

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780046391.9

[43] 公开日 2010 年 1 月 13 日

[11] 公开号 CN 101626760A

[22] 申请日 2007. 10. 30

[21] 申请号 200780046391.9

[30] 优先权

[32] 2006. 10. 30 [33] US [31] 11/554,571

[86] 国际申请 PCT/US2007/022832 2007. 10. 30

[87] 国际公布 WO2008/127303 英 2008. 10. 23

[85] 进入国家阶段日期 2009. 6. 15

[71] 申请人 杜拉美德药物有限公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 C·E·迪利伯蒂 K·Z·里普

L·J·布龙宁康特

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 陈文青 张 静

权利要求书 11 页 说明书 42 页

[54] 发明名称

利用递增剂量长周期给药方案进行激素治疗的方法

[57] 摘要

本发明提供了一种递增剂量长周期给药方案，其中连续给予雌性动物雌激素和孕激素 30 或 31 天以上的时间，任选随后进行无激素的周期或给予雌激素的周期。所揭示的方案可施用于雌性动物以提供避孕和非避孕益处。

1. 一种避孕方法，所述方法包括：
连续 30 天以上的时间给予有此需要的雌性动物雌激素和孕激素，
其中，所述雌激素和孕激素分至少三个阶段给予，
其中，第二阶段中雌激素的日剂量等于或高于第一阶段中雌激素的日剂量，
其中，第三阶段中雌激素的日剂量等于或高于第二阶段中雌激素的日剂量，
其中，第二阶段中雌激素和孕激素的总日剂量高于第一阶段中雌激素和孕激素的总日剂量，和
其中，第三阶段中雌激素和孕激素的总日剂量高于第二阶段中雌激素和孕激素的总日剂量。
2. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，第一、第二和第三阶段中孕激素的日剂量彼此相等。
3. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，第二阶段中孕激素的日剂量高于第一阶段中孕激素的日剂量，而第三阶段中孕激素的日剂量高于第二阶段中孕激素的日剂量。
4. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，第二阶段中孕激素的日剂量等于第一阶段中孕激素的日剂量，而第三阶段中孕激素的日剂量高于第二阶段中孕激素的日剂量。
5. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，第二阶段中孕激素的日剂量高于第一阶段中孕激素的日剂量，而第三阶段中孕激素的日剂量等于第二阶段中孕激素的日剂量。
6. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，第二阶段中孕激素的日剂量低于第一阶段中孕激素日剂量的两倍。
7. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，第三阶段中孕激素的日剂量低于第二阶段中孕激素日剂量的两倍。
8. 如权利要求 2 所述的方法，其特征在于，孕激素的日剂量等于 150 微

克左炔诺孕酮。

9. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 第一阶段中孕激素的日剂量等于 100 微克左炔诺孕酮。

10. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 第二阶段中孕激素的日剂量等于 125 微克左炔诺孕酮。

11. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 第三阶段中孕激素的日剂量等于 150 微克左炔诺孕酮。

12. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 第一、第二和第三阶段中雌激素的日剂量彼此相等。

13. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 第二阶段中雌激素的日剂量高于第一阶段中雌激素的日剂量, 而第三阶段中雌激素的日剂量高于第二阶段中雌激素的日剂量。

14. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 第二阶段中雌激素的日剂量等于第一阶段中雌激素的日剂量, 而第三阶段中雌激素的日剂量高于第二阶段中雌激素的日剂量。

15. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 第二阶段中雌激素的日剂量高于第一阶段中雌激素的日剂量, 而第三阶段中雌激素的日剂量等于第二阶段中雌激素的日剂量。

16. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 第二阶段中雌激素的日剂量低于第一阶段中雌激素日剂量的两倍。

17. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 第三阶段中雌激素的日剂量低于第二阶段中雌激素日剂量的两倍。

18. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 第一阶段中雌激素的日剂量等于 15-25 微克乙炔雌二醇。

19. 如权利要求 18 所述的方法, 其特征在于, 第一阶段中雌激素的日剂量等于 20 微克乙炔雌二醇。

20. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 第二阶段中雌激素的日剂量等于 20-30 微克乙炔雌二醇。

21. 如权利要求 20 所述的方法, 其特征在于, 第二阶段中雌激素的日剂

量等于 25 微克乙炔雌二醇。

22. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，第三阶段中雌激素的日剂量等于 25-35 微克乙炔雌二醇。

23. 如权利要求 22 所述的方法，其特征在于，第三阶段中雌激素的日剂量等于 30 微克乙炔雌二醇。

24. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，口服给予所述雌激素和孕激素，雌激素的日剂量等于 15-50 微克乙炔雌二醇，孕激素的日剂量等于 100-150 微克左炔诺孕酮。

25. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述孕激素选自下组：左炔诺孕酮、炔诺酮、醋酸炔诺酮、去氧孕烯、孕二烯酮、地诺孕素、诺孕酯、醋酸环丙氯地孕酮、诺孕曲敏、依托孕烯、孕酮、双醋炔诺醇、炔诺孕酮、曲美孕酮、醋酸甲羟孕酮、醋酸氯地孕酮、屈螺酮、醋酸氯地孕酮、屈螺酮，以及它们的酯、偶联物和前药。

26. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述雌激素选自下组：乙炔雌二醇、雌二醇、醋酸雌二醇、戊酸雌二醇、美雌醇，以及它的酯、偶联物和前药。

27. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，连续 31-190 天给予所述雌激素和孕激素。

28. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述各阶段为 7-84 天。

29. 如权利要求 27 所述的方法，其特征在于，给予雌激素和孕激素 39-61 天。

30. 如权利要求 29 所述的方法，其特征在于，给予雌激素和孕激素 42-60 天。

31. 如权利要求 29 所述的方法，其特征在于，第一阶段为 7-21 天。

32. 如权利要求 29 所述的方法，其特征在于，第二阶段为 14-28 天。

33. 如权利要求 29 所述的方法，其特征在于，第三阶段为 7-25 天。

34. 如权利要求 27 所述的方法，其特征在于，给予雌激素和孕激素 74-96 天。

35. 如权利要求 34 所述的方法，其特征在于，给予雌激素和孕激素 77-95

天。

36. 如权利要求 34 所述的方法, 其特征在于, 给予雌激素和孕激素 84 天。

37. 如权利要求 34 所述的方法, 其特征在于, 第一阶段为 14-42 天。

38. 如权利要求 34 所述的方法, 其特征在于, 第二阶段为 14-42 天。

39. 如权利要求 34 所述的方法, 其特征在于, 第三阶段为 14-53 天。

40. 如权利要求 36 所述的方法, 其特征在于, 第一阶段为 21 天, 第二阶段为 21 天, 第三阶段为 42 天。

41. 如权利要求 36 所述的方法, 其特征在于, 第一阶段为 21 天, 第二阶段为 42 天, 第三阶段为 21 天。

42. 如权利要求 36 所述的方法, 其特征在于, 第一阶段为 42 天, 第二阶段为 21 天, 第三阶段为 21 天。

43. 如权利要求 27 所述的方法, 其特征在于, 给予雌激素和孕激素 95-117 天。

44. 如权利要求 43 所述的方法, 其特征在于, 给予雌激素和孕激素 98-116 天。

45. 如权利要求 43 所述的方法, 其特征在于, 第一阶段为 14-28 天。

46. 如权利要求 43 所述的方法, 其特征在于, 第二阶段为 35-49 天。

47. 如权利要求 43 所述的方法, 其特征在于, 第三阶段为 35-53 天。

48. 如权利要求 27 所述的方法, 其特征在于, 给予雌激素和孕激素 123-145 天。

49. 如权利要求 48 所述的方法, 其特征在于, 给予雌激素和孕激素 126-144 天。

50. 如权利要求 48 所述的方法, 其特征在于, 第一阶段为 35-49 天。

51. 如权利要求 48 所述的方法, 其特征在于, 第二阶段为 42-56 天。

52. 如权利要求 48 所述的方法, 其特征在于, 第三阶段为 35-53 天。

53. 如权利要求 27 所述的方法, 其特征在于, 给予雌激素和孕激素 165-187 天。

54. 如权利要求 53 所述的方法, 其特征在于, 给予雌激素和孕激素 168-

186 天。

55. 如权利要求 53 所述的方法，其特征在于，第一阶段为 35-49 天。

56. 如权利要求 53 所述的方法，其特征在于，第二阶段为 56-70 天。

57. 如权利要求 53 所述的方法，其特征在于，第三阶段为 63-81 天。

58. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，还包括无激素的周期。

59. 如权利要求 58 所述的方法，其特征在于，所述无激素的周期连续 2-10 天。

60. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述方法还包括连续给予雌激素 2-10 天。

61. 如权利要求 60 所述的方法，其特征在于，所述方法包括连续给予雌激素 7 天。

62. 如权利要求 60 所述的方法，其特征在于，以等于 5-50 微克乙炔雌二醇的日剂量连续给予雌激素 2-10 天。

63. 如权利要求 61 所述的方法，其特征在于，以等于 10 微克乙炔雌二醇的日剂量给予雌激素 7 天。

64. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，还包括给予第二活性剂。

65. 如权利要求 64 所述的方法，其特征在于，所述第二活性剂(i) 在无激素的周期内给予，(ii) 与雌激素一起连续给予 2-10 天，(iii) 持续给予，(iv) 间歇给予，(v) 给予一次，或(vi) 每周给予一次。

66. 如权利要求 64 所述的方法，其特征在于，所述第二活性剂选自下组：钙、铁和叶酸。

67. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，还包括给予抗抑郁药。

68. 如权利要求 67 所述的方法，其特征在于，所述抗抑郁药(i) 在无激素的周期内给予，(ii) 与雌激素一起连续给予 2-10 天，(iii) 持续给予，(iv) 间歇给予，(v) 给予一次，或(vi) 每周给予一次。

69. 如权利要求 67 所述的方法，其特征在于，所述抗抑郁药是选择性 5-羟色胺重吸收抑制剂(SSRI)。

70. 如权利要求 67 所述的方法，其特征在于，所述抗抑郁药是选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素重吸收抑制剂(SSNRI)。

71. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 还包括单相给予雌激素和孕激素。

72. 如权利要求 71 所述的方法, 其特征在于, 连续 30 天以上的时间单相给予所述雌激素和孕激素。

73. 如权利要求 72 所述的方法, 其特征在于, 连续 60-110 天单相给予所述雌激素和孕激素, 然后是连续 2-10 天无激素的周期。

74. 如权利要求 72 所述的方法, 其特征在于, 连续 60-110 天单相给予所述雌激素和孕激素, 然后连续给予雌激素 2-10 天。

75. 如权利要求 71 所述的方法, 其特征在于, 还包括给予抗抑郁药。

76. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述雌激素和孕激素为选自下组的剂型: 口服剂型、透皮剂型、阴道内剂型、可植入丸剂和可注射的液体剂型。

77. 一种避孕方法, 所述方法包括:

连续 42 天以上的时间给予有此需要的雌性动物雌激素和孕激素,

其中, 所述雌激素和孕激素分至少两个阶段给予,

其中, 第二阶段中雌激素和孕激素的总日剂量高于第一阶段中雌激素和孕激素的总日剂量, 和

其中, 第二阶段中孕激素的日剂量低于第一阶段中孕激素日剂量的两倍。

78. 如权利要求 77 所述的方法, 其特征在于, 第一和第二阶段中孕激素的日剂量彼此相等。

79. 如权利要求 77 所述的方法, 其特征在于, 第二阶段中孕激素的日剂量高于第一阶段中孕激素的日剂量。

80. 如权利要求 78 所述的方法, 其特征在于, 各孕激素的日剂量等于 150 微克左炔诺孕酮。

81. 如权利要求 77 所述的方法, 其特征在于, 第一阶段中孕激素的日剂量等于 100 微克左炔诺孕酮。

82. 如权利要求 77 所述的方法, 其特征在于, 第二阶段中孕激素的日剂量等于 125 微克左炔诺孕酮。

83. 如权利要求 77 所述的方法, 其特征在于, 第一和第二阶段中雌激素的日剂量彼此相等。

84. 权利要求 77 所述的方法, 其特征在于, 第二阶段中雌激素的日剂量高于第一阶段中雌激素的日剂量。

85. 利要求 77 所述的方法, 其特征在于, 第二阶段中雌激素的日剂量低于第一阶段中雌激素日剂量的两倍。

86. 如权利要求 77 所述的方法, 其特征在于, 第一阶段中雌激素的日剂量等于 15-25 微克乙炔雌二醇。

87. 如权利要求 77 所述的方法, 其特征在于, 第二阶段中雌激素的日剂量等于 20-30 微克乙炔雌二醇。

88. 如权利要求 77 所述的方法, 其特征在于, 所述雌激素和孕激素口服给予, 且所述雌激素的日剂量等于 15-50 微克乙炔雌二醇, 所述孕激素的日剂量等于 100-150 微克左炔诺孕酮。

89. 如权利要求 77 所述的方法, 其特征在于, 所述孕激素选自下组: 左炔诺孕酮、炔诺酮、醋酸炔诺酮、去氧孕烯、孕二烯酮、地诺孕素、诺孕酯、醋酸环丙氯地孕酮、诺孕曲敏、依托孕烯、孕酮、双醋炔诺醇、炔诺孕酮、曲美孕酮、醋酸甲羟孕酮、醋酸氯地孕酮、屈螺酮, 以及它们的酯、偶联物和前药。

90. 如权利要求 77 所述的方法, 其特征在于, 所述雌激素选自下组: 乙炔雌二醇、雌二醇、醋酸雌二醇、戊酸雌二醇、美雌醇, 以及它们的酯、偶联物和前药。

91. 如权利要求 77 所述的方法, 其特征在于, 连续给予雌激素和孕激素 31-190 天。

92. 如权利要求 77 所述的方法, 其特征在于, 所述各阶段为 7-84 天。

93. 如权利要求 91 所述的方法, 其特征在于, 给予雌激素和孕激素 39-61 天。

94. 如权利要求 93 所述的方法, 其特征在于, 给予雌激素和孕激素 42-60 天。

95. 如权利要求 91 所述的方法, 其特征在于, 给予雌激素和孕激素 74-96

天。

96. 如权利要求 95 所述的方法，其特征在于，给予雌激素和孕激素 77-95 天。

97. 如权利要求 91 所述的方法，其特征在于，给予雌激素和孕激素 95-117 天。

98. 如权利要求 97 所述的方法，其特征在于，给予雌激素和孕激素 98-116 天。

99. 如权利要求 91 所述的方法，其特征在于，给予雌激素和孕激素 123-145 天。

100. 如权利要求 99 所述的方法，其特征在于，给予雌激素和孕激素 126-144 天。

101. 如权利要求 91 所述的方法，其特征在于，给予雌激素和孕激素 165-187 天。

102. 如权利要求 101 所述的方法，其特征在于，给予雌激素和孕激素 168-186 天。

103. 如权利要求 77 所述的方法，其特征在于，还包括无激素的周期。

104. 如权利要求 103 所述的方法，其特征在于，无激素的周期连续 2-10 天。

105. 如权利要求 77 所述的方法，其特征在于，还包括连续给予雌激素 2-10 天。

106. 如权利要求 105 所述的方法，其特征在于，以等于 5-50 微克乙炔雌二醇的日剂量连续给予雌激素 2-10 天。

107. 如权利要求 77 所述的方法，其特征在于，还包括给予第二活性剂。

108. 如权利要求 107 所述的方法，其特征在于，所述第二活性剂(i) 在无激素的周期内给予，(ii) 与雌激素一起连续给予 2-10 天，(iii) 持续给予，(iv) 间歇给予，(v) 给予一次，或(vi) 每周给予一次。

109. 如权利要求 107 所述的方法，其特征在于，第二活性剂选自下组：钙、铁和叶酸。

110. 如权利要求 77 所述的方法，其特征在于，还包括给予抗抑郁药。

111. 如权利要求 110 所述的方法, 其特征在于, 所述抗抑郁药(i) 在无激素的周期内给予, (ii) 与雌激素一起连续给予 2-10 天, (iii) 持续给予, (iv) 间歇给予, (v) 给予一次, 或(vi) 每周给予一次。

112. 如权利要求 110 所述的方法, 其特征在于, 所述抗抑郁药是选择性 5-羟色胺重吸收抑制剂(SSRI)。

113. 如权利要求 110 所述的方法, 其特征在于, 所述抗抑郁药是选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素重吸收抑制剂(SSNRI)。

114. 如权利要求 77 所述的方法, 其特征在于, 还包括单相给予雌激素和孕激素。

115. 如权利要求 114 所述的方法, 其特征在于, 连续 30 天以上的时间单相给予所述雌激素和孕激素。

116. 如权利要求 115 所述的方法, 其特征在于, 连续 60-110 天单相给予所述雌激素和孕激素, 然后是连续 2-10 天无激素的周期。

117. 如权利要求 115 所述的方法, 其特征在于, 连续 60-110 天单相给予所述雌激素和孕激素, 然后是连续给予雌激素 2-10 天。

118. 如权利要求 114 所述的方法, 其特征在于, 还包括给予抗抑郁药。

119. 如权利要求 77 所述的方法, 其特征在于, 所述雌激素和孕激素为选自下组的剂型: 口服剂型、透皮剂型、阴道内剂型、可植入丸剂和可注射的液体剂型。

120. 一种药盒, 其包括:

第一阴道环, 该环能够提供雌激素日剂量和孕激素日剂量;

第二阴道环, 该环能够提供等于或高于第一阴道环的雌激素日剂量并能够提供高于第一阴道环的雌激素和孕激素的总日剂量; 和

第三阴道环, 该环能够提供等于或高于第二阴道环的雌激素日剂量并能够提供高于第二阴道环的雌激素和孕激素的总日剂量;

其中, 所述阴道环能够连续 30 天以上的时间提供雌激素和孕激素。

121. 一种药盒, 其包括:

第一阴道环, 该环能够提供雌激素日剂量和孕激素日剂量;

第二阴道环, 该环能够提供高于第一阴道环的雌激素和孕激素的总日剂

量并能够提供低于第一阴道环两倍的孕激素日剂量；

其中，所述阴道环能够连续 30 天以上的时间提供雌激素和孕激素。

122. 如权利要求 121 所述的药盒，其特征在于，所述第二阴道环能够提供等于或高于第一阴道环的雌激素日剂量。

123. 一种药盒，其包括：

第一透皮装置，该装置能够提供雌激素日剂量和孕激素日剂量；

第二透皮装置，该装置能够提供等于或高于第一透皮装置的雌激素日剂量并能够提供高于第一透皮装置的雌激素和孕激素的总日剂量；和

第三透皮装置，该装置能够提供等于或高于第二透皮装置的雌激素日剂量并能够提供高于第二透皮装置的雌激素和孕激素的总日剂量；

其中，所述透皮装置能够连续 30 天以上的时间提供雌激素和孕激素。

124. 一种药盒，其包括：

第一透皮装置，该装置能够提供雌激素日剂量和孕激素日剂量；

第二透皮装置，该装置能够提供高于第一透皮装置的雌激素和孕激素的总日剂量并能够提供低于第一透皮装置两倍的孕激素日剂量；

其中，所述透皮装置能够连续 30 天以上的时间提供雌激素和孕激素。

125. 如权利要求 124 所述的药盒，其特征在于，所述第二透皮装置能够提供等于或高于第一透皮装置的雌激素日剂量。

126. 一种药盒，其包括：

第一口服剂量，其能够提供雌激素日剂量和孕激素日剂量；

第二口服剂量，其能够提供等于或高于第一口服剂量的雌激素日剂量并能够提供高于第一口服剂量的雌激素和孕激素的总日剂量；和

第三口服剂量，其能够提供等于或高于第二口服剂量的雌激素日剂量并能够提供高于第二口服剂量的雌激素和孕激素的总日剂量；

其中，所述口服剂量能够连续 30 天以上的时间提供雌激素和孕激素。

127. 一种药盒，其包括：

第一口服剂量，其能够提供雌激素日剂量和孕激素日剂量；

第二口服剂量，其能够提供高于第一口服剂量的雌激素和孕激素的总日剂量并能够提供低于第一口服剂量两倍的孕激素日剂量；

其中,所述口服剂量能够连续 42 天以上的时间提供雌激素和孕激素。

128. 如权利要求 127 所述的药盒,其特征在于,所述第二口服剂量能够提供等于或高于第一口服剂量的雌激素日剂量。

129. 如权利要求 126 所述的药盒,其特征在于,所述药盒包括 21 个第一口服剂量,21 个第二口服剂量和 42 个第三口服剂量。

130. 如权利要求 126 所述的药盒,其特征在于,所述药盒包括 21 个第一口服剂量,42 个第二口服剂量和 21 个第三口服剂量。

131. 如权利要求 126 所述的药盒,其特征在于,所述药盒包括 42 个第一口服剂量,21 个第二口服剂量和 21 个第三口服剂量。

132. 如权利要求 126 所述的药盒,其特征在于,所述第一口服剂量能够提供 20 微克乙炔雌二醇和 150 微克左炔诺孕酮,所述第二口服剂量能够提供 25 微克乙炔雌二醇和 150 微克左炔诺孕酮,所述第三口服剂量能够提供 30 微克乙炔雌二醇和 150 微克左炔诺孕酮。

133. 如权利要求 126 所述的药盒,其特征在于,所述药盒还包括能够提供雌激素的第四口服剂量。

134. 如权利要求 133 所述的药盒,其特征在于,所述第四口服剂量包含等于 10 微克乙炔雌二醇的日剂量。

135. 如权利要求 133 所述的药盒,其特征在于,所述药盒包括 7 个第四口服剂量。

利用递增剂量长周期给药方案进行激素治疗的方法

发明背景

发明领域

本发明涉及通过递增剂量长期给予雌激素和孕激素进行激素治疗的方法。

相关技术

人月经周期涉及激素变化的反复，其结果导致阵发式子宫出血。通常，各月经周期平均间隔为 21-35 天，一般从月经的第一天开始，到下次出血前的一天结束。月经通常持续 2-6 天，失血约 20-60 毫升。

月经周期被分成卵泡期和黄体期，各自对应于卵巢中发生的变化。这些时期也可描述为增殖期和分泌期，对应于子宫内膜中观察到的变化。周期长度的变化通常由卵泡期的变化导致，因为黄体期长度维持为相对恒定的 12-16 天。

在卵泡期，一些初级卵泡进一步生长和发育。初级卵泡中的颗粒细胞具有促卵泡激素(FSH)和雌二醇受体。在 FSH 刺激时，颗粒细胞产生芳香酶(aromatase)。这种酶将响应于泡膜细胞产生的黄体生成激素(LH)而产生的雄激素雄烯二酮和睾酮分别转化成雌酮和雌二醇。颗粒细胞通过进行有丝分裂而响应雌二醇以增加颗粒细胞数量和提高雌二醇产量。在周期的第 7 天，通过目前还不了解的过程选择一个长大的初级卵泡作为将在排卵时释放卵母细胞的卵泡。

月经中期(midcycle)血浆雌二醇的上升刺激了月经中期的大量的 LH 骤增。这种月经中期 LH 骤增触发卵母细胞内减数分裂的恢复和排卵前的卵泡中颗粒细胞的黄体化。即将排卵之前，卵泡外壁开始溶解，卵母细胞在 LH 骤增开始之后约 24-36 小时内释放。

在排卵后，颗粒细胞和周围的泡膜细胞增大，积累脂质，并被转化成黄

体细胞。月经周期的黄体期由此开始。这些细胞形成新的血管化结构，称之为黄体，它分泌雌二醇和孕酮。LH 在黄体期维持黄体，并通过腺苷酸环化酶系统起作用，刺激孕酮的产生。如果没有发生怀孕，黄体细胞退化，在来月经之前减少激素分泌。来月经之后，紧接着开始了另一月经周期。

因为子宫内膜增殖是为即将发生怀孕的子宫做准备，因此，操控激素和子宫环境可以避孕。例如，已知雌激素通过反馈抑制减少 FSH 分泌。在某些情况下，雌激素还可抑制 LH 分泌，也是通过负反馈进行。在正常情况下，在即将排卵前发现的循环雌激素的猛增诱导了在即将排卵前出现并导致排卵的促性腺激素的骤增。紧接在性交之后的高剂量雌激素也能预防受孕，可能是由于干扰了着床（implantation）的缘故。

孕激素也可提供避孕。雌激素后的内源性孕酮引起子宫内膜的孕前变化以及子宫颈和阴道内的细胞和组织的周期性变化。给予孕激素使得子宫颈粘液增稠、变粘和呈多孔性，据认为这阻止了精子的传送。给予孕激素还抑制黄体生成激素的分泌并阻断人的排卵。

口服避孕的最流行方式是组合了雌激素和孕激素的药丸，即所谓的组合型口服避孕制剂。另外，也有仅含有孕激素的避孕制剂。但是，仅含有孕激素的制剂与组合型制剂相比其副作用种类的范围更大，尤其是突破性出血更严重。因此，目前优选使用组合型制剂作为口服避孕药(Sheth 等，Contraception, 25: 243, 1982)。

虽然在口服避孕药的剂量较高时，常规的 21 天药丸加上 7 天间隔的安慰剂作用良好，但是，随着剂量(雌激素和孕激素两种组分)降低，出血频率增加，尤其是在使用口服避孕药的早期，甚至一些患者仍持续出现这种状况。

仍需要一种避孕药，该避孕药能减少出血问题和/或对女性有额外的益处。

发明概述

本发明提供了一种递增剂量长周期给药方案(ascending-dose extended cycle regimen)，其中，连续给予雌性动物雌激素和孕激素 30 或 31 天以上的的时间，任选随后为连续 2-10 天无激素的周期或连续给予雌激素 2-10 天的周

期。

本发明涉及一种避孕方法，所述方法包括连续给予有此需要的雌性动物雌激素和孕激素 30 或 31 天以上的时间，其中，所述雌激素和孕激素分至少三个阶段给予，其中，第二阶段中雌激素的日剂量等于或高于第一阶段中雌激素的日剂量，其中，第三阶段中雌激素的日剂量等于或高于第二阶段中雌激素的日剂量，其中，第二阶段中雌激素和孕激素的总日剂量高于第一阶段中雌激素和孕激素的总日剂量，而且其中，第三阶段中雌激素和孕激素的总日剂量高于第二阶段中雌激素和孕激素的总日剂量。

本发明还涉及一种避孕方法，所述方法包括连续给予有此需要的雌性动物雌激素和孕激素 30、31 或 42 天以上的时间，其中，所述雌激素和孕激素分至少两个阶段给予，其中，第二阶段中雌激素和孕激素的总日剂量高于第一阶段中雌激素和孕激素的总日剂量，而且其中，第二阶段中孕激素的日剂量低于第一阶段中孕激素日剂量的两倍。

所述递增剂量长周期给药方案提供了许多非避孕益处以及避孕益处。例如，本发明还涉及一种减少有此需要的雌性动物的突破性出血的方法，该方法包括对所述雌性动物采用本文揭示的递增剂量长周期给药方案。

发明详述

本发明涉及一种递增剂量长周期给药方案，该方案可用于治疗育龄雌性动物、围绝经期(perimenopausal)雌性动物和/或绝经期雌性动物中出现的各种症状和疾病。根据本发明，连续给予雌性动物雌激素和孕激素的递增剂量长周期给药方案 30 或 31 天以上的时间。

本发明的“递增剂量长周期给药方案”指本文揭示的方案，其中，连续给予雌激素和孕激素 30 或 31 天以上的时间，其中，所述雌激素和孕激素分至少三个阶段给予，其中，第二阶段中雌激素的日剂量等于或高于第一阶段中雌激素的日剂量，其中，第三阶段中雌激素的日剂量等于或高于第二阶段中雌激素的日剂量，其中，第二阶段中雌激素和孕激素的总日剂量高于第一阶段中雌激素和孕激素的总日剂量，而且其中，第三阶段中雌激素和孕激素的总日剂量高于第二阶段中雌激素和孕激素的总日剂量。

本发明的“递增剂量长周期给药方案”还指本文揭示的方案，其中，连续给予雌激素和孕激素 30、31 或 42 天以上的时间，其中，所述雌激素和孕激素分至少两个阶段给予，其中，第二阶段中雌激素和孕激素的总日剂量高于第一阶段中雌激素和孕激素的总日剂量，而且其中，第二阶段中孕激素的日剂量低于第一阶段中孕激素日剂量的两倍。

文中使用“长周期给药方案”指给予避孕组合物 30 或 31 天以上时间的方案。

文中使用“雌性动物”指归类为哺乳动物的任何动物，包括人类或非人类，如但不限于驯服的和家养的动物、动物园动物、体育运动用动物以及宠物。

“围绝经期女性”指没有完全到达绝经期但经历了绝经期相关症状的女性。“围绝经期”指“绝经期时间的附近或左右”。它包括最后的月经周期(在此期间卵巢功能下降并最终终止)之前的年份，并可包括各种症状和无规律周期的存在。“绝经期女性”指已完全到达绝经期并且可能正经历绝经期相关症状的女性。绝经期或后绝经期是指在卵巢功能丧失后月经永久停止，且临床上通常定义为闭经约 1 年。女性的绝经期可自然地出现，或者也可人工诱导发生，如通过外科或化学的方法。例如，切除卵巢(可通过如子宫切除术进行)通常引起绝经期相关症状。

术语“治疗”指治疗性的处理和预防性的措施，其中，目标是预防或减缓(减轻)不利的生理症状、失调或疾病，或获得有益的或需要的临床结果。对于本发明的目的而言，有益的或需要的临床结果包括但不限于：症状的减轻；症状、失调或疾病的程度的减弱；症状、失调或疾病状态的稳定(即未恶化)；症状、失调或疾病的发作延迟或进展延缓；症状、失调或疾病状态的缓解、免除(部分或全部)，不论是可检测或是不可检测的；或症状、失调或疾病的增强或改善。治疗包括引起临床上显著的反应而无过多水平的副作用。治疗还包括与不接受治疗的预期生存时间相比延长了生存时间。

与“给予”相关的术语“连续的”指给药的频率至少为每天一次。但要注意的是，给药的频率可以大于每天 1 次，且也是“连续的”，如每天两次甚至三次，只要不超过本文所指定的剂量水平即可。

术语“日剂量”、“日剂量水平”指每天给予的雌激素（和/或孕激素）的总量。因此，例如，以 30 微克的“日剂量水平”“连续给予”女性孕激素指该女性每天共接受 30 微克的孕激素，而不论该孕激素是以单一的 30 微克剂量给予还是如分别以 10 微克剂量给予 3 次。连续给予雌激素或孕激素的一种常规方法是以处方的日剂量水平以单一的日口服剂量给予。

文中使用“约”指所示数目的加减 10%。例如，“约 10 微克”指 9-11 微克的范围。

剂量和方案

本发明涉及一种提供递增剂量长周期给药方案的方法，所述方法包括连续给予有此需要的雌性动物雌激素和孕激素 30 或 31 天以上的时间，其中，所述雌激素和孕激素分至少三个阶段给予，其中，第二阶段中雌激素的日剂量等于或高于第一阶段中雌激素的日剂量，其中，第三阶段中雌激素的日剂量等于或高于第二阶段中雌激素的日剂量，其中，第二阶段中雌激素和孕激素的总日剂量高于第一阶段中雌激素和孕激素的总日剂量，而且其中，第三阶段中雌激素和孕激素的总日剂量高于第二阶段中雌激素和孕激素的总日剂量。

本发明还涉及一种提供递增剂量长周期给药方案的方法，所述方法包括连续给予有此需要的雌性动物雌激素和孕激素 30、31 或 42 天以上的时间，其中，所述雌激素和孕激素分至少两个阶段给予，其中，第二阶段中雌激素和孕激素的总日剂量高于第一阶段中雌激素和孕激素的总日剂量，而且其中，第二阶段中孕激素的日剂量低于第一阶段中孕激素日剂量的两倍。

在本发明的一些方面，第一和第二阶段中孕激素的日剂量彼此相等。在本发明进一步的方面，第一、第二和第三阶段中孕激素的日剂量彼此相等。所述孕激素的日剂量可以是，但不限于，在第一、第二和第三阶段等于 150 微克左炔诺孕酮。

在本发明的一些方面，第二阶段中孕激素的日剂量高于第一阶段中孕激素的日剂量。在本发明进一步的方面，第三阶段中孕激素的日剂量高于第二阶段中孕激素的日剂量。

在本发明的一些方面，第二阶段中孕激素的日剂量等于第一阶段中孕激素的日剂量，而第三阶段中孕激素的日剂量高于第二阶段中孕激素的日剂量。在本发明的其它方面，第二阶段中孕激素的日剂量高于第一阶段中孕激素的日剂量，而第三阶段中孕激素的日剂量等于第二阶段中孕激素的日剂量。

在本发明的一些方面，第二阶段中孕激素的日剂量低于第一阶段中孕激素日剂量的两倍。在本发明进一步的方面，第三阶段中孕激素的日剂量低于第二阶段中孕激素日剂量的两倍。

第一阶段中孕激素的日剂量可以是，但不限于，等于 95-105 微克、97-102 微克、或 99-101 微克左炔诺孕酮。例如，第一阶段中孕激素的日剂量可以等于 100 微克左炔诺孕酮。第二阶段中孕激素的日剂量可以是，但不限于，等于 120-130 微克、122-128 微克、或 124-126 微克左炔诺孕酮。例如，第二阶段中孕激素的日剂量可以等于 125 微克左炔诺孕酮。第三阶段中孕激素的日剂量可以是，但不限于，等于 145-155 微克、147-153 微克、或 149-151 微克左炔诺孕酮。例如，第三阶段中孕激素的日剂量可以等于 150 微克左炔诺孕酮。

在本发明的一些方面，所使用的孕激素是曲美孕酮(triniegestone)。曲美孕酮的总日剂量可以是，但不限于，0.25-2.0 毫克、0.5-1.5 毫克、0.75-1.25 毫克、或 1.0 毫克。在本发明的透皮或阴道给予曲美孕酮的方面，曲美孕酮的总日剂量可以是，但不限于，0.175-2.0 毫克、0.35-1.5 毫克、0.52-1.25 毫克、或 0.7-1.0 毫克。

在本发明进一步的方面，递增剂量长周期给药方案第一和第二阶段中曲美孕酮的日剂量可以是 1.0 毫克。在其它实施方式中，递增剂量长周期给药方案第一、第二和第三阶段中曲美孕酮的日剂量可以是 1.0 毫克。在本发明的透皮或阴道给予曲美孕酮的方面，递增剂量长周期给药方案第一和第二阶段中曲美孕酮的日剂量可以是 0.7-1.0 毫克。在其它实施方式中，递增剂量长周期给药方案第一、第二和第三阶段中透皮或阴道给予的曲美孕酮的日剂量可以是 0.7-1.0 毫克。

第一阶段中曲美孕酮的日剂量可以是，但不限于，0.25-1.25 毫克、0.5-

1.0 毫克、或 0.75 毫克。第二阶段中曲美孕酮的日剂量可以是，但不限于，0.5-1.5 毫克、0.75-1.25 毫克、或 1.0 毫克。第三阶段中曲美孕酮的日剂量可以是，但不限于，0.75-1.75 毫克、1.0-1.5 毫克、或 1.25 毫克。

在本发明透皮或阴道给予曲美孕酮的那些方面，第一阶段中曲美孕酮的日剂量可以是，但不限于，0.175-1.25 毫克、0.35-1.0 毫克、或 0.52-0.75 毫克。在第二阶段中透皮或阴道给予的曲美孕酮的日剂量可以是，但不限于，0.35-1.5 毫克、0.52-1.25 毫克、或 0.7-1.0 毫克，而第三阶段中的日剂量可以是，但不限于，0.52-1.75 毫克、0.7-1.5 毫克、或 0.87-1.25 毫克。

在本发明的递增剂量长周期给药方案中，曲美孕酮可与雌激素一起给予。此外，在其它口服避孕方案中曲美孕酮可与雌激素一起给予。

例如，在雌激素和孕激素组合的 28 天口服避孕方案中，曲美孕酮的日剂量可以是，但不限于，0.25-2.0 毫克、0.5-1.75 毫克、0.75-1.25 毫克、或 1.0 毫克。

在本发明的一些方面，第一和第二阶段中各自的雌激素日剂量彼此相等。在本发明进一步的方面，第一、第二和第三阶段中各自的雌激素日剂量彼此相等。

在本发明的一些方面，第二阶段中雌激素的日剂量高于第一阶段中雌激素的日剂量。在本发明进一步的方面，第三阶段中雌激素的日剂量高于第二阶段中雌激素的日剂量。

在本发明的一些方面，第二阶段中雌激素的日剂量等于第一阶段中雌激素的日剂量，而第三阶段中雌激素的日剂量高于第二阶段中雌激素的日剂量。在本发明的其它方面，第二阶段中雌激素的日剂量高于第一阶段中雌激素的日剂量，而第三阶段中雌激素的日剂量等于第二阶段中雌激素的日剂量。

在本发明的一些方面，第二阶段中雌激素的日剂量低于第一阶段中雌激素日剂量的两倍。在本发明进一步的方面，第三阶段中雌激素的日剂量低于第二阶段中雌激素日剂量的两倍。

在本发明的一些方面，第一阶段中雌激素的日剂量等于 15-25 微克、17-23 微克、或 19-21 微克乙炔雌二醇。例如，第一阶段中雌激素的日剂量可以

等于 20 微克乙炔雌二醇。

在本发明的一些方面，第二阶段中雌激素的日剂量等于 20-30 微克、22-28 微克、或 24-26 微克乙炔雌二醇。例如，第二阶段中雌激素的日剂量可以等于 25 微克乙炔雌二醇。

在本发明的一些方面，第三阶段中雌激素的日剂量等于 25-35 微克、27-33 微克、或 29-31 微克乙炔雌二醇。例如，第三阶段中雌激素的日剂量可以等于 30 微克乙炔雌二醇。

在本发明的一些方面，口服给予雌激素和孕激素，雌激素的日剂量等于 15-50 微克乙炔雌二醇，孕激素的日剂量等于 100-150 微克左炔诺孕酮。

在本发明的一些方面，递增剂量长周期给药方案中的雌激素和孕激素可以是乙炔雌二醇和左炔诺孕酮，但也可采用其它合适的雌激素和孕激素。如果采用不同的雌激素或孕激素，可基于相对效力或活性对用量进行调节。各种雌激素和各种孕激素的效力关系是已知的，可参见例如 EP 0 253 607，该文献通过引用完整纳入本文。例如，30 微克乙炔雌二醇约等于 60 微克美雌醇或 2,000 微克 17 β -雌二醇。类似地，0.050 毫克左炔诺孕酮约等于 0.175 毫克醋酸炔诺酮，0.050 毫克去氧孕烯，0.050 毫克 3-酮基去氧孕烯(3-ketodesogestrel)，0.035 毫克孕二烯酮，0.100 毫克炔诺孕酮，或 0.35-0.50 毫克曲美孕酮。应理解，当用炔诺孕酮代替左炔诺孕酮时，其浓度为左炔诺孕酮的两倍。炔诺孕酮(dl-炔诺孕酮)是光学活性异构体的外消旋混合物，而左炔诺孕酮是炔诺孕酮中的光学活性异构体之一。

可以使用体外或体内分析方法来测得雌激素和孕激素的当量浓度。例如见 Kuhl, H., *Drugs* 51(2): 188-215(1996); Philibert, D., 等人 *Gynecol. Endocrinol.* 13: 316-326(1999); 和 Lundeen, S., 等人 *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 78: 137-143(2001), 其中使用体外和体内测试分析比较了各种孕激素的相对效力。例如见 Dickey, R.P., “避孕治疗法(Contraceptive Therapy), ” *OBG Management Supplement* (2000 年 10 月), 第 2-6 页。这些文献各自全文引入本文作为参考。

例如，表 1 中示出了已经用在口服避孕药中的各种雌激素和孕激素的组合。

表 1

孕激素和雌激素的组合

	炔诺酮			EE 当量		
	剂量	当量		剂量	剂量	
孕激素	(mg)	剂 量 (mg)	雌激素	(mg)	(mg)	P/E 比
异炔诺酮	9.85	9.85	美雌醇	0.150	0.105	93.810
	5.00	5.00		0.075	0.053	95.238
	2.50	2.50		0.036	0.025	99.206
	2.50	2.50		0.100	0.070	35.714
炔诺酮	10.00	10.00	美雌醇	0.060	0.042	238.095
	2.00	2.00		0.100	0.070	28.571
	1.00	1.00		0.050	0.035	28.571
	1.00	1.00		0.080	0.056	17.857
炔诺酮	1.00	1.00	乙炔雌二 醇(EE)	0.050	0.050	20.000
	1.00	1.00		0.035	0.035	28.571
	0.50	0.50		0.035	0.035	14.286
	0.40	0.40		0.035	0.035	11.429
醋酸炔诺酮	2.50	2.50	EE	0.050	0.050	50.000
	1.00	1.00		0.050	0.050	20.000
	0.60	0.60		0.030	0.030	20.000
	1.50	1.50		0.030	0.030	50.000
	1.00	1.00		0.020	0.020	50.000
双醋酸炔诺醇	1.00	1.00	美雌醇	0.100	0.070	14.286
双醋酸炔诺醇	1.00	1.00	EE	0.050	0.050	20.000
	1.00	1.00		0.035	0.035	28.571
dl-炔诺孕酮	0.50	0.75	EE	0.050	0.050	10.000
	0.30	0.45		0.030	0.030	10.000
左炔诺孕酮	0.10	0.35	EE	0.020	0.020	5.000
	0.15	0.52		0.030	0.030	5.000

当量:

50mg 美雌醇=约 35mg 乙炔雌二醇(EE)

0.1mg dl-炔诺孕酮=约 0.15mg 炔诺酮

表 1 中的各栏描述了孕激素和雌激素的特定组合, 例如异炔诺酮(norethynodrel)和美雌醇, 在各栏中首先列出了旧有的组合, 后面接着是较新的组合。

用于本发明的合适的孕激素包括但不限于: 具有促孕(progestational)活性

的天然的和合成的化合物，例如孕酮，左炔诺孕酮，炔诺酮，醋酸炔诺酮，去氧孕烯，孕二烯酮，地诺孕素，诺孕酯，醋酸环丙氯地孕酮，诺孕曲敏(norelgestromin)，依托孕烯，双醋炔诺醇，炔诺孕酮，曲美孕酮，醋酸甲羟孕酮，醋酸氯地孕酮，屈螺酮以及其它天然和/或合成的促孕激素(gestagen)。也可采用合适孕激素的酯、偶联物(conjugate)和前药。

表述“前药”表示已知的直接作用药物的衍生物，与该药物相比，此衍生物的递送特性和治疗价值提高，可经酶作用或化学反应转变为活性药物。能在体内转变为炔诺酮的双醋炔诺醇是可用于本发明的孕激素前药的一个例子。孕激素前药的其它例子包括但不限于：诺孕酯(在体内转变为 17-脱乙酰基诺孕酯，也称为诺孕曲敏)、去氧孕烯(在体内转变为 3-酮基去氧孕烯，也称为依托孕烯)和醋酸炔诺酮(在体内转变为炔诺酮)。

可用于本发明的雌激素包括但不限于天然的和合成的具有雌激素活性的化合物，例如：雌二醇(17 β -雌二醇)、17 α -雌二醇、雌三醇、雌酮、以及它们的酯，例如这些化合物的醋酸酯、硫酸酯、戊酸酯或苯甲酸酯，包括例如 17 β -环戊丙酸雌二醇、17-丙酸雌二醇、3-苯甲酸雌二醇和硫酸哌嗪雌酮，乙炔雌二醇；偶联的(conjugated)雌激素(天然的和合成的)；美雌醇；拮抗性抗雌激素；和选择性的雌激素受体调节剂。也可采用合适的雌激素的酯、偶联物和前药。可用于本发明的雌激素前药的例子包括但不限于醋酸雌二醇(在体内转变为 17 β -雌二醇)和美雌醇(在体内转变为乙炔雌二醇)。

在本发明的一些方面，连续给予雌激素和孕激素 31-190 天。各阶段可以是，但不限于，7-84 天。

在本发明的一些方面，给予雌激素和孕激素 39-61 天、42-60 天、45-57 天、或 48-54 天。例如，可给予雌激素和孕激素 49-53 天。在一些实施方式中，可给予雌激素和孕激素 49 天或 53 天。第一阶段可以是，但不限于，7-21 天。第二阶段可以是，但不限于，14-28 天。第三阶段可以是，但不限于，7-25 天。在本发明的一些方面，第一阶段为 14 天，第二阶段为 21 天，第三阶段为 14 天。在本发明的其它方面，第一阶段为 14 天，第二阶段为 21 天，第三阶段为 18 天。

在一些实施方式中，第一阶段可以是，但不限于，7-21 天。第二阶段可

以是，但不限于，7-21 天。第三阶段可以是，但不限于，14-32 天。在本发明的一些方面，第一阶段为 14 天，第二阶段为 14 天，第三阶段为 21 天。在本发明的其他方面，第一阶段为 14 天，第二阶段为 14 天，第三阶段为 25 天。

在一些实施方式中，第一阶段可以是，但不限于，14-28 天。第二阶段可以是，但不限于，7-21 天。第三阶段可以是，但不限于，7-25 天。在本发明的一些方面，第一阶段为 21 天，第二阶段为 14 天，第三阶段为 14 天。在本发明的其他方面，第一阶段为 21 天，第二阶段为 14 天，第三阶段为 18 天。

在本发明的一些方面，给予雌激素和孕激素 74-96 天、77-95 天、80-92 天、或 83-89 天。例如，可给予雌激素和孕激素 84-88 天。在一些实施方式中，可给予雌激素和孕激素 84 天或 88 天。第一阶段可以是，但不限于，14-28 天。第二阶段可以是，但不限于，14-28 天。第三阶段可以是，但不限于，35-53 天。在本发明的一些方面，第一阶段为 21 天，第二阶段为 21 天，第三阶段为 42 天。在本发明的其它方面，第一阶段为 21 天，第二阶段为 21 天，第三阶段为 46 天。

在一些实施方式中，第一阶段可以是，但不限于，14-28 天。第二阶段可以是，但不限于，35-49 天。第三阶段可以是，但不限于，14-32 天。在本发明的一些方面，第一阶段为 21 天，第二阶段为 42 天，第三阶段为 21 天。在本发明的其他方面，第一阶段为 21 天，第二阶段为 42 天，第三阶段为 25 天。

在一些实施方式中，第一阶段可以是，但不限于，35-49 天。第二阶段可以是，但不限于，14-28 天。第三阶段可以是，但不限于，14-32 天。在本发明的一些方面，第一阶段为 42 天，第二阶段为 21 天，第三阶段为 21 天。在本发明的其他方面，第一阶段为 42 天，第二阶段为 21 天，第三阶段为 25 天。

在本发明的一些方面，给予雌激素和孕激素 95-117 天、98-116 天、101-113 天、或 104-110 天。例如，可给予雌激素和孕激素 105-109 天。在一些实施方式中，可给予雌激素和孕激素 105 天或 109 天。第一阶段可以是，但不限于，14-28 天。第二阶段可以是，但不限于，35-49 天。第三阶段可以是，但不限于，35-53 天。在本发明的一些方面，第一阶段为 21 天，第二阶段为

42 天, 第三阶段为 42 天。在本发明的其它方面, 第一阶段为 21 天, 第二阶段为 42 天, 第三阶段为 46 天。

在本发明的一些方面, 给予雌激素和孕激素 123-145 天、126-144 天、129-141 天、或 132-138 天。例如, 可给予雌激素和孕激素 133-137 天。在一些实施方式中, 可给予雌激素和孕激素 133 天或 137 天。第一阶段可以是, 但不限于, 35-49 天。第二阶段可以是, 但不限于, 42-56 天。第三阶段可以是, 但不限于, 35-53 天。在本发明的一些方面, 第一阶段为 42 天, 第二阶段为 49 天, 第三阶段为 42 天。在本发明的其它方面, 第一阶段为 42 天, 第二阶段为 49 天, 第三阶段为 46 天。

在本发明的一些方面, 给予雌激素和孕激素 165-187 天、168-186 天、171-183 天、或 174-180 天。例如, 可给予雌激素和孕激素 175-179 天。在一些实施方式中, 可给予雌激素和孕激素 175 天或 179 天。第一阶段可以是, 但不限于, 35-49 天。第二阶段可以是, 但不限于, 56-70 天。第三阶段可以是, 但不限于, 63-81 天。在本发明的一些方面, 第一阶段为 42 天, 第二阶段为 63 天, 第三阶段为 70 天。在本发明的其它方面, 第一阶段为 42 天, 第二阶段为 63 天, 第三阶段为 74 天。

在本发明的一些方面, 给予雌激素和孕激素 180-369 天、347-369 天、350-366 天、353-363 天、或 356-362 天。例如, 可给予雌激素和孕激素 357-361 天。在一些实施方式中, 可给予雌激素和孕激素 357 天或 361 天。第一阶段可以是, 但不限于, 49-63 天。第二阶段可以是, 但不限于, 168-182 天。第三阶段可以是, 但不限于, 119-137 天。在本发明的一些方面, 第一阶段为 56 天, 第二阶段为 175 天, 第三阶段为 126 天。在本发明的其它方面, 第一阶段为 56 天, 第二阶段为 175 天, 第三阶段为 130 天。在本发明的一些方面, 雌激素和孕激素分四个阶段或更多个阶段给予。

在本发明的一些方面, 提供递增剂量长周期给药方案的方法还包括无激素的周期。无激素的周期可以是, 但不限于, 连续 2-10 天。无激素的周期可以是连续 2-8 天。例如, 无激素的周期可以是 3、5 或 7 天。无激素的周期可以是不给予安慰剂或给予安慰剂。无激素的周期可包括给予其它活性成分。

在本发明的一些方面, 提供递增剂量长周期给药方案的方法还包括连续

给予雌激素 2-10 天(“非对抗性雌激素间隔期”)。非对抗性雌激素间隔期可以连续 2-8 天。例如, 给予递增剂量长周期给药方案之后可给予雌激素 3、5 或 7 天。在一个优选的实施方式中, 以相当于 5-50 微克乙炔雌二醇的日剂量给予雌激素。在另一个优选的实施方式中, 给予的雌激素是 10 微克乙炔雌二醇。非对抗性雌激素间隔期可包括给予其它活性成分。

其它额外药物活性成分或药物活性剂的例子包括, 但不限于, 维生素 D 或维生素 D 类似物; 一种或多种 B 族复合维生素, 如维生素 B3(烟酸{即烟碱酸和/或烟酰胺})、维生素 B9(叶酸或叶酸盐), 维生素 B6 和/或维生素 B12; 矿物质, 如钙、铁(例如亚铁, 例如, 硫酸亚铁、富马酸亚铁、葡糖酸亚铁或铁甘氨酸螯合物); 预防或治疗骨骼疾病的试剂, 如二膦酸盐(bisphosphonate)(例如, 阿伦膦酸盐(alendronate)), 特立帕肽(例如, FORTEO™)和 SERM(选择性雌激素受体调节剂, 例如, 雷洛昔芬)。

这些额外的活性剂可在给予雌激素和孕激素的周期、无激素的周期、非对抗性雌激素间隔期或者这些周期的组合中给予。例如, 维生素 D 和/或钙或二膦酸盐可在无激素的周期中给予以维持骨密度或防止骨密度降低。合适形式的维生素 D 和钙以及二膦酸盐是本领域技术人员已知的。所述活性成分可在相同、不同或单独的剂型中提供。

在本发明的一些方面, 以等于 5-50 微克、5-30 微克、或 10 微克乙炔雌二醇的日剂量连续给予雌激素, 例如, 2-10 天。

所述递增剂量长周期给药方案可任选地与第二活性剂一起给予。在一个优选的实施方式中, 所述第二活性剂 (i) 在无激素的周期内给予, (ii) 与雌激素一起连续给予例如 2-10 天, (iii) 持续给予, (iv) 间歇给予, (v) 给予一次, 或 (vi) 每周给予一次。在另一个优选的实施方式中, 所述第二活性剂选自钙、铁和叶酸。

所述递增剂量长周期给药方案可任选地与抗抑郁药一起给予。在本发明的一些方面, 所述抗抑郁药是在该方案的非对抗性雌激素间隔期中与雌激素一起给予的。在本发明的其它方面, 所述抗抑郁药是在整个方案中连续给予的, 或者, 在本发明的其它方面, 所述抗抑郁药是间歇给予的。例如, 在本发明的一些方面, 所述抗抑郁药是在黄体期晚期(通常在月经前 1-2 周)间歇给

予的。在本发明的其它方面，所述抗抑郁药在月经周期中给予一次，或者每周给予一次。例如，在本发明的一些方面，一次性给予或者每周一次给予盐酸氟西汀，其剂量约为 90 毫克。在本发明的另一方面，所述抗抑郁药在无激素的周期内给予。在本发明的另一方面，所述抗抑郁药 (i) 在无激素的周期内给予，(ii) 与雌激素一起连续给予例如 2-10 天，(iii) 持续给予，(iv) 间歇给予，(v) 给予一次，或(vi) 每周给予一次。

任选与递增剂量长周期给药方案组合的抗抑郁药可以是选择性 5-羟色胺重吸收抑制剂(SSRI)、选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素重吸收抑制剂(SSNRI)、三环类抗抑郁药或抗焦虑药，或本领域技术人员已知的任何抗抑郁药。合适的抗抑郁药包括但不限于：阿普唑仑(XANAX[®])、氯米帕明(ANAFRANIL[®])、氟西汀(PROZAC[®])、帕罗西丁(PAXIL[®])、舍曲林(ZOLOFT[®])、萘法唑酮(SERZONE[®])、芬氟拉明(PONDIMIN[®])和文拉法辛(EFFEXOR[®])。

这些抗抑郁药的日用量可根据所使用的抗抑郁药约为 0.75-2 毫克、10-20 毫克或 50-100 毫克不等。例如本发明的一些方面中，盐酸氟西汀以约 5-120 毫克的日用量给药。抗抑郁药的合适日给药量可由本领域技术人员如内科医生决定。

因此，在本发明的一些方面，提供递增剂量长周期给药方案的方法还包括给予抗抑郁药。所述抗抑郁药可以：(i) 在无激素的周期内给予，(ii) 与雌激素一起连续给予例如 2-10 天，(iii) 持续给予，(iv) 间歇给予，(v) 给予一次，或(vi) 每周给予一次。在本发明的一些方面，所述抗抑郁药是 SSRI，如氟西汀。在本发明的其它方面，所述抗抑郁药是 SSNRI。

在本发明的一些方面，给予本发明的递增剂量长周期给药方案之后可单相(monophasic)给予雌激素和孕激素。文中使用“单相”指在给予雌激素和孕激素的组合剂型过程中持续使用雌激素和孕激素的一个特定剂量。在本发明的一些方面，给予递增剂量长周期给药方案之后持续单相给予雌激素和孕激素。在本发明的一些方面，给予递增剂量长周期给药方案之后连续单相给予雌激素和孕激素 30 或 31 天以上的时间。

在本发明的一些方面，给予递增剂量长周期给药方案之后连续单相给予

雌激素和孕激素 350-370 天、260-280 天、175-190 天、或 60-110 天。所述单相给予雌激素和孕激素之后可以任选地是例如连续 2-10 天的无激素周期或者连续给予雌激素例如 2-10 天。

症状和疾病的治疗

本文所述的递增剂量长周期给药方案可作为雌性动物避孕的方法。因此，本发明涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文所揭示的递增剂量长周期给药方案而进行避孕的方法。该雌性动物可以是如育龄的或围绝经期的。

然而，该递增剂量长周期给药方案还可作为治疗雌性动物各种症状和疾病的方法。因此，该递增剂量长周期给药方案可作为向雌性动物提供避孕以治疗症状或疾病的方法，或者可作为提供避孕和治疗雌性动物的症状和疾病的方法。这些症状和疾病是下文所描述的症状和疾病，包括但不限于：突破性出血；无规律撤退性出血(withdrawal bleeding)；经血紊乱；与卵巢囊肿、子宫平滑肌瘤(纤维瘤)和多囊性卵巢综合征相关的症状；多毛症；缺铁性贫血；月经不调；痤疮；子宫内膜异位；子宫内膜癌；卵巢癌；良性乳房疾病；传染病；宫外孕；颞下颌疾病；月经症状；与月经不相关的头痛、恶心和/或抑郁；围绝经期症状；低雌激素症；绝经期疾病；和骨密度损失。

本发明因此还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文所揭示的递增剂量长周期给药方案而提供避孕以治疗该症状或疾病的方法。该雌性动物可以是如育龄的、围绝经期的或绝经期的。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文所揭示的递增剂量长周期给药方案而提供避孕和治疗该症状或疾病的方法。该雌性动物可以是如育龄的或围绝经期的。

本文揭示的递增剂量长周期给药方案包括在定义为来月经的第 1 天的月经周期的第 1 天(Day 1)开始向雌性动物给药。或者，本文揭示的递增剂量长周期给药方案还可包括在定义为月经结束后的那一天的月经周期的第 1 天(Day 1)开始向雌性动物给药。或者，本文揭示的递增剂量长周期给药方案还可包括在定义为月经周期内的任一天的月经周期的第 1 天(Day 1)开始向雌性

动物给药。

对于本发明所揭示的各种方法,对于特定的病症(如,在雌性动物中诱导特定的病症、减少该病症的发生、减轻其症状或治疗该病症或疾病),可与实施了常规或标准 28-天避孕方案后、实施了本发明递增剂量长周期给药方案之外的长周期避孕方案后、和/或未实施避孕方案的雌性动物表现出的病症或疾病进行相互比较,从而对该递增剂量长周期给药方案的给药效果进行评估。例如,可通过比较已经实施此递增剂量长周期给药方案的患有此紊乱的雌性动物、未实施避孕方案的患有此紊乱的雌性动物、或者已实施了并非本发明所揭示避孕方案的患有此紊乱的雌性动物的经血紊乱发生率和/或严重性,从而对实施递增剂量长周期给药方案治疗经血紊乱的效果进行评估。可通过比较实施本发明递增剂量长周期给药方案之前和之后雌性动物的病症发生率和/或严重性,或者通过评估一个或多个周期中雌性动物的病症,来评价实施本发明的递增剂量长周期给药方案的效果。

本发明涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文所揭示的递增剂量长周期给药方案而减少其突破性出血的方法。该雌性动物可以是,例如,育龄的或围绝经期的雌性动物。

本发明还涉及一种对有此需要的雌性动物实施本文所揭示的递增剂量长周期给药方案而向其提供避孕和减少突破性出血的方法,例如,该雌性动物可以是育龄的或围绝经期的雌性动物。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文所揭示的递增剂量长周期给药方案而诱导其产生有规律的可预测的撤退性出血的方法。该雌性动物可以是例如育龄的或围绝经期的雌性动物。实施递增剂量长周期给药方案可用于通过诱导有规律的可预测的撤退性出血来控制雌性动物的月经周期。通过以程序化的方式抑制排卵和输送雌激素与孕酮,递增剂量长周期给药方案能够建立或恢复与子宫内膜变化的同步性。这对治疗严重出血或月经间期出血是非常有用的。由此获得的可预测的时间选择(timing)和较短的持续出血时间对于常常经受无规律月经周期的围绝经期女性而言是特别有利的。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文所揭示的递增剂量长周期给药方案而向其提供避孕和诱导产生有规律的且可预测的撤退性出

血的方法。该雌性动物可以是如育龄期或围绝经期的雌性动物。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文所揭示的递增剂量长周期给药方案而降低其月经频率或延迟其月经周期开始的方法。该雌性动物可以是例如育龄期或围绝经期的雌性动物。例如，特定组或亚组群的妇女如美军征召的妇女和女性运动员可受益于减少的月经。使用递增剂量长周期给药方案对月经周期进行控制甚至诱导闭经对于现役的妇女是有利的。实施递增剂量长周期给药方案产生的非避孕益处，如痛经、经前综合征、月经过多、缺铁性贫血的减少，以及控制撤退性出血的时间选择的能力，对于女性运动员也是需要的和有利的。术语“闭经”指在雌性动物的一个或多个月经周期中无出血。该术语包括对雌性动物实施本发明的递增剂量长周期给药方案时在此方案的非对抗性雌激素间隔期内无出血和/或点滴出血，以及在实施该递增剂量长周期给药方案的整个月经周期中都没有出血或点滴出血。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而向其提供避孕和降低月经周期频率或延迟其开始的方法。该雌性动物可以是例如育龄期或围绝经期的雌性动物。

本发明涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而将其子宫出血减到最小的方法。该雌性动物可以是如育龄期或围绝经期的雌性动物。通过减少子宫内膜增殖，以递增剂量长周期给药方案给予雌激素和孕激素可减少月经量和持续时间。与接受常规的 28-天方案的雌性动物相比，接受本文揭示的递增剂量长周期给药方案的雌性动物的总预定出血天数较少，且血液损失较少，原因是递增剂量长周期给药方案涉及的每年停止/开始转换较少。待治疗的雌性动物可表现出异常的子宫出血，包括例如月经过多。本文使用“异常的子宫出血”指出血持续时间异常(即，大于 7 天的出血，或月经过多(hyperménorrhée))、出血量异常(即，月经期间大于约 80mL 的血液损失，或月经过多(ménorrhée))、出血频率增加(即，月经周期之间少于约 22 天，或月经频繁)，或其任意组合。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而向其提供避孕并将子宫出血减到最小的方法。该雌性动物可以是如育龄期或围绝经期的雌性动物。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而治疗其月经出血紊乱的方法。该雌性动物可以是如育龄期或围绝经期的雌性动物。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而向其提供避孕和治疗月经出血紊乱的方法。该雌性动物可以是如育龄期或围绝经期的雌性动物。

本发明涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而治疗其与卵巢囊肿、子宫平滑肌瘤(纤维瘤)或多囊性卵巢综合征相关的症状的方法。该雌性动物可以是如育龄期、围绝经期或绝经期的雌性动物。本发明还涉及一种对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而向其提供避孕并治疗其与卵巢囊肿、子宫平滑肌瘤(纤维瘤)或多囊性卵巢综合征相关的症状的方法。该雌性动物可以是如育龄期或围绝经期的雌性动物。

卵巢囊肿、子宫平滑肌瘤(纤维瘤)或多囊性卵巢综合征可引起各种症状,包括但不限于骨盆疼痛、痛经、子宫异常出血、痤疮和多毛症。在本发明中,这些症状可通过给予本文揭示的递增剂量长周期给药方案来治疗。

当一个预定要成为卵子的卵泡没有成熟时,由通常在月经中期左右出现的功能性囊肿产生卵巢囊肿。与已知的排卵过程不同,该卵泡没有离开卵巢,反而留在卵巢里,漂浮在微小的液囊中。正是该液囊最终形成囊肿。虽然很少是恶性的,但是卵巢囊肿仍导致美国每年 200,000 人次住院治疗。一些研究已显示,对于一些妇女,每个周期都产生囊肿。虽然有时卵巢囊肿是无症状的,但是它们可引起疼痛(持续的骨盆疼痛、性交时的疼痛、骨盆移动时的疼痛,和/或月经前后的疼痛)、出血异常(延长的、缩短的、无规律的和/或闭经),和/或腹胀。

子宫纤维瘤是子宫肌肉的良性生长,有时个别存在,但大多数时候存在多数,且大小范围从显微镜级到填充大部分的下腹腔。许多患有纤维瘤的妇女根本没有症状。对于有症状的妇女,最常见的不适是压迫症状和严重的、延长的周期。变大的子宫有可能会对骨盆区域产生压力,由此产生的症状通常与纤维瘤产生压力的地方相关(如增加的排尿频率,便秘或排便困难)。该压

力还可引起背痛、下腹不适、以及性交期间和之后的疼痛。纤维瘤可引起非常严重的和延长的周期，导致缺铁性贫血，以及疼痛的周期(继发性痛经)。纤维瘤的存在还可引起生殖问题，如不育、多次流产、早产或分娩并发症。

上文所用的术语“卵巢囊肿”代表由卵子成熟失败引起的更为零星发生的情况。相反，多囊性卵巢综合征(PCOS)是由于脑垂体异常生产 LH(黄体生成激素)和 FSH(促卵泡激素)所引起。这些激素的不均衡导致卵子生产停止，增加雄激素的产生，同时卵巢产生较高水平的睾酮和雌激素。这导致卵巢中“充满”空的卵泡(这些卵泡形成发炎的囊肿)、无规律或停止的周期(从而引起不育)、过量的体毛生长、以及脸和身体上的痤疮。PCOS 通常导致肥胖、糖尿病和高血压。

多囊性卵巢综合征是导致大多数雄激素依赖性多毛症的原因。参见 Rittmaster, R. S., *Lancet* 349: 191-195(1997)。多毛症可描述为女性在通常不存在过量毛发的身体部位(如背部和胸部)长出过量的毛发。大多数多毛症是雄激素依赖性的，即由身体的雄激素生产增加和皮肤对雄激素的敏感性增加所导致。通常，卵巢和肾上腺产生少量的雄激素。但是，在患有多囊性卵巢综合征的妇女中，雄激素水平升高，这可引起雄激素依赖性病症的发生，例如痤疮的明显形式(如丘疹性痤疮(acne papulopustulosa))、雄激素性秃头症和轻度多毛症。口服避孕药可抑制卵巢生产雄激素，从而可用于治疗这些雄激素依赖性病症。

因此，本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而治疗其多毛症的方法。该雌性动物可以是例如育龄期、围绝经期或绝经期的雌性动物。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而提供避孕和治疗多毛症的方法。该雌性动物可以是例如育龄期或围绝经期的雌性动物。

本发明涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而治疗其秃头症的方法。该雌性动物可以是例如育龄期、围绝经期或绝经期的雌性动物。本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而提供避孕和治疗秃头症的方法。该

雌性动物可以是例如育龄期或围绝经期的雌性动物。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而降低患缺铁性贫血的风险的方法。该雌性动物可以是例如育龄期或围绝经期的雌性动物。由实施如递增剂量长周期给药方案获得的月经量和持续时间的减少可使血液总损失减少，从而改善身体的铁贮备，并减少与月经过多相关的发病率。这种效果对于患有凝固障碍(如血管性血友病)的妇女而言是特别有利的。待治疗的雌性动物可以是例如，但不限于，围绝经期的雌性动物。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而提供避孕和降低其患缺血性贫血的风险的方法。该雌性动物可以是例如育龄期或围绝经期的雌性动物。

本发明涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而治疗月经不调的方法。该雌性动物可以是例如育龄期或围绝经期的雌性动物。月经不调包括但不限于：无规律月经周期、痛经(疼痛的行经期)、经间痛和功能性子官出血，以及经前症状如但不限于与经前综合征(PMS)或经前焦虑障碍(PMDD)相关的症状。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而提供避孕和治疗月经不调的方法。该雌性动物可以是例如育龄期或围绝经期的雌性动物。

在月经周期的黄体期中，多达 75%的具有正常月经周期的妇女经历一些经前综合征(PMS)的症状。经前综合征是一种反复发生的周期性疾病，涉及行为、情绪、社交和身体方面的症状(Steiner 等, *Annu. Rev. Med.*, 48: 447-455, 1977)。行为、情绪和社交性综合征包括但不限于易怒、情绪波动、抑郁、敌意和社交退缩(social withdrawal)。身体症状包括但不限于胃气胀(bloating)、乳房触痛(breast tenderness)、肌痛、偏头痛或头痛，以及疲劳。真正的 PMS 仅仅在月经周期的黄体期发生，在卵泡期无症状。PMS 的病因学仍是未知的。

患有 PMS 的妇女中大约 2-9%的亚组显示出主要与严重的情绪障碍相关的症状。在这些妇女中，可诊断出经前焦虑障碍(PMDD)。经前焦虑障碍

在第四版的《精神障碍的诊断和统计手册》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV)中有定义。根据 DSM-IV, 患有 PMDD 的妇女在黄体期必须至少有五种经前症状, 其中至少一种症状为情绪上的症状或“核心”症状。核心症状必须是易怒、发怒、情绪波动、紧张或抑郁(并干扰了日常活动), 并且必须通过至少两个周期中预期的每日评分加以确证。据报告, 3-5% 患有 PMS 的妇女患有 PMDD。还有一部分妇女经历过严重的 PMS, 这部分人大约占 PMS 患者的 20%。这些妇女经历了严重的情绪性症状, 这些症状不属于 DSM-IV 定义的 PMDD 的严格标准范围之内, 但需要在医学上加以注意。美国申请第 10/309,313 号涉及采用任选组合有抗抑郁药的雌激素/孕激素避孕方案治疗 PMS、PMDD 以及相关疾病。

由实施长周期给药方案获得的排卵抑制也可消除与卵泡破裂相关的月经中期疼痛(“经间痛”)。此外, 由采用递增剂量长周期给药方案形成的排卵抑制和有规律的可预测的雌激素和孕酮给予计划对于治疗其它月经不调如严重的或月经间期的出血也是有益的。在本发明的一些方面, 该雌性动物可以是围绝经期的雌性动物。

本发明涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而治疗痤疮的方法。该雌性动物可以是例如育龄期、围绝经期或绝经期的雌性动物。该递增剂量长周期给药方案可抑制促性腺激素的产生和降低卵巢和肾上腺雄激素的生产, 改善如育龄期妇女和更大年龄妇女的痤疮。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而提供避孕和治疗痤疮的方法。该雌性动物可以是例如育龄期或围绝经期的雌性动物。

本发明涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而治疗子宫内膜异位的方法。该雌性动物可以是例如育龄期或围绝经期的雌性动物。本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而提供避孕和治疗子宫内膜异位的方法。该雌性动物可以是例如育龄期或围绝经期的雌性动物。

在子宫内膜异位的激素治疗中, 子宫内膜异位组织对不良的内分泌环境

(低雌激素和/或高孕激素浓度)产生反应。孕激素产生明显的子宫内膜萎缩和异位的子宫内膜组织，并减轻与子宫内膜异位相关的腹膜内炎症。美国妇产科学学会指出，作为口服避孕药的单独的孕激素或其与雌激素的组合对于希望避孕的妇女而言是治疗子宫内膜异位的最佳选择(美国妇产科学学会，ACOG Practice Bulletin，第 11 号，1999 年 12 月)。采用本发明的递增剂量长周期给药方案有利于治疗或预防子宫内膜异位。

慢性骨盆疼痛通常先于子宫内膜异位发生，并通常与子宫内膜异位的发生相关。因此，本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而治疗慢性骨盆疼痛的方法。该雌性动物可以是例如育龄期或围绝经期的雌性动物。本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而提供避孕和治疗慢性骨盆疼痛的方法。该雌性动物可以是例如育龄期或围绝经期的雌性动物。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而降低患子宫内膜癌的风险的方法。该雌性动物可以是例如育龄期、围绝经期或绝经期的雌性动物。本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而提供避孕并降低患子宫内膜癌的风险的方法。该雌性动物可以是例如育龄期或围绝经期的雌性动物。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而降低患卵巢癌的风险的方法。该雌性动物可以是例如育龄期、围绝经期或绝经期的雌性动物。采用递增剂量长周期给药方案可降低、抑制或消除排卵频率，并从而降低、抑制或消除卵巢刺激的频率。本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而提供避孕并降低患卵巢癌的风险的方法。该雌性动物可以是例如育龄期、围绝经期或绝经期的雌性动物。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而治疗良性乳房疾病(包括但不限于纤维囊性乳房疾病)的方法。该雌性动物可以是例如育龄期、围绝经期或绝经期的雌性动物。30-50 岁的所有妇女中，大约有 1/3 都被诊断有纤维囊性乳房疾病或其它良性乳房症

状。用于此疾病的其它术语包括慢性乳腺炎(炎症)和乳腺发育不良。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而提供避孕并治疗良性乳房疾病的方法。该雌性动物可以是例如育龄期或围绝经期的雌性动物。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而降低患结肠直肠癌的风险的方法。该雌性动物可以是例如育龄期、围绝经期或绝经期的雌性动物。由于此方案(被认为会导致结肠中胆酸浓度降低)中的雌性激素导致的胆汁合成和分泌的变化,人们认为本发明的递增剂量长周期给药方案能提供针对结肠直肠癌的保护。还已观察到雌激素在体外抑制结肠癌细胞的生长,已在正常的和肿瘤结肠上皮细胞中鉴定到雌激素受体。可参见 Fernandez, E.等, *British J. Cancer* 84: 722-727(2001)。因此,该递增剂量长周期给药方案有益于预防或减少结肠直肠癌的发生。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而提供避孕并降低患结肠直肠癌的风险的方法。该雌性动物可以是例如育龄期或围绝经期的雌性动物。

本发明涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而预防或治疗传染病的方法。该雌性动物可以是例如育龄期、围绝经期或绝经期的雌性动物。例如,性传播疾病(STD)是由诸如病毒、细菌、寄生物或真菌之类的病原体引起的传染病,通过性接触在人之间传播。STD 可以引起疼痛、刺激,甚至会威胁到生命。我们相信递增剂量长周期给药方案对一些 STD 的发生具有保护作用,因为它刺激身体产生较厚的子宫颈粘膜,该粘膜起到阻挡引起性传播疾病的携带细菌的精液的作用。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而提供避孕并治疗传染病的方法。该雌性动物可以是但不限于育龄期或围绝经期的雌性动物。

盆腔炎(PID)是可由 STD 传染病导致的并发症。PID 是雌性动物生殖道的严重的综合征,由从阴道和子宫颈内膜传播至子宫、输卵管和卵巢的传染病(大多数通常为性传播感染,如沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)和淋病奈瑟球菌(*Neisseria gonorrhoea*))导致。PID 通常被证明是子宫内膜炎(子宫的内层

被感染)或输卵管炎(输卵管被感染),通常较少被证明是盆腔腹膜炎和/或邻近结构的炎症。(MacDonald, N.E. 和 Bowie, W.R., Canadian Communicable Disease Report 21S4: 25-33(1995); Westrom, L. 和 Mardh, P-A, Sexually Transmitted Diseases, 第2版, 第593-613页, 纽约: McGraw-Hill, 1990)。

PID 是引起不育和宫外孕的主要原因。宫外孕由受精卵在输卵管或腹腔中着床引起, 并被认为是由先前淋病奈瑟球菌和/或沙眼衣原体对输卵管的感染(通常导致输卵管中有纤毛的上皮细胞的损失)导致的输卵管内纤毛功能异常而引起的。已估计 STD 剂引起的先前输卵管感染导致约 50% 的宫外孕。(MacDonald, N.E. 和 Brunham, R., Canadian Journal of Human Sexuality, 6(2): 161-170, 1997)。

我们相信递增剂量长周期给药方案对 PID 的发生具有保护作用, 因为它刺激身体产生较厚的子宫颈粘膜, 该粘膜帮助阻止携带了引起 STD 的细菌的精液得以进入到子宫并最终引起 PID 或 PID 相关的并发症(如宫外孕)。

因此, 本发明的递增剂量长周期给药方案可用于预防或减少性传播疾病、盆腔炎和宫外孕的发生。因此, 本发明涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而预防或减少性传播疾病或盆腔炎的發生的方法。本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而预防宫外孕的方法。该雌性动物可以是例如育龄期或围绝经期的雌性动物。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而提供避孕并治疗性传播疾病或盆腔炎的方法。此外, 本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而提供避孕并预防宫外孕的方法。该雌性动物可以是例如育龄期或围绝经期的雌性动物。

此外, 与常规的 28-天避孕方案相比, 采用递增剂量长周期给药方案可减少感染如尿道感染、咽炎、上呼吸道感染和鼻窦炎(sinusitis)的报告发生。因此, 本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而预防或减少某些感染(如尿道感染、咽炎、上呼吸道感染和鼻窦炎)的發生的方法。该雌性动物可以是例如育龄期、围绝经期或绝经期的雌

性动物。本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而提供避孕并治疗某些感染(如尿道感染、咽炎、上呼吸道感染和鼻窦炎)的方法。该雌性动物可以是例如育龄期或围绝经期的雌性动物。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而治疗颞下颌疾病的方法。该雌性动物可以是例如育龄期、围绝经期或绝经期的雌性动物。颞下颌疾病(TMD)是与颌肌肉、颞下颌关节和/或与慢性面部疼痛相关的神经的疾病。本发明的递增剂量长周期给药方案可用于治疗 TMD。本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而提供避孕和治疗颞下颌疾病的方法。该雌性动物可以是例如育龄期或围绝经期的雌性动物。

本发明涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而治疗月经症状的方法。该雌性动物可以是例如育龄期或围绝经期的雌性动物。月经症状是与可能在月经时间左右恶化的病症、紊乱或疾病相关的症状。这些病症、紊乱或疾病包括但不限于哮喘、类风湿性关节炎、偏头痛、癫痫、多发性硬化和糖尿病。本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而提供避孕并治疗其月经症状的方法。该雌性动物可以是例如育龄期或围绝经期的雌性动物。

关节炎是妇女中常见的慢性病。激素因素可影响关节炎发生的频率和严重性。在一些妇女中，关节炎症状如关节强硬、肿胀、和月经周期的排卵后期过程中的疼痛峰(pain peak)，人们已经提出局部抗体释放的周期性变化、白血球亚群以及改变的疼痛感知都是可能的机制(Case, A.M.和 Reid, R.L., Arch. Intern. Med., 158: 1405-1412(1998))。已报告给予雌激素作为单一制剂以及作为组合式口服避孕药中的一部分对一些妇女有益(Kay, C.R.和 Wingrave, S.J., Lancet, 1: 1437(1983); Linos, A.等, Lancet, 1: 1871(1978))。因此，递增剂量长周期给药方案对于治疗有此需要的雌性动物的月经症状(如与类风湿性关节炎相关的症状)是一种有益的方法。

已报告大约 60%的患有偏头痛的妇女与月经相关(Case, A.M.和 Reid, R.L., Arch. Intern. Med., 158: 1405-1412(1998))。人们认为月经周期的黄体

期晚期中雌激素水平的降低或摄取口服避孕药的妇女在未服药期间雌激素的突然撤退引发了偏头痛(Sulak P.J.等, *Obstet. Gynecol* 95: 261-266(2000); Kudrow, L., *Headache*, 15: 36-49(1975); Whitty, C.W.M.等, *Lancet*, 1: 856-859(1966))。因此, 递增剂量长周期给药方案对于治疗有此需要的雌性动物的月经症状如偏头痛是一种有益的方法。

月经癫痫指在行经期左右出现癫痫或癫痫恶化。人们认为它由卵巢激素水平和药物代谢的周期性变化引起(Case, A.M.和 Reid, R.L., *Arch. Intern. Med.*, 158: 1405-1412(1998))。因此, 递增剂量长周期给药方案对于治疗有此需要的雌性动物的月经症状如与癫痫相关的症状是一种有益的方法。

本发明涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而治疗与月经周期不相关的头痛或恶心的方法。该雌性动物可以是例如育龄期、围绝经期或绝经期的雌性动物。与常规的 28-天避孕方案相比, 递增剂量长周期给药方案能减少与月经不相关的头痛和恶心的报告发生。因此, 所揭示的递增剂量长周期给药方案可作为预防或治疗与月经不相关的头痛和恶心的方法。本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而提供避孕并治疗与月经周期不相关的头痛或恶心的方法。该雌性动物可以是例如育龄期或围绝经期的雌性动物。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而治疗与月经周期不相关的抑郁的方法。该雌性动物可以是例如育龄期、围绝经期或绝经期的雌性动物。“抑郁”这一术语通常用于指抑郁症的不同形式, 包括重性抑郁症、双相型障碍(有时称为躁狂-抑郁病)和精神抑郁症(一种相对不很严重的抑郁症)。重性抑郁症表现为以下症状的组合, 即这些症状干扰了工作、学习、睡眠、饮食和享受曾经的愉快活动的能力。双相型障碍不象抑郁症的其它形式那样常见, 它的特征是周期性的情绪变化。精神抑郁症是一种不很严重的抑郁症, 涉及长期的、慢性的症状, 这些症状不使人丧失能力但使人不能很好地活动或有很好的感受。“抑郁症”还包括不很严重的、经常感觉到的暂时的悲痛和孤单。与常规的 28-天避孕方案相比, 递增剂量长周期给药方案可减少与月经不相关的抑郁的报告发生。因此, 所揭示的递增剂量长周期给药方案可作为预防或治疗与月经不相关的

抑郁的方法。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而提供避孕并治疗与月经周期不相关的抑郁的方法。该雌性动物可以是例如育龄期或围绝经期的雌性动物。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而增加避孕效果的方法。该雌性动物可以是但不限于育龄期或围绝经期的雌性动物。需要避孕效果的雌性动物可以是但不限于体重较大的雌性动物。“体重较大的雌性动物”指体重约为 70 千克或以上或者身体质量指数(BMI)大于约 25 的女性。最近对体重和口服避孕药失效的研究中,报告了体重约为 70.5 千克或以上的妇女的口服避孕失效风险高 60%(Holt, V. L. 等, *Obstet. Gynecol.*, 99: 820-827(2002))。

因此,本发明涉及一种通过对有此需要的体重较大的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而增加避孕效果的方法。本发明涉及一种通过对体重约为 70 千克或以上、80 千克或以上、或者 90 千克或以上的女性实施递增剂量长周期给药方案而增加避孕效果的方法。

所揭示的递增剂量长周期给药方案还可作为增加体重质量指数大于约 25、大于约 30 或大于约 35 的女性的避孕效果的方法。因此,本发明还涉及一种通过对体重质量指数大于约 25、大于约 30 或大于约 35 的女性实施递增剂量长周期给药方案而增加避孕效果的方法。

本发明还涉及一种通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案、接着中断该方案并任选给予一种制剂以诱导排卵,从而增强生育力的方法。该雌性动物可以是但不限于育龄期或围绝经期的雌性动物。

临床观察发现,摄取口服避孕药以停止排卵的女性常常在漏服药丸或在中断口服避孕药治疗后的短时间内怀孕,可能主要是因为是在卵巢中出现的至少持续一段短时间的“反弹效果”所致。使用口服避孕药丸抑制卵巢功能 2-6 个月可导致早期的卵泡卵巢雄激素产生和 LH 以及雌二醇水平下降。已显示,雄激素水平提高对卵泡生成(folliculogenesis)具有不利影响。卵泡期早期这些内分泌的变化可能导致卵巢对氯米芬或其它用于不排卵性不育的治疗剂的反

应改善。可参见 Brannigan, E.F.和 Estes, M.A., Am. J. Obstet. Gynecol., 188: 1424-1430(2003)。

诱导排卵且可在本发明的递增剂量长周期给药方案中断后给予的制剂的例子包括但不限于尿促性素〔促卵泡激素(FSH)和黄体生成激素(LH), 如 Pergonal®) 和柠檬酸氯米芬(Clomid®)。诱导排卵的制剂可在合适的时间中给予, 这可由本领域技术人员如内科医师确定。在本发明的一些方面, 诱导排卵的制剂可在如中断本发明的递增剂量长周期给药方案后的约 1 周到约 1 个月内、或约 1 周到约 2 周内给予。在本发明的一些方面, 诱导排卵的制剂可在如中断递增剂量长周期给药方案后 2-10 天或约 5-9 天给予。

因此, 本发明涉及一种增加有此需要的雌性动物的生育力的方法, 该方法包括: (i)对该雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案; (ii)中断实施递增剂量长周期给药方案; (iii)在中断递增剂量长周期给药方案过程中任选地给予该雌性动物诱导排卵的制剂; 其中, 该雌性动物的生育力得到提高。

在本发明的一些方面, 所揭示的方法对围绝经期女性和/或绝经期女性特别有用。围绝经期和绝经期女性经常经历各种归因于卵巢功能衰竭或雌激素低下症导致的雌激素匮乏的各种病症。这些病症的持续时间可变性很大, 包括热潮红, 热潮红在一些女性中是毁灭性的, 在其它一些女性中非常轻微。与对不严重传染病的易感性相关的以及通常与性交过程中的不适相关的阴道干燥是与雌激素可用性下降直接相关的另一症状。

从长期角度来说, 绝经最威胁健康的一个方面是骨骼中矿物质的流失, 这种流失可导致骨质量下降(骨质疏松)和产生严重的骨折风险。例如, 有证据证明, 与相同年龄的男性相比, 绝经后的女性骨折比率增加了 6 倍(Garraway 等, Mayo Clinic Proceedings, 54: 701-707(1979))。这些骨折当然会给年纪较大的人带来高并发症比例、明显增加的残疾率和总的发病率, 当然也增加了死亡风险。

月经的另一严重威胁健康的方面是严重丧失了针对心脏病发作的保护。与同龄的男性相比, 较年轻的不到 60 岁的女性具有这种针对心脏病发作的保护。在绝经期左右(在 40 多岁和 50 多岁时)出现的平均血清胆固醇浓度的急剧

增加会在很大程度上导致年纪较大的女性由缺血性心脏病引起的死亡率逐渐增加。在 80 多岁和 90 多岁时, 由缺血性心脏病导致的死亡发生率接近同年龄的男性(Havlik, R. J.和 Manning-Feinleid, P.H., NIH 出版物 No. 79-1610, U.S. Department of HEW(1979))。

因此, 本发明涉及一种通过对绝经期雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而治疗由绝经期雌激素下降导致的病症(如上述身体症状)的方法。本发明还涉及一种通过对雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而治疗由低雌激素症导致的病症(如上述身体症状)的方法。本发明还涉及一种通过对雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而治疗由卵巢功能衰竭导致的病症(如上述身体症状)的方法。

本发明还涉及一种通过对有此需要的围绝经期雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而提供避孕并治疗由低雌激素症导致的病症(如上述身体症状)的方法。本发明还涉及一种通过对有此需要的围绝经期雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案而提供避孕并治疗由卵巢功能衰竭导致的病症(如上述身体症状)的方法。

除了上述主要身体问题外, 一些绝经期和围绝经期妇女还经历了各种其它症状, 范围从抑郁、失眠和神经过敏到关节炎等症状。

人们通常都同意雌激素是控制或预防绝经期潮红和阴道萎缩的最有效制剂。它能有效延缓或防止骨质疏松的临床证据的显现。在合适的剂量, 当与孕激素组合时, 还可观察到对血脂产生有利的效果。但是, 确实存在与雌激素治疗有关的问题, 而且这些问题已被广泛探究并被记载在医学文献中。通常而言, 给予雌激素的方式涉及雌激素的单独使用或雌激素加上孕激素的使用。

以小剂量连续地单独给予雌激素, 在大多数患者中能够有效地控制上述症状及与其相关的问题。然而, 尽管连续服用低剂量雌激素的绝大多数女性将在数月甚至数年不会出血, 但这种做法引起静默地(即没有显示出明显的症状)发生“子宫内膜增生”的明显的危险性。当然, “子宫内膜增生”这一术语指可能变为恶化前期的子宫内层过度刺激(overstimulation), 同时患者有可能最终发展为子宫内膜癌, 即使在如此低剂量用药的情况下也是可能的

(Gusberg 等, *Obstetrics Gynaecology* 17: 397-412(1961))。

也可以周期性地单独给予雌激素, 通常接受治疗 21-25 天, 停止治疗 5-7 天。此外, 如果需要小剂量的雌激素来控制症状并且以这种方式使用, 则仅仅约 10% 的女性在实际治疗的两个周期之间出现撤退性出血。然而, 必须再次注意产生子宫内膜增生的危险和产生子宫癌的相对危险增加(绝经期研究: W.H.O 科学小组报告) (*Research on the Menopause: Report of a W.H.O. Scientific Group*, 53-68(1981))。

然而, 在雌激素基础上加以孕激素, 作为本文揭示的递增剂量长周期给药方案, 将事实上消除产生子宫内膜增生的疑虑, 并减小产生子宫内膜癌的危险, 使其低于未接受治疗的一般人群。

因此, 本发明涉及通过对有此需要的雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案治疗绝经期失调或围绝经期失调或症状。本发明还涉及通过对有此需要的围绝经期雌性动物实施本文揭示的递增剂量长周期给药方案来提供避孕和治疗围绝经期失调或症状的方法。

递增剂量长周期给药方案可用作在雌性动物中维持骨密度或阻止骨密度损失的一种方法。递增剂量长周期给药方案还可通过给予钙和/或维生素 D, 例如与雌激素和孕激素一起给予的方式来使用。

递增剂量长周期给药方案不限于对围绝经期或绝经期雌性动物给药, 作为维持骨密度或阻止骨密度损失的一种方法。递增剂量长周期给药方案还可通过对非围绝经期或绝经期的育龄雌性动物给药作为维持骨密度或阻止骨密度损失的一种方法。例如, 递增剂量长周期给药方案可用于还没有达到最高骨密度但是由于各种情况(例如厌食症)存在骨密度损失的危险或存在达不到其年龄和发育成熟的正常生理骨密度危险的 12-16 岁雌性动物。

因此, 递增剂量长周期给药方案可用作治疗由于绝经期或围绝经期雌激素减少造成的病症(包括骨质疏松症)的方法。递增剂量长周期给药方案还可用于有此需要的围绝经期雌性动物作为提供避孕和治疗由于围绝经期雌激素减少造成的病症(包括骨质疏松症)的方法。

递增剂量长周期给药方案还可用于需要激素替代治疗的雌性动物作为治疗的方法。

给药模式和组合物

所述雌激素和/或孕激素按照常规的给药方式通过使它们有活性的任何途径给药。可以通过例如但不限于口服、肠胃外、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、透皮、口腔、眼睛途径、阴道内、吸入、长效(depot)注射或激素植入给药。因此,用于雌激素和孕激素(单独给药或与其它药物联合给药)的剂型可以是但不限于舌下、注射(包括短效、长效、植入和丸剂(pellet)形式,皮下注射或肌肉内注射)、阴道霜剂、栓剂、阴道环(pessary)、环(ring)、直肠栓剂、子宫内装置和透皮形式,例如膏药(patch)和霜剂。在本发明的一方面,采用选自下组的剂型给予雌激素和/或孕激素:口服、透皮、阴道内、可植入丸剂和可注射的液体剂型。

因此,含有雌激素和/或孕激素和合适载体的药物组合物可以是固体剂型,其包括但不限于片剂、胶囊、扁胶囊(cachet)、丸剂(pellet)、药丸(pill)、粉末剂和颗粒剂;局部剂型包括但不限于溶液、粉末、液体乳液、液体悬浮剂、半固体、药膏(ointment)、糊剂(paste)、霜剂、凝胶、冻(jelly)和泡沫剂(foam);肠胃外剂型包括但不限于溶液、悬浮液、乳液和干粉。本领域已知,这些组合物中可含有所述活性成分和药学上可接受的稀释剂、填料、崩解剂、粘结剂、润滑剂、表面活性剂、疏水载剂(vehicle)、水溶性载剂、乳化剂、缓冲剂、湿润剂(humectant)、增湿剂(moisturizer)、增溶剂、防腐剂等。用于给药的装置和方法是本领域已知的,技术人员可参考各种药理学文献。例如可参考《现代药剂学》(“Modern Pharmaceutics”), Banker&Rhodes, Marcel Dekker, Inc., 1979;《Goodman 和 Gilman, 治疗学的药学基础》“Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics”, 第6版, MacMillan Publishing Co., 纽约, 1980。

对于口服给药,所述雌激素和/或孕激素可以通过将这些化合物与本领域众所周知的药学上可接受的载体组合而容易地配制。这些载体使本发明的化合物能够被配制成片剂、药丸、糖锭、胶囊剂、液体剂、凝胶剂、糖浆、膏剂(slurry)、悬浮剂等,供所治疗的患者口服吸收。口服用途的药物制剂可以通过加入固体赋形剂、任选地碾碎所得到的混合物并在根据需要加入合适的

助剂(auxiliary)后对颗粒混合物进行加工,以得到片剂或糖锭核。合适的赋形剂包括但不限于填料,例如糖,包括但不限于乳糖、蔗糖、甘露醇和山梨醇;纤维素制剂,例如但不限于玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)。需要时可以加入崩解剂,例如但不限于交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或藻酸或其盐,例如藻酸钠。

所述雌激素和/或孕激素的药物组合物还可含有合适的固体或凝胶相载体或赋形剂,例如碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物(例如聚乙二醇)。

可以为糖锭核提供合适的包衣。为了这一目的,可以使用浓的糖溶液,任选地含有阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯基吡咯烷酮、卡波普凝胶(carbopol gel)、聚乙二醇和/或二氧化钛、紫胶漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以向片剂或糖锭包衣中添加染料或色素来识别或表征活性化合物剂量的不同组合。

可用于口服的药物制剂包括但不限于由明胶制成的推合(push-fit)胶囊,还有由明胶和增塑剂(例如甘油或山梨醇)制成的密封软胶囊。所述推合胶囊可含有混合的活性成分和填料(例如乳糖)、粘结剂(例如淀粉)和/或润滑剂(例如滑石粉或硬脂酸镁)、任选的稳定剂。在软胶囊中,所述活性化合物可溶解或悬浮在合适的液体(例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇)中。此外,可以加入稳定剂。用于口服的所有组合物都应该为适合口服给药的剂量。

对于含服给药,所述雌激素和孕激素组合物可以用常规方式制成的片剂或锭剂的形式。

对于吸入给药,根据本发明使用的雌激素和/或孕激素通常使用合适的推进剂(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体)从压缩包或喷雾器中以气溶胶喷雾的形式递送。在压缩气溶胶的情况下,可以通过提供一个阀门递送计量的量以测定剂量单位。用在吸入器或吹入器中的明胶之类的胶囊和药筒可配制成含有化合物和合适的粉末基质(例如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

所述雌激素和/或孕激素可被配制成通过注射(例如通过快速注射或连续灌

输)用于肠胃外给药。所述化合物可以通过在约 15 分钟到约 24 小时内连续灌输进行皮下给药。用于注射的组合物可呈现单位剂型形式,例如在安剖瓶中或在多剂量容器中,且加有防腐剂。所述组合物可采用这些形式,例如在油性或水性载剂中的悬浮剂、溶液剂或乳液剂,并可含有配制剂(formulatory agent),例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。

所述雌激素和/或孕激素还可配制为直肠组合物,例如栓剂或保留灌肠剂,例如含有常规的栓剂基质,例如可可脂或其它甘油酯。

除了上述的组合物外,所述雌激素和/或孕激素还可配制成长效制剂(depot preparation)。这样的长期作用制剂可通入植入(例如皮下或肌肉内)或肌肉内注射给药。长效注射(depot injection)可以以约 1-6 个月的间隔或更长的间隔给药。因此,例如,雌激素和/或孕激素可用合适的聚合物或疏水材料(例如在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂配制,或配制为微溶的衍生物,例如微溶的盐。

对于透皮给药,所述雌激素和/或孕激素可通过任何能随后将它们提供给器官的透皮治疗系统给予,例如透皮贴剂、透皮霜剂或膏药。例如,所述雌激素和/或孕激素可被配制成透皮贴剂。透皮贴剂的制法和用途是本领域技术人员熟知的,并且可以不同设计获得,包括基质型(matrix-type)或储集型设计。除了雌激素和/或孕激素之外,透皮贴剂还可含有其它组分如常用的渗透增强剂和/或其它赋形剂如载体、胶凝剂、悬浮剂、分散剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂等。

对于阴道给药,所述雌激素和/或孕激素可被制成阴道凝胶、霜剂、棉塞、栓剂、阴道环、子宫内装置等。这些制剂中每一种的制备是本领域技术人员熟知的。

所述雌激素和/或孕激素还可与其它活性成分一起给药。无激素的周期或非对抗性雌激素间隔期也可包括给予其它活性成分。例如,如上所述,雌激素和/或孕激素可与抗抑郁药一起给药。在递增剂量长周期给药方案中,雌激素和/或孕激素还可与维生素 D 和/或钙一起给药作为维持骨密度或阻止骨密度损失的方法。或者,在递增剂量长周期给药方案中,维生素 D 和/或钙可以在给予雌激素和/或孕激素之后的非对抗性雌激素间隔期内给药。用于本发明的

维生素 D 和钙的形式和量是本领域技术人员已知的。例如，钙可以以碳酸钙的形式给予，剂量为例如 500 毫克。

在本发明的一些方面，所述雌激素和/或孕激素可以是口服剂型、透皮剂型、阴道内剂型、可植入丸剂(implantable pellet)或可注射的液体剂型。例如，所述雌激素和/或孕激素可以是口服剂型、透皮剂型或阴道内剂型。

在本发明的一些方面，所述雌激素和孕激素可组合在一种剂型中。在本发明的其它方面，所述雌激素和孕激素可在不同剂型或单独的剂型中提供。类似地，其它活性成分可在同一剂型、不同剂型或单独的剂型中提供。

在本发明的一些方面，本发明方案的各个阶段可给予单独一种剂型。在本发明的其它方面，本发明方案的各个阶段可给予一种或多种单独的剂型。例如，各阶段中可使用单独的环或透皮装置(如贴剂)进行给予。另一个例子中，各阶段中可用一个或多个环或透皮装置进行给予。

本发明还为各方案提供了两种或更多种给药模式的组合。例如，所述雌激素可通过透皮给药提供，而所述孕激素可通过阴道内给药提供。如另一个例子所述，所述雌激素可通过透皮给药提供，所述孕激素可通过透皮给药提供，而 SSRI 可通过口服给药提供。

药盒(Kit)和患者教育

用于本发明的递增剂量长周期给药方案的剂量或组合物可以药盒或药包的形式提供，所述药盒或药包具有为适当顺序给药分配的剂量。例如，在组合物的口服形式中，本发明提供了药物包装，其中含有以同步的、固定的顺序放置的多剂量单位的组合型避孕药，其中，所述剂量单位的顺序或排列对应于每天用药的各阶段。

因此，例如，用于本发明的药物组合物可以以药盒的形式提供，所述药盒含有至少 30 或 31 片药片，用于在连续的天数中服用。一些实施方式中，所述药盒还含有例如 2-10 片药片，用于在服用至少 30 或 31 片药片后在连续的天数中服用。连续至少 30 或 31 天每天给予含有雌激素和孕激素的药片，在一些实施方式中，随后连续例如 2-10 天给予安慰剂药片或含有雌激素的药片。例如，可连续 40-190 天给予含有雌激素和孕激素的药片，接着使用含有

雌激素的药片给予至少 2-10 天的雌激素。作为另一个例子，使用同时含有雌激素和孕激素的药片连续给药 75-95 天，接着使用含有雌激素的药片给予例如至少 2-10 天的雌激素。另一个例子，使用同时含有雌激素和孕激素的药片给药 168-186 天，接着使用含有雌激素的药片给予例如至少 2-10 天的雌激素。

本发明的一些方面提供了一种药盒，其中包含：第一口服剂量，该剂量能够提供雌激素日剂量和孕激素日剂量；第二口服剂量，该剂量能够提供等于或高于第一口服剂量的雌激素日剂量并能够提供高于第一口服剂量的雌激素和孕激素的总日剂量；和第三口服剂量，该剂量能够提供等于或高于第二口服剂量的雌激素日剂量并能够提供高于第二口服剂量的雌激素和孕激素的总日剂量；其中，所述口服剂量能够连续 30 或 31 天以上的时间提供雌激素和孕激素。

本发明的其它方面提供了一种药盒，其中包含：第一口服剂量，该剂量能够提供雌激素日剂量和孕激素日剂量；第二口服剂量，该剂量能够提供高于第一口服剂量的雌激素和孕激素的总日剂量并能够提供低于第一口服剂量两倍的孕激素日剂量；其中，所述口服剂量能够连续 42 天以上的时间提供雌激素和孕激素。在本发明的一些方面，第二口服剂量能够提供等于或高于第一口服剂量的雌激素日剂量。在本发明的一些方面，所述药盒包括 30 或 31 天以上的日剂量。

在一些实施方式中，本发明药盒包含 14-28 个第一口服剂量，14-28 个第二口服剂量，和 35-53 个第三口服剂量。例如，本发明药盒可包含 21 个第一口服剂量，21 个第二口服剂量，和 42 个第三口服剂量。

在一些实施方式中，本发明药盒包含 14-28 个第一口服剂量，35-49 个第二口服剂量，和 14-32 个第三口服剂量。例如，本发明药盒可包含 21 个第一口服剂量，42 个第二口服剂量，和 21 个第三口服剂量。

在一些实施方式中，本发明药盒包含 35-49 个第一口服剂量，14-28 个第二口服剂量，和 14-32 个第三口服剂量。例如，本发明药盒可包含 42 个第一口服剂量，21 个第二口服剂量，和 21 个第三口服剂量。

在一些实施方式中，第一口服剂量能够提供 20 微克乙炔雌二醇和 150 微克左炔诺孕酮，第二口服剂量能够提供 25 微克乙炔雌二醇和 150 微克左炔诺

孕酮，第三口服剂量能够提供 30 微克乙炔雌二醇和 150 微克左炔诺孕酮。

本发明药盒可还包含能够提供雌激素的第四口服剂量。在一些实施方式中，第四口服剂量包含等于 10 微克乙炔雌二醇的日剂量。在一些实施方式中，本发明药盒包含 2-10 个第四口服剂量。例如，本发明药盒可包含 3-7 个第四口服剂量。

本发明的一些方面提供了一种药盒，其中包含：第一阴道环，该环能够提供雌激素日剂量和孕激素日剂量；第二阴道环，该环能够提供等于或高于第一阴道环的雌激素日剂量并能够提供高于第一阴道环的雌激素和孕激素的总日剂量；和第三阴道环，该环能够提供等于或高于第二阴道环的雌激素日剂量并能够提供高于第二阴道环的雌激素和孕激素的总日剂量；其中，所述阴道环能够连续 30 或 31 天以上的时间提供雌激素和孕激素。

本发明的其它方面提供了一种药盒，其中包含：第一阴道环，该环能够提供雌激素日剂量和孕激素日剂量；第二阴道环，该环能够提供高于第一阴道环的雌激素和孕激素的总日剂量并能够提供低于第一阴道环两倍的孕激素日剂量；其中，所述阴道环能够连续 30 或 31 天以上的时间提供雌激素和孕激素。在本发明的一些方面，第二阴道环能够提供等于或高于第一阴道环的雌激素日剂量。

本发明的一些方面提供了一种药盒，其中包含：第一透皮装置，该装置能够提供雌激素日剂量和孕激素日剂量；第二透皮装置，该装置能够提供等于或高于第一透皮装置的雌激素日剂量并能够提供高于第一透皮装置的雌激素和孕激素的总日剂量；和第三透皮装置，该装置能够提供等于或高于第二透皮装置的雌激素日剂量并能够提供高于第二透皮装置的雌激素和孕激素的总日剂量；其中，所述透皮装置能够连续 30 或 31 天以上的时间提供雌激素和孕激素。

本发明的其它方面提供了一种药盒，其中包含：第一透皮装置，该装置能够提供雌激素日剂量和孕激素日剂量；第二透皮装置，该装置能够提供高于第一透皮装置的雌激素和孕激素的总日剂量并能够提供低于第一透皮装置两倍的孕激素日剂量；其中，所述透皮装置能够连续 30 或 31 天以上的时间提供雌激素和孕激素。在本发明的一些方面，第二透皮装置能够提供等于或

高于第一透皮装置的雌激素日剂量。

本发明的药盒还可包含按照本发明的方案适当顺序给药的说明书。

本发明还涉及将用于本发明递增剂量长周期给药方案的药物组合物递送给有此需要的患者的方法，所述方法包括：(a) 在计算机可读介质中登记允许对用于递增剂量长周期给药方案的药物组合物开处方的内科医生的身份；(b) 为患者提供有关该药物组合物风险的咨询信息；(c) 在患者了解药物组合物附带风险后征得其接受该组合物的同意；(d) 征得患者同意之后将其登记在计算机可读介质中；和(e) 允许患者接触药物组合物。

本发明的药物递送方法此外还包括在计算机可读存储介质中登记有资格处方本发明递增剂量长周期给药方案的内科医生。一旦记录在计算机可读存储介质中，该内科医生便能够为有此需要的患者处方该药物组合物。通常，为能登记在计算机可读存储介质中，内科医生要满足多个方面的要求，例如，为患者提供教育和建议。例如，可通过邮件、传真或在线传输将登记卡或登记表提供给内科医生，最好还包括与本发明的药物组合物有关的教育材料，从而将内科医生登记在计算机可读存储介质中。内科医生可通过提供登记卡或登记表中要求的信息将其完成，并例如通过邮件、传真或在线传输将登记卡或登记表返回本发明所述药物组合物的制造商或经销商或者其它授权接受登记材料的机构。然后将登记卡或登记表中的内科医生信息登记到计算机可读存储介质中。可用来登记内科医生(以及患者，如上所述)的合适的计算机可读存储介质在本领域技术人员阅读本申请之后将是显而易见的。

在检查患者的过程中，内科医生可确定通过给予本发明的药物组合物能改善患者的状况。处方本发明的药物组合物之前，内科医生可对患者提供咨询，例如，有关本发明药物组合物的各种风险和益处。可以为患者提供所有与本发明的药物组合物有关的已知的和可能的风险。这种咨询可口头提供，也可通过书面形式提供。一些实施方式中，内科医生可为患者提供有关本发明药物组合物的书面材料，如产品信息、教育材料等。

除了接受有关本发明药物组合物附带风险的咨询之外，本发明的方法还要求患者填写由患者签署的知情同意书。完成知情同意书之后可将患者登记到计算机可读存储介质中。登记患者的计算机可读存储介质可以与登记内科

医生的计算机存储介质相同或不同。

按照本文所述的方法，将内科医生和患者登记到一个或多个计算机可读存储介质中能够监测和授权对本发明的药物组合物的使用(access)。因此，该计算机可读存储介质可拒绝未遵守本发明方法的患者。一些实施方式中，对本发明药物组合物的使用为处方形式，其中，所述处方内科医生在给有此需要的患者处方本发明的药物组合物之前已经被登记在计算机可读存储介质中，已经为患者提供了有关本发明药物组合物附带风险的咨询，并且已经征得患者的知情同意。

所有本文描述的各种方面、实施方式和选项可以任何和所有变化组合。下面的实施例用于阐明而非限制本发明的方法和组合物。各种条件和参数的其它合适的修改和改变是常见的，对于本领域技术人员而言是显而易见的，仍在本发明的本质和范围内。因此，本发明的广度和范围不受任何上述示例性的实施方式的限制，而是仅由下面的权利要求及其等同项来限定。

实施例

实施例 1

下面的表 2-6 分别显示了周期为 2 个月、3 个月、4 个月、5 个月和 6 个月的递增剂量长周期给药方案的例子。以下所有方案包括三个阶段，其中，第一阶段给予 20 微克乙炔雌二醇，第二阶段给予 25 微克乙炔雌二醇，第三阶段给予 30 微克乙炔雌二醇。对于下面所有的方案，所有三个阶段给予 150 微克左炔诺孕酮。对于下面的各个方案，第三阶段有两种可能，一种是给予 7 天安慰剂然后给予雌激素和孕激素，另一种是给予 3 天安慰剂然后给予雌激素和孕激素。

表 2：2 个月的递增剂量长周期给药方案

阶段	各阶段的天数	雌激素总剂量 (微克)	孕激素总剂量 (微克)
1	14	280	
2	21	525	
3 (7 天安慰剂或 3 天安慰剂)	14 18	420 540	
总计 (7 天安慰剂或 3 天安慰剂)	49(活性物质) 53(活性物质)	1225 1345	7350 7950
可比剂量 (口服 28 天单相 30 微克 乙炔雌二醇避孕药的 2 个周期)	42 活性物质 14 安慰剂	1260	6300

表 3：3 个月的递增剂量长周期给药方案

阶段	各阶段的天数	雌激素总剂量 (微克)	孕激素总剂量 (微克)
1	21	420	
2	21	525	
3 (7 天安慰剂或 3 天安慰剂)	42 46	1260 1380	
总计 (7 天安慰剂或 3 天安慰剂)	84(活性物质) 88(活性物质)	2205 2325	12600 13200
可比剂量 (1 个周期的 Seasonale®; 91 天)	84	2520	12600

表 4：4 个月的递增剂量长周期给药方案

阶段	各阶段的天数	雌激素总剂量 (微克)	孕激素总剂量 (微克)
1	21	420	
2	42	1050	
3 (7 天安慰剂或 3 天安慰剂)	42 46	1260 1380	
总计 (7 天安慰剂或 3 天安慰剂)	105(活性物质) 109(活性物质)	2730 2850	15750 16350
可比剂量 (口服 28 天单相 30 微克 乙炔雌二醇避孕药的 4 个周期)	112(活性物质 84 天)	2520	12600

表 5：5 个月的递增剂量长周期给药方案

阶段	各阶段的天数	雌激素总剂量 (微克)	孕激素总剂量 (微克)
1	42	840	
2	49	1225	
3 (7 天安慰剂或 3 天安慰剂)	42 46	1260 1380	
总计 (7 天安慰剂或 3 天安慰剂)	133(活性物质) 137(活性物质)	3325 3445	19950 20550
可比剂量 (口服 28 天单相 30 微克 乙炔雌二醇避孕药的 5 个周期)	140(活性物质 105 天)	3150	15750

表 6：6 个月的递增剂量长周期给药方案

阶段	各阶段的天数	雌激素总剂量 (微克)	孕激素总剂量 (微克)
1	42	840	
2	63	1575	
3 (7 天安慰剂或 3 天安慰剂)	70 74	2100 2220	
总计 (7 天安慰剂或 3 天安慰剂)	175(活性物质) 179(活性物质)	4515 4635	26250 26850
可比剂量 (2 个周期的 Seasonale®; 91 天)	168(活性物质)	5040	25200

表 7：1 年的递增剂量长周期给药方案

阶段	各阶段的天数	雌激素总剂量 (微克)	孕激素总剂量 (微克)
1	56	1120	
2	175	4375	
3(7 天安慰剂或 3 天安慰剂)	126 130	3780 3900	
总计 (7 天安慰剂或 3 天安慰剂)	357(活性物质) 361(活性物质)	9275 9395	53550 54150

实施例 2

采用本发明的递增剂量长周期给药方案进行临床研究，如下所述。

本研究的主要目的是评价和比较接受以下三种不同的递增剂量长周期(91-天)口服避孕给药方案之一的妇女的出血模式和激素相关症状，每种方案具有包含乙炔雌二醇(EE)和左炔诺孕酮(LNG)的组合活性片，然后在组合疗法的各个 84 天周期之间的 7 天间隔期内给予 EE 片：

方案 I：对象在两个连续的 91-周期中给予 42 天组合活性片(20 µg EE / 150 µg LNG)，然后是 21 天组合活性片(25 µg EE/ 150 µg LNG)，再是 21 天组合活性片(30 µg EE/ 150 µg LNG)，再是 7 天 10 µg EE 片。

方案 II：对象在两个连续的 91-天周期中给予 21 天组合活性片(20 µg EE / 150 µg LNG)，然后是 42 天组合活性片(25 µg EE/ 150 µg LNG)，再是 21 天组合活性片(30 µg EE/ 150 µg LNG)，再是 7 天 10 µg EE 片。

方案 III：对象在两个连续的 91-天周期中给予 21 天组合活性片(20 µg EE / 150 µg LNG)，然后是 21 天组合活性片(25 µg EE/ 150 µg LNG)，再是 42 天组合活性片(30 µg EE/ 150 µg LNG)，再是 7 天 10 µg EE 片。

研究持续时间约为 9 个月，取决于筛选时对象所处的周期。常规 28-天周期的避孕方案，例如 Portia® (新泽西州伍德克里夫湖的巴氏实验有限公司 (Barr Laboratories, Inc., Woodcliff Lake, NJ))可以在给予本发明递增剂量长周期给药方案之前使用。

递增剂量长周期给药方案可给予两个连续的 91-天长周期(26 周)。进行了 9 次研究拜访，包括筛选拜访、顺便拜访、随机拜访、26 周治疗过程中每 4-6 周进行的 5 次研究拜访(第 4、10、16、22 和 26 周)、以及药物研究完成后 14-21 天进行的最后的研究拜访。

可通过已存在的或本领域技术人员可以预期知道的任何临床、医学和药学方法和技术实现本发明的化合物、组合物和方法，用于本文所述的医学和药学用途。因此，应理解，上述各实施方式是用于阐述本发明，在不偏离本发明实质和范围的情况下可对本发明进行各种变化和修改。

现在已经完整地描述了本发明，本领域普通技术人员应理解，可对本发明的条件、组合物和其它参数进行广泛等效改变，而不影响本发明或其实施方式的范围。本文引用的所有专利、专利申请和出版物均通过引用全文纳入本文。