(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 104706641 A
(43)申请公布日 2015.06.17

(21)申请号 201510024865.6
(22)申请日 1997.10.08
(30)优先权数据
96/12239 1996.10.08 FR
(62)分案原申请数据
97180380.3 1997.10.08
(71)申请人 泰拉梅斯实验室
地址 摩纳哥摩纳哥
(72)发明人 M. 兰奎廷 J. 帕里斯
J.-L. 托马斯
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 刘维升 吕彩霞
(51)Int.Cl.
A61K 31/57(2006.01)
A61P 15/18(2006.01)
A61K 31/565(2006.01)

权利要求书1页 说明书13页

(54)发明名称

由一种雌激素化合物和一种保孕化合物组成的激素组合物

(57)摘要

本发明涉及治疗化学领域，并且更具体地涉及激素药物技术领域。本发明的一个准确目的是一种新型激素药物组合物，其特征在于它们通过雌激素保孕药组合形成，该组合由雌激素化合物和保孕化合物，与一种或多种药学上接受的惰性无毒赋形剂组合，或者与它们的混合物组成，用于以口服途径给药。本发明还涉及雌激素保孕药混合物的用途，其中雌激素组分和保孕组分以组合方式给药。该联合起来的组合可以以连续或间歇的方式开方，组合物的目的是用于治疗雌激素缺乏症、预防绝经后女性的骨质疏松和心血管疾病或阻止她们在卵巢活动期间排卵。本发明的另外一个目的是制备这些新型药物雌激素保孕药组合物的方法。

CN 104706641 A

1.药物组合物在生产避孕药物中的用途，所述药物组合物包含 (i)0.5-3 毫克游离的雌二醇，(ii)2.5 毫克的诺美孕酮醋酸酯和 (iii) 适用于口服给药的药物赋形剂。

2.权利要求 1 的用途，其中药物组合物包含 1.5 毫克游离的雌二醇。

由一种雌激素化合物和一种保孕化合物组成的激素组合物

[0001] 本申请是申请号为97180380.3申请的分案申请，申请号为97180380.3申请的申请日是1997年10月8日，申请人是泰拉梅斯实验室。

[0002] 本发明涉及治疗化学领域，并且更具体地涉及激素药物技术领域。

[0003] 本发明的一个具体目的是通过一种雌激素保孕药(estroprogestative)组合形成的新型药物组合物，所述组合以矫正自然或人工绝经期间的雌激素缺乏为目的或者为了阻止女性在卵巢活动期间排卵。

[0004] 本发明的一个特别目的是雌激素保孕药组合，其特征在于它是保孕药和雌激素的结合的单位剂量组成，这两种组分同时以其药学剂量存在。

[0005] 该组合用于通过口服途径给药。

[0006] 众所周知，女性的预期寿命在过去不到一个世纪的时间里，从不到50岁增长到80岁，而绝经开始的平均年龄保持不变。因此，女性将有三分之一的时间处于雌激素缺乏状态，这会导致患骨质疏松和心血管疾病的危险的增加。

[0007] 适于绝经的连续代替治疗可治愈更年期症状并且防止骨质疏松和疾病的开始。它引起人工周期，并紧接着发生撤药性出血。该治疗方案特别适合于那样的女性，她们的绝经发生在近期，但是时间长时，并不总是被很好地接受，这可部分解释不良的治疗观察结果(DRAPIER FAURE E.;Gynécologie.1992,43:271-280)。

[0008] 为了克服这些缺点，联合起来的组合就更加完美，其中两种组分同时施用，保孕药通过引起子宫内膜的萎缩而具有永久性抵抗雌激素的子宫内膜增生效应，因此，撤药性出血消失(HARGROVE J.T.,MAXSON W.S.,WENTZ A.C.,BURNETT L.S.,Obstet Gynecol,1989,73:606-612)。

[0009] 该“非周期”方案更加特别地适合于那些过去绝经已经治愈的女性。为了改进适于绝经的代替激素治疗的长期观察结果，可以以连续组合的方式开方。

[0010] 组合代替治疗中使用的保孕药的剂量一般可从连续方案中通常开的药方中得出。当对接受代替雌激素治疗的绝经后女性不连续给保孕药时，每个周期长于10天，后者中剂量的选择要控制在一段时间后所引起的子宫内膜增生小于1%(WHITEHEAD et al.,J.reprod.Med,1982,27:539-548,PATERSON et al,Br Med J,1980,22March:822-824)。

[0011] 在组合治疗中，这些相同的保孕药是以连续治疗中所确定的有效剂量的一半使用的:这是微粒化黄体酮、6-去氢逆孕酮(FOX H.,BAAK J.,VAN DE WEIJER P.,ALAZZAWI E.,PATERSON M.,JOHNSON A.,MICHELL G.,BARLOW D.,FRANCIS R.,7th Internat ional Congress on the Menopause,Stockholm,20-24June 1993,abstr 119)和6α-甲-17-羟孕酮醋酸酯(BOCANERA R.,BEN J.,COFONE M.,GUINLE I.,MAILAND D.,SOSA M.,POUDES G.,ROBERTI A.,BISOT.,EZPELETA D.,PUCHE R.,TOZZINI R.,7th International Congress on the Menopause,Stockholm,20-24June 1993,abstr 40)的实例，使用剂量分别为100、10和5毫克/天，在临床上以及按子宫内膜的标准都具有积极的效果。

[0012] 在保孕药中，诺美孕酮醋酸酯是最有效的之一。诺美孕酮醋酸酯是从19-去甲孕酮衍生而来的非雄激素保孕药，绝经期间它在连续给药中的使用剂量为5毫克/天，12天

为一周期，并与不同类型的雌激素结合使用，从而防止了子宫内膜增生，这可从对 150 位女性一年的多中心研究中看出 (THOMAS J.L.，BERNARD A.M.，DENIS C.，7th International Congress on the Menopause，Stockholm，20-24June1993，abstr 372)。

[0013] 在一研究中确认了没有发生增生，该研究中对已经用经皮雌二醇治疗的女性以相同的剂量进行诺美孕酮醋酸酯给药，14 天为一周期 (BERNARD A.M.et al.Comparative evaluation of two percutaneous estradiol gels in combination with nomegestrol acetate in hormone replacement therapy.XIV World Congress of Gynecology and Obstetrics，FIGO，Mentreal，24-30September 1994)。

[0014] 组合治疗通常以连续方式使用，即没有间断。然而一些人喜欢以间歇方式使用，例如每月 25 天 (BIRKAUSER M.ET AL；Substitution hormonale：une indication bien posée et des schémasde trai tement individuels sont déterminants pour le succès du traitement，Méd.et Hyg.，1995，53：1770-1773)。治疗间歇的目的是消除保孕药对雌二醇合成和黄体酮受体所产生的抑制，并且还可以避免降低激素依赖性组织的接受性能。

[0015] 根据本发明所使用的黄体酮是通过口服途径具有活性的诺美孕酮醋酸酯。

[0016] 使用的雌激素是游离的或酯化的雌二醇，或者孕马血清 (equine) 共轭雌激素，它是按照通过口服途径具有活性的制剂的形式提供并且特别是戊酸雌二醇酯。

[0017] 诺美孕酮醋酸酯和游离或酯化雌二醇或者孕马血清共轭雌激素是通过下列允许以口服途径给药的形式中的一种形式给药：明胶胶囊、胶囊、丸剂、粉末药囊、片剂、衣片剂、糖衣片剂等。

[0018] 本发明的特征在于它是由新型雌激素保孕药组合组成，通过口服途径具有活性，并以组合方式给药。本发明的另外一个目的是它在矫正雌激素缺乏症、防止绝经后女性的骨质疏松和心血管疾病或者停止女性在卵巢活动期间排卵时的用途。

[0019] 根据本发明基于诺美孕酮和游离或酯化雌二醇或者孕马血清共轭雌激素的组合物以连续或间歇方式给药，每月 21-25 天。

[0020] 根据本发明的一个特殊实施方案，组合物包含的诺美孕酮醋酸酯的量为 1.5-3.75 毫克；游离或酯化雌二醇或者孕马血清共轭雌激素的量为 0.5-3 毫克。优选地，最佳制剂包含每天 2.5 毫克诺美孕酮醋酸酯以及：或者 1.5 毫克游离雌二醇，或者 2 毫克雌二醇酯，或者 0.625 毫克孕马血清共轭雌激素。

[0021] 组合给药方法可有几个治疗适应症。在绝经后女性中，雌激素保孕药组合是用来补偿由于绝经的雌激素缺乏引起的功能紊乱，同时维持子宫内膜的萎缩并避免她们中大部分出现撤药性出血。

[0022] 在卵巢活动期间的女性、年轻女性或处于绝经前的女性中，采用激素组合进行周期性的给药可以阻止排卵并能发挥避孕功效，已经证实诺美孕酮能够阻止 LH 和 FSH 的排卵峰，起始剂量 1.25 毫克 / 天 (BAZIN B.et al，Effect of nomegestrolacetate，a new19-norprogesterone derivative on pituitary ovarian function in women.Br.J.Obstet.Gynaecol.，1987，94：1199-1204)。当激素组合是用于避孕目的时，诺美孕酮醋酸酯的目的是阻止排卵，而激素化合物则是补偿低雌激素并保证较好地控制周期。

[0023] 本发明的另外一个目的是获得新型药物组合物的方法。

[0024] 根据本发明的制备方法由对活性组分和一种或多种药学可接受的无毒惰性赋形

剂进行混合组成，其中所述活性组分为诺美孕酮醋酸酯和游离或酯化雌二醇或者孕马血清共轭雌激素。

[0025] 可以提及的赋形剂为粘合剂和增溶剂、压缩剂、碎裂剂和滑动剂。

[0026] 该混合物可以经受直接压缩或多步压缩而形成片剂，如果需要的话，片剂表面可以用薄膜、漆涂层或包衣保护。通过直接压缩生产片剂允许对稀释剂、粘合剂、碎裂剂和滑动剂比例进行最大限度的减小。

[0027] 明胶胶囊的生产可以通过混合活性组分与一惰性稀释剂和滑动剂进行。

[0028] 片剂尤其包含大量稀释剂，例如乳糖、用于直接压缩以 NEOSORB 60 为名出售的山梨糖醇、Palatinite，它是 -D- 吡喃型葡萄糖苷 1,6- 甘露醇和 -D- 吡喃型葡萄糖苷 1,6- 葡糖醇异构体的等摩尔混合物的注册商标，该混合物结晶两摩尔水、甘露醇、山梨糖醇或以 Ludipress 为名销售的乳糖 /PVP 混合物。

[0029] 压缩粘合剂一般是微晶纤维素，例如它们以 AVICEL PH 101 或 AVICEL PH 102 为名销售。

[0030] 聚乙烯吡咯烷酮扮演重要角色，可使得粉末的凝聚和物质的压缩变得容易。所使用的聚乙烯吡咯烷酮的分子量为 10000-30000，例如 12-30 级的 Povidone 和 Kollidon。

[0031] 混合物还包含滑动剂或防静电剂，这样粉末不会在加料斗中凝聚。在这方面，可以提及的有胶体硅石，它们以 AEROSIL 100 或 AEROSIL 200 为名出售。

[0032] 该混合物还可以包含碎裂剂，它可遵照药学标准进行碎裂或破碎。可以提及的有用碎裂剂包括交联乙烯吡咯烷酮的聚合物，例如以 Polyplasdone 或 Polyclar AT 为名出售的那些聚合物，羧甲基阿米酮，例如以 Amigel 或 Explotab 为名出售的那些，交联羧甲基纤维素或交联羧甲醚纤维素 (croscarmelloses)，例如以 AC-DI-SOL 为名出售的化合物。

[0033] 另外，包含润滑剂的制剂可以促进片剂从片剂压缩机中压缩和顶出。可以提及的润滑剂有以 Precirol 为名出售的棕榈硬脂酸甘油酯 (glycerol palmitostearate)、硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。

[0034] 压缩后，片剂可以被包衣以保证它们的储存或者便于吞咽。

[0035] 包衣剂或者是诸如纤维素邻苯二甲酸酯之类的纤维素原，或者是 Sepifilm ECL 型的聚乙烯原，或者是诸如用于 Sepisperse DR，AS，AP OR K（着色的）型糖衣的糖之类的蔗糖原。另外，无论包衣与否，该片剂可以使用植物或合成着色剂（例如喹啉黄漆或 E 104）进行表面或全部着色。

[0036] 不同成分的比例根据所生产的片剂类型而变。

[0037] 活性成分的含量，对于诺美孕酮醋酸酯来说为 1.5-3.75 毫克，对于游离或酯化雌二醇或者孕马血清共轭雌激素来说为 0.5-3 毫克。稀释剂占总量的 20-75%，滑动剂占总质量的 0.1-2%，压缩粘合剂占 2-20%，聚乙烯吡咯烷酮占 0.5-15%，作为碎裂剂的交联聚乙烯吡咯烷酮或羧甲基阿米酮占 2-5.5%，交联羧甲醚纤维素占 2.0-3.0%。

[0038] 润滑剂的量依它自己的类型而变，为 0.1-3.0%。

[0039] 本发明的组合物用于每天给药一次。然而，根据治疗要求给药也可以分开（每天两次）或者另一方面，也可重复一次（每天两片）。

[0040] 下面的实施例说明本发明。它们决不构成任何限制。

[0041] 实施例 1

[0042] 含 4 毫克活性成分的片剂

[0043] 活性成分 :- 雌二醇 1.5 毫克

[0044] - 诺美孕酮醋酸酯 2.5 毫克

[0045] 微晶纤维素 22.4 毫克

[0046] (以 AVICEL PH 102 为名出售)

[0047]

乳糖	60 毫克
聚乙烯吡咯烷酮	8.4 毫克
胶体硅石	1.2 毫克
棕榈硬脂酸甘油酯	3.6 毫克
着色剂 E. 104	0.4 毫克

[0048] 制成的片剂的平均重量为 100 毫克。

[0049] 实施例 2

[0050] 适于绝经的激素代替治疗的两个连续组合方案期间的临床耐受性研究。

[0051] 在两个接受治疗 A 和 C 的平行试验组中进行 24 周的试验性研究。

[0052] 治疗 A

[0053] * 诺美孕酮醋酸酯,剂量 2.5 毫克 / 天,每天给药 + 经皮的 17β - 雌二醇,剂量 1.5 毫克 / 天,每天给药。

[0054] * 诺美孕酮醋酸酯以片剂的形式给药,经皮的 17β - 雌二醇以凝胶的形式给药。

[0055] 治疗 C

[0056] * 诺美孕酮醋酸酯,剂量 2.5 毫克 / 天,每天给药 + 戊酸雌二醇酯,剂量 2 毫克 / 天,每天给药。

[0057] * 诺戊酸雌二醇酯以片剂的形式给药。

[0058] 试验性研究是用来评价对于绝经女性使用两种激素代替治疗方案期间的子宫内膜临床耐受性,该方案即连续组合方式治疗 A 或 C 中所谓的“无周期”组合。子宫内膜临床耐受性是从发生或不发生阴道出血,它们的强度,它们的频率以及阴道内回波描记检查等中所得数据中进行评价。

[0059] 本研究的另一目的是评估一般临床耐受性 (体重、血压、乳房症状)、生物耐受性 (Formule Numeration Sanguine(血细胞计数)、糖血、胆固醇……),以及治疗的观察结果。

[0060] 对象的选择是按“包含”准则的函数进行的。这些准则按下面条件操作 :

[0061] - 绝经

[0062] 包括年龄超过 50 岁的自然绝经女性,临床表现为经闭超过 12 个月,不足 10 年,这些女性的自然绝经是通过定量分析 FSH(促卵泡激素) 和雌二醇 (即血浆 FSH ≥ 20IU/I,血浆 $E_2 \leq 0.11nmol/1$) 加以生物学上的确认。

[0063] - 女性

[0064] 包括没有进行子宫切除的女性,她们的凯特累氏指数 (单位为千克的体重 /(单位为米的身高)^2) ≤ 27,绝经前周期正常,从未接受适于绝经的激素代替治疗,或者说具有良好的激素代替治疗临床耐受性 (没有异常出血),间断了长于 6 周的时间,由阴道内回波描

记测得的子宫内膜厚度≤5毫米，接受适于绝经的激素代替治疗的观点，愿意接受不间断激素治疗，保证接受雌激素保孕药激素治疗至少6月，协议：同意遵从研究的要求，她们的心理和智力状况应该让人猜想到治疗的良好观察结果，自被包含之日起不到一年前进行了乳房X射线照相。

[0065] 在治疗的开始，病人接受包含会诊(C_1)，目的是为了证实是否符合所遵守的包含准则，阴道内回波描记正常，并且获得病人关于参与活动的书面同意。

[0066] 中间会诊(C_2)是在治疗的第9和11周之间进行，目的是为了证实乳房和子宫内膜对于治疗具有良好的临床耐受性。

[0067] 最后，终局会诊(C_3)在治疗的第24周期间进行。

[0068] 愿意继续进行研究的病人可以接受附加24周的雌激素保孕药治疗，研究期间接受同样的治疗方案。因而研究的延伸允许对48周研究进行完全的监视。

[0069] 研究分析

[0070] 结果1

[0071] 附后的表I和II，以经闭结果（即0-24周没有出血）与乳房和/或子宫内膜耐受性作为雌激素的函数，显示出了二者间的差异。

[0072] 表Ⅰ：治疗A

[0073] 诺美孕酮醋酸酯+经皮的17β-雌二醇

[0074]

绝经后的时间/月	以前进行HRT	治疗开始日期	治疗持续周数	子宫内膜厚度前/后 毫米	备注
72	无	17.10.94	24 24 附加	2/2	经闭 治疗 48 周后子宫内膜厚度=2 mm
82	无	04.11.94	24 24 附加	3/3	经闭
26	是 耐受良好	09.01.95	24 24 附加	3/3	经闭
108	无	16.01.95	24 24 附加	1/4	经闭
48	无	13.02.95	24	3/2	第 1 到 6 周的 42 天内出血一次（几滴）；第 1 到 22 周（7 天/周）期间最低强度胸部紧张和疼痛 延长未完成：由于假期未携带治疗盒；协议以外进行相同的治疗
24	无	10.03.95	24 24 附加	2/5	经闭；第 6 到 12 周（7 天/周）期间轻微强度胸部紧张和疼痛
55	是 耐受良好	20.03.95	24 24 附加	4/8	经闭
27	是 耐受良好	08.05.95	24	3/5	经闭 延长未完成：由于假期未携带治疗盒；协议以外进行相同的治疗

[0075] 表 I 续

[0076]

90	是 耐受良好	10.04.95	24 24 附加	4/4	经闭
13	是 耐受良好	03.07.95	24 24 附加	1 待测	经闭
99	是 耐受良好	24.04.95	24 24 附加	1/4	经闭
21	是 耐受良好	26.06.95	24 24 附加	4 待测	经闭
96	?	29.05.95	24 24 附加	2 待测	经闭
65	是 耐受良好	10.05.95	24 24 附加	1/3	经闭；10 次（4 天/周）最低强度的胸部疼痛
13	无	12.06.95	第 6 周停止	3 未测到	从第 5 周到治疗结束连续轻微出血
38	是 耐受良好	10.07.95	24 24 附加	2 待测	经闭

[0077] 附加＝ 24 周附加治疗 HRT ＝激素代替治疗

[0078] 结论

[0079] 16 位接受治疗的病人中：

[0080] *1 人离开研究，即 6％

[0081] *15 人完成 24 周研究，即 94％

[0082] *13 人延长治疗（附加 24 周），81％

[0083] 两位病人因与治疗无关的原因没有延长治疗，在治疗协议外继续相同的治疗。

[0084] 表 II：治疗 C

[0085] 诺美孕酮醋酸酯 + 戊酸雌二醇酯，经口服给药

[0086]

绝经后的时间/月	以前进行HRT	治疗开始日期	治疗持续周数	子宫内膜厚度前/后毫米	备注
12	无	21.11.94	第8周停止	4*/ *=在对照回声中未测到	经闭，第2到8周期间轻微强度胸部紧张和疼痛；由于强的腹骨盆紧张而停止，所述紧张源于浆膜下纤维增大： 治疗前回声=37 mm；治疗8周后回声=75 mm
46	是 耐受良好	28.11.94	24 24附加	3/6	第5到9周的31天内出血一次（几滴）
31	是 耐受良好	28.11.94	第10周停止	2 未测到	经闭，由于失眠而停止；下肢紧张和疼痛
60	是 耐受良好	30.01.95	24 24附加	4/2	经闭，治疗的第2到19周期间轻微强度胸部紧张和疼痛
121	是 耐受良好	06.02.95	第9周停止	3 未测到	从第6周开始发生一次低度持续16天的出血 第2到8周期间最低强度胸部紧张；由于头疼、盗汗和血压17/10而停止

[0087] 表II续：

[0088]

36	是 耐受良好	06.02.95	24	4*	经闭，7 天/周的 23 次高度胸部紧张；由于胸部紧张而减少雌激素剂量，延长不可能进行
47	是 耐受良好	27.02.95	24 24 附加	2/2	经闭；6 次轻度胸部紧张和疼痛（2 天/周）
62	无	13.03.95	24 24 附加	1/4	经闭
74	是 耐受良好	20.03.95	24 24 附加	4/6	经闭
110	是 耐受良好	08.05.95	第 18 周停止	2 未测到	直到 12 周经闭，接着一次 41 天的出血，直到治疗结束
16	是 耐受良好	22.05.95	24 24 附加	1 待测	经闭
60	是 耐受良好	12.06.95	第 16 周停止	2/3	4 次低度出血（6 天/周） 5 次中等强度胸部紧张（6 天/周）； 由于乳腺炎和胸部脓肿而停止
11	无	19.06.95	24 24 附加	2 待测	12 天的出血发作 1 次（几滴）
38	是 耐受良好	03.07.95	第 4 周停止	5 未测到	低强度的 11 天的出血发作 1 次直到停止治疗

[0089] 结论

[0090] 14 位接受治疗的病人中：

[0091] *6 人离开研究，即 43％

[0092] *8 人完成 24 周研究，即 57％

[0093] *7 人延长治疗（附加 24 周），即 50％

[0094] 经闭百分比（即 24 周内未发生出血）＝ 43％

[0095] 结果 II

[0096] A- 观察结果

[0097] 尽管在 A 和 C 两组之间没有明显的区别，治疗 A 中观察到所有的 24 周研究期间，治疗终止的天数更少。

[0098] B- 子宫内膜临床耐受性

[0099] A 组中发现了最明显经闭的绝对百分比，阶段 II 中的差别更明显（治疗的第 13 到 24 周）。正如参考文献中所描述，经闭的百分比会随时间增加；因此，对于 C 组，治疗的首 12 周为 35.3%，末 12 周为 46.1%。

[0100] 附后的表 III、IV 和 V 说明所得结果。

[0101] 经闭

[0102] 关于治疗的分析

[0103] 表 III：阶段 I/1 到 12 周

[0104]

	总		A 组		C 组		P
	N	%	N	%	N	%	
经闭							
是	19	37.2%	9	50%	6	35.3%	
否	32	62.7%	9	50%	11	64.7%	0.316
斑点							
是	32	62.7%	9	50%	11	64.7%	
否	19	37.2%	9	50%	6	35.3%	0.316

[0105] 阶段 I 没有病人出现子宫出血

[0106]

	总		A 组		C 组		P
	N	平均±周 (最小:最大)	N	平均±周 (最小:最大)	N	平均±周 (最小:最大)	
出血总延续时间(天)	51	9.1±2.1 0:70	18	9.1±4.5 0:70	17	8.9±2.7 0:31	0.412
平均强度	51	0.8±0.1 0:2	18	0.7±0.2 0:2	17	0.9±0.2 0:2.5	0.446
出血周数	51	2.1±0.4 0:10	18	1.8±0.7 0:10	17	2.1±0.5 0:7	0.552
发生总次数	51	1.2±0.2 0:6	18	1±0.3 0:4	17	1.2±0.4 0:6	0.434

[0107] 表 IV :阶段 II/13 到 24 周

[0108]

	总		A 组		C 组		P
	N	%	N	%	N	%	
经闭							
是	20	42.5%	12	66.7%	6	46.1%	
否	27	57.4%	6	33.3%	7	53.8%	0.006
斑点							
是	27	57.4%	6	33.3%	7	53.8%	
否	20	42.5%	12	66.7%	6	46.1%	0.006

[0109] 阶段 II 没有病人出现子宫出血

[0110]

	总		A 组		C 组		P
	N	平均±周 (最小:最大)	N	平均±周 (最小:最大)	N	平均±周 (最小:最大)	
出血总延续时间(天)	47	13.9±3.1 0:75	18	6.2±3.3 0:42	13	18.5±7.7 0:75	0.013
平均强度	47	0.9±0.1	18	0.6±0.2	13	1.0±0.3	0.055

[0111]

		0:2		0:2.33		0:2	
出血周数	47	2.9±0.6 0:12	18	1.3±0.6 0:9	13	3.3±1.2 0:11	0.007
发生总次数	47	1.3±0.3 0:7	18	0.6±0.3 0:6	13	1.1±0.5 0:7	0.002

[0112] 表 V

[0113]

Δ % C1 和 C3 间	总		A 组		C 组		P
	N	平均±周 (最小:最大)	N	平均±周 (最小:最大)	N	平均±周 (最小:最大)	
A.L.A.T.	43	-23.1%±5.2% -88.2%:85.7%	17	-19.0%±3.8% -50%:7.1%	11	-31.2%±13.2% -88.2%:29.4%	0.936
F.S.H.	45	-74.1%±4.9% -98.4%:69.2%	18	-72.2%±5.5% -98%:24.8%	12	-78.2%±9.6% -98.4%:22.8%	0.405
雌二醇 (pg/ml)	40	432%±68.5% -54%:1640%	15	567%±118.7% -16%:1320%	10	609%±163.6% -54.3%:1640%	0.036

[0114] A.L.A.T. =丙氨酸转氨酶

[0115] F.S.H. =促卵泡激素

[0116] 两组中雌二醇水平的相对变动非常重要(A 组 Δ%=567%,C 组 Δ%=609%),p=0.04

[0117] 表 VI 说明进行的另一研究。在该另外的研究中,应该注意到对于诺美孕酮醋酸酯,绝对经闭(包括所有形式的雌激素治疗)病人的百分比高于第 3 月治疗:42.5%比 33.3%。在上述治疗中,病人必需等到治疗的第 12 月才能获得该经闭病人的 42%百分比,而在这里从 3 个月中即可获得,同时病人在年龄、体重和绝经后的时间上是可以比较的。另外,在该另外的研究中没有发现雌激素在以前的研究中抽发挥的作用。另一方面,该研究显示了治疗最后 9 个月中保孕药的剂量效应(保孕药剂量越低,周期越好控制)。

[0118] 最后,应该注意到出现 6 个月的经闭和子宫内膜厚度之间没有相互关系,所述厚度是由阴道内回波描记测量;在二治疗组中,6 个月的厚度平均变动为 +1.6mm。

[0119] 表 VI

[0120] 病人特征

[0121]

	总		A 组		C 组		P
	N	平均±周 (最小:最大)	N	平均±周 (最小:最大)	N	平均±周 (最小:最大)	
年龄	54	54.9±0.6 45:64	19	53.9±0.8 48:60	17	54.9±1.1 45:63	0.321
经闭年龄 (月) 体重(kg)	54 54	56.1±5.0 7:134 60±1.1 42:85	19 19	48.5±7.7 12:108 61.6±1.2 51:70	17 17	50.7±7.7 11:121 60.8±2.2 12:76	0. 309 0.149
身高	54	1.61±0.01 1.47:1.75	19	1.62±0.01 1.57:1.75	17	1.61±0.02 1.47:1.75	0.449
凯特累氏指数(kg/m2) SBP(mmHg)	54 54	23.1±0.4 17.1:31.2 123.9±1.5 100:140	19 19	23.3±0.4 19.7:25.6 127.9±2.5 110:140	17 17	23.5±0.7 17.5:28.7 121.2±2.5 110:140	0.3182 0.136
DBP(mmHg)	54	74.6±1.2 60:90	19	76.8±2 60:90	17	73.5±2.3 60:90	0.386

[0122]

HRT	总		A 组		C 组		P
	N	%	N	%	N	%	
以前 HRTs 是 否	17 37	31.5% 68.5%	9 10	47.4% 52.6%	14 8	82.3% 17.7%	0.046

[0123] HRT =激素代替治疗

[0124] SBP =收缩压

[0125] DBP =舒张压