。特别是,对于子宫内膜异位症的治疗,每6个月或1年一次无激素间隔期的延长方案可以是优选的。

[0161] 本发明的试剂盒

[0162] 在另一个方面,本发明还提供了一种基于本申请中所述组合物的试剂盒。这种试剂盒特别适合用于在上述的避孕和医疗方法中使用。

[0163] 所述避孕试剂盒包括一个或多个包装单元。一个或多个包装单元包括但不限于:1个包装单元、2个包装单元、3个包装单元、4个包装单元、5个包装单元和6个包装单元。

[0164] 每个包装单元可以包括21至28个每日活性用量单位。如上充分所述,每个每日活性用量单位由本文所述的组合物组成。

[0165] 在一些实施方式中,避孕试剂盒的特征在于:每个包装单元包括28个每日用量单位,并且没有药学上可接受安慰剂的每日用量单位。这种避孕试剂盒特别适合于实施本发明的避孕方法,该避孕方法包括“连续”施用DRSP,不存在无避孕期。

[0166] 在其他实施方式中,每个包装单元包括:

[0167] -21至27个每日活性用量单位,该每日活性用量单位由本申请中充分描述的避孕组合物组成;以及

[0168] -可选地,1至7个药学上可接受安慰剂的每日用量单位。

[0169] 这种避孕试剂盒特别适合于实施本发明的避孕方法,其中所述避孕方法包括

[0170] -第一阶段,在连续21天至27天的时段内,向女性患者施用不含雌激素的本发明的每日活性用量单位,接着是

[0171] -第二阶段,在连续1天至7天的时段内,不向女性患者施用任何避孕组合物。

[0172] 在其他一些实施方式中,试剂盒的每个包装单元包括:24个每日用量单位,所述每日用量单位包含有效量的本文所述的避孕组合物;以及可选的4个药学上可接受安慰剂的每日用量单位。

[0173] 上述的包装单元可以具有通常用于口服避孕药的常规形式之一。例如,包装单元可以是传统的泡罩包装,其包含在密封的泡罩包装(如铝制泡罩)中的适当数量的用量单位,该泡罩包装具有硬纸板、轻纸板、铝箔或塑料衬底并且被封在合适的覆盖物里。每个泡罩容器可以方便地进行编号或标记,以便于依从性。包装单元可以按照服用它们的顺序包含每日用量单位,即从含有屈螺酮组合的至少21个用量单位中的第一个用量单位开始,可选地,随后是7个或更少的空泡罩,或随后是7个或更少的包含药学上可接受安慰剂的用量单位。

[0174] 本发明的试剂盒可以包括其他适当的部件,如使用说明书。

[0175] 试剂盒的优选实施方式和特征是如上文针对口服组合物、避孕方法和用途以及治疗方法和用途所描述的。

[0176] 可以设想,本文描述的任何特征可以可选地与本发明的任何医疗或避孕用途、组合物、试剂盒、避孕方法、治疗方法或制备方法的任何实施方式相结合;并且本说明书中讨论的任何实施方式可以就其中的任何实施方式进行实施。将理解的是,本文描述的具体实施方式是以举例说明的方式显示的,而不是作为本发明的限制。

[0177] 所有的出版物和专利申请在此通过引用而并入本文,其程度与每个单独的出版物或专利申请被明确地且单独地指出一样通过引用而并入本文。

[0178] 词语“一个/一种(a/an)”的使用可以是指“一个”,但也符合“一个或多个”、“至少一个”和“一个或多于一个”的含义。术语“另一个”的使用也可以是指一个或多个。权利要求中使用的术语“或”是指“和/或”,除非明确指出仅仅是指可选方案或可选方案是相互排斥的。

[0179] 在说明书和权利要求书中使用的,词语“包含(comprising)”(和任何形式的包含,如“包含(comprise)”和“包含(comprises)”、“具有(having)”(和任何形式的具有,如“具有(have)”和“具有(has)”、“包括(including)”(和任何形式的包括,如“包括(includes)”

和“包括(include)”或“含有(containing)”(和任何形式的含有,如“含有(contains)”和“含有(contain)”)是包容性或开放式的,不排除其他未提及的要素或方法步骤。术语“包含”也涵盖并明确公开了术语“由…组成”和“基本上由…组成”。如本文所使用的,短语“基本上由…组成”将权利要求的范围限制在特定的材料或步骤以及那些不会对所要求保护的发明的基本和新颖特征产生实质性影响的材料或步骤。如本文所使用的,短语“由…组成”排除了权利要求中未指明的任何元素、步骤或成分,除了例如通常与该元素或限制相关的杂质。

[0180] 本文所用的术语“或其组合”是指该术语前面所列项目的排列和组合。例如,“A、B、C或其组合”旨在包含以下的至少一个:A、B、C、AB、AC、BC或ABC,如果在特定情况下顺序很重要,还包括BA、CA、CB、CBA、BCA、ACB、BAC或CAB。继续这个例子,明确地包括的是包含一个或多个项目或术语的重复的组合,如BB、AAA、AB、BBC、AAABCCCC、CBBAAA、CABABB等等。本领域技术人员将理解,通常情况下,没有限制任何组合中的项目或术语的数目,除非从上下文中明显看出。

[0181] 如本文所用的,近似词,比如,但不限于,“约”、“大约”、“大致”是指一种条件,当如此修饰时,被理解为不一定是绝对的或完美的,但对于本领域的普通技术人员来说,会被认为足够接近,以保证将该条件指定为存在的。描述可以变化的程度将取决于可以做出多大的改变,并且仍然可以让本领域的普通技术人员认识到修饰后的特征仍然具有未修饰的特征的必要特征和能力。通常,但根据前面的讨论,本文中被如“约”这种近似词所修饰的数值可以与所述值相差 $\pm 1\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 6\%$ 、 $\pm 7\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 9\%$ 或 $\pm 10\%$ 。因此,术语“约”可以表示指示值的 $\pm 5\%$ 的值,优选为指示值的 $\pm 2\%$ 的值,最优选的是,术语“约”正好表示该指示值($\pm 0\%$)。

[0182] 下面的实施例用于说明本发明,但不应该解释为对其范围的限制。

[0183] 实施例

[0184] 实施例1.-地诺孕素+乙炔雌二醇长效释放(PR)制剂的药代动力学(Pk)曲线

[0185] 此处描述的信息是一项1期临床试验结果的摘录,即一项开放标签、随机、交叉、平衡区组研究,以评估来自四种含有地诺孕素和乙炔雌二醇的改良释放制剂和即时释放制剂在健康的绝经前女性中重复口服施用后的相对生物利用度。

[0186] 材料和方法

[0187] 目的

[0188] 本试验的主要目的是,在至少间隔7天的四个不同时段在空腹条件下口服施用多剂量(每天一次,持续7天)后,评估含有1mg或2mg地诺孕素和10 μ g或20 μ g乙炔雌二醇的口服试验制剂(试验IMP:地诺孕素/乙炔雌二醇改良释放片,由西班牙León Farma S.A.公司制造)相比于市场标准(参考IMP:ValetteTM即时释放片,含有地诺孕素2mg/乙炔雌二醇30 μ g;负责将该产品投放市场的公司:Jenapharm GmbH,德国)的相对生物利用度。

[0189] 为了研究产品的相对生物利用度,计算了地诺孕素和乙炔雌二醇的主要终点AUC(0- ∞)、C_{max,ss}和T_{max,ss}的测试/参考比的预定置信区间。将这些置信区间与相应的接受范围进行比较。这些终点进行了描述性和比较性的统计学评价。

[0190] 本项试验的次要目标是基于安全性临床和实验室检查(在试验开始和结束时)以及不良事件和/或药物不良反应的登记,来调查这些制剂的安全性。

[0191] 方法

[0192] 该研究作为单中心、开放标签、多剂量、交叉、随机、四次治疗、四时段研究在健康的绝经前女性志愿者(年龄在18岁至40岁之间,BMI在18.5kg/m²至30.0kg/m²范围内(包括边界))中进行,住院时间为约26小时(第6天至第7天),所有对象在每个时段的最后(第7次)给药后具有7天的真实的洗脱期。

[0193] 对象

[0194] -入选者(研究人群):25

[0195] -仅被筛选:6

[0196] -随机分配(安全性分析人群):19

[0197] -已完成:14

[0198] -用于统计分析的数据集(包括退出者的可用样本和退出者的替补):19

[0199] -用于统计分析的数据集:14

[0200] 试验产品(产品、剂量和施用方式)

[0201] -试验1:地诺孕素(2mg)/乙炔雌二醇(20μg)改良释放片剂;口服/1片改良释放片剂,每天1次,持续7天。

[0202] -试验2:地诺孕素(1mg)/乙炔雌二醇(10μg)改良释放片剂;口服/1片改良释放片剂,每天1次,持续7天。

[0203] -试验3:地诺孕素(2mg)/乙炔雌二醇(10μg)改良释放片剂;口服/1片改良释放片剂,每天1次,持续7天。

[0204] 所测试的改良释放制剂的定性和定量配方,以及其生产方法详见下文实施例3.2。

[0205] 参考产品(产品、剂量和给药方式)

[0206] ValetteTM即时释放片剂(VALETTETM;Jenapharm GmbH&Co.KG,德国):每片即时释放片剂含2mg地诺孕素和30μg乙炔雌二醇;口服/1片即时释放片剂,每天1次,持续7天。

[0207] 治疗时间

[0208] 志愿者按照随机时间安排在各自的研究时段在空腹条件下吞服试验1或试验2或试验3IMP的1片改良释放片剂的口服每日剂量,或参考IMP的1片即时释放片剂。

[0209] 结果

[0210] 按照方案,14名志愿者完成了试验。统计学上的BA评价是基于14名研究完成者(按照方案集合)的数据。

[0211] 药代动力学

[0212] 表1和表2总结了14名接受统计学评价的对象在口服多剂量的试验1、试验2、试验3IMP的1片改良释放片剂(每天1次,持续7天)、或参考药物的1片即时释放片剂(每天1次,持续7天)后,地诺孕素和乙炔雌二醇的统计学分析的主要终点和次要终点。

[0213] 表1:

[0214]

地诺孕素							
变量[单位]	几何平均值	算术平均值	SD	CV	范围	中位数	N
试验 1 (2mg 地诺孕素和 20 μ g 乙炔雌二醇/每片改良释放片剂)							
AUC(0-∞) [ng*h/mL]	716.7	731.6	158.6	21.7	542.1 - 1085.2	714.8	14
Cmax, ss [ng/mL]	58.2	59.3	12.3	20.7	46.6 - 91.4	55.8	14
Tmax, ss [h]	-	3.750	0.700	18.7	3.000- 5.000	4.000	14
试验 2 (1mg 地诺孕素和 10 μ g 乙炔雌二醇/每片改良释放片剂)							
AUC(0-∞) [ng*h/mL]	358.1	366.5	80.3	21.9	222.1 - 524.8	372.4	14
Cmax, ss [ng/mL]	28.1	28.6	5.6	19.7	20.0 - 40.9	26.8	14
Tmax, ss [h]	-	3.857	0.745	19.3	3.000- 5.000	4.000	14
试验 3 (2mg 地诺孕素和 10 μ g 乙炔雌二醇/每片改良释放片剂)							
AUC(0-∞) [ng*h/mL]	721.1	735.0	154.3	21.0	569.2 - 1006.5	719.1	14
Cmax, ss [ng/mL]	55.4	56.2	10.1	17.9	41.7 - 76.4	56.0	14
Tmax [h]	-	3.754	0.752	20.0	2.500- 5.000	4.000	14
参考 (2mg 地诺孕素和 30 μ g 乙炔雌二醇/每片即时释放片剂)							
AUC(0-∞)	707.2	720.3	140.9	19.6	466.8 - 1000.2	731.1	14

[0215]

[ng*h/mL]							
Cmax, ss [ng/mL]	74.6	75.4	12.5	16.5	60.8 – 109.0	74.0	14
Tmax, ss [h]	-	1.321	0.805	60.9	0.333- 3.000	1.000	14

[0216]

表2:

[0217]

乙炔雌二醇							
变量[单位]	几何平均值	算术平均值	SD	CV	范围	中位数	N
试验 1 (2mg 地诺孕素和 20μg 乙炔雌二醇/每片改良释放片剂)							
AUC(0-∞) [pg*h/mL]	683.3	706.3	196.4	27.8	465.4 - 1221.1	691.4	14
Cmax, ss [pg/mL]	59.9	63.6	23.3	36.6	33.3 - 112.0	60.0	14
Tmax, ss [h]	-	3.754	1.242	33.1	2.000- 6.033	4.000	14
试验 2 (1mg 地诺孕素和 10μg 乙炔雌二醇/每片改良释放片剂)							
变量[单位]	几何平均值	算术平均值	SD	CV	范围	中位数	N
AUC(0-∞) [pg*h/mL]	342.4	351.9	90.0	25.6	239.6 - 587.9	331.9	14
Cmax, ss [pg/mL]	31.2	32.3	9.5	29.5	23.1 - 56.4	29.9	14
Tmax, ss [h]	-	3.571	0.805	22.5	2.500- 5.000	3.500	14
试验 3 (2mg 地诺孕素和 10μg 乙炔雌二醇/每片改良释放片剂)							
变量[单位]	几何平均值	算术平均值	SD	CV	范围	中位数	N
AUC(0-∞) [pg*h/mL]	326.2	338.4	99.0	29.3	188.0 - 590.7	330.0	14
Cmax, ss [pg/mL]	30.4	33.2	15.8	47.5	15.9 - 75.5	28.4	14
Tmax, ss [h]	-	3.468	0.746	21.5	2.000- 5.000	3.500	14
参考 (2mg 地诺孕素和 30μg 乙炔雌二醇/每片即时释放片剂)							
变量[单位]	几何平均值	算术平均值	SD	CV	范围	中位数	N
AUC(0-∞) [pg*h/mL]	1030.5	1072.8	345.2	32.2	636.8 - 2055.1	974.0	14
Cmax, ss [pg/mL]	129.0	135.2	44.9	33.2	78.2 - 250.0	132.5	14
Tmax, ss [h]	-	1.345	0.504	37.5	0.667- 2.000	1.250	14

[0218] 图1显示了,对于所有制剂,在试验1、试验2、试验3IMP的1片改良释放片剂以及参考药物的1片即时释放片剂的口服多剂量施用(每天1次,持续7天)后的地诺孕素的浓度-时间曲线(算术平均值)。

[0219] 图2显示了,对于所有制剂,在试验1、试验2、试验3IMP的1片改良释放片剂以及参考药物的1片即时释放片剂的口服多剂量施用后的乙炔雌二醇的浓度-时间曲线(算术平均值)。

[0220] 文中图3和图4呈现了,在第7次给药前,地诺孕素浓度和乙炔雌二醇浓度达到稳定状态。

[0221] 安全性:

[0222] 3种试验制剂和参考药物的耐受性同样良好。几乎所有AE的模式符合地诺孕素和乙炔雌二醇施用后的预期(在参考IMP Valette™的SmPC中提到)。

[0223] 总体研究结论

[0224] 在这项研究中,在健康的绝经前女性中每天一次持续7天的多剂量施用后,含地诺孕素和乙炔雌二醇的所有测试制剂是安全的并且耐受性良好。三种研究性长效释放制剂的

耐受性与参考产品相当。

[0225] 达到稳定状态:在给药第1天、第5天、第6天和第7天采集给药前的血液样品。对于所有的产品和对于两种分析物,给药前的水平在第5天后没有增加。

[0226] 在7天施用的每天重复摄入后,三种试验PR制剂(地诺孕素/乙炔雌二醇改良释放片)的主要药代动力学特征为:

[0227] -在PR制剂中T_{max}从1.5小时转变为约4小时。

[0228] -与即时释放参考产品相比,AUC_{0-24h}严格呈比例。

[0229] -与即时释放参考产品相比,PR制剂中峰谷波动有所降低(在PR制剂中,C_{max}降低了约25%,C_{min}略微更高)。

[0230] 实施例2.地诺孕素+乙炔雌二醇PR制剂的避孕效果

[0231] 此处描述的信息是一项单中心、II期、开放标签的随机临床试验的结果摘录,以在100名健康女性中评估含有地诺孕素和乙炔雌二醇组合的三种长效释放制剂相比含有屈螺酮3mg和乙炔雌二醇20μg的灵活方案避孕药的排卵抑制作用。

[0232] 材料和方法

[0233] 目的

[0234] 主要目的是在治疗周期(TC)1和TC4中,与即时释放口服避孕药VelMari®(EE 0.02mg/屈螺酮3mg)相比,含有1mg或2mg地诺孕素和10μg或20μg乙炔雌二醇的口服改良释放制剂对卵巢活性的抑制(Hoogland评分)。

[0235] 出血模式:孕酮、雌二醇(E2)、卵泡刺激激素(FSH)和黄体生成激素(LH)的血清水平;安全性和耐受性;以及Landgren评分(如果在TC 1或TC 4中通过声波技术已经观察到排卵)是研究的次要目标。

[0236] 方法

[0237] 健康女性按1:1:1:1的比率随机接受4种非盲治疗(即,乙炔雌二醇(EE)/地诺孕素(DNG)10μg/1mg片剂,或EE/DNG 10μg/2mg片剂,或EE/DNG 20μg/2mg片剂,或VelMari® Langzyklus 0.02mg/3mg片剂(EE 20μg/屈螺酮3mg))中的一种。

[0238] 对象数量(计划的和分析的)

[0239] 计划数:100;实际数:100;完成数:84;分析数:100。

[0240] 样本量的确定

[0241] 没有正式的样本量计算。样本量被设定为每组25名对象(试验中分配了总共100名对象),并且基于文献中描述的DNG介导的抑制排卵的方法(Klipping等人,2012)。

[0242] 诊断和纳入的主要标准

[0243] 研究样本是健康的女性(18-35岁,包括18岁和35岁),有规律的月经史,没有明显的妇科异常。具有可能与研究目的产生影响或意味着对对象有安全风险的情况或特征的女性被排除在外。特别是怀孕,体内可能有残留的药物激素,或有血栓性静脉炎、静脉或动脉血栓栓塞性疾病的病史,被排除在外。

[0244] 试验产品和参考产品(产品、剂量和施用方式)

[0245] • T1:EE/DNG 10μg/1mg

[0246] • T2:EE/DNG 10μg/2mg

[0247] • T3:EE/DNG 20μg/2mg

[0248] • T4: **Velmari®** Langzyklus 0.02/3mg片剂 (EE 20µg/屈螺酮3mg)

[0249] 用于口服施用。一片/天。

[0250] 对象接受研究用药产品 (IMP) 试剂盒, 该试剂盒含有4个泡罩, 每个泡罩装有24个片剂, 以涵盖87天的治疗期。在第91天, 服用试验产品的对象得到1个装有28个片剂的泡罩, 服用 **Velmari®** 的对象得到2个装有24个片剂的泡罩。

[0251] 由Laboratorios León Farma, S.A. (西班牙, 莱昂) 制造和包装试验产品和参考产品二者。

[0252] 所测试的改良释放制剂的定性和定量配方, 以及其生产方法详见下文实施例3.2。

[0253] 治疗持续时间

[0254] 治疗阶段 (TC1至TC4): 119天。TC1至TC3相当于第一个治疗期 (延长的) 87天摄入+4个无激素日 (91天); TC4相当于第二个治疗期24天摄入+4个无激素日。TC1对应的是第1天至第27天。

[0255] 统计方法

[0256] 这是一项探索性研究。所有数据都根据样本统计或频数表进行了总结。

[0257] 结果

[0258] 100名对象被随机分配并接受了至少1个剂量的IMP, 84名对象完成了研究。

[0259] 疗效结果

[0260] 主要疗效终点:

[0261] 根据预定访问时间的观察结果, 使用反映卵巢状态的Hoogland评分 (Hoogland和Skouby1993) 测量TC1和TC4期间的排卵抑制。

[0262] Hoogland评分结合了卵泡大小 (以mm计) 和孕酮/雌二醇的血清浓度 (以nmol/L计)。评分系统详见表3。

[0263] 表3Hoogland评分评价

评分	最大卵泡的大小		孕酮		雌二醇	
1: 无活性	≤10 mm	—	—	—	—	—
2: 潜在活性	>10 mm	—	—	—	—	—
3: 非活性FLS	>13 mm	—	—	≤27.2 pg/mL	≤0.1 nmol/L	
4: 活性FLS	>13 mm	≤1.6 ng/mL	≤5 nmol/L	>27.2 pg/mL	>0.1 nmol/L	
5: LUF	>13 mm 持续存在	>1.6 ng/mL	>5 nmol/L	>27.2 pg/mL	>0.1 nmol/L	
6: 排卵	>13 mm 破裂	>1.6 ng/mL	>5 nmol/L	>27.2 pg/mL	>0.1 nmol/L	

[0265] 缩略语: FLS=卵泡样结构; LUF=黄体化未破裂的卵泡

[0266] 研究期间观察到的最大Hoogland评分被用于疗效评估。根据Hoogland评分定义了三个类别:

[0267] -1或2: 无卵巢活性或卵巢活性最小

[0268] -3或4: 残留的卵巢活性

[0269] -5或6: 高卵巢活性, 包括排卵

[0270] 在疗效评估中, Hoogland评分1至4被定义为“排卵抑制”。根据这个定义, 在TC1和

TC4中治疗组T3和VelMari®的抑制率为100%。对于T2,在TC1和TC4中抑制率为100%和95.5%;对于T1,在TC1和TC4中抑制率为96.0%和90.9%(表4)。

[0271] 表4:

TC编号	抑制	T1 N=25 n (%)	T2 N=24 n (%)	T3 N=25 n (%)	VelMari® N=24 n (%)
TC 1	否	1 (4.0)	0	0	0
	是	24 (96.0)	24 (100.0)	25 (100.0)	24 (100.0)
TC 4	否	2 (9.1)	1 (4.5)	0	0
	是	20 (90.9)	21 (95.5)	22 (100.0)	20 (100.0)

[0273] 次要疗效终点:

[0274] -Landgren评分

[0275] 只有在TVU检查中怀疑有排卵且相应的Hoogland评分为5或6时,才测定在TC1和TC4中的Landgren评分。

[0276] 根据Landgren (Landgren等人1980),可以通过在最少连续5天内孕酮水平>16nmol/L来证实排卵正常。在本研究中,如果在5天内的3次孕酮测量中孕酮>16nmol/L,则Landgren评分为阳性。

[0277] Landgren评分被测定了5次(T1:4名;T2:1名)。在TC4期间的一名T1对象为阳性,所有其他对象均为阴性。

[0278] -出血模式

[0279] 出血模式不是绝对值,而是相对于其他避孕药和剂量而言。该试验是双盲的,并且此处使用VelMari®用于比较目的。对象在对象日记中将阴道出血的发生记录为无出血、点状出血、轻度出血、正常出血或大量出血。在分析中,考虑了以下治疗期并且分别制成表:TC1(第1天至第24天),TC4(第92天至第119天),TC1至TC3(第1天至第91天),以及TC1至TC4(第1天至第119天)。表5示出了TC4以及TC1至TC3的汇总数据。

[0280] 所有治疗组的大多数天数记录为“无出血”,其次是“点状出血”。对于所有治疗组,只有少部分天数被记录为轻度出血、正常出血或大量出血(按降序排列)。

[0281] VelMari®组的出血模式最不理想,其平均值仅为76天的无出血日,相比之下T3为78天,T2为87天,T1组为89天(包括TC1至TC4)。然而,在TC 4中,所有组的值集中在23天至24天。

[0282] 表5. 出血模式(完整分析集)

出血类别		T1 N=25	T2 N=25	T3 N=25	VelMari® N=25	共计 N=100
无 (天数)	平均值±SD ¹	18.7±5.1	17.0±5.9	13.7±7.5	16.7±6.2	16.5±6.4
	Min-Max	7-24	0-24	1-25	1-24	0-25
点状 (天数)	平均值±SD	3.2±3.7	4.9±5.5	7.9±6.1	5.2±5.7	5.3±5.5
	Min-Max	0-13	0-23	0-23	0-21	0-23

[0284]	TC 1	轻度	平均值±SD	2.7±2.2	2.0±1.3	3.0±3.0	2.5±2.0	2.6±2.2
		(天数)	Min-Max	0-9	0-5	1-12	0-7	0-12
		正常	平均值±SD	2.1±1.4	2.5±1.5	2.0±1.1	1.9±1.2	2.1±1.3
		(天数)	Min-Max	0-5	1-8	0-4	0-5	0-8
		大量	平均值±SD	0.4±0.8	0.3±0.7	0.5±0.9	0.8±1.0	0.5±0.9
		(天数)	Min-Max	0-3	0-2	0-3	0-4	0-4
	TC 4	发作	平均值±SD	1.5±0.6	1.4±0.6	1.8±0.7	1.5±0.6	1.6±0.6
		次数	Min-Max	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3
		无	平均值±SD	24.1±3.7	22.7±5.3	24.3±4.0	23.4±5.8	23.6±4.8
		(天数)	Min-Max	17-28	6-28	9-28	0-28	0-28
		点状	平均值±SD	2.0±2.4	2.6±2.5	2.3±3.5	2.0±2.6	2.2±2.7
		(天数)	Min-Max	0-9	0-8	0-16	0-9	0-16
	TC 4	轻度	平均值±SD	1.6±2.0	2.0±2.4	1.1±1.2	0.8±0.9	1.4±1.8
		(天数)	Min-Max	0-7	0-8	0-4	0-3	0-8
		正常	平均值±SD	0.3±0.9	0.4±0.9	0.1±0.3	0.4±0.6	0.3±0.7
		(天数)	Min-Max	0-4	0-3	0-1	0-2	0-4
		大量	平均值±SD	0	0.3±1.1	0	0.0±0.2	0.1±0.5
		(天数)	Min-Max	0	0-5	0	0-1	0-5
	TC 4	发作	平均值±SD	1.2±0.9	1.5±1.3	1.4±0.8	1.3±0.8	1.4±1.0
		次数	Min-Max	0-3	0-6	0-3	0-3	0-6
	TC 1-3	无	平均值±SD	67.4±18.0	65.7±21.1	55.7±20.1	54.8±27.0	60.9±22.2
		(天数)	Min-Max	20-87	0-87	12-91	1-87	0-91
		点状	平均值±SD	11.1±11.1	15.6±16.0	20.4±14.1	22.0±20.2	17.2±16.0
		(天数)	Min-Max	0-51	0-61	0-48	0-64	0-64
		轻度	平均值±SD	5.6±4.2	4.5±4.1	7.5±6.9	5.7±5.4	5.8±5.3
		(天数)	Min-Max	1-15	0-19	1-21	0-24	0-24
	TC 1-3	正常	平均值±SD	3.0±2.0	3.5±2.5	2.5±1.5	2.9±2.0	3.0±2.0
		(天数)	Min-Max	0-7	1-12	0-5	1-7	0-12
		大量	平均值±SD	0.4±0.9	0.5±1.0	0.5±0.9	1.8±3.6	0.8±2.0
		(天数)	Min-Max	0-3	0-3	0-3	0-16	0-16
		发作	平均值±SD	3.8±1.9	3.8±2.1	4.3±2.1	3.3±1.6	3.8±1.9
		次数	Min-Max	1-8	1-7	1-12	1-6	1-12

[0285] 缩略语:DNG=地诺孕素;EE=乙炔雌二醇;Max=最大;Min=最小;N=对象数量;T1=EE/DNG 10μg/1mg;T2=EE/DNG 10μg/2 mg;T3=EE/DNG 20μg/2 mg;TC=治疗周期;Velmari®=Velmari Langzyklus 0.02mg/3 mg片(EE 20μg/屈螺酮3 mg)

[0286] ¹平均值和SD值被四舍五入到小数点后1位。

[0287] 对于类别“无出血”和“点状出血”,治疗组之间的差异最大。每个治疗周期,对于“轻度出血”、“正常出血”和“大量出血”,组间差异相差不超过1天。

[0288] 在TC 4中,所有组间的无出血天数非常相似。T3被分类为“轻度”、“正常”和“重度”出血事件的天数等于或低于T1或T2的天数。T3只有“点状出血”事件的天数高于T1的天数。最后,T1和T3之间的发作次数只相差0.2次。因此,可以得出结论,在TC 4中,各种长效释放制剂之间没有显著的差异。

[0289] 在TC 1-TC 3期期间,观察到PR制剂在“大量”出血以及“点状出血”和“无出血”天

数方面具有稍微更有利的特征。

[0290] 总之,在出血模式方面,PR制剂的不同剂量之间没有发现显著的差异,这些制剂比参考产品具有更有利的特征,特别是在TC 1-TC 3期间。

[0291] -安全性和耐受性

[0292] 所有产品是安全的且是可合理耐受的。大于五分之四的对象经历了至少1次IMP相关的AE,大多数是轻度或中度的。头痛、下腹疼痛和乳房不适是最常见的IMP相关AE。本研究中报告的单个严重AE与IMP无关,并且是在 Velmari®治疗下发生的。安全性数据没有揭示出治疗组之间有任何有临床意义的差异。详情见表6。

[0293] 表6:

事件	T1 N=25		T2 N=25		T3 N=25		Velmari® N=25	
	n (%)	事件	n (%)	事件	n (%)	事件	n (%)	事件
所有AE	25 (100.0)	173	24 (96.0)	144	25 (100.0)	141	25 (100.0)	153
治疗前AE	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (4.0)	1	1 (4.0)	1
TEAE	25 (100.0)	173	24 (96.0)	144	25 (100.0)	140	25 (100.0)	152
ADR	22 (88.0)	94	20 (80.0)	67	21 (84.0)	70	21 (84.0)	72
严重TEAE	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (4.0)	1
严重ADR	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
TEAE导致 IMP停用	2 (8.0)	2	1 (4.0)	1	1 (4.0)	1	3 (12.0)	4

[0295] 实施例3.-EE 0.02mg/DNG 2mg延长释放制剂

[0296] 实施例3.1.各种浓度(w/w%)的替代性基质形成聚合物的溶出曲线

[0297] 3.1.乳糖-Eudragit RS PO/制剂1

[0298] 表7显示了制剂1的定性和定量组成。

[0299] 表7:

材料	制剂 1	
	mg/片	%
地诺孕素	2.00	4.00
乙炔雌二醇	0.02	0.04
乳糖一水合物	35.48	70.96
Eudragit RS PO	10.00	20.00
聚维酮 K30	1.50	3.00

[0301]	乙醇 96%	*	
	水	*	
	硬脂酸镁	1.00	2.00
	共计	50.0	100

[0302] *在方法中已蒸发掉

[0303] 制备方法:

[0304] 将Eudragit RS P0和乳糖(第一部分,16mg)与粘合剂溶液(水,乙醇96%,聚维酮K30)一起制粒。将获得的颗粒与地诺孕素、乙炔雌二醇和剩余乳糖(第二部分,剩余乳糖)混合并共混。颗粒用硬脂酸镁润滑并且压制成圆形的双凸面片剂,直径为5.0mm,平均重量为50.0mg。

[0305] 图7A和7B分别显示了制剂1中地诺孕素和EE的溶出曲线。

[0306] 用于释放地诺孕素/乙炔雌二醇2.00mg/0.02mg延长释放片剂的溶出方法如下:

[0307]	仪器:	USP 1(篮式)
	介质:	水,纯净的
	速度:	75rpm
	体积:	900mL
	温度:	37°C ± 0.5°C

[0308] 3.2甘露醇-Eudragit RS P0/制剂2和制剂3

[0309] 制剂2和制剂3显示了浓度为30%和40%的Eudragit RS P0对地诺孕素和乙炔雌二醇二者的溶出曲线的影响。通过改变甘露醇的量来调整Eudragit RS P0的量。表8显示了制剂2和制剂3的定性和定量组成。

[0310] 表8:

	材料	制剂 2		制剂 3	
		mg/片	%	mg/片	%
[0311]	地诺孕素	2.00	4.00	2.00	4.00
	乙炔雌二醇	0.02	0.04	0.02	0.04
	甘露醇	29.48	58.96	24.48	48.96
	Eudragit RS P0	15.00	30.00	20.00	40.00
	聚维酮 K30	2.50	5.00	2.50	5.00
	乙醇 96%	*	*	*	*
	水	*	*	*	*
	硬脂酸镁	1.00	2.00	1.00	2.00
	共计	50.0	100	50.0	100

[0312] *在方法中已蒸发掉

[0313] 制备方法:

[0314] 将Eudragit RS P0和甘露醇(第一部分,16mg)与粘合剂溶液(水,乙醇96%,聚维酮K30)一起制粒。将获得的颗粒与地诺孕素、乙炔雌二醇和剩余乳糖(第二部分)混合并共混。颗粒用硬脂酸镁润滑并且压制成圆形的双凸面片剂,直径为5.0mm,平均重量为50.0mg。

[0315] 图8A和8B分别显示了制剂2和制剂3中地诺孕素和EE的溶出曲线。

[0316] 3.3.乳糖-HPMC/制剂4和制剂5

[0317] 制剂4和制剂5显示了浓度为约30%和约50%的HPMC K100M对地诺孕素和乙炔雌二醇二者的溶出曲线的影响。通过改变乳糖的量来调整HPMC的量。表9显示了制剂4和制剂5的定性和定量组成。

[0318] 表9:

材料	制剂 4		制剂 5	
	mg/片	%	mg/片	%
核心				
地诺孕素	2.00	3.75	2.00	3.75
乙炔雌二醇	0.02	0.04	0.02	0.04
乳糖	29.48	55.20	19.48	36.48
HPMC K100M	15.00	28.10	25.00	46.82
[0319] 聚维酮 K30	2.50	4.68	2.50	4.68
乙醇 96%	*	*	*	*
水	*	*	*	*
硬脂酸镁	1.00	1.87	1.00	1.87
包衣				
Opadry 2 白色	1.00	1.87	1.00	1.87
PEG 6000	2.40	4.49	2.40	4.49
共计	50.0	100	50.0	100

[0320] *在方法中已蒸发掉

[0321] 制备方法:

[0322] 将HPMC和乳糖(第一部分,16mg)与粘合剂溶液(水,乙醇96%,聚维酮K30)一起制粒。将获得的颗粒与地诺孕素、乙炔雌二醇和剩余乳糖(第二部分)混合并共混。颗粒用硬脂酸镁润滑并且压制成圆形的双凸面片剂,直径为5.0mm,平均重量为50.0mg。在薄膜包衣机HT0003中用白色Opadry和PEG6000对片剂核心进行薄膜包衣。

[0323] 图9A和9B分别显示了制剂4和制剂5中的地诺孕素和EE的溶出曲线。

[0324] 含有50% HPMC(即46.82%的HPMC)的批次呈现出优选的长效释放特性。

[0325] 实施例3.2.实施例2中测试的长效释放制剂的溶出曲线

[0326] 下表10提供了制剂6至8的定性和定量组成,分别包含1mg DNG/0.01mgEE、2mgDNG/0.01mgEE和2mgDNG/0.02mg。

[0327] 这些制剂是乳糖-HPMC制剂,其中约50%的HPMC K100M是通过上述3.3中公开的相同方法生产的。

[0328] 表10:

材料	制剂 6		制剂 7		制剂 8	
	mg/片	%	mg/片	%	mg/片	%
核心						

[0330]

地诺孕素	1.00	1.87	2.00	3.75	2.00	3.75
乙炔雌二醇	0.01	0.02	0.01	0.02	0.02	0.04
乳糖一水合物	20.49	38.37	19.48	36.50	19.48	36.48
HPMC K100M	25.00	46.82	25.00	46.82	25.00	46.82
聚维酮 K30	2.50	4.68	2.50	4.68	2.50	4.68
乙醇 96%	*	*	*	*	*	*
水	*	*	*	*	*	*
硬脂酸镁	1.00	1.87	1.00	1.87	1.00	1.87
包衣						
Opadry 2 黄色	1.00	1.87	-	-	-	-
Opadry 2 粉红色	-	-	1.00	1.87	-	-
Opadry 2 白色	-	-	-	-	1.00	1.87
PEG 6000	2.40	4.49	2.40	4.49	2.40	4.49
共计	53.4	100	53.4	100	53.4	100

[0331] 图10A和10B分别显示了制剂6至制剂8中的地诺孕素和EE的溶出曲线。可以看出，所生产的各个批次的溶出曲线几乎是重叠的。

[0332] 参考文献

[0333] Hoogland HJ, Skouby SO. Ultrasound evaluation of ovarian activity under oral contraceptives. Contraception. 1993 Jun; 47(6):583-90.

[0334] Klipping C, Duijkers I, Remmers A, et al. Ovulation-inhibiting effects of dienogest in a randomized, dose-controlled pharmacodynamic trial of healthy women, J Clin Pharmacol. 2012 Nov; 52(11):1704-13.

[0335] Landgren BM, Undén AL, Diczfalussy E. Hormonal profile of the cycle in 68 normally menstruating women. Acta Endocrinol (Copenh). 1980 May; 94(1):89-98.

[0336] Nappi R.E., Lette I., Lee L.K., Flores N.M., Micheletti M.-C., Tang B., Real-world experience of women using extended-cycle vs monthly-cycle combined oral contraception in the United States: the National health and Wellness Survey. BMC Women's Health 2018 18:1 Article Number 22.

[0337] Wiegratz I, Stahlberg S, Manthey T, et al. Effect of extended-cycle regimen with an oral contraceptive containing 30mcg ethinyl estradiol and 2mg dienogest on bleeding patterns, safety, acceptance and contraceptive efficacy. Contraception. 2011 Aug; 84(2):133-43.

[0338] Wiegratz I, Kutschera E, Lee JH, et al. Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum-binding globulins. Contraception. 2003; 67(1):25-32.

[0339] Wiegratz I, Lee JH, Kutschera E, Winkler UH, Kuhl H. Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters. Contraception. 2004; 70(2):97-106.

[0340] Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Venous thromboembolism

and the pill. The WHO technical report on cardiovascular disease and steroid hormone contraception: state-of-the-art. World Health Organization. Hum Reprod. 1998; 13(11): 2981-2983.

[0341] Meade TW. Oral contraceptives, clotting factors, and thrombosis. Am J Obstet Gynecol. 1982; 142(6Pt2): 758-761.

[0342] Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, Ferguson WJ, Stadel BV, Lundin FE. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. Am J Epidemiol. 1991; 133(1): 32-37.

[0343] Lidegaard O. Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study. BMJ. 1993; 306(6883): 956-963.

[0344] Guida M, Bifulco G, Di Spiezio Sardo A, Scala M, Fernandez LM, Nappi C. Review of the safety, efficacy and patient acceptability of the combined dienogest/estradiol valerate contraceptive pill. Int J Womens Health. 2010; 2: 279-290.

[0345] Stanczyk FZ, Archer DF, Bhavnani BR. Ethinyl estradiol and 17 β -estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. Contraception. 2013; 87(6): 706-727. doi: 10.1016/j.contraception.2012.12.011

[0346] 条款

[0347] 1. 一种口服避孕组合物, 包含2mg的17 α -氰甲基-17- β -羟基雌甾烷-4, 9-二烯-3-酮(地诺孕素)和0.02mg的17 α -乙炔基雌二醇(乙炔雌二醇), 其中所述避孕组合物的药物形式为延长释放形式, 其中乙炔雌二醇(EE)含量旨在用于缓慢释放。

[0348] 2. 根据条款1的口服避孕组合物, 其中地诺孕素(DNG)和乙炔雌二醇(EE)的含量旨在用于缓慢释放。

[0349] 3. 根据条款1或2中任一项的口服避孕组合物, 其中延长释放形式是片剂, 并且该片剂包含片剂核心, 该片剂核心包含在该片剂内的地诺孕素和乙炔雌二醇的全部含量。

[0350] 4. 根据条款1至3中任一项的口服避孕组合物, 其中药物形式是包含片剂核心和薄膜包衣的薄膜包衣片剂。

[0351] 5. 根据条款1至4中任一项的口服避孕组合物, 其中, 在空腹条件下每天一次口服施用7天后, 所述组合物呈现出药代动力学曲线, 所述药代动力学曲线的特征在于:

[0352] a. EE的T_{max}为3.5小时至4小时, 优选为约3.75小时。

[0353] 6. 根据条款1至5中任一项的口服避孕组合物, 其中, 在空腹条件下每天一次口服施用7天后, 所述组合物呈现出药代动力学曲线, 所述药代动力学曲线的特征在于:

[0354] a. DNG的T_{max}为3.5小时至4小时, 优选为约3.75小时; 以及

[0355] b. EE的T_{max}为3.5小时至4小时, 优选为约3.75小时。

[0356] 7. 根据条款1至6中任一项的口服避孕组合物, 其中, 在空腹条件下每天一次口服施用7天后, 所述组合物呈现出的药代动力学曲线的特征还在于: EE的C_{max}为60ng/mL至65ng/mL, 优选地, EE的C_{max}为60ng/mL至65ng/mL并且DNG的C_{max}为55ng/mL至60ng/mL。

[0357] 8. 根据条款1至7中任一项的口服避孕组合物, 其中, 在空腹条件下每天一次口服

施用7天后,所述组合物呈现出的药代动力学曲线的特征还在于:EE具有680至710ng×h/mL的AUC(0- ∞),优选地,EE的AUC(0- ∞)为680至710ng×h/mL,DNG的AUC(0- ∞)为710至740ng×h/mL。

[0358] 9. 根据条款1至8中任一项的避孕组合物,其中,当所述组合物根据USP1 (篮式) 方法进行体外溶出试验时,EE,优选DNG和EE分别具有溶出曲线,所述溶出曲线的特征在于:

[0359] (i) 不超过25%的初始存在于所述组合物中的量在1小时内溶出;以及

[0360] (ii) 30%至60%的初始存在于所述组合物中的量在2小时内溶出,

[0361] (iii) 至少70%的初始存在于所述组合物中的量在8小时内溶出。

[0362] 10. 根据条款9的避孕组合物,其中EE,优选为DNG和EE,分别地具有溶出曲线,所述溶出曲线的特征在于:

[0363] (i) 不超过25%的初始存在于所述组合物中的量在1小时内溶出;

[0364] (ii) 35%至55%的初始存在于所述组合物中的量在2小时内溶出,以及

[0365] (iii) 至少80%的初始存在于所述组合物中的量在5小时内溶出。

[0366] 11. 根据条款1至10中任一项的避孕组合物,其中,所述组合物适合作为避孕方案中的每日活性口服形式施用,所述避孕方案包括连续21天至24天的每日活性口服形式施用,接着是4天至7天时段每日安慰剂口服形式施用或无口服形式施用。

[0367] 12. 根据条款11的避孕组合物,其中,所述组合物适合作为避孕方案中的每日活性口服形式施用,所述避孕方案包括连续24天的活性口服形式施用,接着是4天时段每日安慰剂口服形式施用。

[0368] 13. 根据条款1至10中任一项的避孕组合物,其中,所述组合物适合作为避孕方案中的每日活性口服形式施用,该避孕方案包括连续87天的活性口服形式施用,接着是4天时段每日安慰剂口服形式施用或无口服形式施用。

[0369] 14. 根据条款1至13中任一项的避孕组合物,其中EE,优选EE和DNG,被分散在持续释放基质中。

[0370] 15. 根据条款1至14中任一项的避孕组合物,其中,所述持续释放基质包括亲水性聚合物,优选地,所述基质通过EE,优选DNG和EE,与所述亲水性聚合物的制粒而获得。

[0371] 16. 根据条款15的避孕组合物,其中,所述亲水性聚合物是在25%至60%w/w、优选30%至50%w/w、更优选45%至55%w/w范围内且甚至更优选约50%w/w的纤维素衍生物,优选羟基烷基纤维素。

[0372] 17. 根据条款15或16中任一项的避孕组合物,其中,所述亲水性聚合物选自羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 及其组合,优选地所述亲水性聚合物为HPMC,更优选为HPMC K100。

[0373] 18. 根据条款1至17中任一项的避孕组合物,其中,所述组合物包含:

[0374] - 稀释剂,优选为30%至60%w/w;

[0375] - 聚合物基质形成剂,优选为10%至60%w/w;

[0376] - 粘合剂,优选为1%至10%w/w;以及

[0377] - 润滑剂,优选为0至5%w/w。

[0378] 19. 根据条款1至18中任一项的避孕组合物,其中所述组合物包含:

[0379] - 35%至45%w/w的乳糖;

- [0380] -45%至55%w/w的HPMC;
- [0381] -2%至7%w/w的聚维酮;
- [0382] -1%至3%w/w的硬脂酸镁。
- [0383] 20. 根据条款1至19中任一项的避孕组合物,其中,所述组合物包含以下或由以下组成:
- [0384] -约40%w/w的乳糖一水合物;
- [0385] -约50%w/w的HPMC K100低粘度;
- [0386] -约5%w/w的聚维酮K30;以及
- [0387] -约2%w/w的硬脂酸镁。
- [0388] 21. 一种获得条款1至20中任一项的避孕组合物的方法,其中所述方法包括:
- [0389] i. 将DNG和EE中的每一种与稀释剂独立混合,然后将它们混合在一起,以获得DNG、EE和所述稀释剂的混合物;
- [0390] ii. 将稀释剂和聚合物基质形成剂进行制粒;
- [0391] iii. 干燥,可选地筛分,并且混合步骤ii)中获得的颗粒与步骤i)中获得的混合物;
- [0392] iv. 将步骤iii)中获得的混合物与润滑剂共混,然后压制成片剂;
- [0393] v. 可选地,用包衣剂将步骤iv)中获得的片剂包衣并且干燥。
- [0394] 22. 一种避孕试剂盒,包括一个或多个包装单元,其中每个包装单元包含至少21至24个根据条款1至12或14至20中任一项的口服避孕组合物作为每日活性剂型,和至少4至7个每日安慰剂剂型。

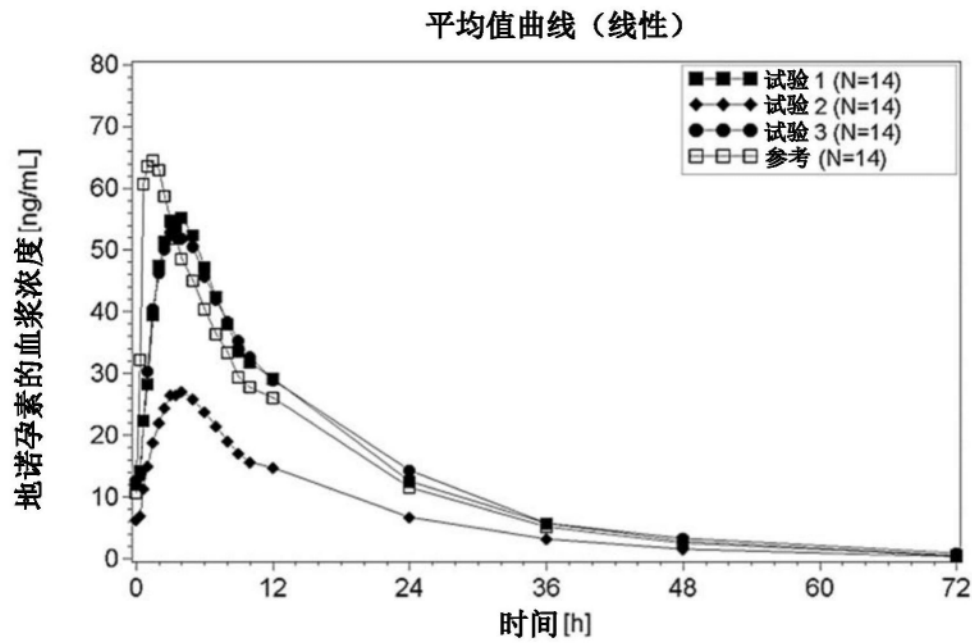


图1

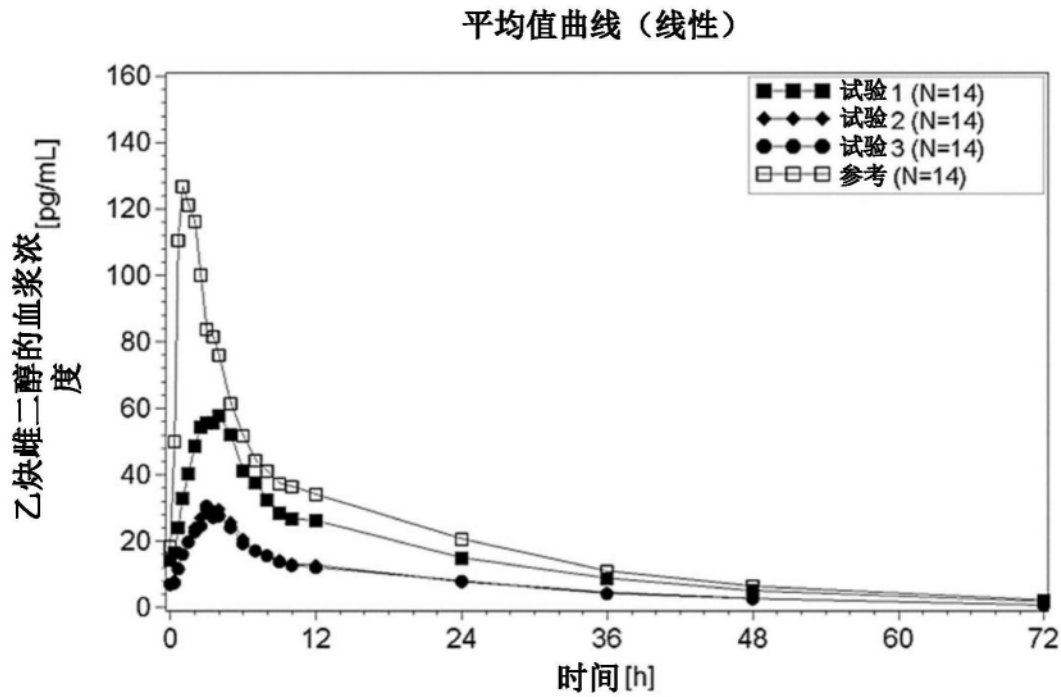


图2

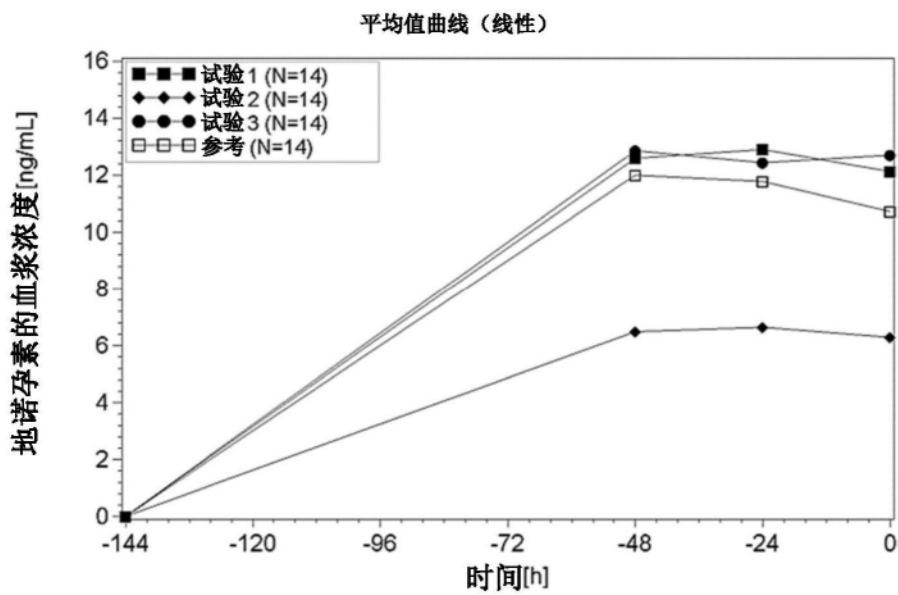


图3

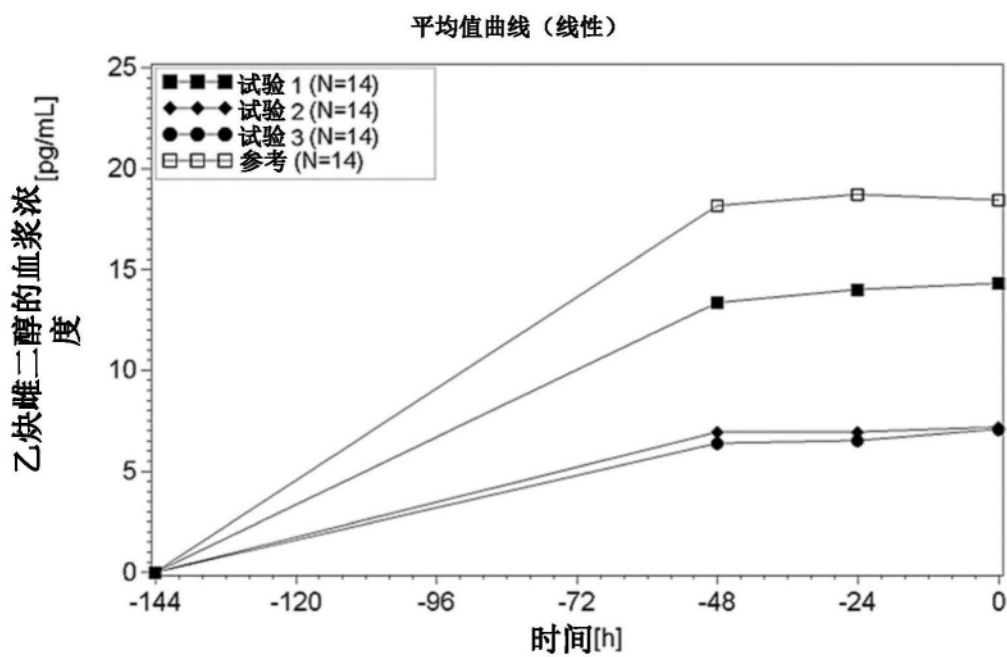


图4

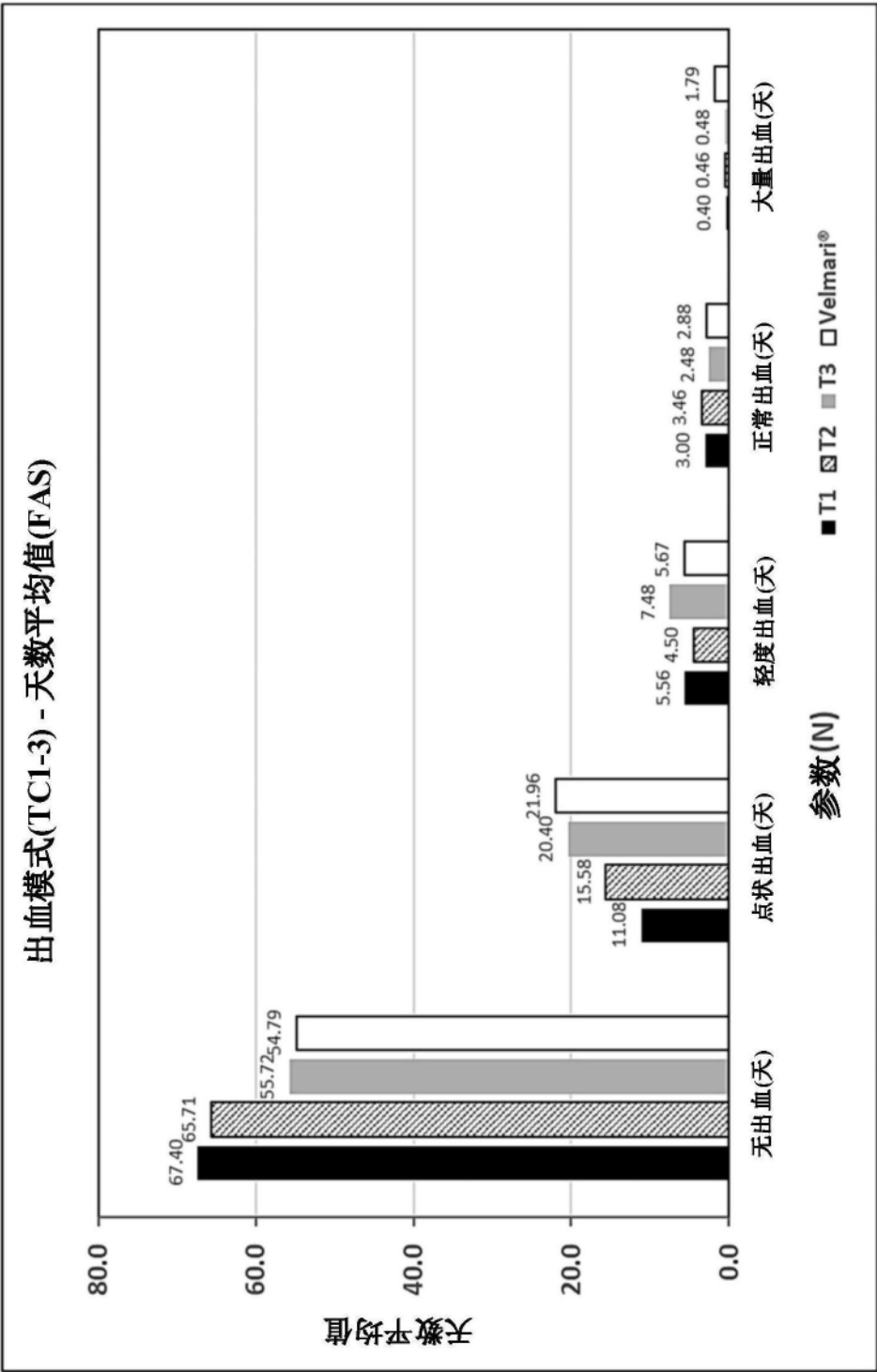


图5

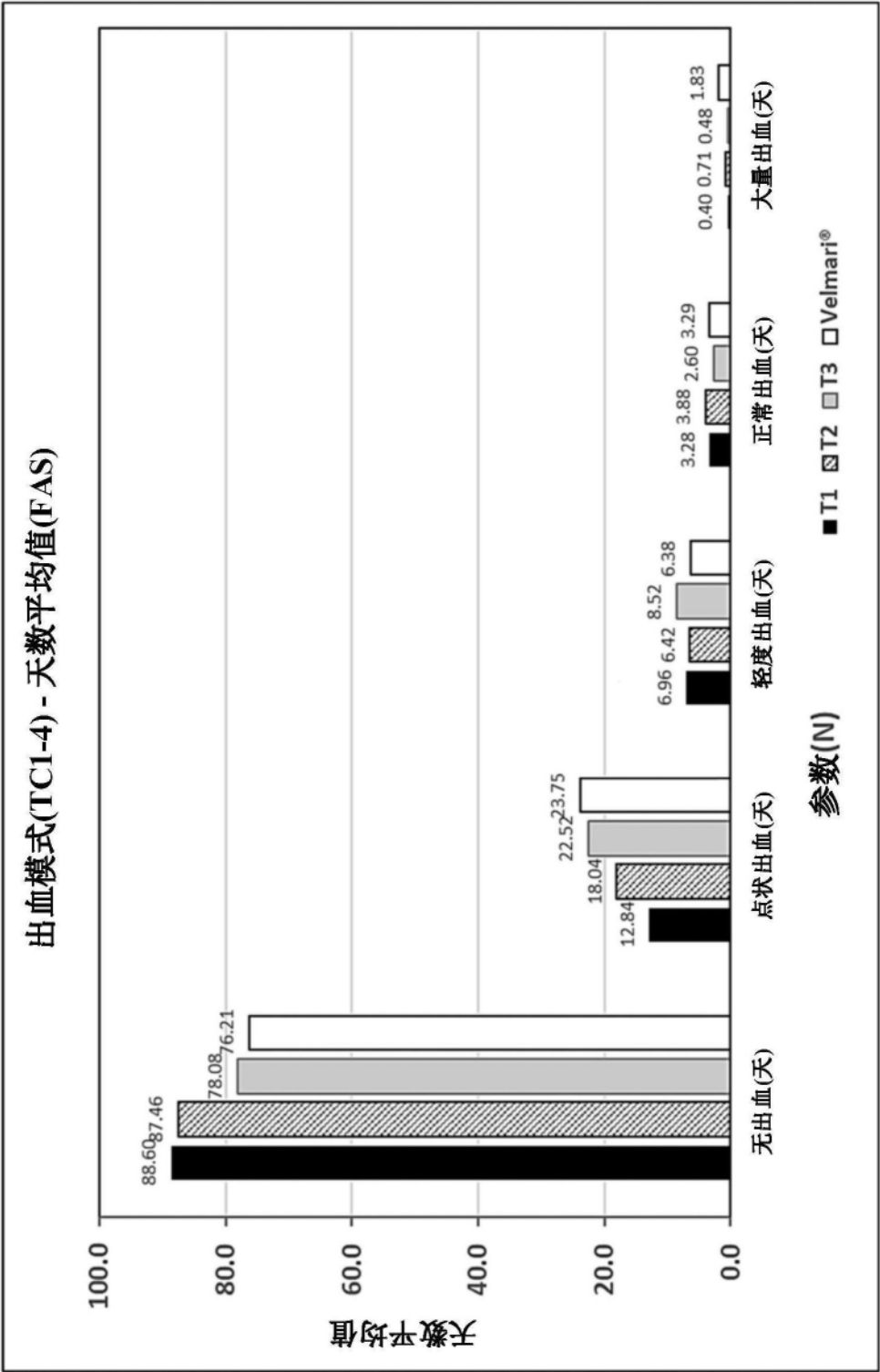


图6

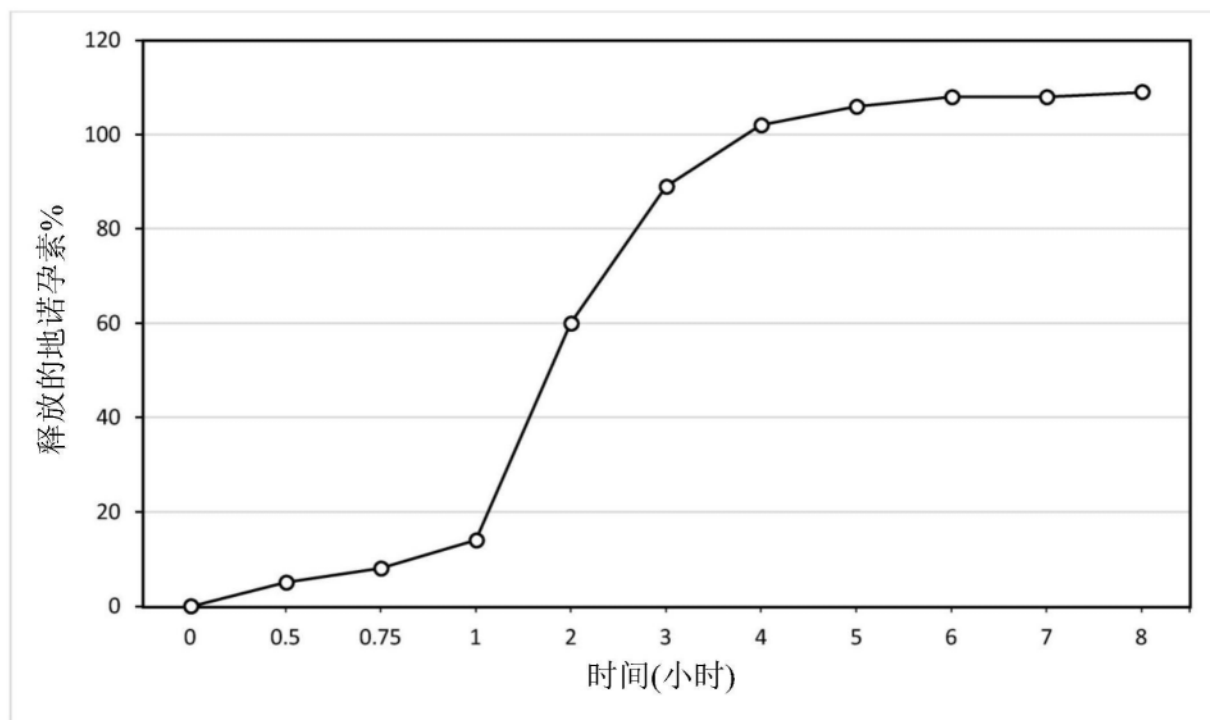


图7A

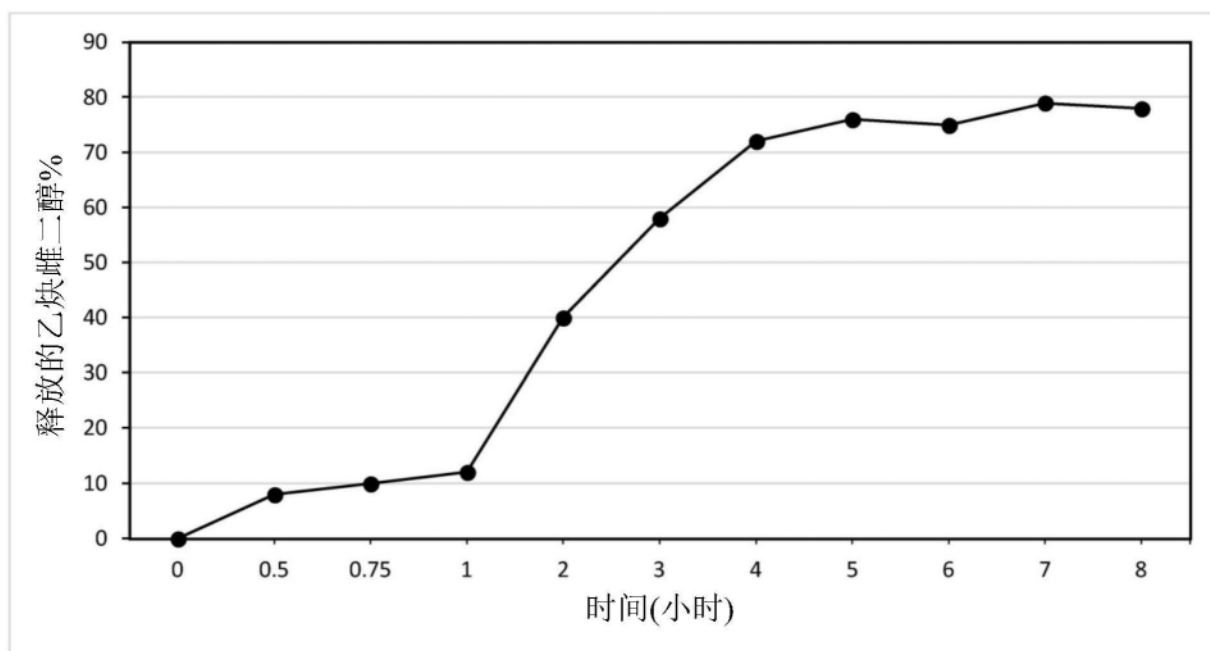


图7B

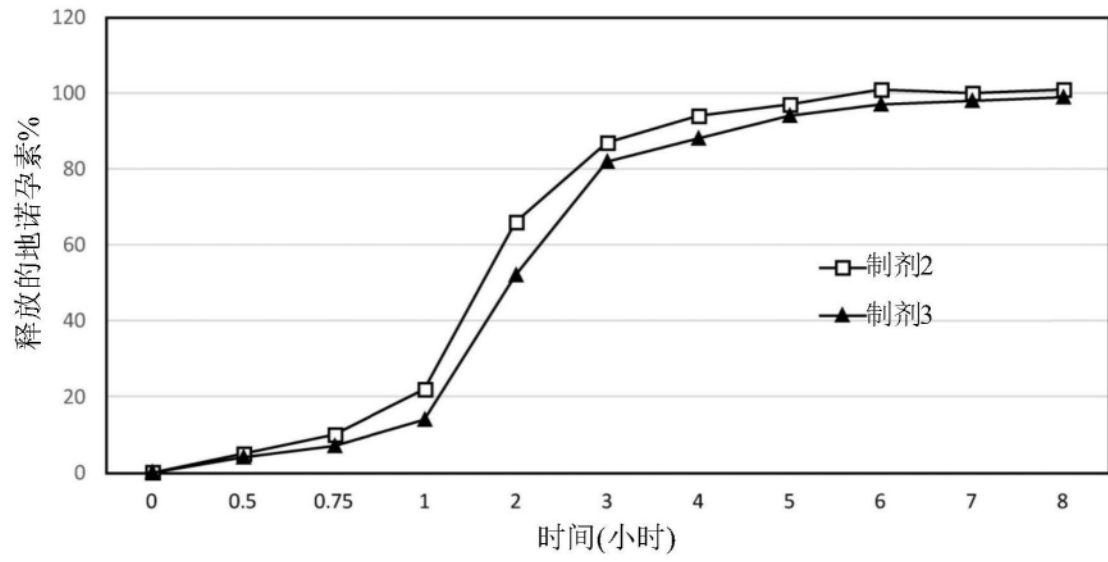


图8A

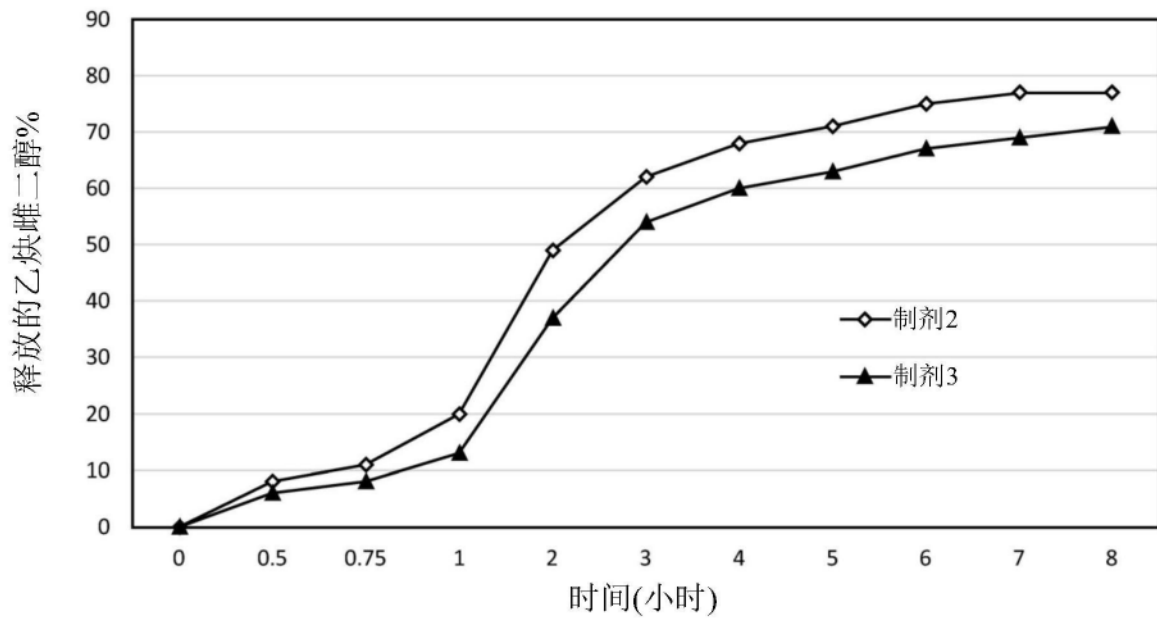


图8B

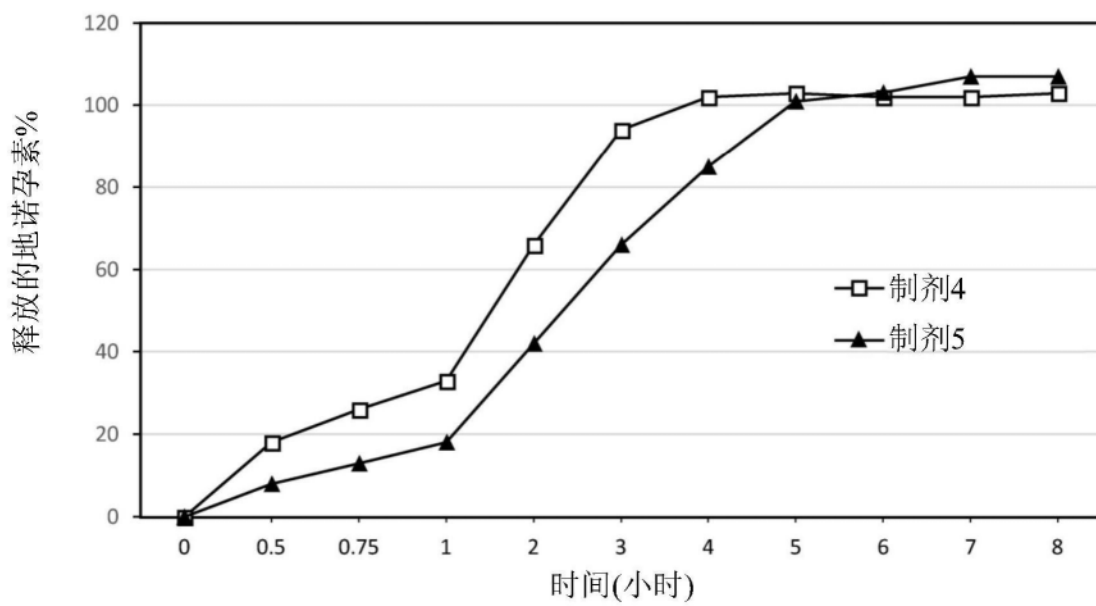


图9A

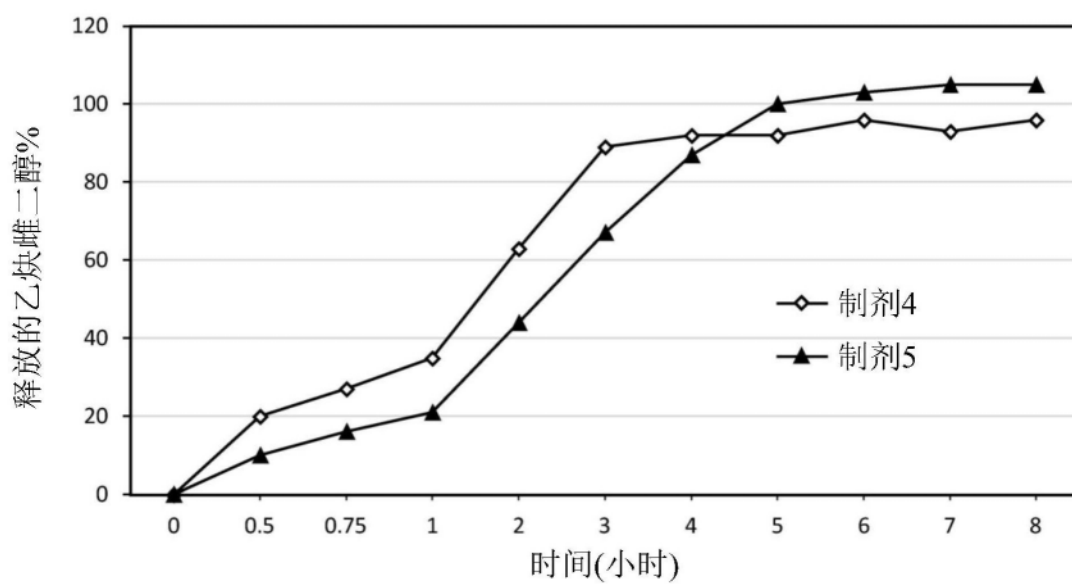


图9B

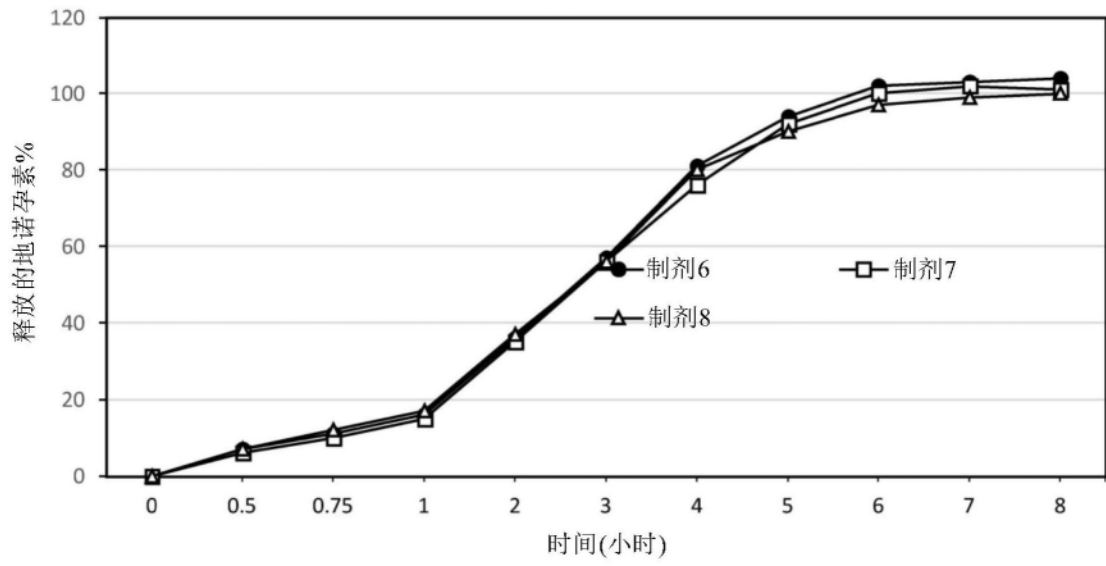


图10A

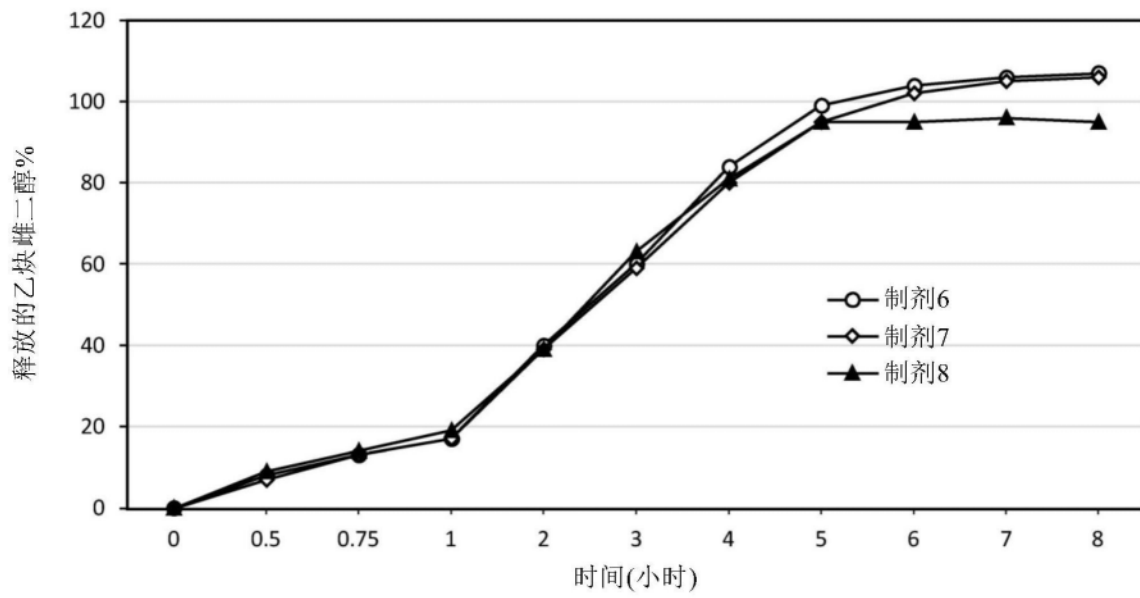


图10B