

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97111528

A61K 31/585 (2006.01)

※申請日期：97.4.7

※IPC 分類：~~A61K~~

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/565 (2006.01)

新穎屈螺酮(DROSPIRENONE)/17 β -雌二醇療程及用以實行此療程之醫藥組合產物及套組

A61P 15/18 (2006.01)

NEW DROSPIRENONE/17 β -ESTRADIOL REGIMEN,
PHARMACEUTICAL COMBINATION, PRODUCT AND KIT FOR
PERFORMING THIS REGIMEN

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商拜耳先靈製藥公司

BAYER SCHERING PHARMA AG

代表人：(中文/英文)

1. 克羅斯

KLOSE

2. 諾艾斯克-約翰布魯特

NOESKE-JUNGBLUT

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國柏林市木勒街178號

178 MULLERSTRASSE D-13353 BERLIN GERMANY

國籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 維拉德米爾 漢斯
HANES, VLADIMIR
2. 哈木特 布羅迪
BLODE, HARTMUT
3. 羅福 史巧曼恩
SCHUERMANN, ROLF
4. 奔德 朵斯特布格
DUESTERBERG, BERND
5. 喬其 瑪爾
MARR, JOACHIM

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 德國 GERMANY
3. 德國 GERMANY
4. 德國 GERMANY
5. 德國 GERMANY

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年04月05日；60/910,326

2. 美國；2008年03月10日；61/035,285

3. 美國；2008年03月28日；61/040,494

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種投與包含屈螺酮(DRSP)及 17β -雌二醇(E2)之醫藥組合物的新穎療程，其係用於人類女性避孕停經且用於更年期婦女避孕及激素治療。

【先前技術】

現存含屈螺酮之OC(口服避孕藥)為Yasmin及Yaz。

已開發用於激素治療的包含屈螺酮和 17β -雌二醇的Angeliq。

標準的避孕丸係以28天的周期投藥，一般21天投與含孕激素與雌激素的活性丸，然後7天投與無激素或無活性丸(21+7天療程)。如今活性丸的投與已延長至24天與僅4天的無激素(24+4天療程)。同時，延長的療程已被發展為連續投與活性丸長達3個月(84+7天療程)。延長的療程對於為方便起見或因與月經及激素撤減相關的症候群和不適而希望減少退行性出血頻率的婦女為一種選擇。

所有這些療程皆具有用於啟動退行性出血的無激素周期。但是，這種'無激素周期'事實上並不存在於婦女的生理狀況中且事實上完全是人為的。同時，希望雌激素及/或孕激素具有治療效果時，例如更年期及停經期後婦女藉由雌激素緩解血管收縮症狀；高血壓前期(收縮袖套血壓為120-139 mmHg或舒張袖套血壓為80-89 mmHg)及高血壓期(收縮袖套血壓為 ≥ 140 mmHg或舒張袖套血壓 ≥ 90 mmHg)婦女之BP下降效果和基於屈螺酮的抗醛甾酮性質的

保鉀效果，'無激素周期'不具備理論基礎。

屈螺酮具有與孕酮非常相似的藥力性質，與傳統的孕激素不同在於其為螺旋內酯的衍生物。屈螺酮除孕激素活性外，其主要作用為抗醛甾酮活性。基於對屈螺酮之此等性質，觀察到降低之鹽和水滯留性，及高血壓婦女的血壓下降。屈螺酮對於鹽皮質激素受體的親和性約為醛甾酮(天然之鹽皮質激素)的5倍。已開發用於孕齡婦女避孕的與乙炔雌二醇(EE)結合的屈螺酮(日投與與20或30 μ gEE結合的3 mgDRSP，21天及24天療程)。同時，已開發了用於停經後婦女激素治療的屈螺酮與17- β 雌二醇的多種連續組合物。

更年期劃分婦女身體開始轉變成停經期的一段期間。更年期包含到停經期的數年-兩至八年-加上最後一次月經後的第一年。在這段期間，卵巢功能減退且身體雌激素水平下降。對於大多數婦女，該現象發生在35至50歲間。大多數更年期婦女經歷月經週期之變化。當雌激素水平開始下降時，周期的卵泡期可能縮短，且將整個周期從28-30天縮短到24-26天，導致周期頻率更大。另一方面，一些婦女開始具有更長的周期，因為他們未頻繁排卵。該等變化根據個人而極為不同。另外，雌激素水平的下降/波動會產生許多令人不安的症狀：熱潮紅、陰道乾澀增強、睡眠問題、心情浮動、似PMS的症狀、性欲減少、乳房脹痛及許多其他現象和症狀。

【發明內容】

本發明第一個目的為提供一種同時在整個婦女完全月經週期間及/或完全投藥週期間利用與屈螺酮相關的療效，另一方面藉以確保良好的周期控制(即可接收的出血模式)及尤其是可靠地導入(人工)退行性出血之療程。

本發明另一個目的為提供一種新穎屈螺酮/17- β 雌二醇(IDRSP/E2)丸療程，其可在較年輕婦女中作為OC，且亦欲用於上述的更年期婦女族群，以提供在人生這一階段所需的仍必需的避孕及治療停經症狀和周期控制/不規則出血。

該產品與天然雌激素E2及合成孕激素DRSP結合，該合成孕激素DRSP藥理性質與天然孕激素孕酮關係密切，但與孕酮不同地，其由經口路徑可有效地為生物可利用。

EP 0 253 607已揭示了包含自以下選取的雌激素及孕激素的組合物之用途，

雌激素選自：

0.075-1.50 mg 17 β -雌二醇，
0.012-0.025 mg 乙炔雌二醇，及
0.025-0.050 mg 甲基炔雌醇；

孕激素選自：

0.035-0.085 mg 左旋甲炔諾酮，
0.015-0.060 mg 孕二烯酮，
0.035-0.085 mg 去氧孕烯，
0.035-0.085 mg 3-酮基去氧孕烯，及
0.10-0.30 mg 炔諾酮

其係用於生產用於提供停經前婦女激素補充療法及避孕之劑型，對於總共28天的投藥期，投藥該劑型23至26天，在月經週期的第一天開始投藥，然後為2至5天的無丸或空丸。

該組合物未打算作為較年輕婦女的避孕藥。同時未提及屈螺酮作為可能的孕激素組份。

上述的24+4療程在PCT/EP94/04274及US RE37,564E中描述。本發明請求項1提及一種用於口服避孕的組合物，該組合物包含(a)23或24劑量單位，每個單位包含自>2.0至6.0 mg的17- β 雌二醇和0.02 mg乙炔雌二醇選取的雌激素；及自2.5至3.0 mg的屈螺酮和1至2 mg的醋酸環丙孕酮選取的孕激素，及(b) 5或4的無活性成份的安慰丸或其他標誌物以分別達到日投藥為23或24劑量單位，然後為分別5或4天的無丸或安慰丸。

【實施方式】

廣義上，本發明目的可經一種醫藥組合產物達到，該醫藥組合產物具有至少21天連續日劑量單位，每個日劑量單位包含2.0 mg至3.0 mg之屈螺酮及1.0至2.0 mg之17 β -雌二醇或10至20 μ g之17 α -乙炔雌二醇，隨後為包含與連續日劑量單位相同或較少含量的屈螺酮的間斷日劑量單位，其中在每次間斷日劑量單位前至少一天不投與屈螺酮。

本發明亦關於一種包含上述組合產物的套組。

在本發明一實施例中，在每次間斷日劑量單位前一天不投與屈螺酮。

在本發明另一實施例中，在至少一次間斷日劑量單位前兩天不投與屈螺酮。

在本發明又一實施例中，在一次間斷日劑量單位前至少一天不投與屈螺酮。

在根據本發明的進一步實施例中，該療程提供23天的口服日劑量單位及在28天月經週期的第25和27天投與的間斷日劑量單位。

但是本發明另一實施例提供24天的口服日劑量單位及在28天月經週期的第26和28天投與的間斷日劑量單位。

在根據本發明的更進一步實施例中，該療程提供24天的口服日劑量單位及在28天月經週期的第27天投與的間斷日劑量單位。

根據本發明的新穎療程為在至少21天的未間斷日投藥期間包含日劑量單位2.0 mg至3.0 mg之屈螺酮及1.0至2.0 mg，較佳為1.50 mg之17 β -雌二醇或10至20 μ g之乙炔雌二醇，及此後每個第二天或此後每個第三天間斷性投藥的劑量單位中，或此後第三天的第一次間斷劑量單位中及第一次間斷劑量單位後第二天的第二次間斷劑量單位中，或此後第二天的第一次間斷劑量單位中及第一次間斷劑量單位後第三天的第二次間斷劑量單位中包含相同或較少含量屈螺酮，以完成28天周期。

根據本發明，已發現這種新穎劑量療程出乎意料的可確保在未間斷日投藥DRSP/E2之投藥再次發生前，可靠出現退行性出血。令人驚異的是因為在原本無激素周期期間投與

一些屈螺酮。認為"關/開"階段(22-28天，較佳25-28)在原本無激素(無丸)期間，在孕激素存在下，增加卵巢抑制，而可靠地誘發退行性出血。

該等新穎療法針對其參數如出血總天數、出血強度、退行性出血長度等提供一種可接受的出血模式。同時，在"中斷"時間斷性投與的相同或較少含量的屈螺酮的新穎療程保證在投藥的整個期間充分保留屈螺酮的療效，而未間斷性減少或中斷屈螺酮特有的療效。

投與的E2劑量足夠維持正常的生理骨礦物密度。預期以E2代替乙炔雌二醇提供明顯的療效。其中之一為減小對代謝參數的影響，如肝蛋白生物合成。

在本發明的另一態樣中，日劑量單位包含作為雌激素的10至20 μg ，較佳為15 μg 的17 α -乙炔雌二醇。

由至少21天連續日劑量單位組成的本發明療程及醫藥組合物有些部分可為單相，即在其每個劑量單位中各包含同等含量的17 β -雌二醇及屈螺酮或該等部分可為多相，即17 β -雌二醇及/或屈螺酮含量可梯度變化。

在本發明療程及醫藥組合物的一實施例中，17 β -雌二醇含量自第一階段的1.0 mg17 β -雌二醇梯度增加至第二階段的1.5 mg17 β -雌二醇至第三階段的2.0 mg17 β -雌二醇。在每個連續劑量單位中屈螺酮之含量保持不變。3.0 mg屈螺酮較佳。

在24天連續日劑量單位的情況下，每個階段各具有6至10且較佳為8天的日劑量單位。

因此，在治療周期期間，每次連續劑量單位3.0 mg固定含量屈螺酮與遞增的17 β -雌二醇劑量結合得到高度卵巢抑制(相當於YAZ)且中和雌二醇受體的減量調節。

另一實施例提供欲梯度增加17 β -雌二醇及梯度減少屈螺酮含量，自1.0 mg之17 β -雌二醇開始至1.5 mg之17 β -雌二醇至2.0 mg 17 β -雌二醇，而按相同次序，屈螺酮含量自3.0 mg屈螺酮減少至2.5 mg屈螺酮至2.0 mg屈螺酮。

在又一24天連續日劑量單位情況下，每個階段具有6至10且較佳為8天的日劑量單位。

在單相17 β -雌二醇及屈螺酮情況下，每劑量單位為日劑量3.0 mg之屈螺酮較佳。

在另一實施例中，間斷劑量單位包含相對於療法的連續及不間斷部分(1天至至少21天)的日劑量單位較少的屈螺酮。在該實施例中，例如間斷劑量單位包含1.0 mg屈螺酮。

在本發明更進一步實施例中，每日劑量單位中除雌激素及屈螺酮外，間斷劑量單位中除雌激素外及無任何屈螺酮的剩餘日單位中，均可包含四氫葉酸。包含雌激素及/或孕激素和5-甲基-(6S)-四氫葉酸的醫藥組合物在以引用的方式併入本文中的WO 2006/120035中被描述。

WO 2006/120035揭示了口服避孕藥，雖然該口服避孕藥能預防葉酸不足引起的疾病，但無法同時掩蓋維生素B12不足引起的症狀。個別投藥療程確保服用本發明醫藥組合物之消費者在中斷後一段時間仍可確實受到保護，以防止因葉酸不足引起的失調或畸形，特別是防止神經管缺陷。

以上兩者亦應用於使用者中亞甲基四氫葉酸還原酶的同型或雜合的多型現象，該酶對人體的葉酸的利用率產生負面影響且因此對其預防神經管缺陷的生物活性產生負面影響。

添加 5-甲基-(6S)-四氫葉酸至本發明之醫藥組合物中發揮如在 WO 2006/120035 中之相同目的。

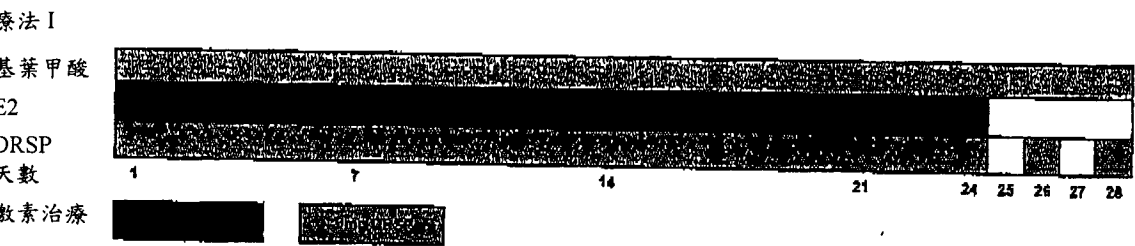
本發明形式之 5-甲基-(6S)-四氫葉酸意指游離酸形式和醫藥上可接受的鹽及 5-甲基-(6S)-四氫葉酸的修飾體(N-[4-[[[(2-氨基-1,4,5,6,7,8-六氫-4-氧-5-甲基-(6S)-蝶啶)甲基]氨基]苯甲醯基]-L-谷氨酸)。

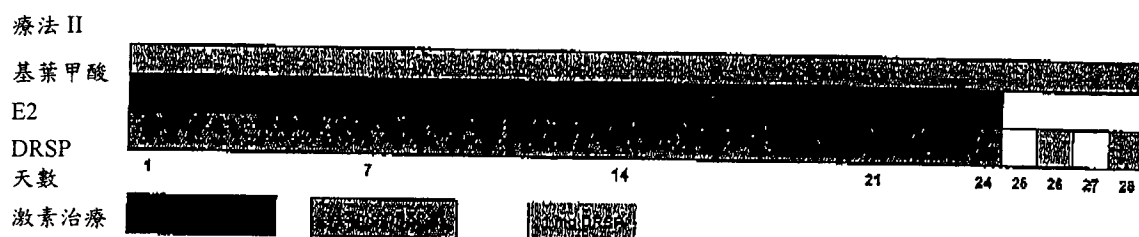
醫藥上可接受的鹽指藥物學及製藥學上可接受的。該等藥物學及製藥學上可接受的鹽可為鹼金屬或鹼土金屬鹽，較佳為鈉、鉀、鎂或鈣鹽。鈣鹽最佳。

鈣鹽實例之使用含量，根據本發明最佳為 5-甲基-(6S)-四氫葉酸(甲基葉酸)，其在 0.1 至 10 mg 之間，較佳為 0.4 至 1 mg 之間，最佳為 451 μg(相當於 400 μg 葉酸或 416 μg 5-甲基-(6S)-四氫葉酸(甲基葉酸))。

EP 1044975 中揭示之結晶修飾體較佳為 5-甲基-(6S)-四氫葉酸的修飾體。

例如，以下方案中說明兩組較佳療程(視需要將甲基葉酸包含於該等療程中)。





本發明亦提及該用於上述療程的醫藥組合產物。

在其最廣態樣中，本發明提供一種具有至少21天包含日劑量單位2.0 mg至3.0 mg屈螺酮及1.0 mg至2.0 mg，較佳為1.50 mg17β-雌二醇的連續日劑量單位，隨後為包含與連續日劑量單位相同或較少含量的屈螺酮的間斷日劑量單位，其中在每次間斷日劑量單位前一天不投與屈螺酮。

根據本發明，10至20 μg ，較佳為15 μg 之17 α -乙炔雌二醇代替1.0至2.0 mg，較佳為1.50 mg之17 β -雌二醇作為雌激素包含於每日劑量單位中。

在療程中未攝入激素的若干天(即：第25及27天)裏，可引入安慰錠劑，以提高婦女的服藥依從性且不遺忘每天服用藥丸。

根據本發明一實施例，在醫藥組合物亦包含 5-甲基-(6S)-四氫葉酸的情況下，每個無激素的"安慰劑"亦包含該 5-甲基-(6S)-四氫葉酸且較佳係如日劑量單位的相同含量。

該新穎療程及醫藥組合物與21/7或24/4療法比較，可產生導致更高避孕效力的相當連續的屈螺酮血清水平。當17 β -雌二醇作為雌激素使用時，屈螺酮連續血清水平對於組合物的可靠排卵抑制作用更加重要，因為其相對於目前

作為口服避孕藥中的雌激素的炔雌醇較弱。

甚至更進一步，已知屈螺酮的所有療效在完全投藥期間可有效保留。在第一實例中該等療效為在治療PMDD(經前期煩躁不安症)、痤瘡中的治療性及屈螺酮維持體重幾乎不變的能力，因其抵消由雌激素引起的保水性的抗鹽皮質素類作用。與其他包含 17α -乙炔雌的製備物相比，屈螺酮的另一些療效包含降低前高血壓及高血壓婦女的血壓，其維持骨質量密度(BMD)穩定的能力。

臨床研究中測試了該等療程對排卵抑制及可接受退行性出血的效果。藉由該等測試，新療法的排卵抑制效果在一研究中進行評估，在該研究中亦監測了療法的出血模式、周期控制、及耐受性。

進行多中心、雙盲、隨機、平行組研究，評估年齡18至35歲健康女性志願者服用包含 17β -雌二醇(E2)及屈螺酮(DRSP)的口服避孕藥經過7個周期的不同療程的周期控制及安全性。

評估以下4種不同治療及劑量療程，治療組A至D。每組治療約100名志願者。投藥途徑為口服。

治療A/單DRSP 2×

第1-24天：1.5 mg E2+3 mg DRSP

第25天：安慰劑

第26天：3 mg DRSP

第27天：安慰劑

第28天：3 mgDRSP

處理 B/單 DRSP 1×

第 1-24 天：1.5 mg E2+3 mg DRSP

第 25 天：安慰劑

第 26 天：安慰劑

第 27 天：3 mg DRSP

第 28 天：安慰劑

處理 C/三 DRSP 1×

第 1-8 天：1 mg E2+3 mg DRSP

第 9-16 天：1.5 mg E2+3 mg DRSP

第 17-24 天：2 mg E2+3 mg DRSP

第 25 天：安慰劑

第 26 天：安慰劑

第 27 天：3 mg DRSP

第 28 天：安慰劑

治療 D/三 DRSP 1×

第 1-8 天：1 mg E2+3 mg DRSP

第 9-16 天：1.5 mg E2+2.5 mg DRSP

第 17-24 天：2 mg E2+2 mg DRSP

第 25 天：安慰劑

第 26 天：安慰劑

第 27 天：2 mg DRSP

第 28 天：安慰劑

志願者(健康女性志願者，年齡18-35(包含)歲)經7個治療周期治療，每個治療周期包含28天(總共196天)，每天1

錠劑。

效力變數

主要效力變數

- 在2至7周期的周期內出血事件數(包含點狀出血)。

次要效力變數

- 在2至7周期的周期內出血天數(包含點狀出血)
- 在1至6周期期間退行性出血事件數
- -出血方式
 - 出血/點狀出血天數
 - 出血天數(不包含點狀出血)
 - 僅點狀出血天數
 - 出血/點狀出血事件數(平均長度、最大長度及長度範圍)
 - 僅點狀出血事件數(平均長度、最大長度及長度範圍)
- 周期控制
- 退行性出血
 - 具有/未具有退行性出血之志願者數
 - 退行性出血事件之長度
 - 退行性出血事件之最大強度
 - 退行性出血事件之開始

周期內出血(包含點狀出血)

- 具有/未具有周期內出血之志願者數
- 周期內出血事件數及最大長度

- 周期內出血天數
- 周期內出血的最大強度

周期內出血(不包含點狀出血)

- 具有/未具有周期內出血之志願者數
- 周期內出血事件數及最大長度
- 周期內出血天數

具有周期內出血之婦女(包含點狀出血)

- 在2-6周期期間具有至少一次周期內出血之志願者數
- 在2-7周期期間具有至少一次周期內出血之志願者數

具有周期內出血之婦女(不包含點狀出血)

- 在2-6周期期間具有至少一次周期內出血之志願者數
- 在2-7周期期間具有至少一次周期內出血之志願者數

- 治療主觀性評估

安全性變數

- 初始發現及不利事件(AE)
- 安全性實驗測試(包含妊娠實驗)
- 生命跡象
- 身體及婦科檢查(包含乳房觸診、經陰道的超聲圖像檢查[TVU]及細胞宮頸刮片)。

該等療法提供一種可接受的出血情況及良好的耐受性。

經根據本發明的療法達到的排卵抑制在一隨機、雙盲臨床研究中評估。約50名志願者形成一個治療組。該研究包含1次預治療及3次治療周期。主要臨床終點在決定具有不完全排卵抑制之志願者數。不完全排卵抑制定義為在治療周期2或3期間Hoogland數為6(排卵)。如果PPS(符合方案集)小於5%顯示不完全排卵抑制，則證明成功的排卵抑制。

所有的療程皆有效抑制排卵。

本發明之醫藥組合物可根據可接受醫藥實例與傳統醫藥可接受媒介物、載體、賦形劑、黏合劑、防腐劑、穩定劑、香料、及/或佐藥等配製為任意給定形式的單位劑量形式。

技術界習用經口投藥的調配物。例如，錠劑一般包含醫藥上可接受的載體，例如，黏合劑，例如黃耆膠、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠；賦形劑，例如磷酸氫鈣或纖維素；崩解劑，例如玉米澱粉或藻酸；潤滑劑，例如硬脂酸鎂；及/或甜味劑或調味劑。當劑量單位形式為膠囊時，除了上述類型物料外，其可包含液體載體，例如脂油。多種其它物料可作為塗層存在或另用於修飾劑量單位的物理形式。例如，錠劑或膠囊可覆有蟲膠、糖或此兩種。糖漿或清藥酒可包含作為載體的活性化合物、水、酒精等、可溶性甘油、作為甜味劑的蔗糖、作為防腐劑的對羥苯甲酸甲酯及對羥苯甲酸丙酯、染料及調味劑，例如櫻桃或柳橙。當作為懸浮液口服時，該等組合物包含擴大體積的微晶纖

維素、作為懸浮劑的藻酸或海藻酸鈉、作為黏度增強劑的甲基纖維素、及技術中已知的甜味劑/調味劑。作為立刻釋放錠劑，該等組合物包含微晶纖維素、磷酸氫鈣、澱粉、硬脂酸鎂和乳糖及/或其他技術中已知的賦形劑、黏合劑、崩解劑、稀釋劑及潤滑劑。

屈螺酮可自商業途徑(例如自 Bayer Schering Pharma AG))得到或經習用方法合成，例如根據USP 6,121,465及未來藥物(Drugs of the Future)2000，25(12)，1247-1256中所揭示之方法。

雖然根據本發明該劑量單位適於口服明顯較佳且所述日劑量指定用於口服，但是在本發明範圍內亦可經對於激素避孕有效的其他途徑投與日劑量，例如，經由經皮或透黏膜途徑。

如果經非口途徑投與劑量單位，日劑量的調整是必要的。例如在將經皮投與的0.05 mg可經經皮投與的E2粗略的轉化為1 mg口服E2的情況下，即E2經經皮的利用率較口服好約20倍。

口服及經皮投藥後DRSP的生物利用率大概是一樣的，即經皮投藥的DRSP劑量與本說明書關於口服投藥中給出的劑量約略相同。

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種醫藥組合產物，該組合產物具有至少21天連續日劑量單位，每個日劑量單位包含2.0 mg至3.0 mg之屈螺酮及1.0至2.0 mg之17 β -雌二醇，隨後為包含與連續日劑量單位相同或較少含量(即0.5 mg至3.0 mg)的屈螺酮之間斷日劑量單位，其中每次間斷日劑量單位投與之前至少一天不投與屈螺酮。

該等醫藥組合產物可用於女性口服避孕，確保每4星期一次退行性出血且充分保留了與屈螺酮相關的療效。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to a pharmaceutical combination product with at least 21 daily consecutive dosage units containing from 2.0 mg to 3.0 mg of drospirenone and 1.0 to 2.0 mg of 17-estradiol in each daily dosage unit followed by intermittent daily dosage units containing the same or smaller amount of drospirenone (i.e. 0.5 mg to 3.0 mg) as the consecutive daily dosage units wherein each intermittent daily dosage unit is preceded by at least one day without administration of drospirenone.

These pharmaceutical combination products can be used for female oral contraception, guarantee a withdrawal bleeding each 4 weeks and allow for the full maintenance of the drospirenone related benefits.

十、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組合產物，該組合產物具有至少21天的連續日劑量單位，每個日劑量單位包含2.0 mg至3.0 mg之屈螺酮及1.0至2.0 mg之 17β -雌二醇，隨後為包含與連續日劑量單位相同或較少含量的屈螺酮的間斷日劑量單位，其中在每次間斷日劑量單位之前至少一天不投與屈螺酮。
2. 如請求項1之醫藥組合產物，其中在每次間斷日劑量單位前一天不投與屈螺酮。
3. 如請求項1之醫藥組合產物，其中在至少一次間斷日劑量單位前兩天不投與屈螺酮。
4. 如請求項1之醫藥組合產物，其中在一次間斷日劑量單位前至少一天不投與屈螺酮。
5. 如請求項1之醫藥組合產物，其中該組合產物具有23天連續口服日劑量單位及兩次將在28天月經週期的第25和27天投與的間斷日劑量單位。
6. 如請求項1之醫藥組合產物，其中該組合產物具有24天連續口服日劑量單位及兩次將在28天月經週期的第26和28天投與的間斷日劑量單位。
7. 如請求項1之醫藥組合產物，其中該組合產物具有24天連續口服日劑量單位及一次將在28天月經週期的第27天投與的間斷日劑量單位。
8. 如請求項1之醫藥組合產物，其中該組合產物在至少21天的未間斷日投藥期間，該日劑量單位包含2.0 mg至3.0 mg之屈螺酮及1.0至2.0 mg，較佳為1.50 mg之 17β -雌二

醇；且間斷投與的劑量單位中包含相同或較少含量之屈螺酮。

9. 如請求項1之醫藥組合產物，其中該組合產物包含每個日劑量單位為1.5 mg之17 β -雌二醇。
10. 如請求項1之醫藥組合產物，其中該組合產物具有23天連續日劑量單位。
11. 如請求項1之醫藥組合產物，其中該組合產物具有24天連續日劑量單位。
12. 如請求項1之醫藥組合產物，其中連續日劑量單位每次包含2.0 mg至3.0 mg之屈螺酮。
13. 如請求項1之醫藥組合產物，其中連續劑量單位每次包含3.0 mg之屈螺酮。
14. 如請求項1之醫藥組合產物，其中每次間斷劑量單位包含少於3.0 mg之屈螺酮。
15. 如請求項14之醫藥組合產物，其中每次間斷劑量單位包含0.5或2.0 mg之屈螺酮。
16. 如請求項1至15中任一項之醫藥組合產物，其中以10至20 μ g之17 α -乙炔雌二醇代替1.0至2.0 mg之17 β -雌二醇作為雌激素包含於日劑量單位中。
17. 如請求項1至16中任一項之醫藥組合產物，其中日劑量單位中除雌激素及屈螺酮外另附加包含四氫葉酸，間斷劑量單位除屈螺酮外附加包含四氫葉酸，且無任何屈螺酮的剩餘日單位附加包含四氫葉酸。
18. 如請求項17之醫藥組合產物，其中每次劑量單位包含0.1

至 10 mg 之 甲 基 葉 酸 。

19. 如 請 求 項 18 之 醫 藥 組 合 產 物 ， 其 中 每 次 劑 量 單 位 包 含 0.4
至 1.0 mg 之 甲 基 葉 酸 。

20. 一 種 醫 藥 套 組 ， 該 套 組 包 含 如 請 求 項 1 至 19 中 任 一 項 之
醫 藥 組 合 產 物 。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)