

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/565

A61K 31/57

A61P 15/12



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03820515.7

[43] 公开日 2005 年 10 月 5 日

[11] 公开号 CN 1678324A

[22] 申请日 2003.8.28 [21] 申请号 03820515.7

[30] 优先权

[32] 2002.8.28 [33] US [31] 60/406,331

[86] 国际申请 PCT/CA2003/001325 2003.8.28

[87] 国际公布 WO2004/019954 英 2004.3.11

[85] 进入国家阶段日期 2005.2.28

[71] 申请人 罗伯特·卡斯珀

地址 加拿大安大略

共同申请人 吉迪恩·科佩尔尼克

泽夫·肖汉姆

[72] 发明人 罗伯特·卡斯珀

吉迪恩·科佩尔尼克 泽夫·肖汉姆

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

权利要求书 24 页 说明书 24 页 附图 4 页

[54] 发明名称 雌激素替代治疗方案

[57] 摘要

本发明提供向绝经期妇女传递雌激素的改进方法，其包括给药与正常剂量的雌二醇交替的超低剂量的雌二醇。

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

1. 一种用于向需要雌激素替代的雌性给药的改进药物制剂，其包括以正常剂量雌激素阶段及超低剂量雌激素阶段交替排列的多个剂量，所有阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质，而超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量包含与 0.005mg 或约 0.005mg 到 0.5mg 或约 0.5mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质。

2. 如权利要求 1 所述的药物制剂，其中所述每日单位剂量至少为可口服、经皮、以及含服给药的形式之一。

3. 如权利要求 1 所述的药物制剂，其包含给药各自含两个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含两个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

4. 如权利要求 1 所述的药物制剂，其包含给药各自含三个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含三个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

5. 如权利要求 1 所述的药物制剂，其包含给药各自含四个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含四个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

6. 如权利要求 1 所述的药物制剂，其中该显示雌激素活性的物质是选自 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇的酯及醚、3-二甲基氨基

丙酸 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇 3-环戊基醚 (quienestrol) 以及 17 α -乙炔基雌二醇 3-甲基醚 (美雌醇), 天然雌激素、雌酮、硫酸雌酮、雌酮硫酸酯哌嗪盐、雌二醇及雌三醇、以及它们的酯、结合马雌激素以及其具有雌激素活性的任何成分, 以及合成雌激素, 并且所述显示孕激素活性的物质选自去氧孕烯、诺孕酯、孕二烯酮、地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、异炔诺酮、炔诺酮、醋酸炔诺酮、左炔诺孕酮、d,l-炔诺孕酮、醋酸环丙孕酮、醋酸氯地孕酮、醋酸甲地孕酮、17D-乙酰基诺孕酯、地诺孕素、曲美孕酮、屈螺酮及诺美孕酮。

7. 一种用于向需要雌激素和孕酮替代疗法的雌性给药的改进药物制剂, 其包括以正常剂量雌激素阶段与超低剂量雌激素阶段交替排列的多个剂量, 所有阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成, 其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质及与 0mg 或约 0mg 到 300mg 或约 300mg 的微粉孕酮等效量的显示孕激素活性的物质, 而超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量包含与 0.005mg 或约 0.005mg 到 0.5mg 或约 0.5mg 的雌二醇等效的显示雌激素活性的物质以及 0mg 或约 0mg 到 300mg 或约 300mg 的微粉孕酮等效的显示孕激素活性的物质。

8. 如权利要求 7 所述的药物制剂, 其中所述显示雌激素活性的物质是选自 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇的酯及醚、3-二甲基氨基丙酸 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇 3-环戊基醚 (quienestrol) 以及 17 α -乙炔基雌二醇 3-甲基醚 (美雌醇), 天然雌激素、雌酮、硫酸雌酮、雌酮硫酸酯哌嗪盐、雌二醇及雌三醇、以及它们的酯、结合马雌激素以及其具有雌激素活性的任何成分, 以及合成雌激素, 并且所述显示孕激素活性的物质选自去氧孕烯、诺孕酯、孕二烯酮、地屈孕酮、醋

酸甲羟孕酮、异炔诺酮、炔诺酮、醋酸炔诺酮、左炔诺孕酮、d,l-炔诺孕酮、醋酸环丙孕酮、醋酸氯地孕酮、醋酸甲地孕酮、17D-乙酰基诺孕酯、地诺孕素、曲美孕酮、屈螺酮及诺美孕酮。

9. 如权利要求 7 所述的药物制剂, 其中所述显示孕激素活性的物质是基于其与孕激素受体的结合、显示对雄激素受体较弱的亲和力以及对性激素结合球蛋白无亲和力进行选择。

10. 如权利要求 7 所述的药物制剂, 所述每日单位剂量至少为可口服、经皮、以及含服给药的形式之一。

11. 如权利要求 7 所述的药物制剂, 其包含给药各自含两个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含两个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

12. 如权利要求 7 所述的药物制剂, 其包含给药各自含三个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含三个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

13. 如权利要求 7 所述的药物制剂, 其包含给药各自含四个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含四个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

14. 一种用于向需要雌激素和孕酮替代疗法的雌性给药的改进药物制剂, 其包括以正常剂量雌激素阶段与超低剂量雌激素阶段交替排列的多个剂量, 所有阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成, 其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含适量的显示雌激素

活性的物质，或适量的显示雌激素活性的物质及适量的显示孕激素活性的物质，而超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含适量的显示雌激素活性的物质以及适量的显示孕激素活性的物质，该显示孕激素活性的物质的剂量交替地在超低剂量雌激素阶段上升以提供显示孕激素为主的活性的每日单位剂量，并在正常剂量雌激素阶段下降以提供显示相对于超低剂量阶段较低的孕激素活性的每日单位剂量，并且其中在正常剂量雌激素阶段中，每单位剂量的显示雌激素活性的物质的量显示与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效的雌激素活性，而在超低剂量雌激素阶段中，每单位剂量的显示雌激素活性的物质的量显示与 0.0005 或约 0.0005mg 到 0.5 或约 0.5mg 的雌二醇等效的雌激素活性，以及每单位剂量的显示孕激素活性的物质的量是在从 0 到显示与 300 或约 300mg 的微粉孕酮等效的孕激素活性的量范围之内。

15. 如权利要求 14 所述的药物制剂，其中所述显示孕激素活性的物质是基于其与孕激素受体的结合、显示对雄激素受体较弱的亲和力以及对性激素结合球蛋白无亲和力进行选择。

16. 如权利要求 14 所述的药物制剂，其中所述每日单位剂量至少为可口服、经皮、以及含服给药的形式之一。

17. 如权利要求 14 所述的药物制剂，其中所述显示雌激素活性的物质是选自 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇的酯及醚、3-二甲基氨基丙酸 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇 3-环戊基醚 (quienestrol) 以及 17 α -乙炔基雌二醇 3-甲基醚 (美雌醇)，天然雌激素、雌酮、硫酸雌酮、雌酮硫酸酯吡嗪盐、雌二醇及雌三醇、以及它们的酯、结合马雌激素以及其具有雌激素活性的任何成分，以及合成雌激素，并且所述显示孕激素活性的物质选自去氧孕烯、诺孕酯、孕二烯酮、地屈

孕酮、醋酸甲羟孕酮、异炔诺酮、炔诺酮、醋酸炔诺酮、左炔诺孕酮、d,l-炔诺孕酮、醋酸环丙孕酮、醋酸氯地孕酮、醋酸甲地孕酮、17D-乙酰基诺孕酯、地诺孕素、曲美孕酮、屈螺酮及诺美孕酮。

18. 一种用于向需要雌激素和孕酮替代疗法的雌性给药的改进药物方案，其包括药物方案的重复循环，而每个循环包含一系列的 28 或约 28 个到 30 或约 30 个连续每日单位剂量，它们以正常剂量雌激素阶段与超低剂量雌激素阶段交替排列，每个阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质，且超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量包含与 0.005mg 或约 0.005mg 到 0.5mg 或约 0.5mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质，其中从第 16 或约第 16 天到第 30 或约第 30 天所服用的每日单位剂量还包含显示与 0mg 或约 0mg 到 300mg 或约 300mg 的微粉孕酮等效的显示孕激素活性的物质。

19. 如权利要求 18 所述的改进药物方案，其中所述每日单位剂量至少为可口服、经皮、以及含服给药的形式之一。

20. 如权利要求 18 所述的改进药物方案，其包含给药各自含两个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含两个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

21. 如权利要求 18 所述的改进药物方案，其包含给药各自含三个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含三个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

22. 如权利要求 18 所述的改进药物方案，其包含给药各自含四个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含四个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

23. 如权利要求 18 所述的改进药物方案，其中所述显示雌激素活性的物质是选自 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇的酯及醚、3-甲基氨基丙酸 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇 3-环戊基醚（quienestrol）以及 17 α -乙炔基雌二醇 3-甲基醚（美雌醇），天然雌激素、雌酮、硫酸雌酮、雌酮硫酸酯哌嗪盐、雌二醇及雌三醇、以及它们的酯、结合马雌激素以及其具有雌激素活性的任何成分，以及合成雌激素，并且所述显示孕激素活性的物质选自去氧孕烯、诺孕酯、孕二烯酮、地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、异炔诺酮、炔诺酮、醋酸炔诺酮、左炔诺孕酮、d,l-炔诺孕酮、醋酸环丙孕酮、醋酸氯地孕酮、醋酸甲地孕酮、17D-乙酰基诺孕酯、地诺孕素、曲美孕酮、屈螺酮及诺美孕酮。

24. 一种含有用于向需要雌激素替代的雌性给药的改进药物制剂的药包，其包括以正常剂量雌激素阶段及超低剂量雌激素阶段交替排列的多个剂量，所有阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质，而超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量包含与 0.005mg 或约 0.005mg 到 0.5mg 或约 0.5mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质。

25. 如权利要求 24 所述的药包，其中所述每日单位剂量至少为可口服、经皮、以及含服给药的形式之一。

26. 如权利要求 24 所述的药包，其包含给药各自含两个每日单位剂

量的正常剂量雌激素阶段与各自含两个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

27. 如权利要求 24 所述的药包，其包含给药各自含三个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含三个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

28. 如权利要求 24 所述的药包，其包含给药各自含四个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含四个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

29. 如权利要求 24 所述的药包，其中所述显示雌激素活性的物质是选自 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇的酯及醚、3-二甲基氨基丙酸 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇 3-环戊基醚（quienestrol）以及 17 α -乙炔基雌二醇 3-甲基醚（美雌醇），天然雌激素、雌酮、硫酸雌酮、雌酮硫酸酯哌嗪盐、雌二醇及雌三醇、以及它们的酯、结合马雌激素以及其具有雌激素活性的任何成分，以及合成雌激素，并且所述显示孕激素活性的物质选自去氧孕烯、诺孕酯、孕二烯酮、地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、异炔诺酮、炔诺酮、醋酸炔诺酮、左炔诺孕酮、d,l-炔诺孕酮、醋酸环丙孕酮、醋酸氯地孕酮、醋酸甲地孕酮、17D-乙酰基诺孕酯、地诺孕素、曲美孕酮、屈螺酮及诺美孕酮。

30. 一种用于向需要雌激素替代的雌性给药的改进方法，其包括向所述雌性施用药物方案，该药物方案包括以正常剂量雌激素阶段及超低剂量雌激素阶段交替排列的多个剂量，所有阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效量的显示

雌激素活性的物质，而超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量包含与 0.005mg 或约 0.005mg 到 0.5mg 或约 0.5mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质。

31. 如权利要求 30 所述的改进方法，其中所述每日单位剂量至少为可口服、经皮、以及含服给药的形式之一。

32. 如权利要求 30 所述的改进方法，其包含给药各自含两个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含两个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

33. 如权利要求 30 所述的改进方法，其包含给药各自含三个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含三个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

34. 如权利要求 30 所述的改进方法，其包含给药各自含四个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含四个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

35. 如权利要求 30 所述的改进方法，其中所述显示雌激素活性的物质是选自 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇的酯及醚、3-二甲基氨基丙酸 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇 3-环戊基醚 (quienestrol) 以及 17 α -乙炔基雌二醇 3-甲基醚 (美雌醇)，天然雌激素、雌酮、硫酸雌酮、雌酮硫酸酯哌嗪盐、雌二醇及雌三醇、以及它们的酯、结合马雌激素以及其具有雌激素活性的任何成分，以及合成雌激素，并且所述显示孕激素活性的物质选自去氧孕烯、诺孕酯、孕二烯酮、地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、异炔诺酮、炔诺酮、醋酸炔诺酮、左炔诺孕酮、

d,l-炔诺孕酮、醋酸环丙孕酮、醋酸氯地孕酮、醋酸甲地孕酮、17D-乙酰基诺孕酯、地诺孕素、曲美孕酮、屈螺酮及诺美孕酮。

36. 显示雌激素活性的物质在制备药物中的应用，该药物的特征为其是用于雌激素替代，用于向需要这种治疗的雌性给药，该药物包含以正常剂量雌激素阶段及超低剂量雌激素阶段交替排列的多个剂量，所有阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质，而超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量包含与 0.005mg 或约 0.005mg 到 0.5mg 或约 0.5mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质。

37. 如权利要求 36 所述的应用，其中所述每日单位剂量至少为可口服、经皮、以及含服给药的形式之一。

38. 如权利要求 36 所述的应用，其包含给药各自含两个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含两个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

39. 如权利要求 36 所述的应用，其包含给药各自含三个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含三个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

40. 如权利要求 36 所述的应用，其包含给药各自含四个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含四个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

41. 如权利要求 36 所述的应用, 其中所述显示雌激素活性的物质是选自 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇的酯及醚、3-二甲基氨基丙酸 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇 3-环戊基醚 (quienestrol) 以及 17 α -乙炔基雌二醇 3-甲基醚 (美雌醇), 天然雌激素、雌酮、硫酸雌酮、雌酮硫酸酯哌嗪盐、雌二醇及雌三醇、以及它们的酯、结合马雌激素以及其具有雌激素活性的任何成分, 以及合成雌激素, 并且所述显示孕激素活性的物质选自去氧孕烯、诺孕酯、孕二烯酮、地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、异炔诺酮、炔诺酮、醋酸炔诺酮、左炔诺孕酮、d,l-炔诺孕酮、醋酸环丙孕酮、醋酸氯地孕酮、醋酸甲地孕酮、17D-乙酰基诺孕酯、地诺孕素、曲美孕酮、屈螺酮及诺美孕酮。

42. 一种含有用于向需要雌激素和孕酮替代的雌性给药的改进药物制剂的药包, 其包括以正常剂量雌激素阶段与超低剂量雌激素阶段交替排列的多个剂量, 所有阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成, 其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质及与 0mg 或约 0mg 到 300mg 或约 300mg 的微粉孕酮等效量的显示孕激素活性的物质, 而超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量包含与 0.005mg 或约 0.005mg 到 0.5mg 或约 0.5mg 的雌二醇等效的显示雌激素活性的物质以及与 50mg 或约 50mg 到 300mg 或约 300mg 的微粉孕酮等效的显示孕激素活性的物质。

43. 如权利要求 42 所述的药包, 其中所述显示雌激素活性的物质是选自 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇的酯及醚、3-二甲基氨基丙酸 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇 3-环戊基醚 (quienestrol) 以及 17 α -乙炔基雌二醇 3-甲基醚 (美雌醇), 天然雌激素、雌酮、硫酸雌酮、雌酮硫酸酯哌嗪盐、雌二醇及雌三醇、以及它们的酯、结合马雌

激素以及其具有雌激素活性的任何成分，以及合成雌激素，并且所述显示孕激素活性的物质选自去氧孕烯、诺孕酯、孕二烯酮、地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、异炔诺酮、炔诺酮、醋酸炔诺酮、左炔诺孕酮、d,l-炔诺孕酮、醋酸环丙孕酮、醋酸氯地孕酮、醋酸甲地孕酮、17D-乙酰基诺孕酯、地诺孕素、曲美孕酮、屈螺酮及诺美孕酮。

44. 如权利要求 42 所述的药包，其中所述显示孕激素活性的物质是基于其与孕激素受体的结合、显示对雄激素受体较弱的亲和力以及对性激素结合球蛋白无亲和力进行选择。

45. 如权利要求 42 所述的药包，其中所述每日单位剂量至少为可口服、经皮、以及含服给药的形式之一。

46. 如权利要求 42 所述的药包，其包含给药各自含两个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含两个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

47. 如权利要求 42 所述的药包，其包含给药各自含三个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含三个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

48. 如权利要求 42 所述的药包，其包含给药各自含四个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含四个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

49. 一种用于向需要雌激素和孕酮替代的雌性给药的改进方法，其包括向所述雌性给药以正常剂量雌激素阶段与超低剂量雌激素阶段交替排

列的多个剂量，所有阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质及与 0mg 或约 0mg 到 300mg 或约 300mg 的微粉孕酮等效量的显示孕激素活性的物质，而超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量包含与 0.005mg 或约 0.005mg 到 0.5mg 或约 0.5mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质以及与 50mg 或约 50mg 到 300mg 或约 300mg 的微粉孕酮等效量的显示孕激素活性的物质。

50. 如权利要求 49 所述的改进方法，其中所述显示雌激素活性的物质是选自 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇的酯及醚、3-二甲基氨基丙酸 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇 3-环戊基醚（quienestrol）以及 17 α -乙炔基雌二醇 3-甲基醚（美雌醇），天然雌激素、雌酮、硫酸雌酮、雌酮硫酸酯吡嗪盐、雌二醇及雌三醇、以及它们的酯、结合马雌激素以及其具有雌激素活性的任何成分，以及合成雌激素，并且所述显示孕激素活性的物质选自去氧孕烯、诺孕酯、孕二烯酮、地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、异炔诺酮、炔诺酮、醋酸炔诺酮、左炔诺孕酮、d,l-炔诺孕酮、醋酸环丙孕酮、醋酸氯地孕酮、醋酸甲地孕酮、17D-乙酰基诺孕酯、地诺孕素、曲美孕酮、屈螺酮及诺美孕酮。

51. 如权利要求 49 所述的改进方法，其中所述显示孕激素活性的物质是基于其与孕激素受体的结合、显示对雄激素受体较弱的亲和力以及对性激素结合球蛋白无亲和力进行选择。

52. 如权利要求 49 所述的改进方法，其中所述每日单位剂量至少为可口服、经皮、以及含服给药的形式之一。

53. 如权利要求 49 所述的改进方法, 其包含给药各自含两个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含两个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

54. 如权利要求 49 所述的改进方法, 其包含给药各自含三个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含三个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

55. 如权利要求 49 所述的改进方法, 其包含给药各自含四个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含四个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

56. 显示雌激素活性的物质以及显示孕激素活性的物质在制备药物中的应用, 该药物的特征为其是用于雌激素和孕酮替代, 用于向需要这种治疗的雌性给药, 该药物包含以正常剂量雌激素阶段与超低剂量雌激素阶段交替排列的多个剂量, 所有阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成, 其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质及与 0mg 或约 0mg 到 300mg 或约 300mg 的微粉孕酮等效量的显示孕激素活性的物质, 而超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量包含与 0.005mg 或约 0.005mg 到 0.5mg 或约 0.5mg 的雌二醇等效的显示雌激素活性的物质以及与 50mg 或约 50mg 到 300mg 或约 300mg 的微粉孕酮等效的显示孕激素活性的物质。

57. 如权利要求 56 所述的应用, 其中所述显示雌激素活性的物质是选自 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇的酯及醚、3-二甲基氨基丙酸 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇 3-环戊基醚 (quienestrol)

以及 17 α -乙炔基雌二醇 3-甲基醚（美雌醇），天然雌激素、雌酮、硫酸雌酮、雌酮硫酸酯哌嗪盐、雌二醇及雌三醇、以及它们的酯、结合马雌激素以及其具有雌激素活性的任何成分，以及合成雌激素，并且所述显示孕激素活性的物质选自去氧孕烯、诺孕酯、孕二烯酮、地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、异炔诺酮、炔诺酮、醋酸炔诺酮、左炔诺孕酮、d,l-炔诺孕酮、醋酸环丙孕酮、醋酸氯地孕酮、醋酸甲地孕酮、17D-乙酰基诺孕酯、地诺孕素、曲美孕酮、屈螺酮及诺美孕酮。

58. 如权利要求 56 所述的应用，其中所述显示孕激素活性的物质是基于其与孕激素受体的结合、显示对雄激素受体较弱的亲和力以及对性激素结合球蛋白无亲和力进行选择。

59. 如权利要求 56 所述的应用，其中所述每日单位剂量至少为可口服、经皮、以及含服给药的形式之一。

60. 如权利要求 56 所述的应用，其包含给药各自含两个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含两个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

61. 如权利要求 56 所述的应用，其包含给药各自含三个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含三个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

62. 如权利要求 56 所述的应用，其包含给药各自含四个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含四个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

63. 一种含有用于向需要雌激素和孕酮替代的雌性给药的改进药物制剂的药包，其包括以正常剂量雌激素阶段与超低剂量雌激素阶段交替排列的多个剂量，所有阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含适量的显示雌激素活性的物质，或适量的显示雌激素活性的物质及适量的显示孕激素活性的物质，而超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含适量的显示雌激素活性的物质以及适量的显示孕激素活性的物质，该显示孕激素活性的物质的剂量交替地在超低剂量雌激素阶段上升以提供显示孕激素为主的活性的每日单位剂量，并在正常剂量雌激素阶段下降以提供显示相对于超低剂量阶段较低的孕激素活性的每日单位剂量，并且其中在正常剂量雌激素阶段中，每单位剂量的显示雌激素活性的物质的量显示与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效的雌激素活性，而在超低剂量雌激素阶段中，每单位剂量的显示雌激素活性的物质的量显示与 0.0005 或约 0.0005mg 到 0.5 或约 0.5mg 的雌二醇等效的雌激素活性，以及每单位剂量的显示孕激素活性的物质的量是在从 0 到显示与 300 或约 300mg 的微粉孕酮等效的孕激素活性的量范围之内。

64. 如权利要求 63 所述的药包，其中所述显示雌激素活性的物质是选自 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇的酯及醚、3-二甲基氨基丙酸 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇 3-环戊基醚（quienestrol）以及 17 α -乙炔基雌二醇 3-甲基醚（美雌醇），天然雌激素、雌酮、硫酸雌酮、雌酮硫酸酯哌嗪盐、雌二醇及雌三醇、以及它们的酯、结合马雌激素以及其具有雌激素活性的任何成分，以及合成雌激素，并且所述显示孕激素活性的物质选自去氧孕烯、诺孕酯、孕二烯酮、地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、异炔诺酮、炔诺酮、醋酸炔诺酮、左炔诺孕酮、d,l-炔诺孕酮、醋酸环丙孕酮、醋酸氯地孕酮、醋酸甲地孕酮、17D-乙酰基诺孕酯、地诺孕素、曲美孕酮、屈螺酮及诺美孕酮。

65. 如权利要求 63 所述的药包，其中所述显示孕激素活性的物质是基于其与孕激素受体的结合、显示对雄激素受体较弱的亲和力以及对性激素结合球蛋白无亲和力进行选择。

66. 如权利要求 63 所述的药包，其中所述每日单位剂量至少为可口服、经皮、以及含服给药的形式之一。

67. 如权利要求 63 所述的药包，其包含给药各自含两个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含两个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

68. 如权利要求 63 所述的药包，其包含给药各自含三个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含三个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

69. 如权利要求 63 所述的药包，其包含给药各自含四个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含四个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

70. 一种用于向需要雌激素和孕酮替代的雌性给药的改进方法，其包括以正常剂量雌激素阶段与超低剂量雌激素阶段交替排列的多个剂量，所有阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含适量的显示雌激素活性的物质，或适量的显示雌激素活性的物质及适量的显示孕激素活性的物质，而超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含适量的显示雌激素活性的物质以及适量的显示孕激素活性的物质，该显示孕激素活性的物质的剂

量交替地在超低剂量雌激素阶段上升以提供显示孕激素为主的活性的每日单位剂量，并在正常剂量雌激素阶段下降以提供显示相对于超低剂量阶段较低的孕激素活性的每日单位剂量，并且其中在正常剂量雌激素阶段中，每单位剂量的显示雌激素活性的物质的量显示与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效的雌激素活性，而在超低剂量雌激素阶段中，每单位剂量的显示雌激素活性的物质的量显示与 0.0005 或约 0.0005mg 到 0.5 或约 0.5mg 的雌二醇等效的雌激素活性，以及每单位剂量的显示孕激素活性的物质的量是在从 0 到显示与 300 或约 300mg 的微粉孕酮等效的孕激素活性的量范围之内。

71. 如权利要求 70 所述的改进方法，其中所述显示雌激素活性的物质是选自 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇的酯及醚、3-二甲基氨基丙酸 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇 3-环戊基醚 (quienestrol) 以及 17 α -乙炔基雌二醇 3-甲基醚 (美雌醇)，天然雌激素、雌酮、硫酸雌酮、雌酮硫酸酯哌嗪盐、雌二醇及雌三醇、以及它们的酯、结合马雌激素以及其具有雌激素活性的任何成分，以及合成雌激素，并且所述显示孕激素活性的物质选自去氧孕烯、诺孕酯、孕二烯酮、地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、异炔诺酮、炔诺酮、醋酸炔诺酮、左炔诺孕酮、d,l-炔诺孕酮、醋酸环丙孕酮、醋酸氯地孕酮、醋酸甲地孕酮、17D-乙酰基诺孕酯、地诺孕素、曲美孕酮、屈螺酮及诺美孕酮。

72. 如权利要求 70 所述的改进方法，其中所述显示孕激素活性的物质是基于其与孕激素受体的结合、显示对雄激素受体较弱的亲和力以及对性激素结合球蛋白无亲和力进行选择。

73. 如权利要求 70 所述的改进方法，其中所述每日单位剂量至少为可口服、经皮、以及含服给药的形式之一。

74. 如权利要求 70 所述的改进方法，其包含给药各自含两个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含两个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

75. 如权利要求 70 所述的改进方法，其包含给药各自含三个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含三个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

76. 如权利要求 70 所述的改进方法，其包含给药各自含四个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含四个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

77. 显示雌激素活性的物质以及显示孕激素活性的物质在制备药物中的应用，该药物的特征为其是用于雌激素和孕酮替代，用于向需要这种治疗的雌性给药，该药物包含以正常剂量雌激素阶段与超低剂量雌激素阶段交替排列的多个剂量，所有阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含适量的显示雌激素活性的物质，或适量的显示雌激素活性的物质及适量的显示孕激素活性的物质，而超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含适量的显示雌激素活性的物质以及适量的显示孕激素活性的物质，该显示孕激素活性的物质的剂量交替地在超低剂量雌激素阶段上升以提供显示孕激素为主的活性的每日单位剂量，并在正常剂量雌激素阶段下降以提供显示相对于超低剂量阶段较低的孕激素活性的每日单位剂量，并且其中在正常剂量雌激素阶段中，每单位剂量的显示雌激素活性的物质的量显示与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效的雌激素活性，而在超低剂量雌激素阶段中，每单位剂量的显示雌激素活性的

物质的量显示与 0.0005 或约 0.0005mg 到 0.5 或约 0.5mg 的雌二醇等效的雌激素活性，以及每单位剂量的显示孕激素活性的物质的量是在从 0 到显示与 300 或约 300mg 的微粉孕酮等效的孕激素活性的量范围之内。

78. 如权利要求 77 所述的应用，其中所述显示雌激素活性的物质是选自 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇的酯及醚、3-二甲基氨基丙酸 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇 3-环戊基醚（quienestrol）以及 17 α -乙炔基雌二醇 3-甲基醚（美雌醇），天然雌激素、雌酮、硫酸雌酮、雌酮硫酸酯哌嗪盐、雌二醇及雌三醇、以及它们的酯、结合马雌激素以及其具有雌激素活性的任何成分，以及合成雌激素，并且所述显示孕激素活性的物质选自去氧孕烯、诺孕酯、孕二烯酮、地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、异炔诺酮、炔诺酮、醋酸炔诺酮、左炔诺孕酮、d,l-炔诺孕酮、醋酸环丙孕酮、醋酸氯地孕酮、醋酸甲地孕酮、17D-乙酰基诺孕酯、地诺孕素、曲美孕酮、屈螺酮及诺美孕酮。

79. 如权利要求 77 所述的应用，其中所述显示孕激素活性的物质是基于其与孕激素受体的结合、显示对雄激素受体较弱的亲和力以及对性激素结合球蛋白无亲和力进行选择。

80. 如权利要求 77 所述的应用，其中所述每日单位剂量至少为可口服、经皮、以及含服给药的形式之一。

81. 如权利要求 77 所述的应用，其包含给药各自含两个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含两个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

82. 如权利要求 77 所述的应用，其包含给药各自含三个每日单位剂

量的正常剂量雌激素阶段与各自含三个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

83. 如权利要求 77 所述的应用, 其包含给药各自含四个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含四个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

84. 一种含有用于向需要雌激素和孕酮替代的雌性给药的改进药物制剂的药包, 其包括药物方案的重复循环, 每个循环包含一系列的 28 或约 28 个到 30 或约 30 个连续每日单位剂量, 它们以正常剂量雌激素阶段与超低剂量雌激素阶段交替排列, 每个阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成, 其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质, 且超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量包含与 0.005mg 或约 0.005mg 到 0.5mg 或约 0.5mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质, 其中从第 16 或约第 16 天到第 30 或约第 30 天所服用的每日单位剂量还包含显示与 0mg 或约 0mg 到 300mg 或约 300mg 的微粉孕酮等效的显示孕激素活性的物质。

85. 如权利要求 84 所述的药包, 其中所述显示雌激素活性的物质是选自 17α -乙炔基雌二醇、 17α -乙炔基雌二醇的酯及醚、3-二甲基氨基丙酸 17α -乙炔基雌二醇、 17α -乙炔基雌二醇 3-环戊基醚 (quienestrol) 以及 17α -乙炔基雌二醇 3-甲基醚 (美雌醇), 天然雌激素、雌酮、硫酸雌酮、雌酮硫酸酯哌嗪盐、雌二醇及雌三醇、以及它们的酯、结合马雌激素以及其具有雌激素活性的任何成分, 以及合成雌激素, 并且所述显示孕激素活性的物质选自去氧孕烯、诺孕酯、孕二烯酮、地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、异炔诺酮、炔诺酮、醋酸炔诺酮、左炔诺孕酮、d,l-炔诺孕

酮、醋酸环丙孕酮、醋酸氯地孕酮、醋酸甲地孕酮、17D-乙酰基诺孕酯、地诺孕素、曲美孕酮、屈螺酮及诺美孕酮。

86. 如权利要求 84 所述的药包，其中所述显示孕激素活性的物质是基于其与孕激素受体的结合、显示对雄激素受体较弱的亲和力以及对性激素结合球蛋白无亲和力进行选择。

87. 如权利要求 84 所述的药包，其中所述每日单位剂量至少为可口服、经皮、以及含服给药的形式之一。

88. 如权利要求 84 所述的药包，其包含给药各自含两个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含两个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

89. 如权利要求 84 所述的药包，其包含给药各自含三个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含三个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

90. 如权利要求 84 所述的药包，其包含给药各自含四个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含四个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

91. 一种用于向需要雌激素和孕酮替代的雌性给药的改进方法，其包括向所述雌性施用药物方案，该药物方案包括药物方案的重复循环，每个循环包含一系列的 28 或约 28 个到 30 或约 30 个连续每日单位剂量，它们以正常剂量雌激素阶段与超低剂量雌激素阶段交替排列，每个阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌

激素阶段的每日单位剂量都包含与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质，且超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量包含与 0.005mg 或约 0.005mg 到 0.5mg 或约 0.5mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质，其中从第 16 或约第 16 天到第 30 或约第 30 天所服用的每日单位剂量还包含显示与 0mg 或约 0mg 到 300mg 或约 300mg 的微粉孕酮等效的显示孕激素活性的物质。

92. 如权利要求 91 所述的方法，其中所述显示雌激素活性的物质是选自 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇的酯及醚、3-二甲基氨基丙酸 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇 3-环戊基醚（quienestrol）以及 17 α -乙炔基雌二醇 3-甲基醚（美雌醇），天然雌激素、雌酮、硫酸雌酮、雌酮硫酸酯哌嗪盐、雌二醇及雌三醇、以及它们的酯、结合马雌激素以及其具有雌激素活性的任何成分，以及合成雌激素，并且所述显示孕激素活性的物质选自去氧孕烯、诺孕酯、孕二烯酮、地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、异炔诺酮、炔诺酮、醋酸炔诺酮、左炔诺孕酮、d,l-炔诺孕酮、醋酸环丙孕酮、醋酸氯地孕酮、醋酸甲地孕酮、17D-乙酰基诺孕酯、地诺孕素、曲美孕酮、屈螺酮及诺美孕酮。

93. 如权利要求 91 所述的方法，其中所述显示孕激素活性的物质是基于其与孕激素受体的结合、显示对雄激素受体较弱的亲和力以及对性激素结合球蛋白无亲和力进行选择。

94. 如权利要求 91 所述的方法，其中所述每日单位剂量至少为可口服、经皮、以及含服给药的形式之一。

95. 如权利要求 91 所述的方法，其包含给药各自含两个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含两个每日单位剂量的超低剂量雌激素

阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

96. 如权利要求 91 所述的方法，其包含给药各自含三个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含三个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

97. 如权利要求 91 所述的方法，其包含给药各自含四个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含四个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

98. 显示雌激素活性的物质以及显示孕激素活性的物质在制备药物中的应用，该药物的特征为其是用于雌激素和孕酮替代，用于向需要这种治疗的雌性给药，该药物包括药物方案的重复循环，每个循环包含一系列的 28 或约 28 个到 30 或约 30 个连续每日单位剂量，它们以正常剂量雌激素阶段与超低剂量雌激素阶段交替排列，每个阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质，且超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量包含与 0.005mg 或约 0.005mg 到 0.5mg 或约 0.5mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质，其中从第 16 或约第 16 天到第 30 或约第 30 天所服用的每日单位剂量还包含显示与 0mg 或约 0mg 到 300mg 或约 300mg 的微粉孕酮等效的显示孕激素活性的物质。

99. 如权利要求 98 所述的应用，其中所述显示雌激素活性的物质是选自 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇的酯及醚、3-二甲基氨基丙酸 17 α -乙炔基雌二醇、17 α -乙炔基雌二醇 3-环戊基醚（quienestrol）以及 17 α -乙炔基雌二醇 3-甲基醚（美雌醇），天然雌激素、雌酮、硫酸

雌酮、雌酮硫酸酯哌嗪盐、雌二醇及雌三醇、以及它们的酯、结合马雌激素以及其具有雌激素活性的任何成分，以及合成雌激素，并且所述显示孕激素活性的物质选自去氧孕烯、诺孕酯、孕二烯酮、地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、异炔诺酮、炔诺酮、醋酸炔诺酮、左炔诺孕酮、d,l-炔诺孕酮、醋酸环丙孕酮、醋酸氯地孕酮、醋酸甲地孕酮、17D-乙酰基诺孕酯、地诺孕素、曲美孕酮、屈螺酮及诺美孕酮。

100. 如权利要求 98 所述的应用，其中所述显示孕激素活性的物质是基于其与孕激素受体的结合、显示对雄激素受体较弱的亲和力以及对性激素结合球蛋白无亲和力进行选择。

101. 如权利要求 98 所述的应用，其中所述每日单位剂量至少为可口服、经皮、以及含服给药的形式之一。

102. 如权利要求 98 所述的应用，其包含给药各自含两个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含两个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

103. 如权利要求 98 所述的应用，其包含给药各自含三个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含三个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

104. 如权利要求 98 所述的应用，其包含给药各自含四个每日单位剂量的正常剂量雌激素阶段与各自含四个每日单位剂量的超低剂量雌激素阶段相交替的一系列连续的每日剂量。

雌激素替代治疗方案

技术领域

本发明涉及用于绝经期妇女的雌激素替代。具体而言，本发明涉及以能够使心血管反应以及雌激素的其他公认的有利作用最大化的方法向绝经期妇女提供雌激素。

背景技术

围绝经期以及绝经后妇女中雌激素缺乏既存在短期的症状也存在长期的机体疾病。就短期的症状而言，大多数妇女经历热潮红以及伴随睡眠中觉醒的流汗。此外，还可能出现泌尿生殖系统萎缩症、皮肤胶原质减少以及平衡功能障碍。就长期的疾病而言，伴随雌激素缺乏的是骨质疏松、心脏病，以及许多妇女患阿尔茨海默氏病的危险可能更高。雌激素替代疗法（ERT）与长期以及短期雌激素缺乏问题的临床改善有关。尽管许多资料显示在分子生物学试验、动物体内以及短期人类试验中，雌激素对潜在的心血管益处代用标记（surrogate marker）具有有益效果，但与长期预防疾病相关的临床资料却不尽如人意。例如，在预期随机试验中很难发现雌激素对心血管系统具有保护作用。此外，在某些情况下，尽管持续长期应用 ERT，但热潮红依旧复发。有可能雌激素治疗在生理学角度是适宜的，而雌激素给药的方式可能存在问题。

众所周知，持续施用孕酮或合成孕激素能够下调孕酮受体。如 Casper, R. F. 以及 Chapdelaine, A. 的 Estrogen and interrupted progestin: a new concept for menopausal hormone replacement therapy, Am J Obstet Gynecol, 1993, Apr 168(4):1188-94, 美国专利 5,108,995、5,256,421、5,276,022、5,382,573、5,422,119 以及 5,585,370 中，以及美国实用新型

60/369,629 以及 60/369,707 中所述, 基于该发现使人联想到, “脉冲式或间断性给药” 能够有机会补充雌激素以及孕酮受体, 从而可能使得孕酮活性更有效。所有文献全部并入此处作为参考。

如 Masamura 等在 *Estrogen deprivation causes estradiol hypersensitivity in human breast cancer cells*, *J Clin Endocrinol Metab* 1995, Oct; 80(10): 2918-25 中所述, 在另一种方法中, 假设在长期暴露于正常或高于生理水平的雌二醇 (E2) 后再适应低水平的 E2 可能导致对 E2 的敏感度提高。应用乳腺癌细胞系, 他们发现乳腺癌细胞能够提高它们对 E2 的敏感度以适应低水平的雌激素。

在如 Wu 等, *Regulation of the estrogen receptor and its messenger ribonucleic acid in the ovariectomized sheep myometrium and endometrium: the role of estradiol and progesterone*, *Biol Reprod* 1996 Oct; 55(4):762-8 所述的试验中, 切除卵巢的 (OVX) 未怀孕的绵羊被用于分析雌二醇以及孕酮在体内调节子宫肌层及子宫内膜雌激素受体 (ER) 蛋白以及 ER mRNA 的作用。他们发现雌二醇对 ER 表达的作用呈剂量依赖性。在超生理剂量下, 雌二醇抑制 ER 表达, 而在生理浓度下的雌二醇促进 ER 表达。

在 Chewell 等, *Stimulus summation and tachyphylaxis in estrogen response in sheep*, *Am J Obstet Gynecol* 1980 Nov 1;138(5):485-93 (1980) 中发现, 子宫血流取决于血清中的起始雌激素浓度以及刺激的持续时间。结论是, 长期并高浓度暴露于雌激素导致快速耐受性。

在 Medlock 等, *Estradiol down-regulation of the rat uterine estrogen receptor*, *Proc Soc Exp Biol Med* 1991 Mar; 196 (3): 293-300 中, 研究了通过 Silastic 移植物向成年切除卵巢的大鼠施用生理以及药理剂量的雌二醇的作用。研究证明, 同源性下调或雌激素结合能力的丧失在 24 小时达到最大值, 且在移植物移除之后完全可逆。令人感兴趣的是, 从下调作用中恢复所需的时间为剂量依赖性的。Medlock 等得出结论, 雌激素可

对 ER 起毒性作用，特别是长期高剂量给药时。之后，在记载于 Medlock KL 等, Short-term effects of physiological and pharmacological doses of estradiol on estrogen receptor and uterine growth, J Recept Res1991 ; 11 (5): 743-56 中的另一试验中，Medlock 等人证实，早在暴露于药理剂量 3 小时后，雌二醇即可下调 ER，并且可通过提高 E2 水平维持该下调状态。

本发明的向绝经后妇女传递雌激素的方式为口服、非胃肠道或经皮。口服给药使身体受到短暂的相对高的血液以及肝脏雌激素水平峰值的影响，该水平迅速转化为高于生理水平的低活性雌酮以及无活性的结合硫酸雌酮。非胃肠道及经皮途径能传递稳定的雌二醇浓度，且肝代谢很低。迄今为止的流行病学发现未能证明雌激素给药的不同途径间的主要临床区别。就目前的给药方法而言，没有通过交替给药雌激素给予补充 ER 的时间。

长期给药恒定剂量的雌二醇（如在 HRT 治疗期间所给予的连续经皮给药或类似于口服给药的每日推注（bolus）给药）能够通过下调雌激素受体降低临床反应。如在本专利申请中所证实，该作用可通过间断性给药超低剂量的雌激素得以恢复。有理由相信，通过克服伴随传统雌激素给药所观察到的可能的雌激素受体下调作用，本发明所提出的给药将带来更好的临床反应。

因此，提供改进方法向绝经期妇女传递雌激素以克服目前的方法的局限性是有利的。

发明内容

大方面而言，本发明提供改进方法向绝经期妇女传递雌激素，其包括间断性或脉冲式给药与正常剂量雌二醇交替的超低剂量的雌二醇。

本发明还提供用于向需要雌激素替代的雌性给药的改进药物制剂，其包括以正常剂量雌激素阶段及超低剂量雌激素阶段交替排列的多个剂量，所有阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其

中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质，而超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量包含与 0.005mg 或约 0.005mg 到 0.5mg 或约 0.5mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质。

本发明还提供用于向需要雌激素和孕酮替代疗法的雌性给药的改进药物制剂，其包括以正常剂量雌激素阶段与超低剂量雌激素阶段交替排列的多个剂量，所有阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质及与 0mg 或约 0mg 到 300mg 或约 300mg 的微粉孕酮等效量的显示孕激素活性的物质，而超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量包含与 0.005mg 或约 0.005mg 到 0.5mg 或约 0.5mg 的雌二醇等效的显示雌激素活性的物质以及与 0mg 或约 0mg 到 300mg 或约 300mg 的微粉孕酮等效的显示孕激素活性的物质。

本发明还提供用于向需要雌激素和孕酮替代疗法的雌性给药的改进药物制剂，其包括以正常剂量雌激素阶段与超低剂量雌激素阶段交替排列的多个剂量，所有阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含适量的显示雌激素活性的物质，或适量的显示雌激素活性的物质及适量的显示孕激素活性的物质，而超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含适量的显示雌激素活性的物质以及适量的显示孕激素活性的物质，该显示孕激素活性的物质的剂量交替地在超低剂量雌激素阶段上升以提供显示孕激素为主的活性的每日单位剂量，并在正常剂量雌激素阶段下降以提供显示相对于超低剂量阶段较低的孕激素活性的每日单位剂量，并且其中在正常剂量雌激素阶段中，每单位剂量的显示雌激素活性的物质的量显示与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效的雌激素活性，而在超低剂量雌激素阶段中，每单位剂量的显示雌激素活性的物质的量显

示与 0.0005 或约 0.0005mg 到 0.5 或约 0.5mg 的雌二醇等效的雌激素活性，以及每单位剂量的显示孕激素活性的物质的量是在从 0 到显示与 300 或约 300mg 的微粉孕酮等效的孕激素活性的量范围之内。

本发明还提供用于向需要雌激素及孕酮替代疗法的雌性给药的改进药物方案，其包括药物方案的重复循环，每个循环包含一系列的 28 或约 28 个到 30 或约 30 个连续每日单位剂量，它们以正常剂量雌激素阶段与超低剂量雌激素阶段交替排列，每个阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段都包含与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质，且超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量包含与 0.005mg 或约 0.005mg 到 0.5mg 或约 0.5mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质，其中从第 16 或约第 16 天到第 30 或约第 30 天所服用的每日单位剂量还包含显示与 0mg 或约 0mg 到 300mg 或约 300mg 的微粉孕酮等效的显示孕激素活性的物质。

在一个可供选择的具体实施方式中，本发明提供包括用于向需要雌激素替代的雌性给药的改进药物制剂的药包 (package)，其包括以正常剂量雌激素阶段及超低剂量雌激素阶段交替排列的多个剂量，所有阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质，而超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量包含与 0.005mg 或约 0.005mg 到 0.5mg 或约 0.5mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质。

在一个可供选择的具体实施方式中，本发明还提供包括用于向需要雌激素和孕酮替代的雌性给药的改进药物制剂的药包，其包括以正常剂量雌激素阶段与超低剂量雌激素阶段交替排列的多个剂量，所有阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg

的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质及与 0mg 或约 0mg 到 300mg 或约 300mg 的微粉孕酮等效量的显示孕激素活性的物质，而超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量包含与 0.005mg 或约 0.005mg 到 0.5mg 或约 0.5mg 的雌二醇等效的显示雌激素活性的物质以及与 50mg 或约 50mg 到 300mg 或约 300mg 的微粉孕酮等效的显示孕激素活性的物质。

在一个可供选择的具体实施方式中，本发明还提供包括用于向需要雌激素及孕酮替代的雌性给药的改进药物制剂的药包，其包括以正常剂量雌激素阶段与超低剂量雌激素阶段交替排列的多个剂量，所有阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含适量的显示雌激素活性的物质，或适量的显示雌激素活性的物质及适量的显示孕激素活性的物质，而超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含适量的显示雌激素活性的物质以及适量的显示孕激素活性的物质，该显示孕激素活性的物质的剂量交替地在超低剂量雌激素阶段上升以提供显示孕激素为主的活性的每日单位剂量，并在正常剂量雌激素阶段下降以提供显示相对于超低剂量阶段较低的孕激素活性的每日单位剂量，并且其中在正常剂量雌激素阶段中，每单位剂量的显示雌激素活性的物质的量显示与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效的雌激素活性，而在超低剂量雌激素阶段中，每单位剂量的显示雌激素活性的物质的量显示与 0.0005 或约 0.0005mg 到 0.5 或约 0.5mg 的雌二醇等效的雌激素活性，以及每单位剂量的显示孕激素活性的物质的量是在从 0 到显示与 300 或约 300mg 的微粉孕酮等效的孕激素活性的量范围之内。

在一个可供选择的具体实施方式中，本发明还提供一种药包，其包括药物方案的用于向需要雌激素及孕酮替代的雌性给药的改进药物制剂的重复循环中的至少一个循环，每个循环包含一系列的 28 或约 28 个到 30 或约 30 个连续每日单位剂量，它们以正常剂量雌激素阶段与超低剂量雌激素阶段交替排列，每个阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或

其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段都包含与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质，且超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量包含与 0.005mg 或约 0.005mg 到 0.5mg 或约 0.5mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质，其中从第 16 或约第 16 天到第 30 或约第 30 天所服用的每日单位剂量还包含显示与 0mg 或约 0mg 到 300mg 或约 300mg 的微粉孕酮等效的显示孕激素活性的物质。

在可供选择的具体实施方式中，本发明还提供用于向需要雌激素替代的雌性给药雌激素的改进方法，其包括向所述雌性施用一种药物方案，该药物方案包括以正常剂量雌激素阶段及超低剂量雌激素阶段交替排列的多个剂量，所有阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质，而超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量包含与 0.005mg 或约 0.005mg 到 0.5mg 或约 0.5mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质。

在可供选择的具体实施方式中，本发明还提供用于向需要雌激素及孕酮替代的雌性给药雌激素的改进方法，其包括以正常剂量雌激素阶段与超低剂量雌激素阶段交替排列的多个剂量，所有阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质及与 0mg 或约 0mg 到 300mg 或约 300mg 的微粉孕酮等效量的显示孕激素活性的物质，而超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量包含与 0.005mg 或约 0.005mg 到 0.5mg 或约 0.5mg 的雌二醇等效的显示雌激素活性的物质以及与 50mg 或约 50mg 到 300mg 或约 300mg 的微粉孕酮等效的显示孕激素活性的物质。

在可供选择的具体实施方式中，本发明还提供用于向需要雌激素及孕酮替代的雌性给药雌激素的改进方法，其包括以正常剂量雌激素阶段

与超低剂量雌激素阶段交替排列的多个剂量，所有阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含适量的显示雌激素活性的物质，或适量的显示雌激素活性的物质及适量的显示孕激素活性的物质，而超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含适量的显示雌激素活性的物质以及适量的显示孕激素活性的物质，该显示孕激素活性的物质的剂量交替地在超低剂量雌激素阶段上升以提供显示孕激素为主的活性的每日单位剂量，并在正常剂量雌激素阶段下降以提供显示相对于超低剂量阶段较低的孕激素活性的每日单位剂量，并且其中在正常剂量雌激素阶段中，每单位剂量的显示雌激素活性的物质的量显示与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效的雌激素活性，而在超低剂量雌激素阶段中，每单位剂量的显示雌激素活性的物质的量显示与 0.0005 或约 0.0005mg 到 0.5 或约 0.5mg 的雌二醇等效的雌激素活性，以及每单位剂量的显示孕激素活性的物质的量是在从 0 到显示与 300 或约 300mg 的微粉孕酮等效的孕激素活性的量范围之内。

在可供选择的具体实施方式中，本发明还提供用于向需要雌激素及孕酮替代的雌性给药雌激素及孕酮的改进方法，其包括向所述雌性施用药物方案的重复循环，每个循环包含一系列的 28 或约 28 个到 30 或约 30 个连续每日单位剂量，它们以正常剂量雌激素阶段与超低剂量雌激素阶段交替排列，每个阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段都包含与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质，且超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量包含与 0.005mg 或约 0.005mg 到 0.5mg 或约 0.5mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质，其中从第 16 或约第 16 天到第 30 或约第 30 天所服用的每日单位剂量还包含显示与 0mg 或约 0mg 到 300mg 或约 300mg 的微粉孕酮等效的显示孕激素活性的物质。

在可供选择的具体实施方式中，本发明提供显示雌激素活性的物质

在制备药物中的应用，该药物的特征为其是用于雌激素替代、用于向需要这种治疗的雌性给药，该药物包括以正常剂量雌激素阶段及超低剂量雌激素阶段交替排列的多个剂量，所有阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质，而超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量包含与 0.005mg 或约 0.005mg 到 0.5mg 或约 0.5mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质。

在可供选择的具体实施方式中，本发明还提供显示雌激素活性的物质以及显示孕激素活性的物质在制备药物中的应用，该药物的特征为其是用于雌激素和孕酮替代、用于向需要这种治疗的雌性给药，这种药物包括以正常剂量雌激素阶段与超低剂量雌激素阶段交替排列的多个剂量，所有阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质及与 0mg 或约 0mg 到 300mg 或约 300mg 的微粉孕酮等效量的显示孕激素活性的物质，而超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量包含与 0.005mg 或约 0.005mg 到 0.5mg 或约 0.5mg 的雌二醇等效的显示雌激素活性的物质以及 50mg 或约 50mg 到 300mg 或约 300mg 的微粉孕酮等效的显示孕激素活性的物质。

在一个可供选择的具体实施方式中，本发明还提供显示雌激素活性的物质以及显示孕激素活性的物质在制备药物中的应用，该药物的特征为其是用于雌激素及孕酮替代、用于向需要这种治疗的雌性给药，该药物包括以正常剂量雌激素阶段与超低剂量雌激素阶段交替排列的多个剂量，所有阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含适量的显示雌激素活性的物质，或适量的显示雌激素活性的物质及适量的显示孕激素活性的物质，

而超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量都包含适量的显示雌激素活性的物质以及适量的显示孕激素活性的物质，该显示孕激素活性的物质的剂量交替地在超低剂量雌激素阶段上升以提供显示孕激素为主的活性的每日单位剂量，并在正常剂量雌激素阶段下降以提供显示相对于超低剂量阶段较低的孕激素活性的每日单位剂量，并且其中在正常剂量雌激素阶段中，每单位剂量的显示雌激素活性的物质的量显示与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效的雌激素活性，而在超低剂量雌激素阶段中，每单位剂量的显示雌激素活性的物质的量显示与 0.0005 或约 0.0005mg 到 0.5 或约 0.5mg 的雌二醇等效的雌激素活性，以及每单位剂量的显示孕激素活性的物质的量是在从 0 到显示与 300 或约 300mg 的微粉孕酮等效的孕激素活性的量范围之内。

在一个可供选择的具体实施方式中，本发明还提供显示雌激素活性的物质以及显示孕激素活性的物质在制备药物中的应用，该药物的特征为其是用于雌激素及孕酮替代、用于向需要这种治疗的雌性给药，该药物包括药物方案重复循环，每个循环包含一系列的 28 或约 28 个到 30 或约 30 个连续每日单位剂量，它们以正常剂量雌激素阶段与超低剂量雌激素阶段交替排列，每个阶段都由约 1-4 个连续的每日单位剂量或其等效剂量组成，其中正常剂量雌激素阶段都包含与 0.5mg 或约 0.5mg 到 5.0mg 或约 5.0mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质，且超低剂量雌激素阶段的每日单位剂量包含与 0.005mg 或约 0.005mg 到 0.5mg 或约 0.5mg 的雌二醇等效量的显示雌激素活性的物质，其中从第 16 或约第 16 天到第 30 或约第 30 天所服用的每日单位剂量还包含显示与 0mg 或约 0mg 到 300mg 或约 300mg 的微粉孕酮等效的显示孕激素活性的物质。

附图说明

通过所附说明以及下文的附图，本发明将被更好地理解。其中：

图 1 所示为说明书中所概述的研究第二阶段的试验计划说明图；

图2所示为图1以及说明书中所概述的研究的赋型剂对照组结果图；
图3所示为图1以及说明书中所概述的研究的正常剂量组结果图；
以及
图4所示为图1以及说明书中所概述的研究的超低剂量组结果图。

发明的具体实施方式

基于严格（properly）随机并对照的临床试验的非结论性结果，对ERT是否真的为女性提供心血管保护作用目前尚存有矛盾。有可能目前包括口服结合马雌激素（比天然雌二醇具有更长的循环以及组织半衰期）或经皮连续传递雌二醇的雌激素替代治疗方案都会导致心血管系统中ER反应随时间降低。本发明的间断性超低剂量雌激素替代治疗方案的应用可用于正常化ER脉管反应，并恢复雌激素替代对心血管系统的保护作用。

如上所讨论，目前向绝经后妇女给药雌激素的方法不允许通过改变雌激素给药补充ER。为了证明该问题，开展了一项试验以回答下述问题：子宫血流对间断与连续地暴露于雌二醇的反应是否有区别？连续地暴露于治疗所用剂量的雌激素是否下调子宫血管反应？间断性给予超低剂量的雌激素能否恢复该反应？该研究的方法学以及结果如下所述。

在该研究中，向15名未怀孕的、被切除卵巢的母羊的子宫动脉植入多普勒流量探针（Transonic System, Ithaca, NY），并将留置导管置于股动脉和静脉分别用于测量平均动脉压力（MAP）以及给药雌激素。所有的动物都被切除卵巢。每天在记录室至少适应60分钟后记录30分钟的MAP、心率（HR）以及子宫血流（UBF），持续14天。每只羊的每个参数的基线都通过平均在最后一次手术过后第8天到第14天间所得到的值建立。在第14天，将羊随机分为三组，每组由5只动物组成。组1（连续）接受向股静脉连续每日输注220 μ g的17 β -雌二醇。第二组（推注（bolus））接受每日向股静脉推注给药10 μ g/kg的17 β -雌二醇。第三

组（对照）作为赋形剂对照。治疗组从第 15 到 28 天接受雌激素，在此期间每天记录参数。

在研究的第二阶段，给药超低剂量的雌激素（ $0.01 \mu\text{g/Kg}$ ）以试图恢复反应，该反应在研究的第一阶段大多被连续输注减小。

雌二醇的推注给药（代表妇女的每日口服 ERT 给药）在最先的 4 天中导致 UBF 逐渐上升，之后出现每日可重现的平台期（从 $489 \pm 206.5\%$ 到 $1028-1448 \pm 380-489\%$ ）。在 24 小时之后，UBF 几乎回到基线水平（在下次推注给药之前）。推注给药未能影响 MAP，但导致 HR 每日间歇性升高（15-20%），其在 24 小时后下降到基线水平之下（8-10%）。连续给药（反应妇女经皮雌激素替代的情况）治疗两天导致 UBF 大幅增加 $1854.2 \pm 527.9\%$ ，但之后的后续 12 天试验中 UBF 几乎恢复基线水平。在连续雌激素给药期间，MAP 在前两天下降了 $8.6 \pm 4\%$ ，并在以后的试验中逐渐升至基线水平。HR 在第一天显著升高，在第二天降至基线水平并在之后逐渐升高。看起来没有结果参数在试验期间能达到稳定状态。未发现对照组的任何参数发生显著变化。

研究的第二阶段包括从第 15 天到 28 天向另外 15 只羊连续输注 $220 \mu\text{g}$ 的雌二醇，之后随机分为三组（见图 1）。组 1(对照)接受盐水推注（bolus infusion）（ $0 \mu\text{g} 17\beta$ -雌二醇/kg）2 天，之后 3 天接受 17β -雌二醇（ $10 \mu\text{g/kg}$ ）的每日推注剂量。第二组（正常推注）接受每日推注剂量的 17β -雌二醇（ $10 \mu\text{g/kg}$ ）2 天，然后再接受每日推注剂量的 17β -雌二醇（ $10 \mu\text{g/kg}$ ）3 天。第三组（超低 E2 推注）接受每日推注剂量的 17β -雌二醇（ $0.01 \mu\text{g/kg}$ ）2 天，然后接受正常每日推注剂量的 17β -雌二醇（ $10 \mu\text{g/kg}$ ）3 天。试验期间测量 UBF。

在对照组盐水推注给药 2 天后，随着正常推注 17β -雌二醇剂量发现 UBF 部分反应（图 2）。在正常推注组正常推注给药 17β -雌二醇（ $10 \mu\text{g/kg}$ ）2 天后，继续推注 3 天 $10 \mu\text{g/kg}$ 的 17β -雌二醇后未发现任何 UBF 反应。UBF 维持被完全抑制（图 3）。对比而言，在超低 E2 推注组，在

2 天每日推注剂量的 17β -雌二醇 ($0.01\mu\text{g/kg}$) 之后为 3 天的正常每日推注剂量的 17β -雌二醇 ($10\mu\text{g/kg}$)，在该组内发现 UBF 完全反应恢复至最高水平 (图 4)。

雌激素的推注给药 (类似于临床上雌激素的口服给药) 导致可重现的子宫血流的显著增加。对比而言，接受雌激素恒定输注 (类似于临床上雌激素的经皮给药) 的动物在第 15 及第 16 天子宫血流显著增加，但之后血流恢复到基线并在剩下的试验期间维持该水平。通过间断性超低剂量雌激素给药使 UBF 消失的反应恢复到最高水平是可能的。

本发明提供间断性或脉冲式给药与正常剂量的雌激素交替的超低剂量的雌激素作为一种向绝经后妇女传递雌激素的改进方法，该方法能克服目前可用的方法的有关 ER 下调的局限性。本发明提供更符合生理学的方法并因此得到更好的治疗效果。

本发明药物制剂的优选的具体实施方式包括使选自正常可用剂量的雌激素与超低剂量的雌激素交替而作为脉冲式雌激素替代疗法。

定义

显示雌激素活性的物质

任何显示适当的雌激素活性的物质都可用于本发明。如上所示，优选的雌激素为 17β -雌二醇。其他的适宜的雌激素包括但不限于戊酸雌二醇，也可采用其他雌激素， 17α -乙炔基雌二醇、 17α -乙炔基雌二醇的酯及醚如例如 3-二甲基氨基丙酸 17α -乙炔基雌二醇、 17α -乙炔基雌二醇 3-环戊基醚 (quienestrol) 以及 17α -乙炔基雌二醇 3-甲基醚 (美雌醇)。天然雌激素如雌酮、硫酸雌酮、雌酮硫酸酯哌嗪盐 (estrone sulfate piperazine salt)、雌二醇及雌三醇、以及它们的酯、结合马雌激素以及其具有雌激素活性的任何成分。雌激素以及剂量水平一般可按照文献进行选择，其为本领域熟练技术人员所公知的。

显示孕激素活性的物质

下述选择孕激素以及其剂量水平的讨论也可用于指导上文讨论的雌激素的生理替代剂量的选择。

根据其结构，孕激素被分为不同的组别，包括孕酮、逆孕酮 (retroprogesterone)、17 α -羟基孕酮、19-去甲孕酮、17 α -羟基孕酮衍生物、雄烷以及雌烷衍生物。

优选的孕激素为微粉化的孕酮或与天然孕酮相比对雄激素受体具有类似亲和力的第三代孕激素，如去氧孕烯或诺孕酯。去氧孕烯还公知为其化学名 13-乙基-11-亚甲基-18,19-二去甲基-17 α -孕-4-烯-20-炔-17-醇。尽管其他的孕激素可替代去氧孕烯或诺孕酯应用，然而在选择适宜的孕激素，特别是去氧孕烯或诺孕酯的时候，选择的标准包括对孕酮受体亲和力的程度、对雄激素受体无亲和力以及该孕酮是否自人性激素结合球蛋白 (SHBG) 处将雄激素取代[见 Phillips, Audrey 等, Preclinical evaluation of norgestimate, a progestin with minimal androgenic activity, Am J Obstet Gynecology, October 1992, October 1992, 第 167 卷, 第 4 期, 第 2 部分, pp. 1191-1196]。就去氧孕烯以及诺孕酯而言，其两者都与孕酮受体结合、对雄激素受体都表现出非常低的亲和力、以及都对 SHBG 无亲和力。所有的这些作用使得这些孕激素与天然孕酮类似。

本治疗方案中可应用其他的孕激素。那些孕激素的可能的选择包括地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、异炔诺酮、醋酸环丙孕酮、醋酸氯地孕酮、醋酸甲地孕酮 (mestrol acetate)、17D-乙酰基诺孕酯、地诺孕素、曲美孕酮、屈螺酮 (drospirenone) 及诺美孕酮 (norgestrel)、炔诺酮、醋酸炔诺酮、孕二烯酮、左炔诺孕酮以及 d,l-炔诺孕酮。文献包括许多孕激素的说明，且基于上述建立的标准，本领域熟练技术人员能够作出适当的选择。

孕激素的适当的每日剂量的实例包括约 50 μ g 到约 200 μ g 的诺孕酯以及约 50 μ g 到约 200 μ g 的去氧孕烯。本领域熟练技术人员可参考文献

确定其他孕激素的等效剂量，例如标准教材 Treatment of the Menopausal Woman, Basic and Clinical Aspects, Ed. Lobo, Rogerio A., Raven Press, New York, pp73-80。依据激素效力以及治疗方案的性质对剂量进行选择。其他适宜的剂量可基于上述两个范围的等效剂量。当进行剂量水平的选择时，对本领域熟练技术人员而言，确定所选激素的等效剂量并试验其邻近的若干剂量以改进该剂量水平实属常规试验。

每日剂量或其等效剂量

本发明的每日剂量可以任何适当的形式给药。如上所述，优选日服一次的片剂，但也可采用任何其他的适宜形式。该单片剂为优选，因为其能减少患者感到迷惑的可能性。“其等效剂量”一词用于包括不含有每日剂量的给药形式，例如经皮形式。

大体而言，可根据所需给药的方法以常规公知的步骤制备该剂型。不同种类的剂型会要求活性成分的含量不同，但最重要的是选择显示雌激素活性的物质以及显示孕激素活性物质的含量使其为如上所述的治疗方案提供等效的剂量。活性成分的百分比可随着激素的效力、传递系统或给药方法变化，且其可按照本领域公知的常规方法选择。

如药物学领域中的实践，该雌激素及孕激素组合物可以任何本领域认可的方法给药。例如，该雌激素及孕激素可单独或相结合而配制从而可口服、通过用于经皮吸收的皮肤贴剂、通过肌肉内注射、包含于被植入体内并呈储库状态的惰性基质内、或者在缓慢释放活性组合物的基质中以阴道方式给药（这种植入物的教导记载于例如美国专利 4,957,119 以及 5088,508 中）。

药物制剂

根据本发明，可制备的药物制剂为用于肠内如经口或直肠给药、以及用于经皮或舌下给药、或用于非胃肠道给药例如静脉内、皮下以及肌

肉内给药的组合物。适宜的单位剂量形式，特别是用于经口和/或舌下给药的形式例如糖锭剂、片剂或胶囊，优选地包括约 0.01mg 到约 20mg，特别优选为约 0.1mg 到约 10mg 上述化合物或其药理学可接受的盐以及药理学可接受的载体的结合。优选的给药形式为口服。活性成分于这种药物组合物中的比例通常为约 0.001%到约 60%，优选为约 0.1%到约 20%。

用于口服给药的药物组合物的适宜的赋形剂为特别是填充剂如糖，例如乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇、纤维素制品和/或磷酸钙例如磷酸三钙或磷酸氢钙；以及粘合剂如淀粉，例如玉米、小麦、大米或马铃薯淀粉，明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素和/或羟基丙基纤维素；崩解剂如上述淀粉以及羧基甲基淀粉、交联聚维酮、琼脂、海藻酸或其盐如海藻酸钠、和/或纤维素，例如晶体形式的，特别是微晶形式的，和/或助流剂以及润滑剂，例如硅酸、滑石、硬脂酸或其盐如硬脂酸镁或钙、纤维素和/或聚乙二醇。

糖锭心可具有适宜的任选肠溶的包衣，用于该包衣的特别是可包含阿拉伯胶、滑石、聚维酮、聚乙二醇和/或二氧化钛的浓缩糖溶液、或于适宜的溶剂或溶剂混合物中的包衣液，或用于肠溶衣时，为如乙酰基纤维素邻苯二甲酸酯或羟基丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯的适宜的纤维素制品的溶液。

其他可口服给药的药物组合物为包含明胶的干填充胶囊（dry-filled capsules）以及含有明胶以及增塑剂如甘油或甘露醇的软封胶囊（soft sealed capsules）。该干填充胶囊可含有颗粒状的活性成分，与例如填充剂如乳糖、粘合剂如淀粉和/或助流剂如滑石或硬脂酸镁、以及若需要的稳定剂相混合。在软胶囊中，活性成分优选溶解或悬浮于适宜的油性赋形剂如脂油、液体石蜡或液态聚乙二醇中，还可向其中加入稳定剂和/或抗菌剂。还可使用易于咬穿的胶囊，通过舌下摄入活性成分达到尽快起效的目的。

适宜的可直肠或经阴道给药的药物组合物为，例如由活性组分与栓剂基质组成的栓剂。适宜的栓剂基质例如是天然或合成的甘油三酸酯、链烷烃、聚乙二醇或高级烷醇。其中还可使用含有活性成分以及基质材料组合的明胶直肠胶囊。适宜的基质材料例如为液态三甘油酸酯、聚乙二醇或链烷烃。

适宜的经皮给药的剂型包括活性成分以及载体。适宜的载体包括用于促进通过主体皮肤的可吸收的生理可接受的溶剂。经皮系统通常为绷带形式，其包括支撑体、含有活性成分的供应容器、若需要的载体、任选的用于在相对较长的时间内以受控或既定的速率向主体的皮肤释放活性成分的独立装置、以及将该系统固定于皮肤的工具。

适于非胃肠道给药的尤其为可溶于水的形式如呈可溶于水的盐的形式可溶于水的形式活性成分的水溶液，以及活性成分的混悬液，如相应的油性注射混悬剂，其中应用适宜的亲脂性溶剂或载体，如脂油如芝麻油、或合成脂肪酸酯如油酸乙酯、或三甘油酸酯；或含水注射混悬剂，其包括增加粘度的物质，例如羧基甲基纤维素、山梨醇和/或葡聚糖，以及任选的稳定剂。

例如为识别目的或用以标识活性成分的不同剂量，可向药物组合物特别是片剂或糖锭剂包衣中加入染料和色素。

含有本发明化合物的药物组合物可进一步包含的固体或者液体形式药物学可接受的载体。固体制剂包括粉末、片剂、可分散颗粒、胶囊等。载体可为一种或多种起稀释剂、增香剂、增溶剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂、或片剂崩解剂以及包胶剂作用的物质。适宜的载体包括碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、乳糖、糖、果胶、糊精、淀粉、甲基纤维素、羧基甲基纤维素钠等。液体形式的制剂包括适于口服及非胃肠道给药的溶液、或适于口服给药的混悬剂以及乳剂。

在包括水、乙醇、或丙二醇的溶剂中的活性成分的无菌水溶液或活性成分的无菌溶液是适用于非胃肠道给药的液体制剂的实例。可通过将

活性成分溶于水并加入所需的适当的香料、着色剂、稳定剂以及增稠剂，从而制备适于口服给药的水溶液。用于口服应用的含水混悬剂可通过将活性成分与粘性物质如天然或合成树胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠以及其他药物剂型领域已知的助悬剂一同分散于水中。其他的固体剂型包括局部用剂型，包括含有有效量的本发明所教导的雌激素或雌激素与孕激素的溶液、粉末、乳液、混悬液、半固体、软膏、糊剂、乳膏剂、凝胶剂或胶冻剂以及泡沫；以及非胃肠道剂型，包括含有有效量的如本发明所教导的雌激素或雌激素及孕酮的溶液、混悬剂、乳剂或干粉。

可采用各种用于制备包括溶液、混悬剂、片剂或胶囊片剂的药物组合物的常规技术，如本领域熟练技术人员所知以及如例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., 第 8 部分，第 76-93 章，Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture, pp. 1409-1677(1985)所公开的。

可以药盒形式提供药物剂型，该药盒优选含有四的倍数个单位剂量（dosage），每个都构成超低剂量雌激素阶段，且呈适当的形式，例如胶囊剂或片剂。如本领域所公知，该药盒可含有标度包装（dial package）或箔带（foil strip）。该药盒通常含有偶数个剂量（dose）用于每个阶段，并排列为偶数个超低剂量雌激素阶段。因此，单位剂量可在每个药包中以 8 的倍数排列，从而每个药包中都存在偶数个阶段。

本文所用术语“单位剂型”是指适于用作单位剂量的物理分散的单位，每个单位含有预定量的经计算以产生所需治疗效果的所需的药物载体相结合的活性成分。本文所用术语“剂量（dose）”概括地涵盖了术语单位剂型或剂量单位以及通过储库或其他方法的组合物的连续剂量给予。

本发明的药物组合物可以其本身为已知的方法制备，例如可应用传统的混合、制粒、成型（confectioning）、溶解或冻干工艺。例如，用于口服给药的药物组合物可通过将活性成分与固体载体相结合，任选地将

所得混合物制粒，若需要或必要，在加入适当的赋形剂后将该混合物或颗粒加工成为片剂或糖锭心。

正常剂量雌激素阶段

在正常剂量雌激素阶段所给药的雌激素的正常剂量的实例如实施例以及例如美国专利 5,422, 119、5,382,573、5,256, 421 以及 5,108,995 中所述。优选地，该正常剂量的雌激素足以促进雌性子宫内膜中的孕激素受体的发育。

超低剂量雌激素阶段

在超低剂量雌激素阶段所给药的雌激素的超低剂量的实例如所提供的实施例中所述。优选地，该超低剂量至少为在交替阶段其所给药的正常剂量的 1/10。

实施例

以下提供根据本发明可制备的适宜的药物制剂的实施例。应明白本发明不受所提供的实施例的限制。

实施例 1

为期 3 天的片剂形式的每日单位剂量阶段，该片剂含有 0.625mg 结合马雌激素（CEE）以及以下无活性成分：交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、硬脂酸镁、氧化铁红以及乳糖一水合物；以及与之交替的为期 3 天的片剂形式的每日单位剂量阶段，该片剂含有 0.0625mg 的 CEE 以及以下无活性成分：交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、硬脂酸镁、氧化铁红以及乳糖一水合物。

实施例 2

为期 3 天的片剂形式的每日单位剂量阶段，该片剂含有 0.625mg 的结合马雌激素（CEE）以及以下无活性成分：交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、硬脂酸镁、氧化铁红以及乳糖一水合物；以及与之交替的为期 3 天的片剂形式的每日单位剂量阶段，该片剂含有 0.006mg 的 CEE 以及以下无活性成分：交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、硬脂酸镁、氧化铁红以及乳糖一水合物。

实施例 3

为期三天的片剂形式的每日单位剂量阶段，该片剂含有 1mg 的微粉化的雌二醇以及下列无活性成分：交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、硬脂酸镁、氧化铁红以及乳糖一水合物；以及与之交替的为期 3 天的片剂形式的每日单位剂量阶段，该片剂含有 0.01mg 的微粉化的雌二醇以及以下无活性成分：交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、硬脂酸镁、氧化铁红以及乳糖一水合物。

实施例 4

为期三天的片剂形式的每日单位剂量阶段，该片剂含有 1mg 的微粉化的雌二醇以及下列无活性成分：交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、硬脂酸镁、氧化铁红以及乳糖一水合物；以及与之交替的为期 3 天的片剂形式的每日单位剂量阶段，该片剂含有 0.001mg 的微粉化的雌二醇以及以下无活性成分：交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、硬脂酸镁、氧化铁红以及乳糖一水合物。

实施例 5

为期三天半的贴剂形式的每日单位剂量阶段，该贴剂含有每天 50 μ g 的经皮给药的雌二醇，以及与之交替的为期三天半的含有每天 0.5 μ g 经

皮给药的雌二醇的贴剂阶段。

实施例 6

为期两天的片剂形式的每日单位剂量阶段，该片剂含有 1mg 微粉化的雌二醇以及下列无活性成分：交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、硬脂酸镁、氧化铁红以及乳糖一水合物；以及与之交替的为期 2 天的片剂形式的每日单位剂量阶段，该片剂含有 0.001mg 的微粉化的雌二醇以及以下无活性成分：交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、硬脂酸镁、氧化铁红以及乳糖一水合物。

这些治疗实施例将单独应用于无子宫的妇女或体内植入含有孕激素的子宫内装置的妇女。在具有子宫的妇女中，本发明将与正常的依次或连续孕酮或孕激素治疗结合，或与间断性或脉冲式孕激素给药结合，如先前美国专利 5,422,119、5,382,573、5,256,421 以及 5,108,995 以及美国专利申请 09/538,485 以及 10/134,455 中所述。这些上述参考全部并入此处作为参考。

实施例 7

任一上述实施例 1 到 6 与连续的与 2.5mg 的醋酸甲羟孕酮、100mg 的微粉化的孕酮或 0.35 到 0.5mg 的醋酸炔诺酮等效的孕激素剂量结合。

实施例 8

任一上述实施例 1 到 6 与在正常雌激素剂量阶段无孕激素而在超低剂量雌激素阶段具有 90 μ g 诺孕酯的剂量结合。

实施例 9

任一上述实施例 1 到 6 与在正常雌激素剂量阶段无孕激素而在超低剂量雌激素阶段具有 90 μ g 去氧孕烯的剂量结合。

实施例 10

任一上述实施例 1 到 6 与在正常雌激素剂量阶段无孕激素而在超低剂量雌激素阶段具有 100mg 微粉化孕酮的剂量结合。

实施例 11

任一上述实施例 1 到 6 与在正常雌激素剂量阶段无孕激素而在超低剂量雌激素阶段具有 0.35mg 炔诺酮的剂量结合。

下述实施例提供源自一项研究的数据，该研究用以测定两组妇女所接受的 HRT 中雌激素的剂量发生改变的作用。

实施例 12

所进行的试验包括两组妇女。第一组的妇女在表 1 中为组 A，包括 7 名绝经后妇女，且已经在应用 HRT 治疗。

第二组的妇女，在表 2 中为组 B，包括 7 名绝经后但未进行 HRT 治疗的妇女。如表 2 中所示，所有组 B 中的妇女在研究开始前具有热潮红症状。

研究中所应用的药物如下：

所用雌激素为爱斯妥，Laboratories Besins International, France 制造，且为经皮给药。爱斯妥为 17 β -雌二醇（Estradiol）0.06%的凝胶（60mg/100）。常规应用的剂量为一刻度（ruler）（约 2ml），大约传递 2.5g。

所用孕酮为安琪坦，Laboratories Besins Iscovesco, France 制造，以含有 100mg 的片剂形式给药。该孕酮用于该研究的剂量为每日口服 200mg，10 天。

研究期间所采用的治疗方案以及剂量如下：

对于组 A，治疗方案包括 3 天的常规剂量，即 2.5 克的爱斯妥，然

后是3天的用0.01ml的胰岛素注射器测量等同于约0.05克爱斯妥的低剂量雌激素。该循环在整个研究期间重复。

每50天患者将随雌激素一同经口服用10天200mg的安琪坦，即，50天的雌激素然后是10天的雌激素加孕酮（第51-60天）。

对于组B，治疗方案包括3天的常规剂量，即2.5g的爱斯妥，然后是2天的如上所述的以0.01ml的胰岛素注射器测量等同于约0.05克爱斯妥的低剂量雌激素。

每50天患者将随雌激素一同经口服用10天200mg的安琪坦，即，50天雌激素然后是10天的孕酮加雌激素。

研究期间所记录的数据如下述表1及2所示。表1包括组A的数据，而表2包括组B的数据。月经的数据未记录，但观察到一些患者出血而一些不出血。在给药孕酮后，检查大多数患者的子宫内膜，其所观测到的厚度为不超过5mm。

表1：先前接受激素替代疗法的组A患者

患者姓名 首字母	出生 年份	年龄	症状	陈诉	治疗持 续时间	先前治疗的 持续时间
S.Y.	1950	53	无	无	8个月	3年
E.S.	1949	54	无	无	6个月	3年
B.G	1947	56	无	无	1年	4年
E.S.	1950	53	无	无	9个月	2年
E.Z.	1952	51	轻微改变一 无改变治疗	无	10个月	2年
S.R.	1953	50	无	无	7个月	3年
S.E.	1953	50	无	无	6个月	1年

如表1中所示，当组A中的患者从先前的HRT治疗方案改为上述新

的治疗方案时，未观察到她们有任何陈诉。一名患者记录症状略有变化，偶尔出现热潮红，然而，她选择继续应用新的低剂量治疗方案。未记录到组 A 的患者中有任何阴道润滑度改变。

表 2：先前未接受激素替代疗法的组 B 患者

患者姓名 首字母	出生 年份	年 龄	症状	症状消失所 用的时间	治疗持续 的时间	阴道润滑 度的改善
K.E.	1957	46	热潮红	8 天	4 个月	是
S.M.	1955	48	热潮红	10 天	5 个月	无改变— 已良好
A.Y.	1958	45	热潮红	7 天	8 个月	是
Y.S.	1954	49	热潮红	6 天	6 个月	是
G.Y.	1957	46	热潮红	8 天	4 个月	无改变— 已良好
M.K.	1957	46	热潮红	7 天	1 个月	是
K.N.	1955	48	热潮红	8 天	1 个月	是

如表 2 所示，在接受新的治疗方案后 6 到 8 天内，组 B 中所有患者患有的热潮红症状消失。另外，还记录到组 B 中 5 名患者的阴道润滑度有所改善。阴道润滑度的改善将使她们更易于性交。该研究所记录的组 A 以及组 B 的结果都显示，新的治疗方案对减轻或消除先前所患有的与绝经后雌激素缺乏有关的一个或多个症状有效，包括热潮红以及阴道润滑度降低。

尽管特别参照其某些具体实施方式对本发明进行了描述，但应明白本领域一般技术人员可在以下权利要求书的范围及精神内做出变动以及修饰。

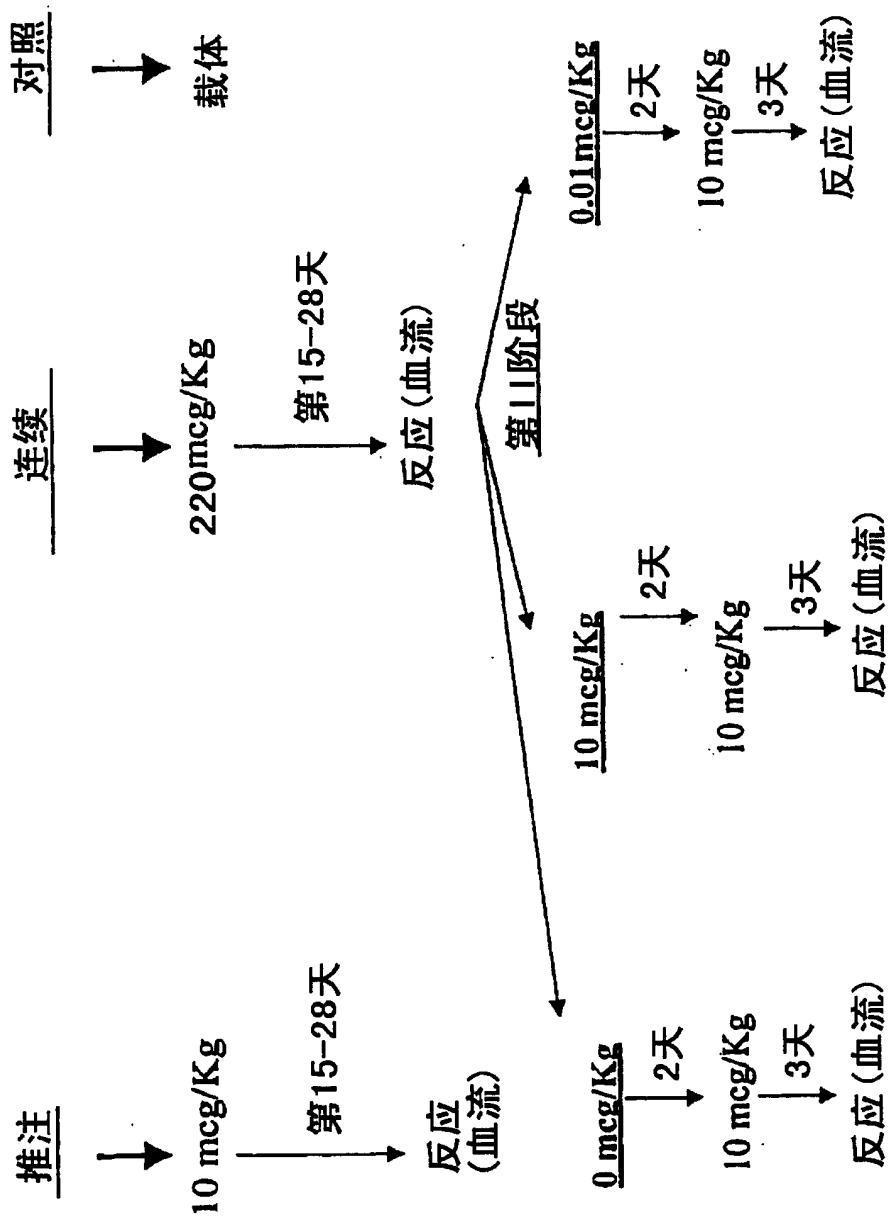
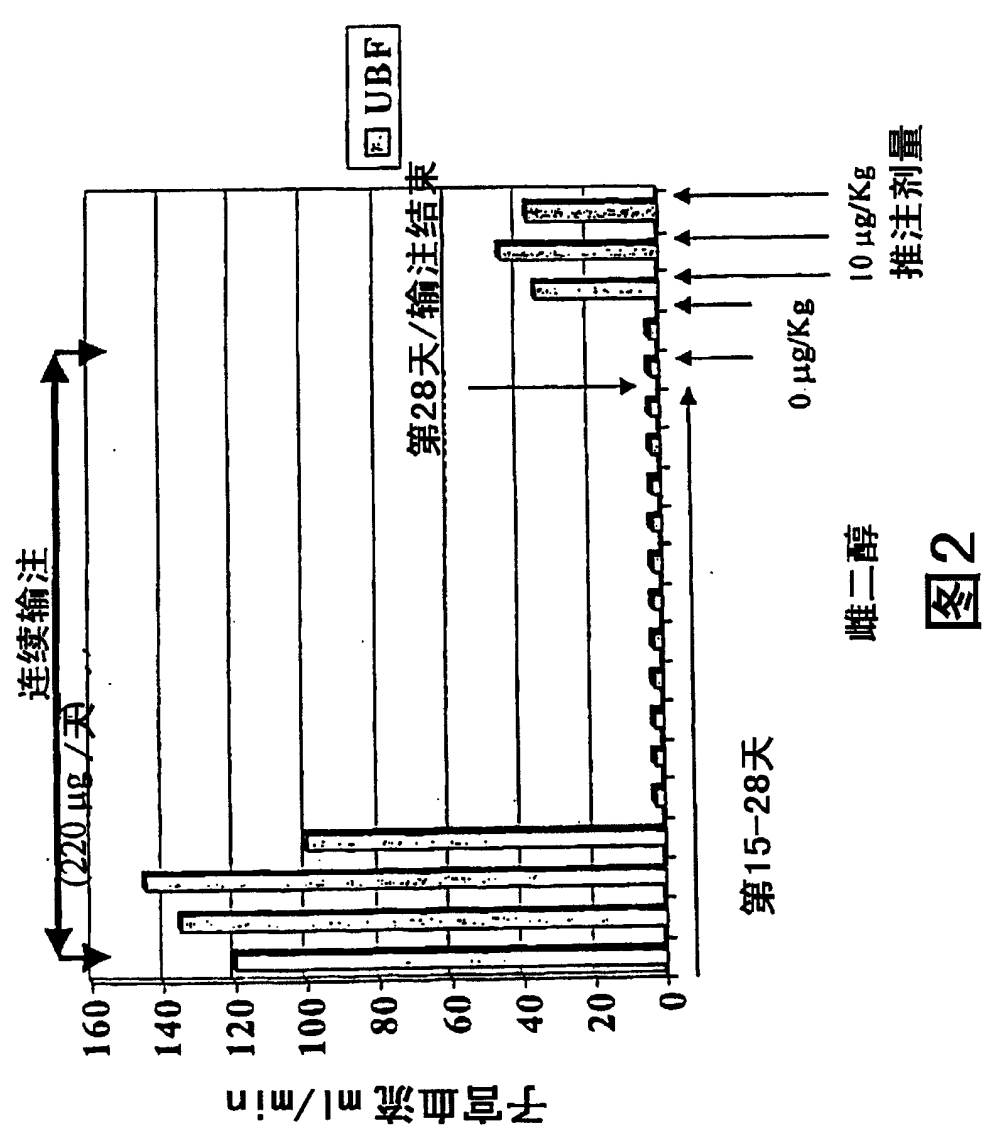


图1



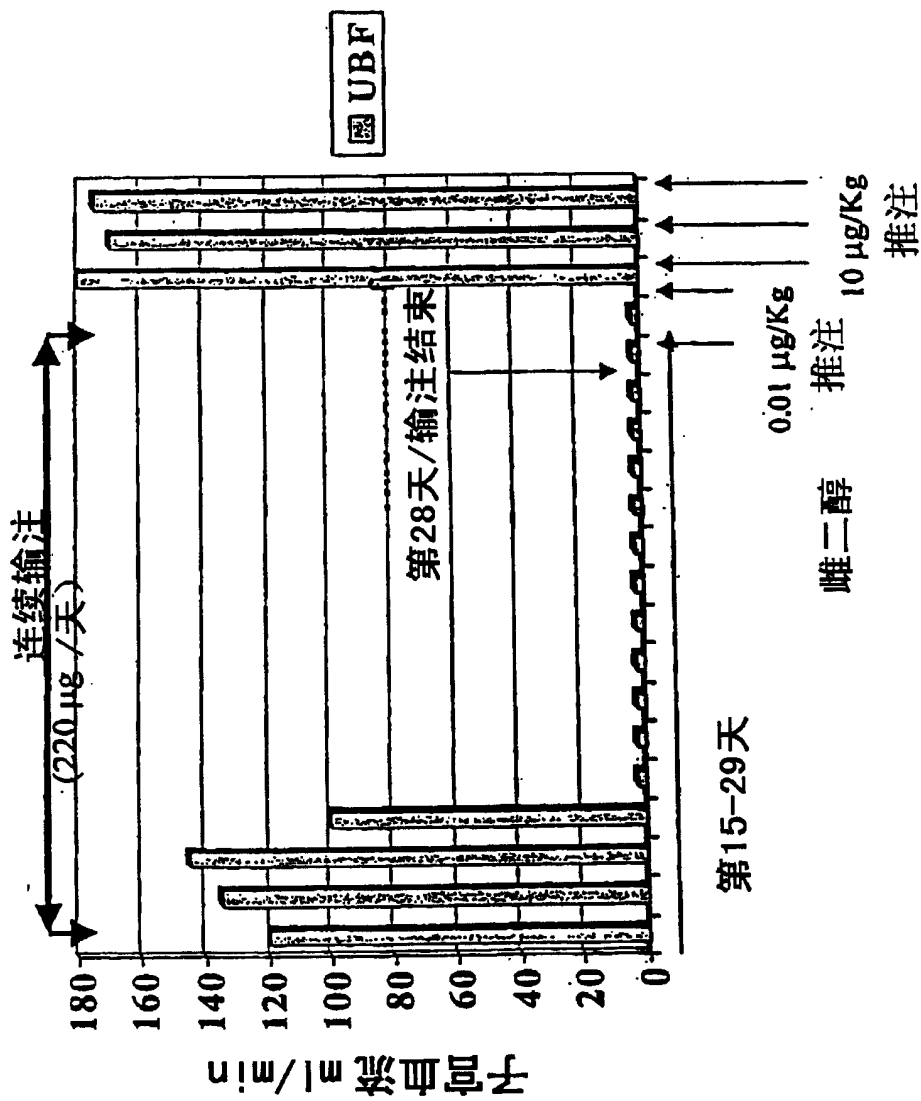


图4