

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/565

A61K 45/06

A61K 31/519

A61P 15/08

A61P 35/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410095226.0

[43] 公开日 2005 年 7 月 27 日

[11] 公开号 CN 1644201A

[22] 申请日 1999.4.16

[21] 申请号 200410095226.0

分案原申请号 99804963.8

[30] 优先权

[32] 1998.4.17 [33] US [31] 60/082068

[71] 申请人 奥索-麦克尼尔药品公司

地址 美国新泽西州

共同申请人 美国政府卫生与公众服务部

[72] 发明人 M·E·卡夫里森

小 G·P·奥尔克利

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 温宏艳 王景朝

权利要求书 1 页 说明书 16 页

[54] 发明名称 含有叶酸的药用组合物的用途

[57] 摘要

本发明提供了含有叶酸的药用组合物,它包括一种口服避孕药或者一种激素替代组合物。本发明也提供了使用该药用组合物将叶酸给予接受体的方法。最后,本发明提供了一种本发明药用组合物的给药系统。

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

1. 下述药用组合物在制备用于治疗或防治选自子宫颈发育不良和子宫颈癌的药物方面的用途，该药用组合物包括 (a) 一种防治接受体怀孕的口服避孕药，和 (b) 一定量的叶酸，其量足以治疗或防治
- 5 (i) 接受体受口服避孕药影响而有高于正常发病率的，及 (ii) 用叶酸可以治疗或防治的疾病。
2. 根据权利要求 1 所述的用途，其特征在于：所述药物包括 400 微克的叶酸。

10

15

20

含有叶酸的药用组合物的用途

本申请是申请号为 99804963.8、申请日为 1999 年 4 月 16 日、发明名称为“含有叶酸的药用组合物及其相关的方法和给药系统”的专利申请的分案申请。

本申请引用了许多出版物。在此引入这些出版物的公开内容作为参考是为了更全面地描述本发明所属领域的现状。

发明领域

本发明涉及将叶酸运送到接受体体内的组合物和及其方法，用于治疗或防治患有或有患有叶酸可治疗的疾病的高度危险的接受体。将叶酸引入一种长期使用的药用组合物中，旨在治疗或防治不同于叶酸可治疗的疾病。

发明背景

15 叶酸概述

叶酸是一种维生素。它在 DNA 合成和红细胞生成中起关键作用（尽管这种作用仍未确定）。例如，叶酸参与单碳的传递（如嘌呤和嘧啶代谢所需的），以及同型半胱氨酸重甲基化成甲硫氨酸的过程。

叶酸主要以聚谷氨酸的形式通过谷类、蘑菇、蔬菜、牛羊肉、鱼及豆类等食物中获取。然而其补充是以单谷氨酸（蝶酰谷氨酸）形式进行的。叶酸主要在近端小肠吸收，与蛋白高度结合并在肝中贮存。除非过量使用，在正常情况下叶酸不会以原形出现在尿中。

叶酸的最小需求量约为 50 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，在怀孕期和泌乳期则增加 3 至 6 倍。美国为怀孕妇女推荐的日容许量为 400 $\mu\text{g}/\text{天}$ ，平均药理学替代剂量为 1—5 $\text{mg}/\text{天}$ 。大多数产前维生素中包含 1 mg 的叶酸。

叶酸的总身体总贮存量大约为 5 mg 。当患有叶酸缺乏症的病人接受治疗时，其缺乏症状会快速开始逆转（4 天内网状细胞增多）并且在 2 个月内痊愈。假设在无饮食及其他摄入途径的条件下，以 50 $\mu\text{g}/\text{天}$ 速度给予叶酸，大约在 3 个月后即可出现叶酸缺乏症状。象怀孕期或泌乳期妇女这样对叶酸需求量增加的情况下，上述叶酸缺乏症状 2-4 周即可出现。幸运的是，对于有上述叶酸需求的健康年轻妇女来说，叶酸的补充是一种公认的措施。

以合理的给药剂量使用叶酸还未见其副作用的报道。唯一的有关副作用的报道是长时间大剂量使用而导致的血中锌含量下降。

口服避孕药和叶酸

纠正怀孕妇女的低叶酸水平至少需 2 个月，而且其体内贮存只维持几周。按照公共健康部门的建议，所有将要怀孕的妇女每天应当摄取 400 μg 叶酸以降低先天性缺陷的危险 (MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1992 ; 41 (RR- 14): 1- 7)。在停止使用口服避孕药前或是在阳性怀孕试验结果后立即进行叶酸的补充，均不足以最满意地保护胎儿的发育。

另外，大量研究表明，相对于阴性对照来说，服用口服避孕药的妇女其体内叶酸水平降低。对这种现象的推测机理包括：聚谷氨酸吸收的降低，叶酸排泄的增加，与叶酸结合的蛋白质产生的增加和叶酸依赖性肝微粒体酶的诱导。

口服避孕药的妇女中叶酸水平下降面临另外一个危险，那就是这些妇女在中断使用的 3 至 6 个月内怀孕。

疾病与叶酸

叶酸的摄入不足可能导致多种疾病。叶酸水平的下降与子宫颈发育不良的危险因素增加（例如，HPV 感染）有关。最适度以下的体内叶酸贮存量（通过测定红细胞叶酸浓度确定的）可以增加致癌的风险。体内叶酸贮存量在局部组织（例如子宫颈）的减少，可能是使用口服避孕药的结果，并且这种降低对子宫颈发育不良负有责任。最终，怀孕早期的叶酸含量下降与日益增加的先天性缺陷（主要是神经管胚缺陷，NTD's）有关。事实上，在补充含有叶酸的维生素随机对照试验中表明脊柱侧裂和无脑畸形的发病率显著降低。

使用叶酸能降低如心血管疾病和宫颈发育不良等疾病的发病。例如，许多临床试验表明，高剂量的叶酸（最高达 10mg /天）虽然没有治疗作用，但可有效地预防子宫颈发育不良的发生 (Butterworth , C.E., 等人., JAMA(1992) 267 (4): 528- 533; Butterworth , C.E., 等人., Am J Obstet Gynecol (1992) 166: 803-809; Potischman, N. 和 Brinton, L. A., Cancer Causes and Control (1996) 7: 113-126)。

至于某些心血管疾病,许多研究表明,一定剂量的叶酸(1-5 mg/天)可以降低诱发此类疾病的升高的同型半胱氨酸水平 (Boushey, C. J.,

等人., JAMA (1995) 274: 1049- 1057); Landgren, F., 等人., J Intern Med (1995) 237: 381- 388). 一项由 Guttormsen 进行的研究 (Guttormsen, A. B., 等人., J Clin Invest (1996) 98: 2174-2183) 证明, 低剂量 (200 $\mu\text{g}/\text{天}$) 补充叶酸可以使患有中度同型半胱氨酸血过高的病人血液中升高的同型半胱氨酸水平 (高于 40 $\mu\text{mol/L}$) 下降。引发同型半胱氨酸水平升高的诱因, 即遗传学突变, 饮食上不足以及并发症等, 一定程度上均可影响这种下降。

发明概述

本发明提供了一种药用组合物, 它包括 (a) 一种防治接受者怀孕的口服避孕药, 和 (b) 一定量的叶酸, 该量足以治疗或防治 (i) 接受者受口服避孕药影响而有高于正常发病率的, 及 (ii) 用叶酸可以治疗或防治的疾病。

本发明也提供了一种药用组合物, 它包括 (a) 一种用于治疗或防治接受者绝经症状的激素替代组合物, 和 (b) 一定量的叶酸, 该量足以治疗或防治 (i) 接受者受激素替代组合物影响而有高于正常发病率的, 及 (ii) 用叶酸可以治疗或防治的疾病。

本发明进一步提供了一种药用组合物, 它包括 (a) 一种用于治疗或防治性腺机能减退的激素替代组合物, 和 (b) 一定量的叶酸, 该量足以治疗或防治 (i) 接受者受激素替代组合物影响而有高于正常发病率的, 及 (ii) 用叶酸可以治疗或防治的疾病。

本发明还提供了一种给予用口服避孕药避孕接受体叶酸的方法, 它包括将本发明的药用组合物给予接受体, 其中的接受体患有或容易患有一种高于正常发病率的疾病, 该疾病是用叶酸可以治疗或者防治的。

本发明还提供了一种给予用激素替代组合物治疗或防治绝经症状的接受体的叶酸的方法, 它包括将本发明的药用组合物给予接受体, 其中的接受体患有或容易患有一种高于正常发病率的疾病, 该疾病是用叶酸可以治疗或者防治的。

本发明还提供了一种给予用激素替代组合物治疗或防治性腺机能减退的接受体叶酸的方法, 它包括本发明的药用组合物给予接受体, 其中的接受体患有或容易患有一种高于正常发病率的疾病, 该疾病是用叶酸可以治疗或者防治的。

最后本发明提供了一种给药系统，它包括一种可连续每天给药的含多个剂量单位的药包，其中每一剂量单位包括至少一种本发明的药用组合物。

发明详述

5 定义

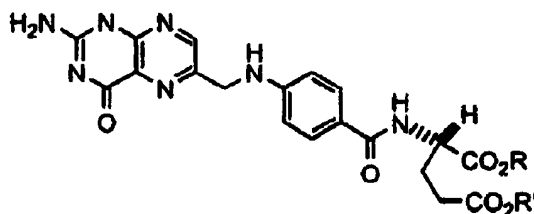
在本发明中，使用的一些术语将具有以下含义。

“雄性激素类化合物”（“ARC”）表示具有末端器官雄性激素作用的化合物，它将在下面的实施例中举例说明。

“长期给药”表示以有规律的间隔（例如，每日口服）或连续（例如，
10 经皮给药几日）给药至少一个周期（例如，3周）。这种长期给药可以为多个周期。

“雌性激素类化合物”（“ERC”）表示具有末端器官雌性激素作用的化合物，它将在下面的实施例中举例说明。

“叶酸”表示具有下列结构的化合物，其中 R 和 R' 均为 H，另
15 外也表示其可药用的盐和衍生物：



其可药用的盐在本领域中是公知，它包括但不限于钠盐、钾盐、
20 镁盐和各种胺盐（Int'l. J. Pharm. (1986) 33: 201- 217）。其可药用的衍生物在本领域中也是公知，它包括但不限于酯。该衍生物将在下面的实施例中举例说明。

“绝经症状”表示绝经前（peri-menopausal）或者绝经后诸症状。

“绝经的妇女”表示年龄在绝经期或者正常开始绝经的妇女。

“绝经前症状”表示（i）发生在绝经开始或者早于正常开始绝经的，和（ii）由绝经的开始引起的或由此而伴有的高于随机发病率的疾病。例如，其包括热潮红和骨质减少。
25

“绝经后症状”表示（i）发生在绝经开始后，和（ii）由绝经引

起的或由此而伴有的高于随机发病率的疾病。例如，其包括血管舒缩综合症，骨质稀少，骨质疏松症，心血管疾病以及共济失调。

“孕激素类化合物”（“PRC”）表示具有末端器官孕激素作用的化合物，它将在下面的实施例中举例说明。

- 5 “接受体”表示任何动物，例如灵长类动物，小鼠，大鼠，豚鼠或者兔。在优选实施方案中，接受体是人。

发明的实施方案

- 本发明提供了一种药用组合物，它包括（a）一种防治接受体怀孕的口服避孕药，和（b）一定量的叶酸，其量足以治疗或防治（i）受
10 口服避孕药影响而有高于正常发病率的，及（ii）用叶酸可以治疗或防治的疾病。

- 本发明还提供了一种给予用口服避孕药避孕的接受体叶酸的方法，它包括将本发明的药用组合物给予接受体，其中的接受体患有或容易患有一种高于正常发病率的疾病，该疾病是用叶酸可以治疗或者
15 防治的。

- 口服避孕药商业来源广泛，其类型包括但不限于孕激素，有固定的剂量和阶段。它一般包括一种或多种雌性激素类化合物和孕激素类化合物。本发明优选此类避孕药，他们与其各自的激素组分在激素避孕药的 IPPF 词典中有广泛的列举。为便于说明，所选的口服避孕药
20 及其激素组分列于下面的实施例中。

在此实施方案中，疾病是指怀孕妇女所患的或者容易患的高于正常发病率的任何叶酸能治疗的疾病。在优选实施方案中，这种疾病选自致畸疾病，子宫颈发育不良，子宫颈癌和心血管疾病。

- 本发明也提供了一种药用组合物，它包括（a）一种用于治疗或防
25 治绝经症状的激素替代组合物，和（b）一定量的叶酸，其量足以治疗或防治（i）受激素替代组合物影响而有高于正常发病率的，及（ii）用叶酸可以治疗或防治的疾病。

- 本发明还提供了一种给予用激素替代组合物治疗或防治绝经症状的接受体叶酸的方法，它包括将本发明的药用组合物给予接受体，其
30 中的接受体患有或容易患有一种高于正常发病率的疾病，该疾病是用叶酸可以治疗或者防治的。

绝经症状可以是绝经前或者绝经后症状。激素替代组合物商业来

源广泛，它一般包括雌性激素类化合物，孕激素类化合物，雄性激素类化合物和其他化合物。本发明优选此类组合物，他们与其各自的激素组分在 Sturdee, D.W., 等人. (Br.J Obstet Gynecol (1997) 104: 109-115) 中有广泛的列举。所选的激素替代组合物及其激素组分列于下面的实施例 5 中。

在此实施方案中，疾病是指绝经妇女所患的或者容易患的任何叶酸能治疗的疾病，同时这种疾病对绝经妇女有高于正常的发病率。在优选实施方案中，这种疾病选自子宫颈发育不良，子宫颈癌和心血管疾病。

10 本发明进一步提供了一种药用组合物，它包括 (a) 一种用于治疗或防治性腺机能减退的激素替代组合物，和 (b) 一定量的叶酸，其量足以治疗或防治 (i) 受激素替代组合物影响而有高于正常发病率的，及 (ii) 用叶酸可以治疗或防治的疾病。

15 本发明还提供了一种给予用激素替代组合物治疗或防治性腺机能减退的接受体叶酸的方法，它包括将本发明的药用组合物给予接受体，其中的接受体患有或容易患有一种高于正常发病率的疾病，该疾病是用叶酸可以治疗或者防治的。

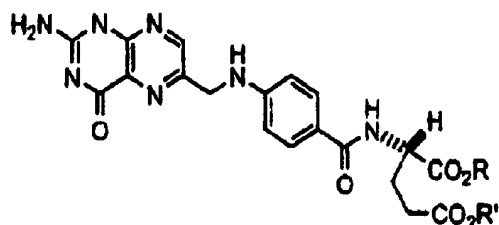
20 治疗性腺机能减退的激素替代组合物，一般包括雄性激素类化合物（用于雄性接受体），孕激素类化合物和雌性激素类化合物（用于雌性接受体）。性腺机能减退例如包括绝经（有或者没有性欲减退），克莱恩费尔综合症以及睾丸切除术后症状。对于女性接受体，这种疾病选自如致畸疾病，子宫颈发育不良，子宫颈癌和心血管疾病。对于男性接受体，这种疾病可以选自如心血管疾病。

25 在本发明中，使用本领域技术人员已知的各种方法和给药系统给予本发明的药用组合物都是有效或可行的。例如，静脉给药，口服，植入，粘膜给药，经皮给药，肌肉注射和皮下给药等方式。另外，本发明的药用组合物理想地包含有一种或者多种可药用的载体。这些载体是本领域技术人员熟知的。下述采用多种常规载体的给药系统，仅仅是给予本发明药用组合物的许多实施方案的代表。

30 经皮给药系统包括贴剂，凝胶剂，胶带和乳膏，它可能含有赋形剂如增溶剂，渗透促进剂（例如，脂肪酸，脂肪酸酯，脂肪醇及氨基酸），亲水性聚合物（例如，polycarbophil 和聚乙烯吡咯烷酮），粘

合剂和增稠剂(例如,聚异丁烯,硅酮基粘合剂,丙烯酸酯和聚丁烯)。

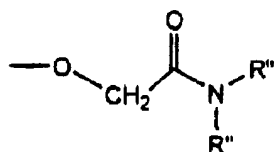
叶酸的经皮给药可以采用其能在体内水解的酯来促进,所述酯的结构如下:



5

这种酯可以是单酯(其中 R 或 R' 为 H),也可以是双酯(其中 R 或 R' 均不为 H),例如 R 或 R' 可以独立地选自以下基团: 1-8 个碳原子的低级烷基,(例如,甲基,乙基,丙基和丁基); 1-8 个碳原子的低级支链烷基(例如,异丙基,异丁基和仲丁基); 3-7 个碳原子的环烷基(例如,环戊基和环己基); 芳香基(例如,苯基以及被 1-2 个低级烷基和卤代烷氧基取代的苯基)和芳烷基,其中烷基为含 1-8 个碳原子的直链或支链烷基,芳香基为苯基或者取代的苯基。

2- 羟基乙酰胺酯类(单和双酯)也可以用于叶酸的经皮给药。这种酯被用作“前体药物”是已知的,它可在体内快速裂解(J. Med. Chem. 15 (1989) 32(3): 727- 34)。2- 羟基乙酰胺酯类上的 R 或者 R' 中至少有一个具有以下结构:



其中(i)每个 R'' 都独立地是一个低级烷基(1- 5 个碳原子),或者 20 (ii)两个 R'' 基团构成一个含 N 的有 4- 6 个碳原子的 5- 7 元环。

粘膜给药系统包括贴剂,片剂,栓剂,阴道栓,凝胶剂和乳膏,它可能含有赋形剂如增溶剂和促进剂(例如,丙二醇,胆盐和氨基酸),以及其他赋形剂(例如,聚乙二醇,脂肪酸酯及其衍生物,亲水性聚合物如羟丙基甲基纤维素和透明质酸)。

25 注射给药系统包括溶液,混悬液,凝胶,微球和聚合性可注射剂,

它可能含有如溶解改良剂（例如，乙醇，聚乙二醇和蔗糖）和高分子化合物（例如，聚辛内酯(polycaprylactone)和 PLGA' s）等赋形剂。植入剂包括小柱形和圆盘形，可能含有如 PLGA 和聚辛内酯赋形剂。

口服给药系统包括片剂和胶囊。它们可含有如粘合剂（例如，羟丙基甲基纤维素，聚乙烯吡咯烷酮以及其他纤维素类材料和淀粉），
5 稀释剂（例如，乳糖及其他糖类，淀粉，磷酸二钙和纤维素类材料），崩解剂（例如，淀粉聚合物和纤维素类材料），以及润滑剂（例如，硬脂酸盐和滑石粉）等赋形剂。

溶液剂，混悬液和粉剂等可重建型给药系统含有如悬浮剂（例如，
10 树脂，zanthans，纤维素和糖类），润湿剂（例如，山梨醇），增溶剂（例如，乙醇，水，聚乙二醇和丙二醇），表面活性剂（例如，十二烷基硫酸钠，司盘，吐温和十六烷基吡啶），防腐剂 and 抗氧化剂（例如，对羟基苯甲酸酯类，维生素 E 和 C 以及抗坏血酸），防结块剂，包衣剂和螯合剂（例如，EDTA）等载体。

15 确定本发明药用组合物给予人类的有效治疗剂量的方法在本领域中是公知的。例如，该有效治疗剂量可以通过动物实验结果并经数学计算来确定。

在本发明的一个实施方案中，按照本发明给予接受体的叶酸的日剂量为约 25 μ g- 约 1g/天。现有技术中通行的每日叶酸的剂量（基于
20 此，特殊适应症的剂量可被确定），包括：例如 50 μ g /天（最小有效量，一般人群）；200 μ g/天（推荐的日允许量，一般人群）；400 μ g/天（处于生殖年龄的妇女）；800 μ g/天（怀孕妇女）；500 μ g/天（泌乳期的妇女）；4mg/天（早产儿有神经管胚缺陷的妇女）；1-5mg/天（降低升高的同型半胱氨酸水平）；及 200 μ g/天（降低同型半胱氨酸水平
25 中度升高病人中的血浆同型半胱氨酸升高的水平）。

本发明药用组合物可以采用能适当连续给予日（或其他周期）剂量的药盒或药包形式包装。另外，本发明还提供了一种可连续每日给药的给药系统，它包括含多个剂量单位的药包，每一剂量单位包括至少一种本发明的药用组合物。

30 这种给药系统可用于促进给予任一本发明药用组合物的实施方案。在一个实施方案中，这个系统可以含有适于每日口服的多个剂量（和本领域通行的口服避孕药使用一致）。在另一个实施方案中，这

个系统可以含有适于每周经皮给药的多个剂量（和本领域通行的激素替代使用一致），用于叶酸的连续补给。

为了进一步方便使用，这个系统还可以包括只含有叶酸而不含有其他活性成分的附加剂量单位。这个系统还可以提供总共有 28 个日
5 口服剂量单位，这和本领域通常使用的口服避孕药一致。更明确地说，口服避孕药给药系统可提供 21 个均含有叶酸及口服避孕药的日剂量单位，和 7 个只含有叶酸及适宜载体的剂量单位。这种给药系统与广泛采用的不间断每日口服避孕药的治疗方式是一致的。

参考下列实施例将会更好地理解本发明，但是本领域技术人员将会容易地领会这些详细信息对本发明来说仅仅是说明性的，而更完整的描述在下列的权利要求书中。

具体实施方式

实施例 1 雌激素类化合物

17- β 雌二醇

15 共轭雌激素（包括硫酸雌酮，马烯雌酮，17- α -二氢马烯雌酮）

酯化的雌激素

雌二醇

戊酸雌二醇

雌三醇

20 雌酮

硫酸雌酮

Estropipate

乙炔雌二醇

乙炔雌二醇甲酯

25 实施例 2 选择性雌激素受体调节剂（SERMS）

屈洛昔芬

Idoxifene

Levormeloxifene

雷洛昔芬

30 实施例 3 孕激素类化合物

世界范围内使用的

17-去乙酰诺孕酯

去氧孕烯
双醋酸炔诺醇
左炔诺孕酮
甲羟孕酮醋酸酯
5 炔诺酮
醋酸炔诺酮
诺孕酮
炔诺孕酮
黄体酮
10 美国以外使用的
3-酮基去氧孕烯
氯地孕酮
环丙孕酮醋酸酯
地诺孕素
15 地屈孕酮
孕二烯酮
利奈孕酮
甲地孕酮
炔诺酮
20 醋酸炔诺酮
诺孕烯酮
醋酸氢炔雌醚

实施例 4 雄性激素类化合物

氟羟甲睾酮
25 甲睾酮
睾酮
庚酸睾酮

实施例 5 口服避孕药

商品名	生产商**	雌激素类化合物	孕激素类化合物
DESOGEN	Organon	乙炔雌二醇	去氧孕烯
ORTHO CEPT	Ortho McNeil	乙炔雌二醇	去氧孕烯
DEMULEN 1/50	Searle	乙炔雌二醇	双醋炔诺醇
ZOVIA 1/35	Watson	乙炔雌二醇	双醋炔诺醇
DEMULEN 1/35	Searle	乙炔雌二醇	双醋炔诺醇
ZOVIA 1/50	Watson	乙炔雌二醇	双醋炔诺醇
LEVLEN	Berlex	乙炔雌二醇	左炔诺孕酮
TRI-LEVLEN	Berlex	乙炔雌二醇	左炔诺孕酮
LEVORA	Watson	乙炔雌二醇	左炔诺孕酮
ALESSE	Wyeth Ayerst	乙炔雌二醇	左炔诺孕酮
NORDETTE	Wyeth Ayerst	乙炔雌二醇	左炔诺孕酮
TRIPHASIL	Wyeth Ayerst	乙炔雌二醇	左炔诺孕酮
OVCON 35	Apothecon	乙炔雌二醇	炔诺酮
OVCON 50	Apothecon	乙炔雌二醇	炔诺酮
JENEST	Organon	乙炔雌二醇	炔诺酮
ORTHO NOVUM 7/7/7	Ortho McNeil	乙炔雌二醇	炔诺酮
ORTHO NOVUM 1/35	Ortho McNeil	乙炔雌二醇	炔诺酮
ORTHO NOVUM 1/50	Ortho McNeil	乙炔雌二醇甲酯	炔诺酮
ORTHO NOVUM 10-11	Ortho McNeil	乙炔雌二醇	炔诺酮
NORETHIN 1/35E	Roberts	乙炔雌二醇	炔诺酮
NORETHIN 1/50M	Roberts	乙炔雌二醇甲酯	炔诺酮
NORETHIN 1/35	Searle	乙炔雌二醇	炔诺酮
NORETHIN 1/50	Searle	乙炔雌二醇甲酯	炔诺酮
BREVICON	Searle	乙炔雌二醇	炔诺酮
NORINYL 1+35	Searle	乙炔雌二醇	炔诺酮
NORINYL 1+50	Searle	乙炔雌二醇甲酯	炔诺酮

商品名	生产商**	雌激素类化合物	孕激素类化合物
NOR-QD	Searle		炔诺酮
TRI-NORINYL	Searle	乙炔雌二醇	炔诺酮
NELOVA 0.5/35	Warner Chilcott	乙炔雌二醇	炔诺酮
NELOVA 1/35	Warner Chilcott	乙炔雌二醇	炔诺酮
NELOVA 1/50	Warner Chilcott	乙炔雌二醇甲酯	炔诺酮
NELOVA 10/11	Warner Chilcott	乙炔雌二醇	炔诺酮
NECON 0.5/35	Watson	乙炔雌二醇	炔诺酮
NECON 1/35	Watson	乙炔雌二醇	炔诺酮
NECON 1/50	Watson	乙炔雌二醇甲酯	炔诺酮
NECON 10/11	Watson	乙炔雌二醇	炔诺酮
ESTROSTEP 21	Parke Davis	乙炔雌二醇	醋酸炔诺酮
ESTROSTEP Fe	Parke Davis	乙炔雌二醇	醋酸炔诺酮
LOESTRIN Fe 1.5/30	Parke Davis	乙炔雌二醇	醋酸炔诺酮
LOESTRIN Fe 1/20	Parke Davis	乙炔雌二醇	醋酸炔诺酮
NORLESTRIN 1/50	Parke Davis	乙炔雌二醇	醋酸炔诺酮
NORLESTRIN 2.5/50	Parke Davis	乙炔雌二醇	醋酸炔诺酮
GENORA 1/35	Watson	乙炔雌二醇	炔诺酮
GENORA 1/50	Watson	乙炔雌二醇甲酯	炔诺酮
GENORA 0.5/35	Watson	乙炔雌二醇	炔诺酮
MICRONOR	Ortho McNeil		诺孕酮
ORTHO CYCLEN	Ortho McNeil	乙炔雌二醇	诺孕酮
ORTHO TRI-CYCLEN	Ortho McNeil	乙炔雌二醇	诺孕酮
LO/OVRAL	Wyeth Ayerst	乙炔雌二醇	炔诺孕酮
OVRAL	Wyeth Ayerst	乙炔雌二醇	炔诺孕酮
OVRETTE	Wyeth Ayerst		炔诺孕酮

**所有实施例中生产商的完整地址参见: Physicians' Desk Reference, 51st Ed. (1997) Medical Economics.

实施例6 激素替代疗法 雌激素阴道给药制剂

商品名	雌激素类化合物	剂型
PREMARIN	共轭雌激素	乳膏
ORTHO DIENOESTROL	己二烯雌酚	乳膏
OVESTIN	雌三醇	乳膏
ORTHO-GYNEST	雌三醇	阴道栓
TAMPOVAGAN	己烯雌酚	阴道栓
ESTRING	雌二醇	阴道环
VAGIFEM	雌二醇	阴道片

实施例7 激素替代疗法 雌激素经皮给药制剂

商品名	雌激素类化合物
ALORA	雌二醇
CLIMARA	雌二醇
DERMESTRIL	雌二醇
ESTRADERM	雌二醇
ESTRADERM TTS or MX	雌二醇
EVOREL	雌二醇
FEMATRIX	雌二醇
FEMPATCH	雌二醇
FEMSEVEN	雌二醇
MENOREST	雌二醇
PROGYNOVA TS	雌二醇
VIVELLE	雌二醇

实施例8 激素替代疗法 不定期疗法

类型	商品名	雌激素类化合物	孕激素类化合物
连续给药	CLIMESSE	雌二醇	炔诺酮
联合疗法	EVORELCONTI	雌二醇	炔诺酮
	KLIOFEM	雌二醇	炔诺酮
	PREMIQUE	共轭雌激素	甲羟孕酮
	PREMPRO	共轭雌激素	甲羟孕酮醋酸酯
Gonadomimetic	LIVIAL		

实施例9 激素替代疗法 雌激素制剂

商品名	雌激素类化合物	剂型
ESTROGEL	雌二醇	凝胶剂
SANDRENA	雌二醇	凝胶剂
ESTRADIOL IMPLANT	雌二醇	植入弹丸剂
PREMARIN	共轭雌激素	片剂
ESTRATAB	酯化的雌激素	片剂
ESTRATEST ESTRATEST HS	酯化的雌激素, 甲睾酮	片剂
MENEST	酯化的雌激素	片剂
CLIMAGEST	雌二醇	片剂
CLIMAVAL	雌二醇	片剂
ELLESTE SOLO	雌二醇	片剂
ESTRACE	雌二醇	片剂
PROGYNOVA	雌二醇	片剂
ZUMENON	雌二醇	片剂
HORMONIN	雌二醇, 雌酮, 雌三醇	片剂
HARMOEN	雌酮	片剂
OGEN	Estropipate	片剂
ORTHO-EST	Estropipate	片剂

实施例 10 连续的联合激素替代治疗

<u>类型</u>	<u>商品名</u>	<u>雌激素类化合物</u>	<u>孕激素类化合物</u>	<u>剂型</u>
<u>1/月</u>	PREMIQUE CYCLE	共轭雌激素	甲羟孕酮	片剂
	PREMPHASE	共轭雌激素	甲羟孕酮醋酸酯	片剂
	PREMPAK-C	共轭雌激素	炔诺孕酮	片剂
	FEMPAK	雌二醇	地屈孕酮	片剂, 贴剂
	FEMOSTON	雌二醇	地屈孕酮	片剂
	CYCLO- PROGYNOVA	雌二醇	左炔诺孕酮	片剂
	NUVELLE	雌二醇	左炔诺孕酮	片剂
	NUVELLE TS	雌二醇	左炔诺孕酮	贴剂
	CLIMAGEST	雌二醇	炔诺酮	片剂
	ELLESTE DUET	雌二醇	炔诺酮	片剂
	ESTRACOMBI	雌二醇	炔诺酮	片剂, 贴剂
	ESTRAPAK	雌二醇	炔诺酮	片剂, 贴剂
	EVOREL-PAK	雌二醇	炔诺酮	片剂, 贴剂
	EVORELSEQUI	雌二醇	炔诺酮	片剂, 贴剂
	TRISEQUENS	雌二醇, 雌三醇	炔诺酮	片剂
	IMPROVERA	雌酮	甲羟孕酮	片剂
	MENOPHASE	乙炔雌二醇甲酯	炔诺酮	片剂
<u>1/季</u>	TRIDESTRA	雌二醇	甲羟孕酮	片剂

5

实施例 11 激素替代疗法 只含孕激素的制剂

<u>商品名</u>	<u>孕激素类化合物</u>	<u>剂型</u>
AMEN	甲羟孕酮醋酸酯	片剂
CYCRIN	甲羟孕酮醋酸酯	片剂
PROVERA	甲羟孕酮醋酸酯	片剂
AYGESTIN	醋酸炔诺酮	片剂

实施例 12 激素替代疗法 含雄性激素的制剂

商品名	生产商	激素成分
HALOTESTIN	Upjohn	氟甲睾酮 口服
ANDROID	ICN	甲睾酮 口服
ORETON	ICN	甲睾酮 口服
TESTRED	ICN	甲睾酮 口服
DEPO- TESTOSTERONE	Upjohn	环戊丙酸睾酮 注射剂
DELATESTYL	BTG Pharmaceuticals	庚酸睾酮 注射剂
TESTODERM	Alza	睾酮 USP 经皮给药剂

实施例 13 含叶酸的口服避孕药制剂炔雌醇 (35 μ g)

5 炔诺酮 (1.0 mg)

叶酸 (400 μ g)

乳糖, 美国药典标准

预凝胶化淀粉, 美国药典标准

硬脂酸镁, 美国药典标准