



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115429806 A

(43) 申请公布日 2022. 12. 06

(21) 申请号 202211257175.1

A61K 31/565 (2006.01)

(22) 申请日 2019.02.07

A61P 15/18 (2006.01)

(30) 优先权数据

18155571.5 2018.02.07 EP

18160586.6 2018.03.07 EP

(62) 分案原申请数据

201980012248.0 2019.02.07

(71) 申请人 埃斯特拉有限责任公司

地址 比利时列日

(72) 发明人 M·约斯特 G·劳辛

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

专利代理师 左路 区斌

(51) Int. Cl.

A61K 31/585 (2006.01)

权利要求书1页 说明书33页 附图8页

(54) 发明名称

具有降低的心血管作用的避孕组合物

(57) 摘要

本案涉及具有降低心血管作用的避孕方法，例如降低的血栓栓塞风险、如降低的静脉血栓栓塞 (VTE) 风险和降低的主动脉血栓栓塞 (ATE) 风险。本发明的方法包括对雌性哺乳动物施加有效量的雌四醇组分与孕激素组分的组合。与当前采用所谓的第二代、第三代或第四代避孕药的可用方法相比，本方法对血栓栓塞具有有利的性质。

1. 一种组合物,其包含10至25mg雌四醇和1至4mg屈螺酮,用于口服避孕药,其中所述组合物的施用不导致止血变化超过正常止血范围的界限。

2. 根据权利要求1的用于所述用途的组合物,其中所述用途导致所述对象中的心血管效果降低。

3. 根据权利要求1的用于所述用途的组合物,其中与其它复合型口服避孕药(COC)相比,所述用途导致防止对象中发生静脉血栓栓塞(VTE)和/或发生动脉血栓栓塞(ATE)的风险增加。

4. 雌四醇和屈螺酮在制备复合口服避孕药中的用途,所述复合型口服避孕药避免使用所述复合型口服避孕药的对象中超出正常止血范围的界限的止血变化,其中所述复合型口服避孕药包含10至25mg雌四醇和1至4mg屈螺酮。

5. 根据权利要求4的用途,其导致防止使用复合型口服避孕药的对象中发生与COC的使用有关的静脉血栓栓塞(VTE)和/或动脉血栓栓塞(ATE)的风险增加。

6. 根据权利要求4的用途,其导致防止使用复合型口服避孕药的对象发生VTE的风险增加。

7. 根据权利要求1到6中任一项的用于所述用途的组合物或用途,其中,所述正常止血范围定义为95%的人群落入的预测区间。

8. 根据权利要求1至7中任一项的用于所述用途的组合物或用途,其中所述止血变化基于以下标记物的任意一或多个确定:SHBG、游离TFPI、游离蛋白-S和总蛋白-S、蛋白-S活性、CBG、血浆铜蓝蛋白、抗凝血酶III、APC抗性、蛋白-C活性、D-二聚体、凝血酶原、凝血酶原片段1+2、因子VII、因子VIII、von Willebrand因子、因子II、PAI-I、t-PA、血纤维蛋白溶酶原、E-选择素和纤维蛋白原。

9. 根据权利要求1至8中任一项的用于所述用途的组合物或用途,其中所述止血变化基于蛋白质-S或TFPI水平与正常止血范围相比的变化确定。

10. 根据权利要求1至9中任一项的用于所述用途的组合物或用途,其中所述止血变化在一个治疗周期后、两个治疗周期后或三个治疗周期后测量。

11. 根据权利要求1至10中任一项的用于所述用途的组合物或用途,其中所述组合物或复合型口服避孕药包含15至20mg雌四醇。

12. 根据权利要求1至11中任一项的用于所述用途的组合物或用途,其中所述组合物或复合型口服避孕药包含约15mg雌四醇。

13. 根据权利要求1至11中任一项的用于所述用途的组合物或用途,其中所述组合物或复合型口服避孕药包含约20mg雌四醇。

14. 根据权利要求1至13中任一项的用于所述用途的组合物或用途,其中所述组合物或复合型口服避孕药包含约3mg屈螺酮。

15. 根据权利要求1至14中任一项的用于所述用途的组合物或用途,其中所述雌四醇为雌四醇一水合物。

16. 根据权利要求1到15中任一项的用于所述用途的组合物或用途,其中所述组合物或复合型口服避孕药口服施用。

17. 根据权利要求1至16中任一项的用于所述用途的组合物或用途,其中所述组合物或复合型口服避孕药在至少21天或24天期间施用,随后是分别约7至4天的无施用期。

具有降低的心血管作用的避孕组合物

[0001] 本申请是申请日为2019年2月7日的第201980012248.0号发明名称为“具有降低的心血管作用的避孕组合物”的中国专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及具有降低的心血管作用的避孕方法,例如降低的血栓栓塞风险,如降低的静脉血栓栓塞(venous thromboembolism,VTE)风险和降低的主动脉血栓栓塞(aortic thromboembolism,ATE)风险。

[0003] 本发明的方法包括向雌性哺乳动物施用有效量的雌四醇组分与孕激素组分的组合。

[0004] 更进一步本文详述,相比于目前所采用所谓第二、第三、第四代避孕药的可行方法,所述方法对于血栓栓塞具有有利的性质。

背景技术

[0005] 第一代复合激素避孕药(Combined Hormonal Contraceptives,CHC)包括超过50 μ g剂量的雌激素。但研究很快表明这种制剂与无法接受的心血管作用的风险的增加有关,且这取决于雌激素组分的剂量。接下来的研究显示降低雌激素剂量大幅降低该风险,且这导致引入含有少于50 μ g雌激素的新制剂。然而,低剂量雌激素使得了解到孕激素的特性也可能对血栓栓塞的风险有影响。

[0006] 早期孕激素都是衍生自睾酮,且在它们可能的心血管风险的考虑下,使得一组更新的孕激素被发展,其设计旨在降低它们对心血管的不良影响。

[0007] 由于它们引入市场的时期,不同种类的CHC被归类成“代”:

[0008] • 第一代(雌酮(estrone)):指的是原始CHC,其包含除了乙炔雌二醇(ethinylestradiol,EE)以外的雌激素,和孕激素,如诺塞甾酮(norethisterone)及炔诺酮(norethindrone);

[0009] • 第二代(甾烷(gonanes)):指的是1970年代所发展出来的产品,其为乙炔雌二醇和衍生自睾酮的孕激素(最常见的是左炔诺孕酮(levonorgestrel,LNG)和甲基炔诺酮(norgestrel))的组合。对比第一代CHC,第二代对于黄体酮(progesterone)和雄激素受体(androgen receptor)具有更高的亲和性;

[0010] • 第三代:指的是1980年代所发展出来的产品,其包含从左炔诺孕酮(孕二烯酮(gestodene)、去氧孕烯(desogestrel)及诺孕酯(norgestimate))衍生出的孕激素。第三代被预期会有较少的代谢副作用;

[0011] • 第四代:指的是包含抗雄激素孕激素的产品,一般为醋酸环丙孕酮(cyproterone acetate)、屈螺酮(drospirenone,DRSP)、地诺孕素(dienogest)和氯地孕酮(chlormadinone)。

[0012] 值得注意的是,第四代COC被开发用来提供更好的生活质量。与更早代的COC相比,使用如DRSP的COC确实显示出缓解许多副作用。

[0013] 即便VTE是所有复合型口服避孕药(COC)中少见的副作用,其显示出:

[0014] • 与使用第二代COC的女性相比,使用具有30 μ g乙炔雌二醇的第三代COC的女性在VTE风险上有小量的增加;

[0015] • 对于具有20 μ g乙炔雌二醇的第三代COC,其相比于包含30 μ g乙炔雌二醇的那些,在流行病学数据上并没有表示出有较低的VTE风险;

[0016] • 女性曾使用任何COC在第一年间均有过高的VTE风险。相比于第二代COC,第三代COC的相对VTE风险对于额外的案例的数量的影响将因此在女性曾使用COC的第一年是最大的。当为女性首次处方COC以及女性首次使用COC时,应考虑到这一点。

[0017] 基于LNG、诺塞啶酮或诺孕酯的CHC的使用者中,第一年中血栓发生风险预估为每10,000女性有5到7例。对于含有屈螺酮的CHC的使用者,血栓发生风险大约为一年期间每10,000名女性有9至12例。

[0018] 相比之下,没有怀孕的非CHC使用者的血栓发生风险预估为约一年期间每10000女性有2例。

[0019] 因此,复合避孕药的使用与静脉血栓栓塞事件(VTE)的风险升高有关。和非使用者相比,一般认可使用第二代COC使VTE风险为其2倍,使用第三、四代COC使VTE风险为其4倍。与使用特定复合避孕药相关的VTE的绝对风险只能在非常大型流行病学试验中被评估。然而,如欧洲药品管理局(European Medicinal Agency)所要求的,数个VTE风险的替代性标志物可以在较小型的临床设定下被测量以评估风险。

[0020] 另外的根据所使用的COC的世代呈现静脉血栓形成风险演化的方式,是通过找到当和未使用口服避孕药(相对风险为1.0)比较的相对风险。许多论文(WHO(1995) Lancet 346,1575-1588;Jick et al.(1995) Lancet 346,1589-1593;Spitzer et al.(1996) BMJ 312,127-132;Vlieg et al.(2009) BMJ 339:b2921;Lidegaard et al.(2009) BMJ 339:b2890;Lidegaard et al.(2011) BMJ 343:d6423)已论及了这个问题,且它们的发现总结在下表中。

[0021]

	相对风险
无COC	1.0
第二代COC(左炔诺孕酮)	3.2-3.5
第三代COC(去氧孕烯/孕二烯酮)	4.8-9.1
第四代COC(屈螺酮)	4.0-6.3

[0022] 然而,上述所有方式依赖于采用合成的雌激素(如乙炔雌二醇(EE))的COC。

[0023] 特别重要的是雌激素参与肝脏中多种蛋白质合成的调节,例如血管紧张肽原(angiotensinogen)、性激素结合球蛋白(Sex Hormone Binding Globulin,SHBG)、血浆铜蓝蛋白(ceruloplasmin)、皮质类固醇结合球蛋白(Corticosteroid Binding Globulin,CBG)、一些凝血因子、凝血抑制物(coagulation inhibitor)或纤维蛋白溶解标志物。在强雌激素如EE的影响下,这些止血标志物的改变可以共同造成促凝血和抗凝血因子之间的不平衡,这可以增加静脉血栓栓塞(VTE)事件的风险。

[0024] SHBG血浆水平是雌激素对肝脏细胞合成这些蛋白质的影响的可靠的指标。这意味着特定COC所引发的SHBG的水平和该COC相关的VTE风险之间可能存在相关性(Odland V,et al.;Acta Obstet Gynecol Scand 2002;81:482)。

[0025] 尽管需要对足够数量的对象进行的队列研究来评估特定COC的VTE风险,可以测量不同的止血标志物和载体蛋白(例如SHBG)以在有限数量的对象上估计该风险。

[0026] 关于孕激素组分的作用,多个研究加上两个良好的综合分析现已评估出含有屈螺酮的CHC的血栓形成风险。这些使用许多来自不同国家的不同数据来源,且除了Dinger的研究(Dinger J,AssmannA, MöhnerS,Minh TD.Risk of venous thromboembolism and the use ofdienogest-and drospirenone-containing oral contraceptives:results froma German case-control study.J Fam Plann Reprod Health Care.2010;36(3):123-9)以外,均一致的显示出相对于左炔诺孕酮使用者,屈螺酮使用者的VTE风险在大部分案例中统计学显著提高。风险预估值最常见是左炔诺孕酮的约1.5倍到2倍的范围之间。虽然对于观察性研究总是可鉴别到局限性,但偏误(bias)和残余混杂(residual confounding)不太可能导致所观察到的整个风险增加。特别是Sidney的研究(Sidney S,Cheetham TC,ConnellFA,Ouellet-Hellstrom R,Graham DJ,Davis D,Sorel M,QuesenberryCP Jr,Cooper WO.Recent combined hormonal contraceptives(CHCs)and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in newusers.Contraception 2013,87(1):93-100)被认为提供了有力的证据,因为该分析限于新的使用者(这个队列研究几乎有140,000新使用者)。

[0027] 整体而言,一致的发现证实DRSP的VTE风险超过LNG。

[0028] 近期出版的研究Kluft等报告观察到与使用EE作为雌激素的COC相比,使用雌四醇作为雌激素的COC具有降低的止血作用(Kluft et al.,Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs.ethinyl estradiol,Contraception,95(2017),p.140-147)。

[0029] 在该出版物中,基于雌四醇的新COC和比较药(YAZ®商品)都使用屈螺酮作为孕激素。从该研究中可以得出的结论是,当都与屈螺酮相关时,雌四醇雌激素比乙炔雌二醇雌激素提供更安全的止血特性。

[0030] 关于孕激素对安全性的作用,如上所述并由Kluft等自己所报道为(141页左栏起始第4段),“与[...]DRSP相比,LNG的标志物和变量的改变明显比较少。”

[0031] 基于该原因,且虽然Kluft等的出版物公开教导使用DRSP作为孕激素的COC中用雌四醇代替乙炔雌二醇时有更好的安全性,但在本发明前无法预期使用雌四醇和DRSP的COC会比第二代COC(如使用LNG作为孕激素的第二代COC)有利。尤其是Kluft等的出版物未公开或建议包含雌四醇组分及以DRSP作为孕激素组分的组合物将血栓风险降低至比基于DRSP的COC相关的血栓风险的下限更低的水平。尽管在减少副作用方面具有许多优点,鉴于一般通常知识中第四代COC(基于DRSP)比先前世代的COC具有高很多的血栓风险,在本发明之前无法想到有基于DRSP的COC的血栓风险可以呈现出在现有技术中基于DRSP的COC相关的血栓风险范围之外。

[0032] W02018/024912和W02018/065076公开使用雌四醇来缓解痛经症状。这些专利申请并未提及关于血栓风险的降低。这些专利申请中的表7呈现出和Kluft等的出版物的表1相同的临床数据,尽管呈现的方式有些微的不同:Kluft等的出版物呈现中位数值(表示成基线值的百分比,基线值作为100%),而专利申请呈现平均值(百分比变化)。

[0033] 因此仍然需要一种避孕方法,其提供比目前可用的COC更好的安全性,且特别是展

现出更低的血栓栓塞事件的风险。这对于高危人群尤其重要,例如第一次的使用者;换药者/中断大于四周的重新使用者;和由于一种或多种主要风险因素(例如但不限于BMI大于30、年龄较大和阳性个人和/或家族病史)而具有增加的VTE基线风险的女性。

发明内容

[0034] 本发明涉及具有降低的心血管作用的避孕方法,包括对雌性哺乳动物施用有效量的雌四醇组分与孕激素组分的组合。

[0035] 在本发明的一个实施方案中,与其他避孕方法相比,VTE事件的数量、频率和/或严重性是降低的。

[0036] 在一个特定实施方案中,本发明的避孕方法期间的VTE风险近似于使用基于左炔诺孕酮、诺孕酯或诺塞啉酮的CHC期间的VTE风险。

[0037] 在一个优选的实施方案中,本发明的避孕方法期间的VTE风险低于使用基于左炔诺孕酮、诺孕酯或诺塞啉酮的CHC期间的VTE风险。

[0038] 在本发明的一个实施方案中,与其他避孕方法相比,肺栓塞事件的数量、频率和/或严重程度是降低的。

[0039] 在本发明另一实施方案中,与其他避孕方法相比,深静脉血栓形成(DVT)事件的数量、频率和/或严重程度是降低的。

[0040] 在本发明另一实施方案中,如本文进一步定义的,在施加本发明的组合物时,没有发生超过正常范围边界的止血变化。

[0041] 在另一个实施方案中,本发明的方法显示出比采用第2代、第3代或第4代CHC的避孕方法更小的“止血变化”(如本文中进一步定义)。在更优选的实施方案中,本发明显示出比采用第2代CHC的避孕方法更小的“止血变化”。

[0042] 在进一步的实施方案中,凝血标志物和/或纤维蛋白溶解标志物在本发明的避孕方法期间显示出变化(通过与其在施用任何避孕组合物之前的水平相比),所述变化小于用另一种避孕方法观察到的变化。

[0043] 在一个特定的实施方案中,凝血标志物和/或纤维蛋白溶解标志物在本发明的避孕方法期间中显示出比使用第二代、第三代或第四代CHC的避孕方法期间更小的变化。在一个优选的实施方案中,凝血标志物和/或纤维蛋白溶解标志物在本发明的避孕方法期间显示出比使用第二代CHC的避孕方法期间更小的变化。

[0044] 在本发明的一个实施方案中,有效量的雌四醇组分用于使用屈螺酮作为孕激素组分的复合型口服避孕组合物中,以降低与使用屈螺酮相关的血栓风险。

[0045] 在本发明的另一个实施方案中,有效量的雌四醇组分用于使用屈螺酮作为孕激素组分的复合型口服避孕组合物中,以降低与使用包含屈螺酮的复合型口服避孕组合物相关的血栓的风险。

[0046] 在所有前述实施方案中,血栓的风险在使用所述避孕药一年期间有利地降低至每10000名女性小于8例、优选的小于7例、更优选的小于6例、甚至更优选的小于5例、又甚至更优选的小于4例。

[0047] 在本发明的一个实施方案中,所述方法涉及施用有效量的雌四醇组分和有效量的孕激素组分。

[0048] 在本发明的一些实施方案中,雌四醇组分和孕激素组分包含在单一剂量单位中。在进一步的实施方案中,剂量单位是每日剂量单位。

[0049] 在进一步的实施方案中,孕激素组分是屈螺酮,且该组分以日剂量为0.5mg至10mg,优选以日剂量1mg至4mg使用。

[0050] 在更进一步的实施方案中,雌四醇组分以日剂量1mg至40mg,优选以日剂量5mg至25mg,甚至更优选以日剂量10mg至20mg使用。在特定实施方案中,雌四醇组分为雌四醇一水合物(estetrol monohydrate)。

[0051] 在本发明的一个特定实施方案中,雌四醇组分为日剂量约为15mg的雌四醇一水合物,且孕激素组分是日剂量约为3mg的屈螺酮。

[0052] 本发明额外的实施方案在接下来编号1至22的段落中描述。

[0053] 1.一种组合物,其用于雌性哺乳动物的避孕方法中,其中所述组合物包含有效量的雌四醇组分。

[0054] 2.段落1的用于所述用途的组合物,其中组合物还包含孕激素组分。

[0055] 3.段落1或2的用于所述用途的组合物,其中与其他避孕方法相比,所述方法导致VTE事件的数量、频率和严重程度中的一个或多个的减少。

[0056] 4.段落3的用于所述用途的组合物,其中所述孕激素组分为屈螺酮。

[0057] 5.根据段落1至4中任一段落的用于所述用途的组合物,其中雌四醇组分以日剂量1mg至40mg,优选以日剂量5mg至25mg使用。

[0058] 6.段落4的用于所述用途的组合物,其中屈螺酮以日剂量0.5mg至10mg,优选以日剂量1mg至4mg使用。

[0059] 7.根据段落1至6中任一段落的用于所述用途的组合物,其中施用方法是具有不施用间隔为约7天,优选具有不施用间隔为约4天的组合方法。

[0060] 8.根据段落1至7中任一段落的用于所述用途的组合物,其中雌四醇组分是雌四醇,优选是雌四醇一水合物。

[0061] 9.根据段落8的用于所述用途的组合物,其中雌四醇组分以日剂量约15mg雌四醇使用。

[0062] 10.根据段落9的用于所述用途的组合物,其中屈螺酮以日剂量约3mg使用。

[0063] 11.根据前述任一段落的用于所述用途的组合物,其中组合物配制成口服剂量单位。

[0064] 12.根据段落11的用于所述用途的组合物,其中口服剂量单位配制成对应于日剂量单位。

[0065] 13.根据段落3至12中任一段落的用于所述用途的组合物,其中血栓发生的风险为在使用所述组合物一年期间每10000名女性中小于12例,优选的小于11例,更优选的小于10例,甚至更优选的小于9例。

[0066] 14.根据段落13的用于所述用途的组合物,其中血栓发生的风险为在使用所述组合物一年期间每10000名女性中小于8例,优选的小于7例,更优选的小于6例,甚至更优选的小于5例,又甚至更优选的小于4例。

[0067] 15.根据段落1至12中任一段落的用于所述用途的组合物,其中VTE病例数为在一年期间每10000名女性少于15-20例VTE。

[0068] 16. 根据段落15的用于所述用途的组合物,其中VTE病例数为在一年期间每10000名女性小于15例,优选的小于13例,更优选的小于11例,甚至更优选的小于10例VTE。

[0069] 17. 根据前述任一段落的用于所述用途的组合物,其中VTE风险低于与第3代或第4代COC相关的VTE风险。

[0070] 18. 根据前述任一段落的用于所述用途的组合物,其中VTE风险低于与第2代COC相关的VTE风险。

[0071] 19. 根据段落17或18的用于所述用途的组合物,其中除VTE之外的副作用情形(profile)优于与第2代COC相关的副作用情形。

[0072] 20. 根据前述任一段落的用于所述用途的组合物,其中与不使用COC的女性相比,相对静脉血栓形成风险低于4.5,优选的低于4.0,更优选的低于3.5,甚至更优选的低于3.2,又甚至更优选的低于3.0。

[0073] 21. 根据前述任一段落的用于所述用途的组合物,其中属于血栓形成的高风险类别的对象的百分比占使用所述组合物的总人口的小于40%,优选的小于35%,更优选的小于30%,甚至更优选的小于25%,又甚至更优选的小于20%,其中属于血栓形成的高风险类别的对象定义为与不使用COC的对象相比具有血栓形成风险的比值比(odds ratio)为2或更高的对象。

[0074] 22. 根据前述任一段落的用于所述用途的组合物,其中组合物施用于是首次使用者的女性,或者是换药者或是中断大于4周的重新使用者的女性,或由于一个或多个主要风险因素使得VTE的基线风险增加的女性,其中主要风险因素选自BMI大于30、年龄较大,和阳性个人史和/或阳性家族史。

[0075] 本发明额外的实施方案在接下来编号31至52的段落中描述。

[0076] 31. 一种用于雌性哺乳动物的避孕方法,包括施用包含有效量的雌四醇组分的组合物。

[0077] 32. 段落31的避孕方法,其中所述组合物还包含孕激素组分。

[0078] 33. 段落31或32的避孕方法,其中与其他避孕方法相比,所述方法导致VTE事件的数量、频率和严重性中的一个或多个的减少。

[0079] 34. 段落33的避孕方法,其中所述孕激素组分为屈螺酮。

[0080] 35. 根据段落31至34中任一段落的避孕方法,其中雌四醇组分以日剂量1mg至40mg,优选以日剂量5mg至25mg使用。

[0081] 36. 段落34的避孕方法,其中屈螺酮以日剂量0.5mg至10mg,优选以日剂量1mg至4mg使用。

[0082] 37. 根据段落31至36中任一段落的避孕方法,其中施用方法是具有不施用间隔为约7天,优选具有不施用间隔为约4天的组方法。

[0083] 38. 根据段落31至37中任一段落的避孕方法,其中雌四醇组分是雌四醇,优选是雌四醇一水合物。

[0084] 39. 根据段落38的避孕方法,其中雌四醇组分以日剂量约15mg雌四醇使用。

[0085] 40. 根据段落39的避孕方法,其中屈螺酮以日剂量约3mg使用。

[0086] 41. 根据前述任一段落的避孕方法,其中组合物配制成口服剂量单位。

[0087] 42. 根据段落41的避孕方法,其中口服剂量单位配制成对应于日剂量单位。

[0088] 43. 根据段落33至42中任一段落的避孕方法, 其中血栓发生的风险为在使用所述组合物一年期间每10000名女性中小于12例, 优选的小于11例, 更优选的小于10例, 甚至更优选的小于9例。

[0089] 44. 根据段落43的避孕方法, 其中血栓发生的风险为在使用所述组合物一年期间每10000名女性中小于8例, 优选的小于7例, 更优选的小于6例, 甚至更优选的小于5例, 又甚至更优选的小于4例。

[0090] 45. 根据段落31至42中任一段落的避孕方法, 其中VTE病例数为在一年期间每10000名女性少于15-20例VTE。

[0091] 46. 根据段落45的避孕方法, 其中VTE病例数为在一年期间每10000名女性小于15例, 优选的小于13例, 更优选的小于11例, 甚至更优选的小于10例VTE。

[0092] 47. 根据前述任一段落的避孕方法, 其中VTE风险低于与第3代或第4代COC相关的VTE风险。

[0093] 48. 根据前述任一段落的避孕方法, 其中VTE风险低于与第2代COC相关的VTE风险。

[0094] 49. 根据段落47或48的避孕方法, 其中除VTE之外的副作用情形优于与第2代COC相关的副作用情形。

[0095] 50. 根据前述任一段落的避孕方法, 其中与不使用COC的女性相比, 相对静脉血栓形成风险低于4.5, 优选的低于4.0, 更优选的低于3.5, 甚至更优选的低于3.2, 又甚至更优选的低于3.0。

[0096] 51. 根据前述任一段落的避孕方法, 其中属于血栓形成的高风险类别的对象的百分比占使用所述组合物的总人口的小于40%, 优选的小于35%, 更优选的小于30%, 甚至更优选的小于25%, 又甚至更优选的小于20%, 其中属于血栓形成的高风险类别的对象定义为与不使用COC的对象相比具有血栓形成风险的比值比(odds ratio)为2或更高的对象。

[0097] 52. 根据前述任一段落的避孕方法, 其中组合物施用于是首次使用者的女性, 或者是换药者或是中断大于4周的重使用者的女性, 或由于一个或多个主要风险因素使得VTE的基线风险增加的女性, 其中主要风险因素选自BMI大于30、年龄较大, 和阳性个人史和/或阳性家族史。

[0098] 本发明额外的实施方案在接下来编号61至82的段落中描述。

[0099] 61. 有效量的雌四醇组分在制备用于雌性哺乳动物中避孕方法的组合物中的用途。

[0100] 62. 段落61的用途, 其中所述组合物还包含孕激素组分。

[0101] 63. 段落61或62的用途, 其中与其他避孕方法相比, 所述方法导致VTE事件的数量、频率和严重程度中一个或多个的减少。

[0102] 64. 段落63的用途, 其中所述孕激素组分为屈螺酮。

[0103] 65. 根据段落61-64中的任一段落的用途, 其中雌四醇组分以日剂量1mg至40mg, 优选以日剂量5mg至25mg使用。

[0104] 66. 段落64的用途, 其中屈螺酮以日剂量为0.5mg至10mg, 优选以日剂量1mg至4mg使用。

[0105] 67. 根据段落61-66中的任一段落的用途, 其中所述方法是具有不施用间隔为约7天, 优选具有不施用间隔为约4天的组合方法。

[0106] 68. 根据段落61-67中的任一段落的用途,其中雌四醇组分是雌四醇,优选是雌四醇一水合物。

[0107] 69. 根据段落68的用途,其中雌四醇组分以日剂量约15mg雌四醇使用。

[0108] 70. 根据段落69的用途,其中屈螺酮以日剂量约3mg使用。

[0109] 71. 根据前述任一段落的用途,其中组合物配制成口服剂量单位。

[0110] 72. 根据段落71的用途,其中口服剂量单位配制成对应于日剂量单位。

[0111] 73. 根据段落63至72中的任一段落的用途,其中血栓发生的风险为在使用所述组合物一年期间每10000名女性中小于12例,优选的小于11例,更优选的小于10例,甚至更优选的小于9例。

[0112] 74. 根据段落73的用途,其中血栓发生的风险为在使用所述组合物一年期间每10000名女性中小于8例,优选的小于7例,更优选的小于6例,甚至更优选的小于5例,又甚至更优选的小于4例。

[0113] 75. 根据段落61至72中的任一段落的用途,其中VTE病例数为在一年期间每10000名女性少于15-20例VTE。

[0114] 76. 根据段落75的用途,其中VTE病例数为在一年期间每10000名女性小于15例,优选的小于13例,更优选的小于11例,甚至更优选的小于10例VTE。

[0115] 77. 根据前述任一段落的用途,其中VTE风险低于与第3代或第4代COC相关的VTE风险。

[0116] 78. 根据前述任一段落的用途,其中VTE风险低于与第2代COC相关的VTE风险。

[0117] 79. 根据段落77或78的用途,其中除VTE之外的副作用情形优于与第2代COC相关的副作用情形。

[0118] 80. 根据前述任一段落的用途,其中与不使用COC的女性相比,相对静脉血栓形成风险低于4.5,优选的低于4.0,更优选的低于3.5,甚至更优选的低于3.2,又甚至更优选的低于3.0。

[0119] 81. 根据前述任一段落的用途,其中属于血栓形成的高风险类别的对象的百分比占使用所述组合物的总人口的小于40%,优选的小于35%,更优选的小于30%,甚至更优选的小于25%,又甚至更优选的小于20%,其中属于血栓形成的高风险类别的对象定义为与不使用COC的对象相比具有血栓形成风险的比值比为2或更高的对象。

[0120] 82. 根据前述任一段落的用途,其中组合物施用于是首次使用者的女性,或者是换药者或是中断大于4周的重新使用者的女性,或由于一个或多个主要风险因素使得VTE的基线风险增加的女性,其中主要风险因素选自BMI大于30、年龄较大,和阳性个人史和/或阳性家族史。

[0121] 本发明额外的实施方案在接下来编号91至105的段落中描述。

[0122] 91. 一种用于雌性哺乳动物的避孕方法,包括施用复合型口服避孕药,所述复合型口服避孕药包含有效量的雌四醇组分作为雌激素组分和有效量的屈螺酮作为孕激素组分,其中所述雌四醇组分降低与使用屈螺酮相关的血栓栓塞风险。

[0123] 92. 段落91的避孕方法,其中血栓栓塞的风险降低至在使用所述避孕药一年期间每10000名女性中小于8例,优选的小于7例,更优选的小于6例,甚至更优选的小于5例,又甚至更优选的小于4例。

[0124] 93.段落91或92的避孕方法,其中雌四醇组分以日剂量为1mg至40mg,优选以日剂量5mg至25mg使用。

[0125] 94.段落91至93中任一段落的避孕方法,其中屈螺酮以日剂量为0.5mg至10mg,优选以日剂量1mg至4mg使用。

[0126] 95.段落91至94中任一段落的避孕方法,其中施用方法是具有不施用间隔为约7天,优选具有不施用间隔为约4天的组合方法。

[0127] 96.段落91至95中任一段落的避孕方法,其中雌四醇组分是雌四醇,优选是雌四醇一水合物。

[0128] 97.段落96的避孕方法,其中雌四醇以日剂量约15mg雌四醇使用。

[0129] 98.段落97的避孕方法,其中屈螺酮以日剂量约3mg使用。

[0130] 99.前述任一段落中避孕方法,其中避孕药配制成口服剂量单位。

[0131] 100.根据段落99的避孕方法,其中口服剂量单位配制成对应于日剂量单位。

[0132] 101.根据前述任一段落中避孕方法,其中VTE风险低于与第2代COC相关的VTE风险。

[0133] 102.根据段落100或101的避孕方法,其中除VTE之外的副作用情形优于与第2代COC相关的副作用情形。

[0134] 103.根据前述任一段落中避孕方法,其中与不使用COC的女性相比,相对静脉血栓形成风险低于3.5,优选的低于3.2,更优选的低于3.0,甚至更优选的低于2.5,又甚至更优选的低于2.0。

[0135] 104.根据前述任一段落中避孕方法,其中属于血栓形成的高风险类别的对象的百分比占使用所述组合物的总人口的小于40%,优选的小于35%,更优选的小于30%,甚至更优选的小于25%,又甚至更优选的小于20%,其中属于血栓形成的高风险类别的对象定义为与不使用COC的对象相比具有血栓形成风险的比值比为2或更高的对象。

[0136] 105.根据前述任一段落中避孕方法,其中组合物施用于是首次使用者的女性,或者是换药者或是中断大于4周的重新使用者的女性,或由于一个或多个主要风险因素使得VTE的基线风险增加的女性,其中主要风险因素选自BMI大于30、年龄较大,和阳性个人史和/或阳性家族史。

[0137] 本发明额外的实施方案在接下来编号111至125的段落中描述。

[0138] 111.有效量的雌四醇组分作为雌激素组分在制备用于雌性哺乳动物中避孕方法的复合型口服避孕药中的用途,其中有效量的屈螺酮为孕激素组分,且其中雌四醇组分降低了与使用屈螺酮相关的血栓栓塞的风险。

[0139] 112.段落111的用途,其中所述血栓栓塞的风险降低至在使用所述避孕药一年期间每10000名女性中小于8例,优选的小于7例,更优选的小于6例,甚至更优选的小于5例,又甚至更优选的小于4例。

[0140] 113.段落111或112的用途,其中雌四醇组分以日剂量为1mg至40mg,优选以日剂量5mg至25mg使用。

[0141] 114.段落111至113中任一段落的用途,其中屈螺酮以日剂量为0.5mg至10mg,优选以日剂量1mg至4mg使用。

[0142] 115.根据段落111至114中任一段落的用途,其中施用方法是具有不施用间隔为约

7天,优选具有不施用间隔为约4天的组合方法。

[0143] 116.段落111至115中任一段落的用途,其中雌四醇组分是雌四醇,优选是雌四醇一水合物。

[0144] 117.段落116的用途,其中雌四醇以日剂量约15mg雌四醇使用。

[0145] 118.段落117的用途,其中屈螺酮以日剂量约3mg使用。

[0146] 119.前述任一段落的用途,其中避孕药配制成口服剂量单位。

[0147] 120.段落119的用途,其中口服剂量单位配制成对应于日剂量单位。

[0148] 121.根据前述任一段落的用途,其中VTE风险低于与第2代COC相关的VTE风险。

[0149] 122.根据段落120或121的用途,其中除VTE之外的副作用情形优于与第2代COC相关的副作用情形。

[0150] 123.根据前述任一段落的用途,其中与不使用COC的女性相比,相对静脉血栓形成风险低于3.5,优选低于3.2,更优选低于3.0,甚至更优选低于2.5,又甚至更优选低于2.0。

[0151] 124.根据前述任一段落的用途,其中属于血栓形成的高风险类别的对象的百分比占使用所述组合物的总人口的小于40%,优选的小于35%,更优选的小于30%,甚至更优选的小于25%,又甚至更优选的小于20%,其中属于血栓形成的高风险类别的对象定义为与不使用COC的对象相比具有血栓形成风险的比值比为2或更高的对象。

[0152] 125.前述任一段落的用途,其中组合物施用于是首次使用者的女性,或者是换药者或是中断大于4周的重新使用者的女性,或由于一个或多个主要风险因素使得VTE的基线风险增加的女性,其中主要风险因素选自BMI大于30、年龄较大,和阳性个人史和/或阳性家族史。

[0153] 本方法采用雌四醇组分,其为天然雌激素(即在自然界找到)且为源于生物的雌激素(即在人体中天然存在)。

[0154] 因为源于生物的雌激素天然存在于胎儿和女性体内,观察到良好的耐受性和安全性,特别是如果由外源性施用这些雌激素所引起的血清水平没有大幅超过天然存在的浓度。

附图说明

[0155] 图1A-1F呈现在第6周期的20个止血参数中所观察到的变化。每个参数均针对E4/DRSP组(黑条)、针对EE/LNG组(斜线)和针对EE/DRSP组(横线)显示从基线到第6周期的百分比的平均相对变化。数据也显示在下面实施例的表3中。图1A呈现5个为凝血因子的参数。图1B呈现5个为抗凝血蛋白质的参数。图1C呈现4个关于功能性凝血试验的参数。图1D呈现3个为纤维蛋白溶解蛋白质的参数。图1E呈现2个为持续凝血标志物的参数。且图1F呈现对于SHBG所观察到的水平。

[0156] 图2显示了第6周期和基线之间的APC-r变化(ETP)。该数据也显示在下面实施例的表1中。

[0157] 图3显示了在第6周期和基线之间D-二聚体和凝血酶原(Prothrombin)片段1+2的变化。该数据也显示在下面实施例的表1中。

[0158] 发明详述

[0159] 定义

[0160] 在本文件中所使用的术语“雌四醇组分”涵盖选自以下组成的组的物质：雌四醇、其中至少一个羟基(hydroxyl group)的氢原子被1-25个碳原子的烃类羧酸、磺酸(sulfonic acid)或氨基磺酸(sulfamic acid)的酰基(acyl radical)所取代的雌四醇的酯类；及它们的组合。甚至更优选的，雌四醇组分为雌四醇(包括雌四醇水合物(estetrol hydrates))。最优选的，包含在剂量单位的雌四醇组分为雌四醇一水合物。

[0161] 术语“孕激素组分”定义为能够在体内引发孕激素反应的物质或能够在体内释放这种物质的前体。通常孕激素组分能够结合孕激素受体。

[0162] 如本文所用的“约”指的是诸如参数、量、时距等等的可测量值，其意味着涵盖特定值的 $\pm 10\%$ 或更小，更优选的 $\pm 5\%$ 或更小，甚至更优选的 $\pm 1\%$ 或更小的变化和自指定值 $\pm 10\%$ 或更小，更优选的 $\pm 5\%$ 或更小，甚至更优选的 $\pm 1\%$ 或更小的变化，到目前为止，这些变化适合于在所公开的发明中进行。然而，应该理解的是修饰语“约”所指的值本身也是明确公开的。

[0163] 术语“有效量”指的是获得生理效应所必需的量。生理效应可通过单一剂量或重复剂量来实现。

[0164] 如本文所用的术语“血栓风险”被视为等同于“血栓栓塞风险”和“静脉血栓栓塞风险”。

[0165] 所用于本文的术语“第2代COC”指的是联合乙炔雌二醇作为雌激素与左炔诺孕酮(LNG)或甲基炔诺酮作为孕激素组分的COC。

[0166] 所用于本文的术语“第3代COC”指的是使用孕二烯酮、去氧孕烯或诺孕酯作为孕激素组分的COC。

[0167] 所用于本文的术语“第4代COC”指的是使用醋酸环丙孕酮、屈螺酮、地诺孕素，诺美孕酮(nomegestrol)或氯地孕酮作为孕激素组分的COC。

[0168] 如本文所用的术语“阳性家族史”在风险因素的上下文中使用时，指的是静脉或动脉血栓栓塞或肺栓塞、已知的血栓形成突变(作为非限制性的示例有因子V Leiden (Factor V Leiden)、凝血酶原突变；蛋白S、蛋白C和抗凝血酶缺乏)的家族史，其被认为是复合型口服避孕药使用者中静脉血栓栓塞的风险因素。

[0169] 如本文所用的术语“阳性个人史”在风险因素的上下文中使用时，指的是静脉或动脉血栓栓塞或肺栓塞的个人史，其被认为是复合型口服避孕药使用者中静脉血栓栓塞的风险因素。

[0170] 如本文所用的术语“年龄较大”在风险因素的上下文中使用时，指的是年龄超过35岁。

[0171] 如本文所用，当女性正处于她第一次使用CHC的第一年，则她为“第一次的使用者”。这是一般认为VTE风险增加的时期。

[0172] 如本文所用，当女性已经停止使用CHC四个星期或更长，则她为中断大于四周的“重新使用者”。有些证据为当中断使用四个星期或更长后重新使用CHC，VTE风险增加。

[0173] 如本文所用，当女性停止使用一种CHC以开始使用另一种CHC，则她为“换药者”。任选地，此换药包括中断使用4个星期或更长。

[0174] 如本文所用，“BMI”指的是身体质量指数(Body Mass Index)，且其定义为体重除以身高的平方，并以 kg/m^2 的单位来表示，来自质量以公斤为单位，且高度以米为单位。

[0175] 如本文所用,“COC”指的是复合型口服避孕药,且“CHC”指的是复合激素避孕药。在本专利申请全文中,这两个术语可互换使用,因此描述COC的实施方案应该被解读为描述CHC的实施方案,反之亦然。尤其是,第2、3、4代COC分别等同于第2、3、4代CHC。

[0176] 如实施例中所示,本发明的避孕方法已被证明具有令人惊讶的安全性,特别是直接与采用第4代或第2代COC的避孕方法做比较。

[0177] 本发明的雌四醇组分的另一个重要的好处来自于其与其他药物相互作用(药物-药物相互作用)的相对不敏感性。众所周知的是某些药物会降低雌激素如乙炔雌二醇的效力,且其他药物可能会增强其活性,从而可能增加副作用。同样地,雌激素可能会干扰其他药物的代谢作用。一般来说,其他药物对雌激素的影响是因为干扰这些雌激素吸收、代谢或排出,而雌激素对其他药物的影响是因为在代谢途径上的竞争。

[0178] 临床上最重要的一组雌激素-药物相互作用发生在可能诱发肝微粒体酶的药物,所述肝微粒体酶会降低雌激素血浆水平至低于治疗水平(例如,抗痉挛剂(anticonvulsant agent);苯妥英(phenytoin)、普里米酮(primidone)、巴比妥类(barbiturates)、卡马西平(carbamazepine)、乙琥胺(ethosuximide)和甲琥胺(methosuximide);抗结核药(antituberculous drug)如利福平(rifampin);抗真菌药如灰黄霉素(griseofulvin))。本发明的雌激素物质不依赖于微粒体肝酶(例如P450族)的上调和下调,且也对与其他P450底物(substrate)的竞争不敏感。类似的,它们不会明显的干扰其他药物的代谢。

[0179] 特别是,不像雌二醇,10 μ mol/l的高浓度雌四醇并不抑制(小于10%)主要细胞色素P450酶(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4)。实际上,雌二醇对CYP2C19和CYP1A2分别发挥63%和19%的显著抑制作用。类似的,很多COC中使用的雌激素乙炔雌二醇对CYP2C19和CYP3A4分别发挥82%和45%的显著抑制作用。

[0180] 上述观察结果用来解释为什么本发明的雌四醇组分几乎不受到药物-药物相互作用,并因此产生非常一致即可预测的影响。因此,本发明的雌四醇物质的功效是高度可靠的。

[0181] 另外,天然存在的雌激素的终末半衰期(terminal half-life)范围为2至14小时,而雌四醇的特点是具有31.7小时的终末半衰期。因此,在本发明的方法中雌四醇的使用使得通过治疗使受体覆盖超过24小时。即使在使用者的治疗顺从性低的情况下,该药动学特性增强了产品的功效。

[0182] 必须指出的是,与使用生理雌激素(即戊酸雌二醇(E2V)或雌二醇(E2))的其他复合型口服避孕药相比,当雌四醇(E4)与3mg屈螺酮(DRSP)联合时,出血性质和周期控制有所改善。

[0183] 在评估与市售的含有E2V和去氧孕烯(DSG)的四相(quadriphasic)复合型口服避孕药相比,不同E4/DRSP组合的出血模式和周期控制的研究中,相比于比较组,15mg E4/DRSP的组合与较低的非计划性出血(bleeding)/滴血(spotting)天数的发生率相关联。此外,含有E4的制剂(特别是E4与DRSP联合)与比较组相比,缺乏停药性出血(也称为停经)要低得多。最后,与E2V/DNG制剂相比用15mg E4/DRSP的组合的周期性非计划出血/滴血的平均天数也比较低。与市售的含有E2作为雌激素与醋酸诺美孕酮(nomegestrol acetate, NOMAC)联合的复合型口服避孕药的公开可得数据相比情况也是如此。

[0184] 此外,目前市售雌激素(乙炔雌二醇(EE)、E2、E2V、缀合的马雌激素(conjugated

equine estrogen)) 的日常使用与甘油三酯的水平升高呈剂量正比例地相关。在人体中血流中高水平的甘油三酯关连到动脉粥样硬化,且进而关连到心脏病和中风的危险。与目前可用的雌激素相反,E4即使在较高剂量下也最低限度地增加甘油三酯水平。

[0185] 如实施例所示,相比于Yaz® (20µgEE和3mg DRSP的组合)所观察到的变化,VTE的替代标志物的变化是最小的。DRSP是第四代孕酮(progestin),当与合成雌激素EE组合时,其与最高的VTE风险相关。相应的,对于EE和DRSP的组合所见的VTE替代标志物中的变化是显著的。相比之下,用雌四醇组分组合观察到的变化是最小的,即便是DRSP与雌四醇组分联合。

[0186] 更重要的是,在实施例中可以看出,本发明的雌四醇和DRSP的组合比由30mcg的EE和150mcg的LNG(Melleve®)组成的第2代COC比较物有利。鉴于先前所认知到当LNG被DRSP替代时VTE风险加倍,发现这样的结果是非常令人惊讶的。

[0187] 特别是,与基于乙炔雌二醇的方案相比,基于雌四醇的方案在参数如APC抗性(例如基于ETP的APC抗性(ETP-based APC resistance))大多低一个数量级(下方表2和表3中和表5中的平均百分比变化)。

[0188] 获得性活化蛋白C抗性(acquired activated protein C resistance)(相对于与突变相关)已显示是静脉血栓形成的独立风险因素,其在COC使用者群体中增加(Rosing et al., 1997, Br. J. Haematol. 97, 233-8)。用基于ETP的测定法(ETP-based assay)(如本申请中的)确定的APC抗性为COC的凝血活性(thrombogenicity)的优异标志物。

[0189] 此外,如下表1和表4所示,对于下列参数在本发明的COC与第2代(Melleve®)和第4代(Yaz®)COC之间发现统计学显著性(对于从基线到第6周期的变化):血纤维蛋白溶酶原(Plasminogen)(%)、t-PA(ng/mL)、基于ETP的APC-r、凝血酶原片段1+2(Prothrombin Fragment 1+2)(nmol/L)和可溶性E选择素(Soluble E-Selectin)(ng/mL)。

[0190] 对于下列参数在本发明的COC与第4代(Yaz®)COC之间发现统计学显著性(从基线到第6周期的变化):因子VII活性(%)、蛋白S(%)、蛋白S.游离(%)、蛋白C活性(%)、aPTT-APC(秒)和SHBG(nmol/L)。

[0191] 治疗方法

[0192] 本方法通常在至少10天,优选至少20天的期间内进行不间断地口服施用雌四醇组分和孕激素组分。

[0193] 本文使用的术语“不间断”是指组分以相对规则的间隔施用,而没有(治疗上)显著的间断。自然的,可能发生不影响本方法的整体有效性的微小间断,且这些偏差实际上被本发明涵盖。在一个优选且更具算术性的实施方案中,如果2次接续施用之间的最长间隔不超过平均间隔的3.5倍时,则认为施用方案是连续的。甚至更优选的,所述最长间隔不超过平均间隔的2.5倍,最优选不超过平均间隔的1.5倍。

[0194] 在本方法中,雌四醇和孕激素组分可以以分开的剂量单位来施用。然而,将这两种组分组合成单一剂量单位也是可能的且确实非常方便。

[0195] 在根据本发明的方法中,孕激素和雌四醇组分的组合适合在至少10天的期间内不间断地施用。

[0196] 可以适当地将本发明简化为本领域技术人员已知的各种施用方法的形式来实施。

这些方法中有所谓的“组合”方法。组合方法使用单相(monophasic)制剂,其含有具有固定量的雌激素和孕激素的剂量单位,或具有不同水平的雌激素和孕激素的双相或三相制剂;在大多数情况下,由相对固定水平的雌激素并在整个周期中阶梯式增加孕激素所组成。组合方法的共同之处在于它们基于一种涉及约7天的不施用间隔的方案,藉此发生模拟自然月经的停药性出血。因此,施用激素的21天间隔与期间不施用激素的7天交替。

[0197] 在本发明方法的一个优选实施方案中,采用约4天的不施用间隔。在这个实施方案中,施用激素的24天间隔与期间不施用激素的4天交替。

[0198] 在本发明方法的又一个优选的实施方案中,期间施用雌四醇组分和孕激素组分的施用激素的24天间隔与期间仅施用雌四醇组分的4天(从第25天到第28天)交替。

[0199] 而名为“顺序性”方法被提出来以用来作为上述组合方法的替代选择。典型的顺序性方法包括两个连续的阶段,即,在一个阶段期间施用雌激素且不施用孕激素,且另一个阶段期间施用雌激素和孕激素的组合。如前述组合方法,第一种顺序性方法使用约7天的不施用间隔。最近,不含不施用(或安慰剂)期的顺序性方法被提出来,指的是在整个周期期间施用雌激素,并且仅在该周期的一部分期间同时施用孕激素。W095/17895(Ehrlich et al.)描述了这种不间断的顺序性方法。

[0200] 本发明所涵盖的方法的又一个示例是所谓的“连续组合”方法,该方法是组合方法的特定形式,其在如超过50天的延长的时间段期间使用不间断的组合施用孕激素和雌激素组分。与普通的组合方法和顺序性方法相反,因为以指定量连续施用孕激素诱导闭经,连续组合方法中不发生规律性月经。

[0201] 在本发明的一个实施方案中,其涉及到连续组合方法,本方法包括在至少28天,优选至少60天的时段期间不间断地口服施用雌四醇组分和孕激素组分的组合。

[0202] 在根据本发明的连续组合方法的一个具体实施方案中,最初至少连续24天每天服用包含雌四醇组分和孕激素组分的组合的一片剂。接着在第25天至第120天期间,患者可决定进行4天无片剂的中断。所述无片剂中断可以不超过4天。在任何情况下,连续片剂施用120天后必须进行4天无片剂的中断。每次4天无片剂的中断后,开始新的至少24天和最多120天连续施用的周期。

[0203] 在本发明的另一个实施方案中,其涉及采用显著不施用间隔的顺序性方法和组合方法,本发明的方法包括期间不施用孕激素组分和雌四醇组分的至少2天,优选3-9天,最优选5-8天的间隔,且其中所导致的孕激素组分和雌四醇组分的血清浓度的降低诱发月经。

[0204] 本发明的又一个实施方案,其涉及一种没有显著停顿的顺序性方法,其特征在于它包括在至少28天,优选至少60天的时段期间不间断地口服施用雌四醇组分,且其特征在在于在组合施用雌四醇组分和孕激素组分后,在连续3-18天期间,优选在连续5-16天期间施用雌四醇组分且不施用孕激素组分,且所导致的孕激素组分的血清浓度的降低通常应该足以诱发月经。

[0205] 根据本发明,避孕组合物能够降低不良副作用包括VTE和ATE的数量、频率和/或严重程度。

[0206] 在本发明的一个具体实施方案中,所述方法不会引起超过正常范围边界的止血变化。如本文所使用,“止血变化”定义为在施用根据本发明的组合物时,一种或多种的标志物的血浆水平的变化,其中所述标志物选自:性激素结合球蛋白(SHBG)、游离组织因子途径抑

制物 (free tissue factor pathway inhibitor、free TFPI)、游离和总蛋白S、蛋白S活性、皮质类固醇结合球蛋白 (CBG)、血浆铜蓝蛋白、抗凝血酶III、活化的蛋白C (APC) 抗性 (例如基于APTT的APCr或基于ETP的APCr)、蛋白C活性、D-二聚体、凝血酶原、凝血酶原活性、凝血酶原片段1+2、因子VII、因子VIII、冯威里氏因子 (von Willebrand factor)、因子II、PAI-1、组织型血纤维蛋白溶酶原 (tissue-type plasminogen、t-PA)、血纤维蛋白溶酶原、E-选择素和纤维蛋白原 (fibrinogen)。

[0207] 上面列出的标志物是本领域技术人员熟知的,且用于确定它们的水平的方法属于本领域技术人员的一般通常知识。

[0208] 如本文所使用,当指的是止血标志物的水平时,“正常范围”是指群体的95%所落入的预测区间。

[0209] 在本发明的一个实施方案中,所述方法在一个治疗周期后不引起超过正常范围边界的止血变化,优选的所述方法在两个治疗周期后不引起超过正常范围边界的止血变化,甚至更优选的所述方法在三个治疗周期后不引起超过正常范围边界的止血变化。

[0210] 在本发明的另一个具体实施方案,所述方法不引起超过正常范围边界的蛋白S的水平变化。

[0211] 在本发明的另一个具体实施方案,所述方法不引起超出正常范围边界的游离TFPI的水平变化。

[0212] 在一个优选的实施方案中,将本发明的提供比目前可用的COC的更好的安全性,且特别是显示出较低的血栓栓塞事件风险的避孕方法,用于高风险人群,例如第一次的使用者;换药者/中断大于四个星期的重新使用者;和由于一种或多种主要风险因素而具有增加的VTE基线风险的女性 (例如但不限于BMI>30、年龄较大、阳性个人和/或家族病史以及例如在Anderson and Spencer,2003,Circulation,107:I-9-I-16,“Risk factors for venous thromboembolism”中所鉴别风险因素,包括例如但不限于大手术、长时间不活动、分娩、产后)。

[0213] 值得注意的是关于高龄的高危人群,正如Lidegaard et al. (2011) BMJ 343: d6423 (“Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogens: Danish cohort study, 2001-9”) 的报告,特别是在其第9页的表1中,非使用者的VTE风险从在15-19岁群体中的每10000名女性的0.7例增加到在45-49岁群体中的每10000名女性的5.8例。对后面的这个群体,COC的使用增加VTE风险3.6倍 (Lidegaard et al. 2011中表1)。根据本发明的COC的有利的使用是对于所有年龄组别有益的,但对于在没有使用COC就具有最高发病率的较高龄组别 (例如年龄超过35岁) 更显著有益,且其发病率额外地最受使用现有技术的COC所影响。

[0214] 组合物

[0215] 本发明的雌四醇组分涵盖选自以下组成的组的物质:雌四醇、其中至少一个羟基 (hydroxyl group) 的氢原子被1-25个碳原子的烃类羧酸、磺酸 (sulfonic acid) 或氨基磺酸 (sulfamic acid) 的酰基 (acyl radical) 所取代的雌四醇的酯类;及其组合。更优选的,雌四醇组分为雌四醇 (包括雌四醇水合物 (estetrol hydrates))。最优选的,包含在剂量单位的雌四醇组分为雌四醇一水合物。

[0216] 本发明的雌四醇组分可以以0.1mg至100mg日剂量使用。优选的,本发明雌四醇组

分1mg至40mg的日剂量使用。甚至更优选的,本发明的雌四醇组分以5mg至25mg日剂量使用。又更优选的,本发明的雌四醇组分以10mg至20mg日剂量使用。

[0217] 在一个最优选的实施方案中,本发明的雌四醇组分以约15mg日剂量使用。

[0218] 其他实施方案中,在整个周期(双相、三相或四相施用)中剂量是可以变化的。

[0219] 在本发明一个特别优选的实施方案中,根据本发明的药物组合物是设计成用于每日施用的,即它代表每日剂量单位。

[0220] 在口服施用的情况中,根据本发明的口服剂量单位优选为固体或半固体剂型,例如片剂、胶囊、扁囊剂(cachets)、小丸(pellets)、丸剂(pills)、粉剂和颗粒剂(granules)。术语“固体或半固体剂型”还涵盖含有液体(如油)的胶囊,其中溶解或分散有本发明的雌四醇组分。片剂和等效的固体或半固体剂型可适当地含有以下材料:诸如粘合剂(如羟丙甲纤维素(hydroxypropylmethyl cellulose)、聚乙烯吡咯烷酮(polyvinyl pyrrolidone)、其他纤维素材料和淀粉)、稀释剂(如乳糖和其他糖类、淀粉、磷酸二钙(dicalcium phosphate)和纤维素材料)、崩散剂(如淀粉聚合物和纤维素材料)和润滑剂(如硬脂酸盐(stearates)和滑石(talc))。这些片剂和等效的固体或半固体剂型可以通过湿法制粒制备,例如使用水溶液或有机溶液,以及通过直接压片制备。

[0221] 根据本发明可以适合使用的孕激素组分的例子包括:左炔诺孕酮、诺孕酯、诺塞甾酮、地屈孕酮(dydrogesterone)、屈螺酮、3- β -羟基脱氧孕烯(3-beta-hydroxydesogestrel)、3-酮脱氧孕烯(3-ketodesogestrel)、17-去乙酰诺孕酯(17-deacetylnorgestimate)、19-去甲孕酮(19-norprogesterone)、乙酰氧孕烯醇酮(acetoxypregnenolone)、烯丙雌醇(allylestrenol)、安格酮(amgestone)、氯地孕酮、环丙孕酮(cyproterone)、地美孕酮(demegestone)、去氧孕烯、地诺孕素、双氢孕酮(dihydrogesterone)、二甲炔酮(dimethisterone)、脱水羟基孕酮(ethisterone)、双醋炔诺醇(thynodiol diacetate)、醋酸氟孕酮(fluorogestone acetate)、gastrinone、孕二烯酮、孕三烯酮(gestrinone)、羟甲基孕酮(hydroxymethylprogesterone)、羟孕酮(hydroxyprogesterone)、利奈孕酮(lynestrenol)、美西孕酮(meciogestone)、甲羟孕酮(medroxyprogesterone)、甲地孕酮(megestrol)、美伦孕酮(mele,gestrol)、诺美孕酮、炔诺酮、羟炔诺酮(norethynodrel)、甲基炔诺酮(包括d-甲基炔诺酮和d1-甲基炔诺酮)、诺孕烯酮(norgestrienone)、甲基诺龙(normethisterone)、黄体酮、氢炔雌醚(quinestanol)、(17 α)-17-羟基-11-亚甲基-19-去甲孕甾-4,15-二烯-20-炔-3-酮((17 α)-17-hydroxy-11-methylene-19-norpregna-4,15-dien-20-yn-3-one)、替勃龙(tibolone)、曲美孕酮(trimegestone)、苯甲孕酮(algestone-acetophenide)、醋酸烯诺孕酮(nestorone)、普美孕酮(promegestone),17-羟孕酮酯类(17-hydroxyprogesterone esters)、19-去甲-17羟孕酮(19-nor-17hydroxyprogesterone)、17 α -乙炔基睾酮(17 α -ethynyltestosterone)、17 α -乙炔基-19-去甲睾酮(17 α -ethynil-19-nortestosterone)、d-17 β -乙酰氧基-13 β -乙基-17 α -乙炔腺甾-4-烯-3-酮肟(d-17beta-acetoxy-13beta-ethyl-17alpha-ethynylgon-4-en-3-one oxime)、6 β ,7 β ;15 β ,16 β -二亚甲基-3-氧代-17-孕甾-4,9(11)-二烯-21,17 β -碳内酯(6beta,7beta;15beta,16beta-dimethylene-3-oxo-17-pregna-4,9(11)-diene-21,17beta-carbolactone)或tanaproget及这些化合物的前体,所述前体当在本方法中使用时能够在体内释放这些孕激素。

[0222] 本方法中使用的孕激素组分优选的选自由以下组成的组：黄体酮、去氧孕烯、孕二烯酮、地诺孕素、左炔诺孕酮、诺孕酯、诺塞啉酮、屈螺酮、曲美孕酮、地屈孕酮、这些孕激素的前体及其混合物。

[0223] 当本发明的孕激素组分是屈螺酮，其优选以0.5mg至10mg，甚至更优选以1mg至4mg日剂量使用。在一个最优选的实施方案中，本发明的孕激素组分是屈螺酮，且其以约3mg日剂量使用。

[0224] 当使用不同的孕激素组分时，调整日剂量以产生与0.5mg至10mg屈螺酮的剂量相同的药理作用，更优选的产生与1mg至4mg屈螺酮的剂量相同的药理作用。

[0225] 在本发明的一个优选实施方案中，组合物将日剂量为5mg-25mg的雌四醇与日剂量为0.5mg至10mg的屈螺酮组合。在本发明的一个更优选实施方案中，组合物将日剂量为10mg-20mg的雌四醇与日剂量为1mg至4mg的屈螺酮组合。在本发明的一个又更优选实施方案中，组合物将日剂量为约15mg的雌四醇与日剂量为约3mg的屈螺酮组合。在另一个实施方案中，组合物将日剂量为约5mg的雌四醇与日剂量为约3mg的屈螺酮组合。在又一个实施方案中，组合物将日剂量为约10mg的雌四醇与日剂量为约3mg的屈螺酮组合。

[0226] 本发明已参考多个示例性实施方案如上所述。一些部分或元件的修改和替代是可能的，且这些修改和替代包括在所附权利要求所定义的保护范围内。

实施例

[0227] 研究方法

[0228] 执行一单中心、随机、开放、对照、三臂 (arm) 研究以评估含有15mg雌四醇 (E4) 和3mg屈螺酮 (DRSP) 的复合型口服避孕药 (COC) 和含有30mcg乙炔雌二醇 (EE) 和150mcg左炔诺孕酮 (LNG) 或20mcg EE和3mg DRSP的两个参考COC在6个治疗周期中对内分泌功能、代谢控制和止血的效果。

[0229] 研究类型：介入性的 (临床试验)

[0230] 实际参加人数：101名参与者

[0231] 分配：随机

[0232] 干预模式：平行设计

[0233] 盲性：无 (开放)

[0234] 主要目的：预防

	臂(Arm)	干预/治疗
[0235]	实验: 15 mg E4/3 mg DRSP 的复合型口服避孕药	在 24/4 天方案中施用 15 mg E4 与 3 mg DRSP 组合(即 24 天粉色活性片剂, 随后 4 天白色安慰片剂)。每天口服一粒片剂持续 6 个治疗周期。
	活性对照物: 30mcg EE/150mcg LNG 的复合型口服避孕药	在 21/7 天方案中施用 30mcg EE 与 150mcg LNG 组合(即 21 天黄色活性片剂, 随后 7 天白色安慰片剂)。每天口服一粒片剂持续 6 个治疗周期。
	活性对照物: 20mcg EE/3 mg DRSP 的复合型口服避孕药	在 24/4 天方案中施用 20mcg EE 与 3 mg DRSP 组合(即 24 天粉色活性片剂, 随后 4 天白色安慰片剂)。每天一粒口服片剂持续 6 个治疗周期。

[0236] 主要结果测量:

[0237] 对于下面列出的1至16的每个参数,适用以下:

[0238] [时间范围:预处理周期的第18天和第21天之间,以及第3周期和第6周期的第18天和第21天之间(1周期=28天)。]

[0239] 1.凝血酶原片段1+2的血浆浓度

[0240] 2.APC抗性(基于ETP,基于APTT)的血浆浓度

[0241] 3.D-二聚体的血浆浓度

[0242] 4.因子VII的血浆浓度

[0243] 5.因子VIII的血浆浓度

[0244] 6.冯威里氏因子(von Willebrand factor)的血浆浓度

[0245] 7.因子II的血浆浓度

[0246] 8.抗凝血酶的血浆浓度

[0247] 9.游离和总蛋白S的血浆浓度

[0248] 10.蛋白C的血浆浓度

[0249] 11.1型血纤维蛋白溶酶原活化物抑制物(PAI-1)的血浆浓度

[0250] 12.组织型血纤维蛋白溶酶原活化物(t-PA)的血浆浓度

[0251] 13.血纤维蛋白溶酶原的血浆浓度

[0252] 14.游离组织因子途径抑制物(TPFI)的血浆浓度

[0253] 15.E-选择素的血浆浓度

[0254] 16.纤维蛋白原的血浆浓度

[0255] 对于下面列出的17至21的每个参数,适用以下:

[0256] [时间范围:在筛选时,预处理周期的第18天和第21天之间,以及第3周期和第6周期的第18天和第21天之间(1周期=28天)。]

[0257] 17.胰岛素的血清浓度

[0258] 18.葡萄糖的血清浓度

[0259] 19.C-肽的血清浓度

[0260] 20.糖化血红蛋白(HbA1c)的血浆浓度

[0261] 21.稳态模型评估-胰岛素抗性(HOMA-IR)

[0262] 22.口服葡萄糖耐量试验(OGTT)[时间范围:在预处理周期期间葡萄糖挑战后0(葡萄糖挑战前)、30、60、90、120和180分钟;在第3周期和第6周期葡萄糖挑战后0(葡萄糖挑战前)、30、60、90、120和180分钟(1周期=28天)。]

[0263] 对于下面列出的23至35的每个参数,适用以下:

[0264] [时间范围:预处理周期的第18天和第21天之间,以及第3周期和第6周期的第18天和第21天之间(1周期=28天)。]

[0265] 23.催乳素(prolactin)的血清浓度

[0266] 24.促卵泡激素(follicle-stimulating hormone,FSH)的血清浓度

[0267] 25.促黄体激素(luteinizing hormone,LH)的血清浓度

[0268] 26.雌二醇(E2)的血清浓度

[0269] 27.黄体酮(P)的血清浓度

[0270] 28.促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone,TSH)的血清浓度

[0271] 29.游离甲状腺素(fT3)/游离三碘甲状腺氨酸(fT4)的血清浓度

[0272] 30.脱氢异雄酮硫酸盐(dihydroepiandrosterone,DHEAS)的血清浓度

[0273] 31.雄烯二酮(androstenedione)的血清浓度

[0274] 32.总睾酮(T)的血清浓度

[0275] 33.二氢睾酮(dihydrotestosterone,DHT)的血清浓度

[0276] 34.总皮质醇的血清浓度

[0277] 35.醛固酮(aldosterone)的血清浓度

[0278] 对于下面列出的36至39的每个参数,适用以下:

[0279] [时间范围:在筛选时,预处理周期的第18天和第21天之间,以及第3周期和第6周期的第18天和第21天之间(1个周期=28天)。]

[0280] 36.高密度脂蛋白(HDL)-胆固醇的血清浓度

[0281] 37.低密度脂蛋白(LDL)-胆固醇的血清浓度

[0282] 38.总胆固醇的血清浓度

[0283] 39.甘油三酯的血清浓度

[0284] 对于下面列出的40至47的每个参数,适用以下:

[0285] [时间范围:预处理周期的第18天和第21天之间,以及第3周期和第6周期的第18天和第21天之间(1个周期=28天)。]

[0286] 40.脂蛋白(a)的血清浓度

[0287] 41.载脂蛋白A1(apolipoprotein A1)的血清浓度

[0288] 42.载脂蛋白B的血清浓度

[0289] 43.C反应蛋白的血清浓度

[0290] 44.皮质类固醇结合球蛋白(CBG)的血清浓度

[0291] 45.性激素结合球蛋白(SHBG)的血清浓度

[0292] 46.甲状腺素结合球蛋白(thyroxine binding globulin,TBG)的血清浓度

[0293] 47.血管紧张肽原的血清浓度

[0294] 次要疗效指标:

[0295] 1.不良事件的对象数量作为安全性和耐受性度量[时间范围:从随机化前最多28

天到最多第7周期的第4天(1个周期=28天)]

[0296] 2. 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH) 1和2的血清浓度[时间范围:预处理周期的第18天和第21天之间,以及第6周期的第18天和第21天之间(1个周期=28天)]

[0297] 3. 肌钙蛋白T和I的血清浓度[时间范围:预处理周期的第18天和第21天之间,以及第6周期的第18天和第21天之间(1个周期=28天)]

[0298] 4. 心电图(ECG) 参数[时间范围:在筛选时及第6周期的第18天和第21天之间(1个周期=28天)]

[0299] 以下ECG参数将被记录:心跳、PR-间隔、QRS间期、QT间隔、QTc间隔(Fridericias's)

[0300] 5. 超声心动图的参数[时间范围:在筛选时及第6周期的第18天和第21天之间(1个周期=28天)。]

[0301] 6. 在经期不适量表(menstrual distress questionnaires,MDQ)C表中不同项从基线到治疗结束的变化[时间范围:在预处理周期及第6周期的第18天和第21天之间(1个周期=28天)]

[0302] 资格标准

[0303] 研究的年龄资格:18岁到50岁(成年人)

[0304] 研究的性别资格:女性

[0305] 接受健康的志愿者:是

[0306] 标准

[0307] 入选标准:

[0308] • 健康成年女性

[0309] • 在对象筛选和随机化时的妊娠试验为阴性

[0310] • 签署ICF时年满18-50岁(含)

[0311] • 根据医学、外科和妇科史、身体检查、妇科检查、临床实验室、ECG、超声心动图和生命征象,有良好身心健康

[0312] • 在筛选访问时,BMI从18.0到30.0kg/m²(含)

[0313] • 能够满足方案要求,并通过提供书面征得同意表明参与研究的意愿

[0314] 排除标准:

[0315] • 已知对任何调查产品成分有过敏症

[0316] • 如果大于35岁还吸烟

[0317] • 异常脂蛋白血症或使用降血脂药

[0318] • 已知有糖尿病

[0319] • 目前使用抗糖尿病药物,包括胰岛素

[0320] • 高血压

[0321] • 任何与静脉血栓栓塞和/或动脉血栓栓塞的风险增加相关的病症

[0322] • 任何与异常子宫/阴道出血有关的病症

[0323] • 存在未确诊的乳房肿块

[0324] • 目前有症状性胆囊疾病(symptomatic gallbladder disease)

[0325] • 怀孕或COC相关的胆汁郁积的病史

- [0326] • 存在严重肝病或由严重肝病病史
- [0327] • 如果与高三酸甘油血症 (hypertriglyceridemia) 相关的存在胰腺炎或有胰腺炎病史
- [0328] • 卟啉症 (Porphyria)
- [0329] • 存在良性肝肿瘤 (局灶性结节状增生和肝细胞腺瘤) 或有良性肝肿瘤 (局灶性结节状增生和肝细胞腺瘤) 病史
- [0330] • 存在肾损害 (肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) $<60\text{mL/min/1.73m}^2$)
- [0331] • 高钾血症或存在易患高钾血症的病症
- [0332] • 存在激素相关恶性肿瘤或有激素相关恶性肿瘤病史
- [0333] • 在筛选前5年内有非激素相关恶性肿瘤的病史; 患有非黑色素瘤皮肤癌的对象在研究中是允许的
- [0334] • 使用的药物可能引发与COC的相互作用
- [0335] • 在筛选前12个月内有酒精或药物滥用的历史
- [0336] • 存在甲状腺疾病或有甲状腺疾病病史
- [0337] • 在1个月 (30天) 内有参与另一项试验药物临床研究, 或在随机化前最近3个月 (90天) 内接受试验药物。参与口服避孕药临床研究的使用食品药品监督管理局 (FDA) / 欧盟 (EU) 批准的活性成分的对象, 可在前一项研究完成后2个月 (60天) 做随机化
- [0338] • 赞助者、合同研究机构 (CRO) 或主要研究员 (PI) 方个人直接隶属于本研究
- [0339] • PI因任何理由判定为不合适的
- [0340] 结果
- [0341] 在基线 (没使用COC) 和在使用COC第3周期和第6周期后确定以下止血参数:
- [0342] 凝血因子: 纤维蛋白原、凝血酶原、因子VII、因子VIII和冯威里氏因子 (注意: 虽然为了便于参考而分类在该组中, 但是冯威里氏因子本身实际上并不是凝血因子)。
- [0343] 抗凝血蛋白: 抗凝血酶、蛋白S (ELISA和活性)、因子XIV=蛋白C和TFPI。
- [0344] 参与纤维蛋白溶解的蛋白质: 血纤维蛋白溶酶原、组织血纤维蛋白溶酶原活化物 (tissue plasminogen activator, tPA)、血纤维蛋白溶酶原活化物抑制物-1 (PAI-1)
- [0345] 功能性凝血试验: 基于aPTT的的活化蛋白C抗性 (APCr)、基于ETP的的活化蛋白C抗性、活化凝血时间-APC、活化凝血时间+APC。
- [0346] 持续凝血的标志物: 凝血酶原片段1+2和D-二聚体
- [0347] 其他: 可溶性E选择素和性激素结合球蛋白 (SHBG)。
- [0348] 关于COC的凝血活性, 静脉血栓形成风险增加相关的止血参数或所谓的静脉血栓形成的 (替代性) 风险标志物的止血参数为:
- [0349] 凝血因子: 纤维蛋白原、凝血酶原和因子VIII
- [0350] 抗凝血蛋白: 抗凝血酶、蛋白S (ELISA和活性)、因子XIV=蛋白C, 和TFPI。
- [0351] 参与纤维蛋白溶解的蛋白质: 通常不被认为是VTE的危险因素。
- [0352] 功能性凝血试验: 基于aPTT的的活化蛋白C抗性 (APCr)、基于ETP的的活化蛋白C抗性
- [0353] 持续凝血的标志物: 凝血酶原片段1+2和D-二聚体

[0354] 其他:性激素结合球蛋白(SHBG)是使用激素的情况下VTE风险的替代性标志物。

[0355] 关于凝血酶原,特别感兴趣的是Poort等的出版物(A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis, Blood, Vol. 88, No. 10, 1996, pages 3698-3703)。此出版物中第3701页的表2确立了凝血酶原活性水平与血栓形成风险的比值比之间的关系。如从此表中可以举例看出在凝血酶原活性增加至高于正常值5%至15%的水平(正常值被视为100%)的情况下,血栓形成风险的比值比为1.4。当凝血酶原活性水平升至115%以上时,比值比变为2.1。

[0356] 因为真实群体实际上是围绕平均值展开成高斯分布,所以高斯中心位置(平均凝血酶原水平)的表面上微小变化意味着高风险类别(在Poort等的表2中最后出现的类别,即对象显示出115%和更高的凝血酶原水平并因此具有2.1比值比的类别)中对象数量的显著变化。例如,在一组未服用COC的对象中(并因此平均凝血酶原水平显示为100%),高斯曲线“尾部”对应于高风险对象(具有比值比为2.1)代表着整个群体的14%,而在将平均凝血酶原水平位移至111%的服用COC的对象的组中(如EE/LNG治疗的实施例的数据中的情况,请参考在表3第6周期的“凝血酶原活性”条目),高风险患者群体(具有比值比为2.1)将非常显著地增加至整个群体的38%。

[0357] 从该说明性计算中,可以容易地理解到血栓形成参数的平均水平的微小变化实际上可能对落入高风险类别的对象数量而言,具有非常大的影响。

[0358] 对于每个参数使用几个不同的方法以总结不同COC对止血参数的作用。在第一种方法中,计算了在第3周期和第6周期一给定组别中对象的平均测量的水平和基线处平均水平相比的变化。相应的值显示在下表1中。

[0359] 在第二种方法中,首先计算每个患者在第3周期和第6周期与基线相比的变化,并然后计算这些变化的平均值。相应的结果在下表2中以百分比呈现。

[0360] 第三,使用基线和第3和第6周期的平均测量的水平来计算从基线到第3周期和第6周期的变化的百分比,其呈现在下表3中。

[0361] 在本研究中EE/DRSP对止血参数的作用比EE/LNG对止血参数的作用更明显。然而非常令人惊讶的是E4/DRSP的作用与EE/LNG(第二代COC)的作用相当。对于大多数的参数,实际上E4/DRSP的作用甚至小于EE/LNG的作用,这表示E4/DRSP可能比EE/LNG更少地形成血栓。

[0362] 关于前面所讨论之Poort等论文中的比值比,须注意到在表3中,使用本发明的方法时发现凝血酶原活性在6个周期后仅增加5.9%,而当使用EE/LNG和EE/DRSP时发现分别增加了11.2%和10.4%。从这点来看,本发明的方法显示将少很多的对象置入“有风险”的类别(其定义为具有比值比为2.1)。

[0363] 相似地,从Odland等(Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills?, Acta Obstet Gynecol Scand, 2002; 81; pages 482-490)得知VTE的发生率与施用COC后观察到的SHBG水平的增加量直接相关。根据表3中观察到的水平,可以看出本发明的方法诱发的风险估计略低于EE/LNG COC,且诱发的风险远低于EE/DRSP COC。换句话说,本发明的避孕方法会在Odland等的图1中表示在图表的左下角靠近“LNG”的数据点,并且非常远离

“DSG/GST”和“CPA”的数据点。

[0364] 表1. 在各种止血参数从基线(下文称为“BL”)到第3周期和第6周期的水平的变化(每个方案群体)

表 1 - 止血参数 平均(SD) 中位数 (最小-最大)		E4/DRSP			EE/LNG			EE/DRSP		
		基线	BL 至 第 3 周 期的变 化	BL 至 第 6 周 期的变 化	基线	BL 至 第 3 周 期的变 化	BL 至第 6 周期的 变化	基线	BL 至 第 3 周 期的变 化	BL 至 第 6 周 期的变 化
凝血因子										
纤维蛋白原 (mg/dL)	平均改变 (SD)	246.1 (42.24)	11.0 (48.27)	19.9 (40.62)	254.9 (77.32)	27.1 (71.74)	19.9 (73.45)	241.3 (47.63)	44.2 (60.06)	37.8 (59.86)
	中位数改变 (最小-最大)	240.0 (173 - 355)	9.0 (-77 - 162)	27.0 (-63 - 93)	239 (144-47 2)	22.0 (-179 - 205)	12.0 (-167-19 9)	228.5 (176-409)	57.5 (-107 - 159)	36.5 (-182 - 152)
凝血酶原活 性 (%)	平均改变 (SD)	85.7 (7.40)	5.2 (7.06)	5.1 (7.86)	89.0 (11.42)	11.7 (7.15)	9.5 (8.55)	90.0 (9.44)	12.9 (7.97)	9.4 (9.58)
	中位数改变 (最小-最大)	86.0 (67 - 106)	7.0 (-10 - 18)	5.0 (-10 - 20)	87.0 (72 - 112)	11.0 (-1 - 25)	10.0 (-8 - 31)	89.0 (77 - 112)	14.0 (1 - 27)	6.5 (-3 - 38)
因子 VII 活性 (%)	平均改变 (SD)	97.2 (22.80)	-5.1 (11.32)	-1.3 (15.78)	93.1 (18.26)	-7.1 (14.89)	-8.0 (14.07)	95.5 (17.59)	19.9 (19.27)	17.7 (15.84)
	中位数改变 (最小-最大)	94.0 (61 - 166)	-4.0 (-33 - 22)	-3.0 (-34 - 38)	93.0 (53 - 127)	-7.0 (-46 - 23)	-4.0 (-43 - 25)	93.5 (64 - 130)	18.0 (-12 - 68)	17.5 (-13 - 56)
	P- 值*						0.3711			0.0001
因子 VIII 活 性(%)	平均改变 (SD)	135.4 (47.62)	10.2 (28.16)	0.3 (28.91)	120.9 (34.88)	8.7 (29.47)	0.3 (35.79)	118.0 (33.49)	20.7 (25.10)	9.9 (30.56)

[0365]

表 1 - 止血参数 平均(SD) 中位数 (最小-最大)		E4/DRSP			EE/LNG			EE/DRSP		
		基线	BL 至 第 3 周 期的变化	BL 至 第 6 周 期的变化	基线	BL 至 第 3 周 期的变化	BL 至第 6 周期的 变化	基线	BL 至 第 3 周 期的变化	BL 至 第 6 周 期的变化
	中位数 改变 (最小-最大)	114.0 (85 - 255)	11.0 (-62 - 68)	6.0 (-69 - 65)	115.0 (74 - 217)	9.0 (-77 - 72)	3.0 (-83 - 92)	110.0 (72 - 203)	19.0 (-19 - 56)	7.0 (-53 - 79)
vWF(%)	平均 改变 (SD)	109.9 (38.31)	4.9 (17.14)	6.0 (20.66)	105.1 (46.84)	-1.7 (18.94)	-3.6 (20.15)	93.8 (24.48)	10.1 (14.32)	12.9 (19.10)
	中位数 改变 (最小-最大)	103.0 (60 - 240)	4.0 (-50 - 38)	6.0 (-39 - 55)	96.0 (56 - 295)	-2.0 (-60 - 30)	-2.0 (-60 - 37)	88.0 (55 - 154)	8.0 (-13 - 40)	10.0 (-29 - 58)
	p- 值*						0.1673			0.4016
抗凝血蛋白质										
抗凝血酶(%)	平均 改变 (SD)	97.4 (6.75)	-0.1 (5.41)	0.2 (5.09)	98.1 (11.71)	-2.8 (6.33)	-3.9 (6.43)	98.9 (6.66)	-2.1 (7.06)	-2.2 (8.43)
	中位数 改变 (最小-最大)	96.0 (87 - 110)	0.0 (-11 - 12)	-1.0 (-9 - 11)	99.0 (64 - 124)	-2.0 (-21 - 12)	-5.0 (-13 - 11)	96.5 (88 - 114)	-2.5 (-13 - 13)	-3.5 (-17 - 15)
	p- 值*									
蛋白 S(%)	平均 改变 (SD)	94.5 (13.08)	0.6 (13.77)	-2.3 (12.16)	104.1 (16.89)	-1.2 (18.26)	-7.4 (15.62)	104.9 (17.07)	-25.0 (12.16)	-31.8 (13.42)
	中位数 改变 (最小-最大)	93.0 (74 - 134)	1.0 (-29 - 36)	-5.0 (-22 - 26)	105.0 (82 - 142)	-2.0 (-30 - 50)	-5.0 (-41 - 29)	104.0 (65 - 149)	-26.0 (-57 - -6)	-30.5 (-67 - -8)
	p- 值*						0.4564			<0.000 1
蛋白 S.游离 (%)	平均 改变 (SD)	85.2 (11.57)	6.5 (8.96)	3.7 (10.23)	95.6 (13.14)	2.3 (16.58)	-1.1 (14.77)	91.0 (14.77)	20.0 (8.67)	-23.3 (14.22)

[0366]

[0367]

表 1 - 止血参数 平均(SD) 中位数 (最小-最大)		E4/DRSP			EE/LNG			EE/DRSP		
		基线	BL 至 第 3 周 期的变 化	BL 至 第 6 周 期的变 化	基线	BL 至 第 3 周 期的变 化	BL 至第 6 周的 变化	基线	BL 至 第 3 周 期的变 化	BL 至 第 6 周 期的变 化
	中位数 改变 (最小- 最大)	84.0 (59 - 111)	7.0 (-8 - 27)	4.0 (-21 - 25)	94.0 (76 - 121)	2.0 (-26 - 50)	-3.0 (-23 - 26)	88.0 (69 - 134)	-20.0 (-34 - 0)	-20.0 (-60 - 1)
	p- 值*						0.5045			<0.000 1
	平均 改变 (SD)	95.0 (15.42)	1.5 (9.81)	1.6 (10.46)	96.7 (14.84)	10.6 (11.47)	9.4 (13.79)	97.7 (15.19)	17.7 (12.18)	18.5 (13.69)
蛋白 C 活性 (%)	中位数 改变 (最小- 最大)	95.0 (73 - 141)	1.0 (-15 - 32)	2.0 (-19 - 26)	98.0 (71 - 135)	12 (-11 - 31)	8.0 (-14 - 36)	97.5 (69 - 122)	19.5 (-11 - 54)	18.0 (0 - 66)
	p- 值*						0.0794			<0.000 1
	平均 改变 (SD)	1.108 (0.30)	0.032 (0.47)	0.079 (0.27)	0.141 (0.292)	0.005 (0.407)	-0.067 (0.3588)	0.18 (0.328)	-0.133 (0.49)	-0.212 (0.278)
TFPI(U/mL)	中位数 改变 (最小- 最大)	1.060 (0.50 - 1.60)	0.070 (-0.89 - 0.68)	-0.095 (0.84 - 0.55)	1.030 (0.69 - 1.60)	0.020 (-0.57 - 0.80)	-0.090 (-0.90- 0.62)	1.025 (0.69 - 1.60)	-0.190 (-0.92 - 0.79)	-0.205 (-0.67 - 0.24)
	平均 改变 (SD)	93.5 (10.70)	10.2 (8.96)	12.2 (9.15)	97.8 (13.17)	39.3 (10.81)	39.1 (13.20)	98.2 (11.69)	35.2 (14.86)	35.5 (12.78)
	p- 值*						<0.0001			<0.000 1
纤维蛋白溶解蛋白质										
血纤维蛋白 溶酶原(%)	中位数 改变 (最小- 最大)	94.0 (68 - 123)	12.0 (-12 - 29)	12.0 (-5 - 33)	96.0 (78 - 127)	39.0 (17 - 54)	39.0 (19 - 77)	98.5 (78 - 123)	32.5 (9 - 67)	37.0 (6 - 68)
	平均 改变 (SD)	93.5 (10.70)	10.2 (8.96)	12.2 (9.15)	97.8 (13.17)	39.3 (10.81)	39.1 (13.20)	98.2 (11.69)	35.2 (14.86)	35.5 (12.78)
	p- 值*						<0.0001			<0.000 1

[0368]

表 1 - 止血参数 平均(SD) 中位数 (最小-最大)		E4/DRSP			EE/LNG			EE/DRSP		
		基线	BL 至 第 3 周 的变化	BL 至 第 6 周 的变化	基线	BL 至 第 3 周 的变化	BL 至第 6 周的 变化	基线	BL 至 第 3 周 的变化	BL 至 第 6 周 的变化
t-PA (ng/mL)	平均 改变 (SD)	4.89 (2.118)	-0.92 (1.674)	-0.39 (1.756)	5.06 (2.599)	-2.19 (2.395)	-2.18 (2.496)	5.08 (2.395)	-1.77 (1.843)	-2.23 (1.819)
	中位数 改变 (最小- 最大)	4.50 (2.0 - 10.6)	-0.75 (-4.4 - 2.4)	-0.30 (-5.5 - 3.4)	4.30 (1.9 - 12.7)	-1.70 (-9.3 - 1.0)	-1.70 (-9.8 - 1.0)	4.40 (1.5 - 13.1)	-1.40 (-5.9 - 1.4)	-1.65 (-6.1 - 1.2)
	p- 值*						0.0046			0.0004
PAI-1(U/mL)	平均 改变 (SD)	1.41 (1.282)	- 0.12 (1.284)	0.04 (1.152)	1.29 (1.620)	-0.50 (1.783)	-0.68 (1.634)	1.49 (1.484)	-0.64 (1.344)	-0.61 (1.671)
	中位数 改变 (最小- 最大)	0.90 (0.5 - 5.5)	0.00 (-3.5 - 2.8)	0.10 (-2.6 - 2.1)	0.50 (0.5 - 6.2)	0.00 (-5.7 - 2.0)	0.00 (-5.7 - 1.0)	0.70 (0.5 - 6.2)	0.00 (-5.5 - 0.9)	0.00 (-5.2 - 3.3)
	p- 值*						0.0751			0.0816
功能性凝血试验										
基于 ETP 的 APC 抗性	平均 改变 (SD)	0.881 (0.2184)	0.089 (0.2073)	0.076 (0.2499)	0.745 (0.2294)	0.555 (0.2865)	0.624 (0.3425)	0.724 (0.1494)	0.734 (0.2716)	0.864 (0.3575)
	中位数 改变 (最小- 最大)	0.830 (0.55 - 1.63)	0.110 (-0.32 - 0.51)	0.030 (-0.61 - 0.69)	0.760 (0.33 - 1.47)	0.500 (0.20 - 1.47)	0.560 (0.06 - 1.55)	0.705 (0.44 - 1.06)	0.725 (0.36 - 1.37)	0.820 (0.34 - 1.43)
	p- 值*						<0.0001			<0.0001
基于 aPTT 的 APC 抗性	平均 改变 (SD)	0.49 (0.576)	0.06 (0.666)	0.08 (0.720)	4.47 (1.264)	-0.00 (0.815)	0.43 (0.816)	5.08 (0.598)	-0.15 (0.704)	-0.02 (0.668)

[0369]

表 1 - 止血参数 平均(SD) 中位数 (最小-最大)		E4/DRSP			EE/LNG			EE/DRSP		
		基线	BL 至 第 3 周 的变化	BL 至 第 6 周 的变化	基线	BL 至 第 3 周 的变化	BL 至第 6 周的 变化	基线	BL 至 第 3 周 的变化	BL 至 第 6 周 的变化
	中位数 改变 (最小-最大)	4.90 (3.8 - 6.3)	0.10 (-1.5 - 1.3)	0.00 (-1.1 - 1.6)	4.50 (1.4 - 6.9)	0.20 (-2.1 - 1.4)	0.10 (-0.5 - 2.4)	5.00 (3.9 - 6.2)	-0.15 (-2.1 - 1.3)	-0.05 (-1.1 - 1.7)
aPTT-APC(sec)	平均 改变 (SD)	20.0 (1.40)	-0.1 (0.93)	-0.4 (1.03)	19.9 (2.07)	-0.6 (0.84)	-0.3 (1.06)	19.7 (1.63)	0.2 (1.10)	0.4 (1.16)
	中位数 改变 (最小-最大)	20.0 (17 - 23)	0.0 (-2 - 2)	0.0 (-3 - 1)	20.0 (16 - 25)	-1.0 (-2 - 1)	-1.0 (-2 - 2)	20.0 (17 - 23)	0.0 (-2 - 2)	1.0 (-2 - 2)
	P- 值*						0.9836			0.0329
aPTT+APC (sec)	平均 改变 (SD)	99.7 (16.98)	0.4 (16.07)	-0.2 (15.98)	89.4 (31.51)	-3.9 (19.07)	6.4 (19.74)	99.9 (17.22)	-1.8 (16.26)	2.0 (15.45)
	中位数 改变 (最小-最大)	98.0 (69 - 145)	0.0 (-39 - 29)	-1.0 (-26 - 37)	86.0 (29 - 176)	0.0 (-56 - 29)	2.0 (-16 - 54)	97.0 (67 - 130)	-0.5 (-50 - 31)	2.0 (-22 - 35)
持续凝血的标志物										
凝血酶原片 段 1+2(nmol/L)	平均 改变 (SD)	0.1374 (0.0522)	0.0082 (0.0387)	0.0300 (0.0506)	0.1265 (0.0520)	0.0670 (0.0423)	0.0948 (0.1272)	0.1260 (0.0460)	0.0696 (0.0527)	0.0793 (0.0484)
	中位数 改变 (最小-最大)	0.1325 (0.060 - 0.261)	0.0065 (-0.075 - 0.095)	0.0290 (-0.064 - 0.173)	0.1110 (0.060 - 0.332)	0.0650 (0.003 - 0.165)	0.0640 (-0.091 - 0.639)	0.1135 (0.073 - 0.260)	0.0500 (-0.016 - 0.201)	0.0745 (0.001 - 0.208)
	P- 值*						0.0021			0.0005
D-二聚体 (µg/mL FEU)	平均 改变 (SD)	0.300 (0.0529)	0.014 (0.1272)	0.039 (0.0866)	0.439 (0.4473)	-0.027 (0.1733)	-0.065 (0.4206)	0.351 (0.1849)	0.021 (0.1033)	0.024 (0.0934)

[0370]

表 1 - 止血参数 平均(SD) 中位数 (最小-最大)		E4/DRSP			EE/LNG			EE/DRSP		
		基线	BL 至第 3 周期的变化	BL 至第 6 周期的变化	基线	BL 至第 3 周期的变化	BL 至第 6 周期的变化	基线	BL 至第 3 周期的变化	BL 至第 6 周期的变化
	中位数改变(最小-最大)	0.270 (0.27 - 0.43)	0.000 (-0.15 - 0.59)	0.010 (-0.14 - 0.29)	0.270 (0.27 - 2.28)	0.000 (-0.57 - 0.16)	0.020 (-1.92 - 0.29)	0.270 (0.27-1.14)	0.000 (-0.27 - 0.29)	0.000 (-0.21 - 0.25)
其他										
SHBG (nmol/L)	平均改变(SD)	68.02 (21.137)	37.71 (29.523)	39.39 (31.290)	73.16 (28.950)	46.91 (35.855)	47.41 (36.496)	73.13 (23.086)	183.27 (51.167)	187.49 (59.528)
	中位数改变(最小-最大)	64.75 (25.3 - 117.9)	30.30 (-21.3 - 102.7)	30.30 (-20.4 - 108.0)	67.30 (27.1 - 144.4)	51.40 (-11.8 - 135.9)	49.40 (-24.6 - 135.1)	70.55 (36.2 - 125.6)	173.95 (112.3 - 301.2)	204.40 (89.3 - 335.4)
	p-值*						0.7045			<0.0001
可溶性 E-选择素 (ng/mL)	平均改变(SD)	29.7 (11.827)	0.90 (7.775)	0.31 (6.857)	37.10 (13.513)	-8.81 (6.114)	-11.02 (7.029)	30.42 (10.822)	-6.24 (7.711)	-7.31 (5.150)
	中位数改变(最小-最大)	30.10 (11.6 - 58.9)	2.20 (-16.0 - 27.0)	0.95 (-10.4 - 30.4)	37.90 (11.3 - 64.0)	-7.80 (-23.2 - 4.6)	-11.20 (-33.5 - 2.3)	30.55 (13.8 - 63.4)	-6.75 (-26.2 - 14.7)	-6.85 (-22.1 - -0.1)
	p-值*						<0.0001			<0.0001
APC. 活化蛋白 C - TFPI. 游离组织因子途径抑制物 - t-PA. 组织型血纤蛋白溶酶原抑制物 - PAI-1. I 型血纤蛋白溶酶原活化物抑制物 - SD. 标准偏差 - SHBG. 性激素结合球蛋白 - vWF. 冯威里氏因子										

[0371] *对于相对于止血、内分泌、肝蛋白和脂质性质参数基线的绝对变化进行了额外的探索性非参数分析。使用Kruskal-Wallis测试来探索第6周期相对基线变化在治疗之间可能的差异。在检测到可能的差异时,使用Dwass-Steel-Critchlow-Fligner程序(没有为多重性(multiplicity)作调整)对治疗EE/LNG vs.E4/DRSP,和EE/DRSP vs.ER/DRSP进行成对比较。该测试被用于从基线到第6周期的绝对变化。在检测到可能的差异的情况下,对应的p-值在相应参数的“p-值”行中表明,在EE/LNG列中表示EE/LNG vs.E4/DRSP的比较,且在EE/DRSP列中表示EE/DRSP vs.E4/DRSP的比较。p-值≤0.05表示差异具有统计学意义。

[0372] 表2.从基线(下文称“BL”)到第3周期和第6周期的个体内相对变化(% ,平均值和中位数) (每个方案群体)

表 2 - 止血参数 平均值 % (+/- SD) 中位数 %		E4/DRSP		EE/LNG		EE/DRSP	
		BL 至 第 3 周 的变化	BL 至 第 6 周 的变化	BL 至 第 3 周 的变化	BL 至 第 6 周 的变化	BL 至 第 3 周 的变化	BL 至 第 6 周 的变化
凝血因子							
纤维蛋白原	平均值	10.0 (21.6)	9.8 (18.0)	15.7 (28.8)	13.7 (31.3)	21.1 (24.9)	18.6 (22.1)
	中位数	3.8	10.2	7.9	4.6	22.0	15.7
凝血酶原活性	平均值	6.2 (8.2)	6.3 (9.3)	13.9 (9.2)	11.3 (9.8)	14.7 (9.4)	11.0 (12.0)
	中位数	9.2	6.6	13.0	13.0	14.4	6.9
因子 VII 活性	平均值	-4.7 (10.3)	0.5 (16.3)	-6.1 (16.5)	-6.9 (16.4)	20.7 (19.3)	18.8 (16.3)
	中位数	-4.3	-3.2	-7.2	-4.7	18.2	19.8
因子 VIII 活性	平均值	10.1 (20.2)	3.5 (22.8)	10.2 (21.8)	2.4 (27.8)	19.2 (21.9)	9.6 (25.2)
	中位数	11.3	4.9	8.6	2.9	20.6	8.6
vWF	平均值	6.3 (14.6)	7.2 (18.6)	0.5 (17.0)	-1.3 (18.6)	11.6 (15.9)	13.8 (18.1)
	中位数	5.1	4.8	-1.9	-2.1	7.9	13.4
抗凝血蛋白质							
抗凝血酶	平均值	0.0 (5.6)	0.3 (5.4)	-2.4 (6.3)	-3.7 (6.7)	-1.8 (7.2)	-1.9 (8.6)
	中位数	0.0	-0.9	-2.1	-5.0	-2.3	-3.5
蛋白 S	平均值	-2.1 (13.5)	-2.1 (12.7)	0.4 (17.8)	-5.7 (14.4)	-23.3 (8.9)	-29.2 (9.8)
	中位数	1.0	-4.3	-2.4	-5.1	-26.1	-30.6
蛋白 S.游离	平均值	4.5 (10.8)	4.5 (11.6)	3.8 (19.0)	-0.0 (15.6)	-21.7 (8.3)	-24.3 (11.9)
	中位数	7.8	4.9	2.5	-3.4	-21.1	-22.2
蛋白 C 活性	平均值	1.9 (10.2)	2.0 (11.0)	11.9 (12.8)	10.7 (15.0)	18.8 (12.5)	19.4 (13.9)
	中位数	1.2	2.3	12.4	7.1	20	17.8
TFPI	平均值	-4.7 (38.8)	-3.7 (24.2)	5.7 (38.6)	-1.7 (30.2)	-3.3 (45.5)	-14.2 (23.3)
	中位数	9.0	-8.4	-2.6	-6.2	-18.9	-20.4
纤维蛋白溶解蛋白质							
血纤维蛋白溶酶原	平均值	11.4 (10.0)	13.4 (10.0)	41.3 (13.6)	40.5 (14.4)	37.0 (17.7)	36.9 (14.9)
	中位数	11.9	12.2	45.3	40.4	32.0	35.3
t-PA	平均值	-8.4 (0.3)	-0.0 (0.3)	-33.7 (25.9)	-34.5 (27.1)	-26.7 (33.7)	-35.6 (29.9)
	中位数	-15.7	-6.9	-34.9	-33.3	-35.7	-39.7
PAI-1	平均值	46.1 (136.5)	39.8 (92.9)	17.0 (108.1)	-4.2 (67.4)	-16.9 (50.5)	-0.6 (80.6)
	中位数	0.0	20.0	0.0	0.0	0.0	0.0
功能性凝血试验							
基于 ETP 的 APC 抗性	平均值	11.0 (22.5)	9.9 (27.9)	82.1 (49.8)	92.0 (57.9)	108.8 (49.5)	125.1 (57.5)
	中位数	11.9	2.9	69.8	77.9	95.9	121.8
基于 aPTT 的 APC	平均值	2.0 (13.2)	2.8 (15.3)	1.8 (15.5)	10.9 (18.5)	-2.3 (13.3)	1.1 (13.5)

[0373]

[0374]

表 2 - 止血参数 平均值 % (+/- SD) 中位数 %		E4/DRSP		EE/LNG		EE/DRSP	
		BL 至 第 3 周 期的变化	BL 至 第 6 周 期的变化	BL 至 第 3 周 期的变化	BL 至 第 6 周 期的变化	BL 至 第 3 周 期的变化	BL 至 第 6 周 期的变化
抗性 aPTT-APC	中位数	2.1	0.0	4.5	5.0	-3	-1.0
	平均值	-0.4 (4.6)	-1.7 (4.9)	-3.0 (4.2)	-1.1 (5.5)	1.4 (5.6)	2.0 (5.9)
aPTT+APC	中位数	0.0	0.0	-4.2	-4.0	0.0	4.8
	平均值	1.8 (15.5)	1.3 (16.8)	-1.5 (16.8)	9.7 (23.0)	-0.7 (15.8)	3.2 (16.0)
	中位数	0.0	-1.1	0.0	4.5	-0.4	2.5
持续凝血的标志物							
凝血酶原片段 1+2	平均值	9.6 (25.4)	26.2 (37.5)	58.8 (36.4)	80.0 (73.7)	57.6 (39.1)	65.5 (38.4)
	中位数	6.7	23.1	62.2	71.1	47.6	64.3
D-二聚体	平均值	7.8 (44.1)	14.3 (27.8)	4.7 (26.2)	11.0 (42.7)	6.4 (25.9)	11.5 (27.7)
	中位数	0	3.7	0.0	7.4	0.0	0.0
其他							
SHBG	平均值	57.9 (40.67)	61.3 (44.23)	82.4 (76.92)	80.0 (68.3)	269.3 (105.3)	274.7 (117.6)
	中位数	51.4	55.1	66.9	73.8	239.5	251.5
APC. 活化蛋白 C; TFPI. 游离组织因子途径抑制物; t-PA. 组织型血纤维蛋白溶酶原抑制物; PAI-1. 1 型血纤维蛋白溶酶原活化物抑制物; SD. 标准偏差; SHBG. 性激素结合球蛋白; vWF. 冯威里氏因子。							

[0375] 表3. 从基线到第3周期和第6周期的平均相对变化 (%) (每个方案群体)

[0376]

止血参数平均值(%)	E4/DRSP		EE/LNG		EE/DRSP	
	第 3 周 期	第 6 周 期	第 3 周 期	第 6 周 期	第 3 周 期	第 6 周 期
凝血因子						
纤维蛋白原	4.5	8.1	10.6	10.3	18.3	16.4
凝血酶原活性	6.0	5.9	13.2	11.2	14.3	10.4
因子 VII 活性	-5.3	-1.4	-7.7	-8.8	20.9	18.5
因子 VIII 活性	7.5	0.2	7.2	0.2	17.5	8.4
vWF	4.4	5.5	-1.6	-3.3	10.7	13.4
抗凝血蛋白质						
抗凝血酶	-0.1	0.2	-2.8	-4.4	-2.1	-2.3
蛋白 S	0.6	-2.5	-1.2	-7.0	-23.7	-29.6
蛋白 S.游离	7.6	4.4	2.4	-0.2	-22.0	-25.3
蛋白 C 活性	1.6	1.7	11.0	9.7	18.1	18.7
TFPI	-2.9	-7.1	0.4	-7.9	-11.3	-18.1
纤维蛋白溶解蛋白质						
血纤维蛋白溶酶原	10.9	13.1	40.1	40.7	35.8	36.1
t-PA	-18.8	-8.0	-43.2	-42.9	-34.8	-42.5
PAI-1	-8.5	2.8	-38.5	-51.3	-43.3	-39.8
功能性凝血试验						
基于 ETP 的 APC 抗性	10.1	8.7	74.4	81.4	102.6	120.7
基于 aPTT 的 APC 抗性	1.1	1.6	-0.0	9.9	-3.0	-0.2
aPTT-APC	-0.6	-1.8	-3.2	-1.7	-1.2	1.9
aPTT+APC	-0.4	-0.2	-4.4	7.0	-1.8	1.5
持续凝血的标志物						
凝血酶原片段 1+2	5.9	21.8	53.0	74.8	55.2	61.0
D-二聚体	4.7	12.9	-6.1	-13.6	6.1	7.7
其他						
SHBG	55.4	57.9	64.1	63.6	250.6	255.3
APC. 活化蛋白 C; TFPI. 游离组织因子途径抑制物; t-PA. 组织型血纤维蛋白溶酶原抑制物; PAI-1. 1 型血纤维蛋白溶酶原活化物抑制物; SHBG. 性激素结合球蛋白; vWF. 冯威里氏因子						

[0377] VTE风险的计算

[0378] 与上述报告并行的一临床计划评估了E4/DRSP在16-50岁健康女性中的功效、周期控制、一般安全性和可接受性,并且涉及对象参与达12个月(13个周期,1个周期=28天)。身体质量指数(BMI)高至35.0kg/m²的女性被包括于研究中。在这项涉及3417名对象的临床试验中,发生了单个VTE案例。基于试验中对象的数量和每个对象的COC施用持续时间,该发生率可以转成每年3.7例VTE/10000女性的本发明的COC的VTE估计风险。

[0379] 如上文背景技术部分所报告,根据LNG、诺塞甾酮或诺孕酯的CHC的使用者血栓发生的估计风险为一年期间每10000名女性5至7例。对于含有屈螺酮的CHC使用者,血栓发生风险大约为一年期间每10000名女性9至12例。

[0380] 因此可以看出本发明的COC比更早期的第二代、第三代和第四代的产品有利。作为参考,未怀孕的非CHC使用者中血栓发生的估计风险为一年期间每10000名女性约2例(de Bastos等的文章,“Combined oral contraceptives:venous thrombosis.”;Cochrane Database Syst Rev.2014Mar 3;(3),更详细地报告了非CHC使用者组中的发病率为每10000人年1.9和3.7例,连同更早期调查结果的每10000人年1.6例)。

[0381] 从上面可以得到的结论为具有的VTE发生率为每10000名女性年3.7例,本发明的COC位于非COC使用者的上限 (Lidegaard et al. (2011) BMJ343:d6423所报告的每10000个女性年3.7例,见其中第10页的表2),并远离现有技术中最安全的COC世代的下限 (对于第二代COC报告的为每10000名女性年至少5例的风险)。

[0382] 第二次确认基于ETP的的APC抗性

[0383] 为了证实上述数据,本发明人决定对上述临床试验期间收集的血浆样品进行第二次分析,且特别是基于ETP的的APC抗性的测量。

[0384] 用于分析血浆样品的实验室方案得到改进并使用了新的校准程序。在进行这些新测量之后获得以下结果,其中表4和表5分别用与表1和表2相同的格式来呈现结果。

[0385] 表4. 活化蛋白C抗性-基于ETP的从基线(下文称为“BL”)到第3周期和第6周期的水平的变化(每个方案群体)

表 4 APC-r (基于 ETP 的)	E4/DRSP			EE/LNG			EE/DRSP		
	基线	BL 至第 3 周期的变化	BL 至第 6 周期的变化	基线	BL 至第 3 周期的变化	BL 至第 6 周期的变化	基线	BL 至第 3 周期的变化	BL 至第 6 周期的变化
平均值改变 +/-SD	1.803 (0.777 0)	0.618 (0.488 9)	0.472 (0.636 0)	1.496 (0.9739)	2.229 (0.783 1)	2.042 (0.8805)	1.375 (0.5951)	2.970 (0.793 6)	3.014 (0.850 6)
中位数改变 (最小-最大)	1.665 (0.53 - 3.35)	0.570 (-0.47 - 2.22)	0.460 (-0.93 - 1.80)	1.490 (0.00-5.0 3)	2.250 (1.15 - 3.77)	1.910 (0.17-3.4 3)	1.370 (0.46-3.0 6)	2.960 (1.64 - 4.53)	3.055 (1.57 - 4.58)
p-值 *						< 0.0001			< 0.0001

[0387] *对于相对基线的绝对变化进行了额外的探索性非参数分析。使用Kruskal-Wallis检测来探索第6周期相对基线的变化在治疗之间可能的差异。在检测到可能的差异时,使用Dwass-Steel-Critchlow-Fligner程序(没有为多重性作调整) 对治疗EE/LNG vs.E4/DRSP,和EE/DRSP vs.E4/DRSP进行成对比较。在这种情况下,相应的p-值在“p-值”行中表明,在EE/LNG列中表示EE/LNG vs.E4/DRSP的比较,且在EE/DRSP列中表示EE/DRSP vs.E4/DRSP的比较。p-值 ≤ 0.05 表示差异具有统计学意义。

[0388] 表5. 从基线(下文称“BL”)到第3周期和第6周期的个体内相对变化(% ,平均值和中位数) (每个方案群体)

表 5 APC-r (基于 ETP 的)	E4/DRSP		EE/LNG		EE/DRSP	
	BL 至第 3 周期的变化	BL 至第 6 周期的变化	BL 至第 3 周期的变化	BL 至第 6 周期的变化	BL 至第 3 周期的变化	BL 至第 6 周期的变化
平均值 值 % (+/-SD)	42.0 (34.6)	36.7 (52.6)	182.7 (114.3)	165.8 (98.6)	266.3 (162.1)	268.1 (170.7)
中位数 % (最小-最大)	39.5 (-19.0 - 117.0)	30.0 (-53.0 - 233.0)	165.0 (33.0 - 496.0)	164.5 (30.0 - 424.0)	229.0 (91.0 - 781.0)	218.5 (99.0 - 763.0)

[0390] 尽管方案改变且所有血浆样品完全重新进行,在上面表1-3中以基于ETP的的APC

抗性的趋势报告在上面的表4和5中被充分证实。特别是与第4代COC(**Yaz®**)相比,本发明的COC的优点是显而易见的,而且更重要的是与第2代COC(**Melleva®**)相比也是如此。

[0391] 统计分析还显示出与基线的非常显著的差异,且尤其是对比较组 **Yaz®** 和 **Melleva®** 的COC。更重要的是如表1和4中所显示的p-值所示,本发明的COC与两个比较组之间存在非常显著的差异,而两个比较组彼此之间的差异较小。

[0392] 从上面可以看出本发明的COC与现有技术的第二代和第四代COC明显不同。总之,测量的参数表明本发明的COC的止血性质至少与最安全的第二代含LNG的COC相当,并且与第四代含DRSP的COC相比在止血参数显示出更有利的效果。

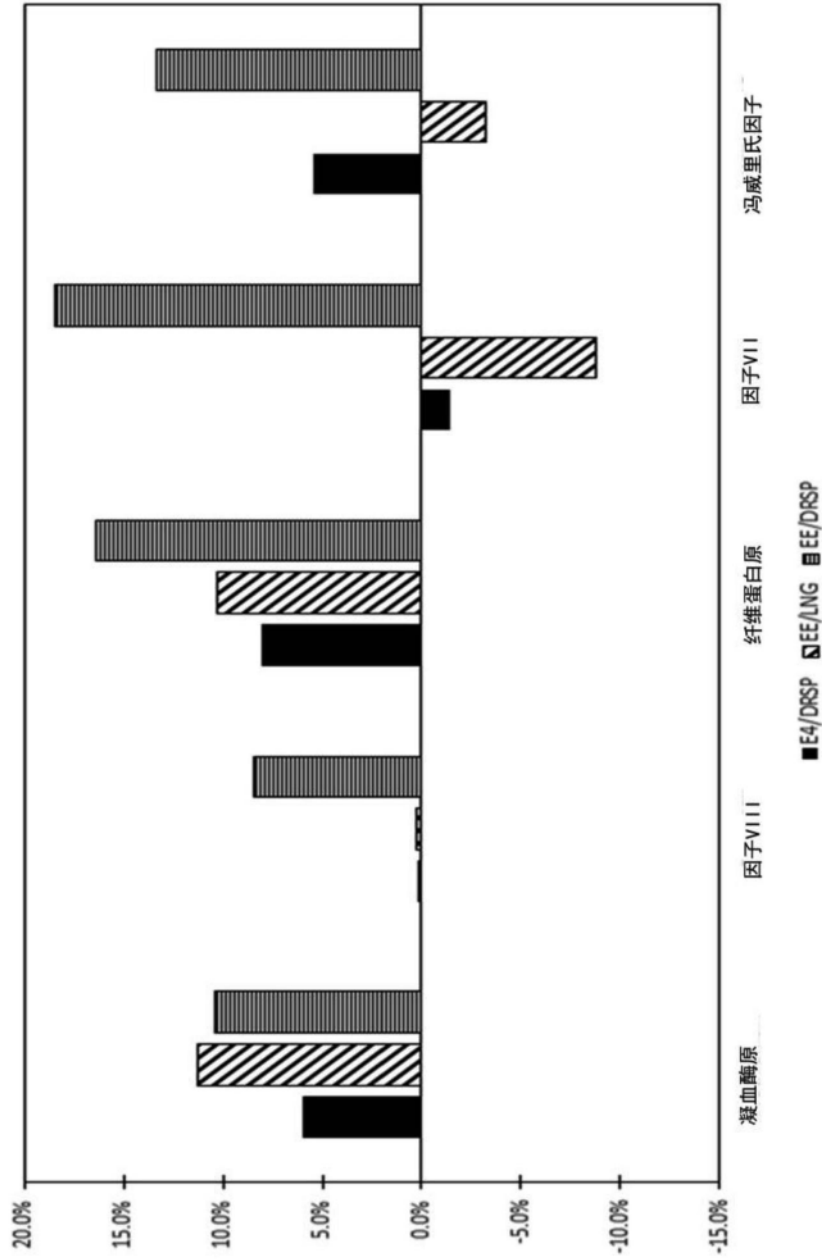


图1A

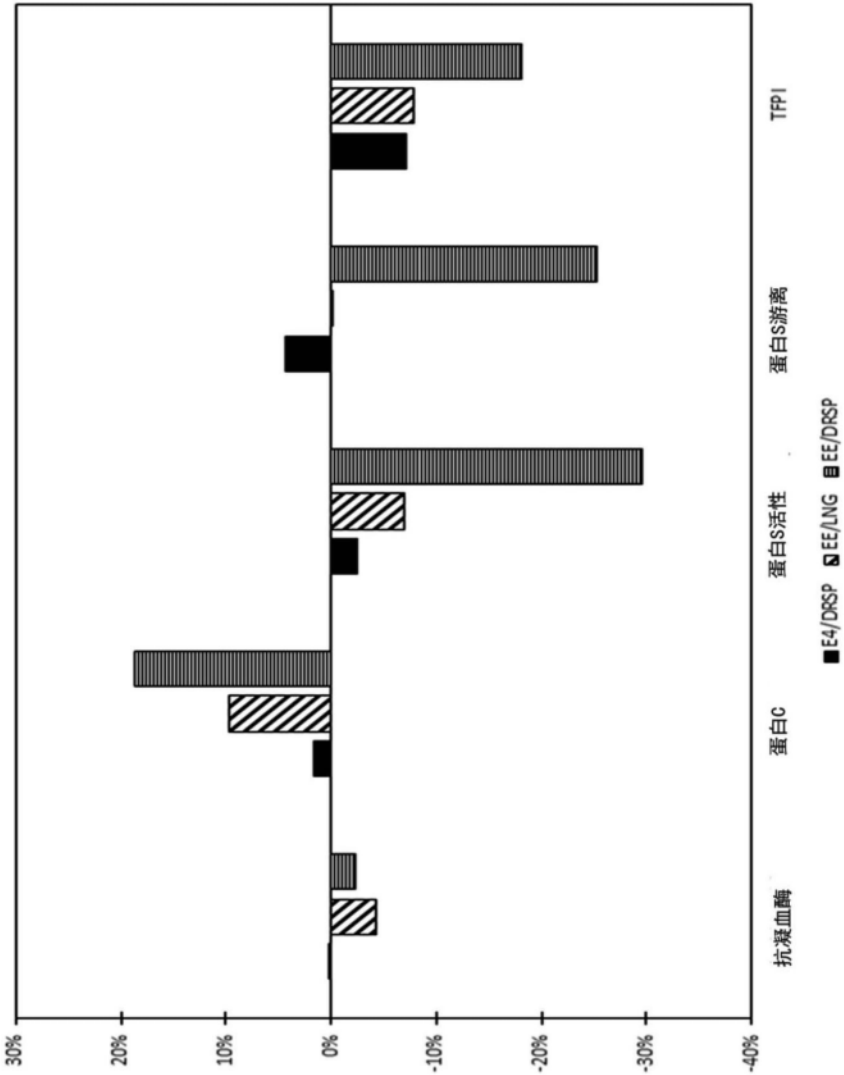


图1B

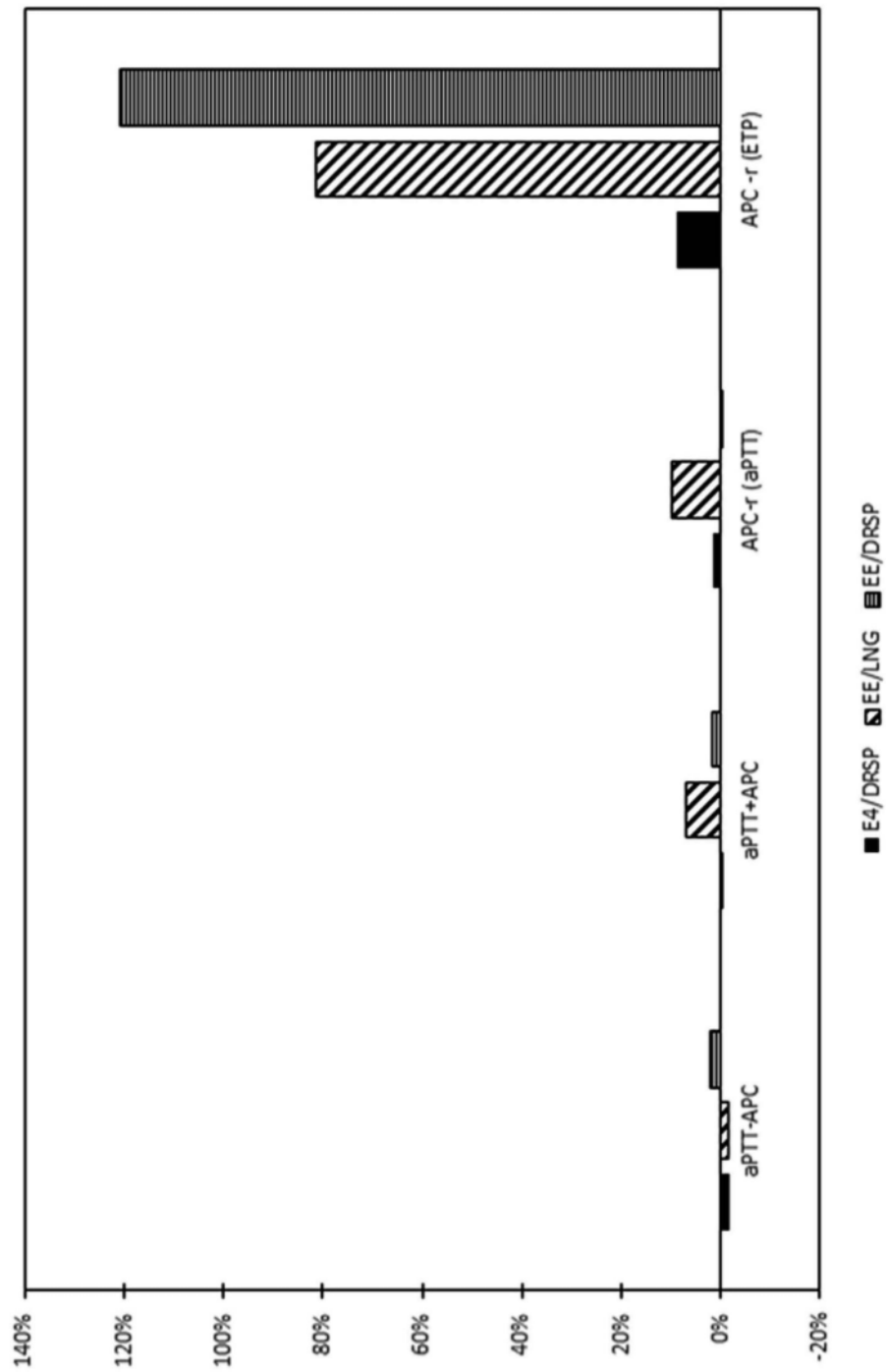


图1C

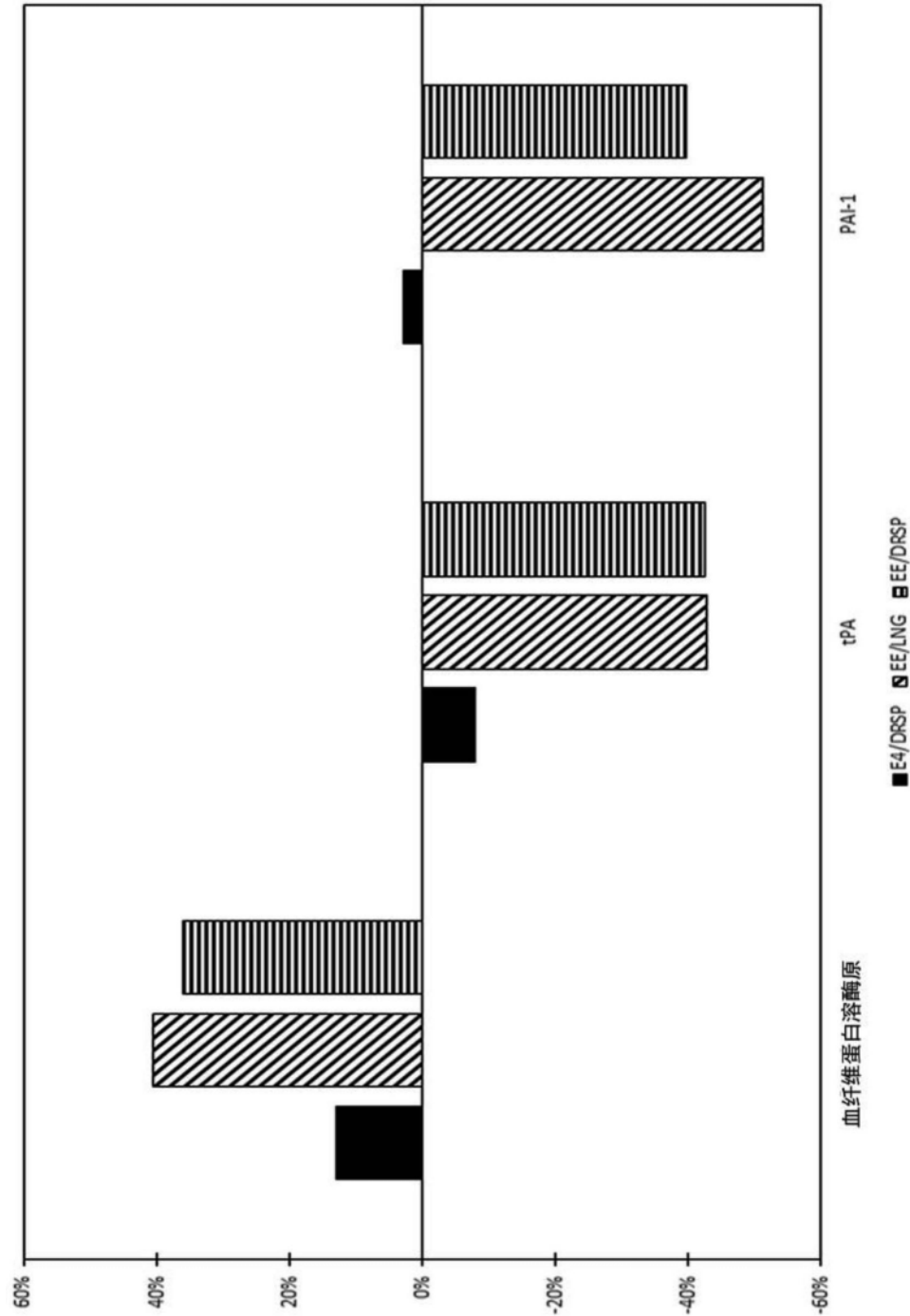


图1D

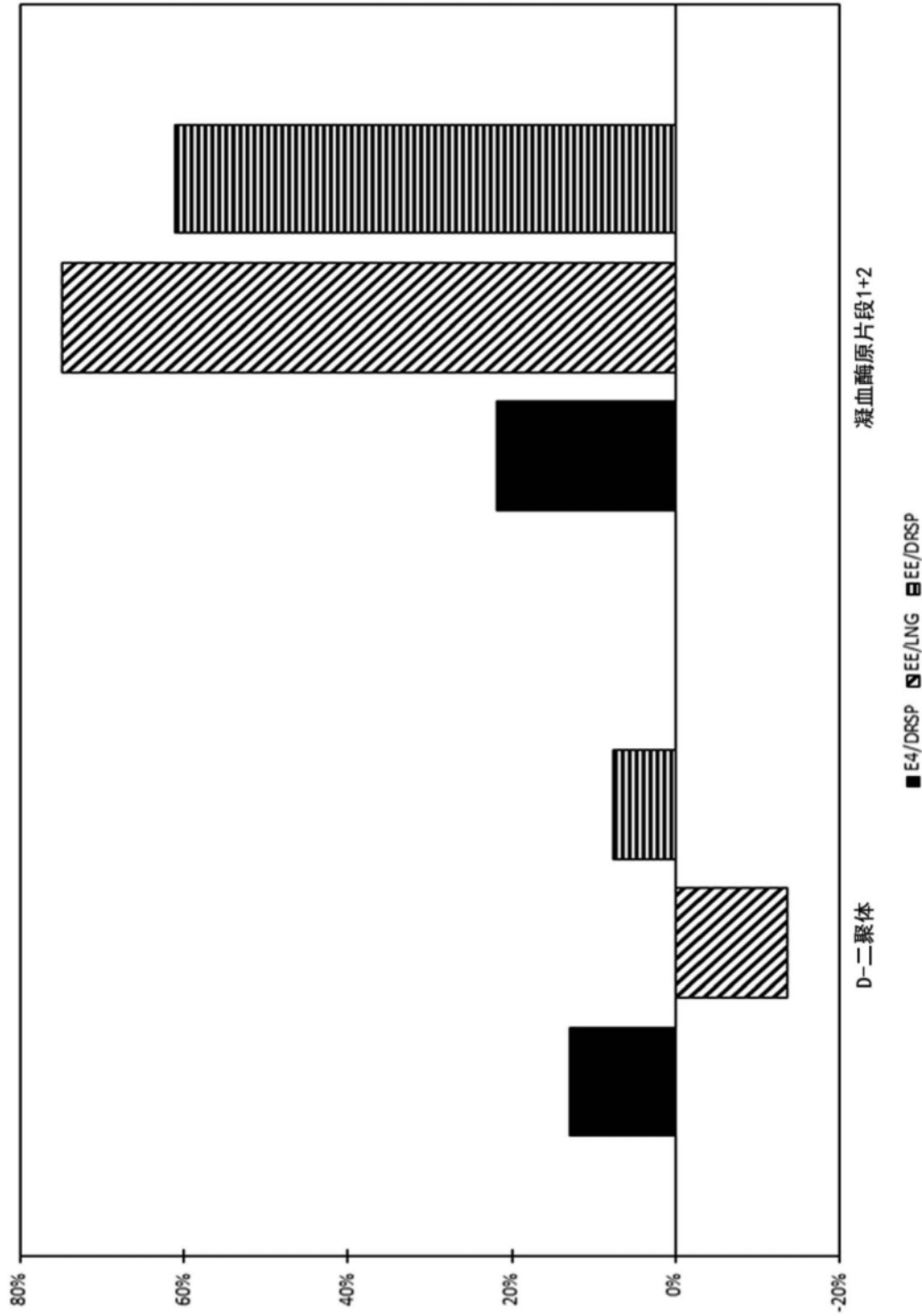


图1E

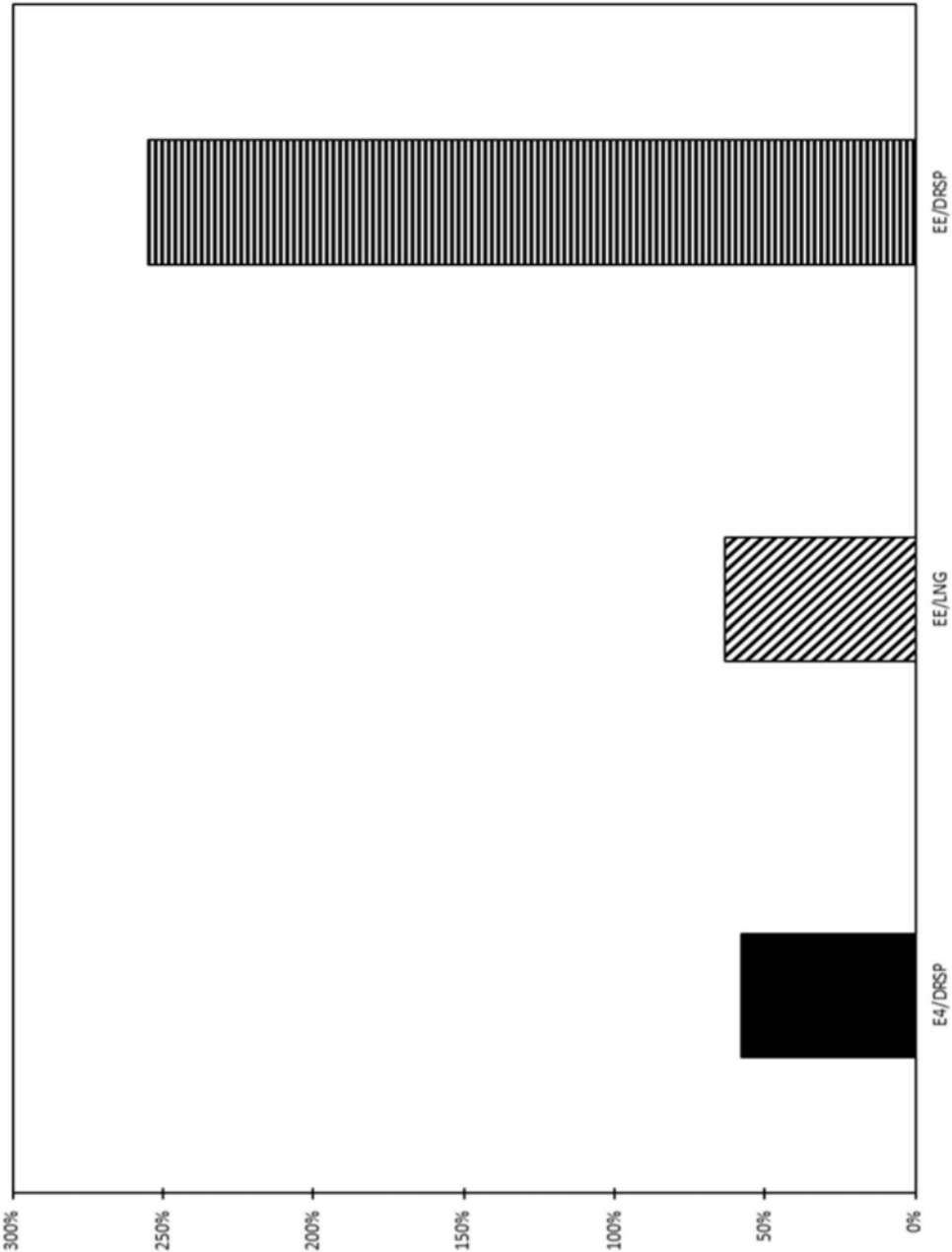


图1F

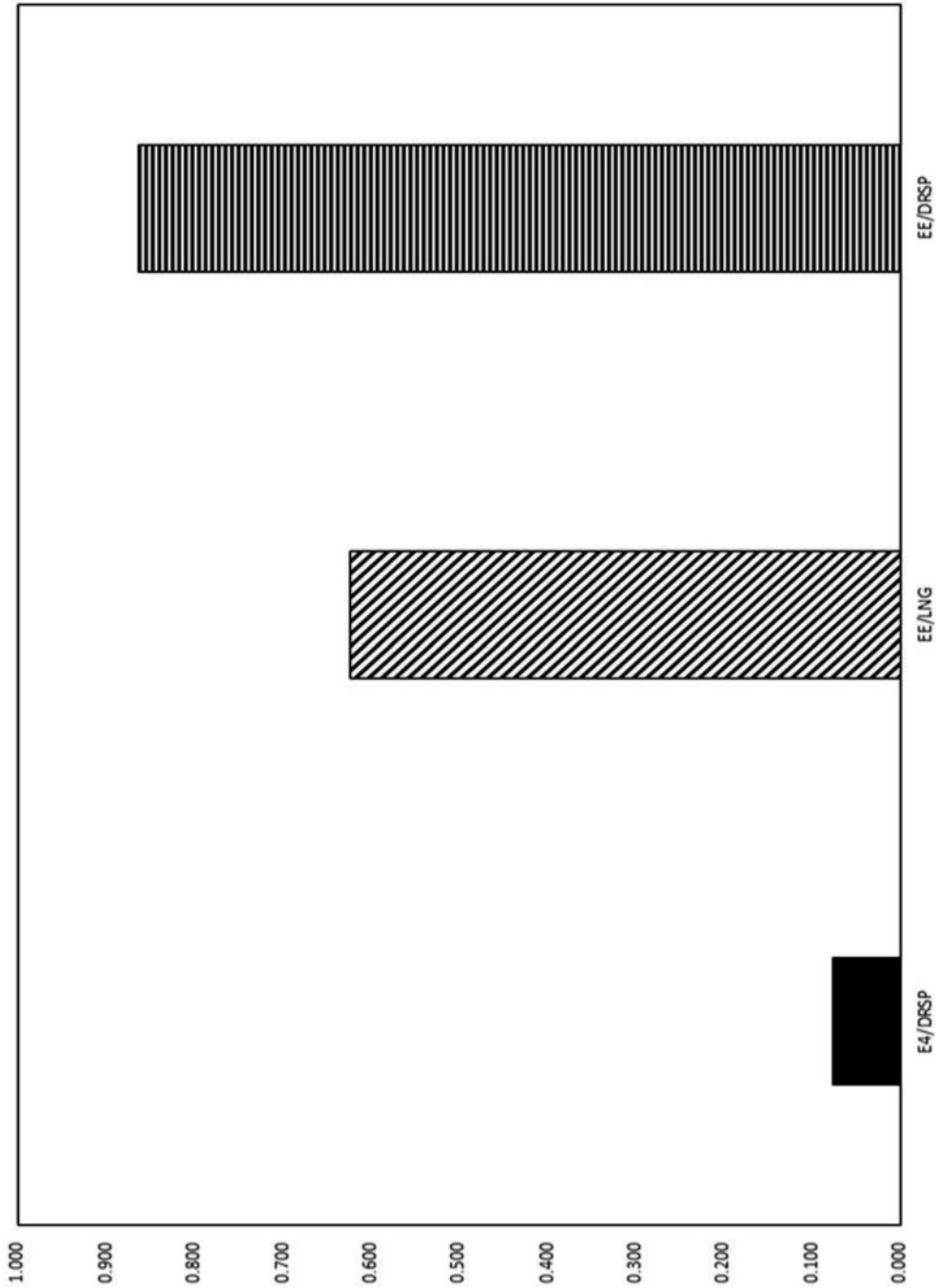


图2

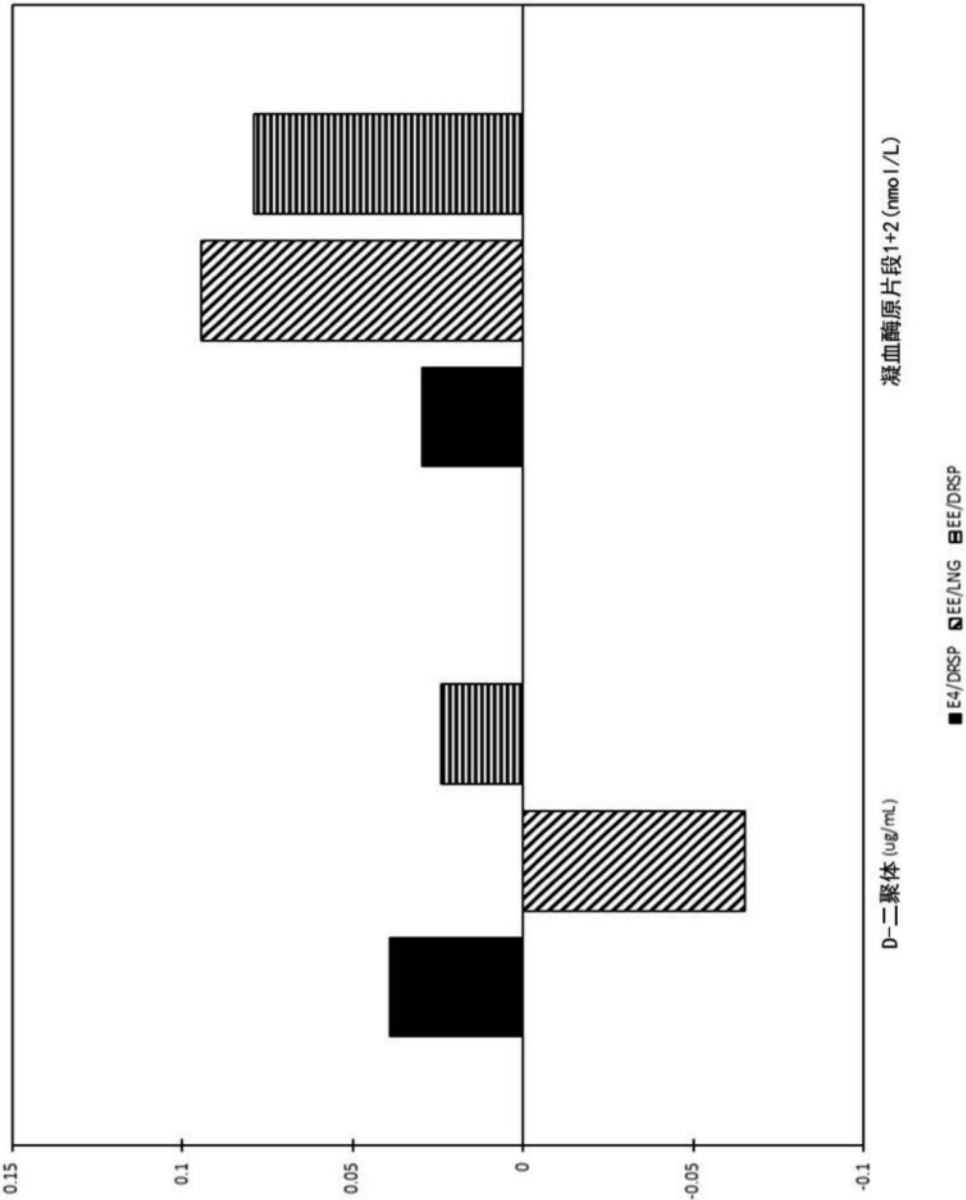


图3