

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780038944.6

[51] Int. Cl.

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61P 15/12 (2006.01)

A61P 15/18 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 10 月 7 日

[11] 公开号 CN 101553234A

[22] 申请日 2007. 10. 12

[21] 申请号 200780038944.6

[30] 优先权

[32] 2006. 10. 20 [33] EP [31] 06022091.0

[32] 2007. 5. 10 [33] EP [31] 07009373.7

[86] 国际申请 PCT/EP2007/008866 2007. 10. 12

[87] 国际公布 WO2008/046559 德 2008. 4. 24

[85] 进入国家阶段日期 2009. 4. 20

[71] 申请人 拜耳先灵医药股份有限公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 S·措伊恩 H·齐莫尔曼

S·帕克

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 张晓威

权利要求书 3 页 说明书 4 页

[54] 发明名称

戊酸雌二醇或者 17 β -雌二醇与地诺孕素的组合用于口服治疗以保持和/或提高女性性欲的用途

[57] 摘要

本发明涉及戊酸雌二醇或者雌二醇与 17 α -氰甲基-17- β -羟基雌-4,9-二烯-3-酮(地诺孕素)的组合在用于口服治疗以保持和/或提高女性性欲的多相或者单相组合制剂中的用途,其还任选地与口服避孕联合。多相组合与药学可接受的安慰剂或者单相组合以及不含活性成分和不含安慰剂的日剂量单位的总数日剂量单位等于 28 天。

1. 戊酸雌二醇或者 17β -雌二醇与 17α -氰甲基- 17β -羟基雌-4,9-二烯-3-酮(地诺孕素)的组合在制备用于口服治疗以保持和/或提高女性性欲的多相组合产品或者单相组合产品中的用途, 其在适当时与口服避孕联合。

2. 如权利要求 1 所述的戊酸雌二醇或者雌二醇与 17α -氰甲基- 17β -羟基雌-4,9-二烯-3-酮(地诺孕素)的组合的用途, 其包括:

第一相的 2 个 3 mg 戊酸雌二醇或者少于 3 mg 雌二醇的日剂量单位,

第二相的 2 组日剂量单位, 其中第一组包括 5 个 2 mg 戊酸雌二醇或者少于 2 mg 的雌二醇与 2 mg 地诺孕素的组合的日剂量单位, 且第二组包括 17 个 2 mg 戊酸雌二醇或者少于 2 mg 的雌二醇与 3 mg 地诺孕素的组合的日剂量单位,

第三相的 2 个具有 1 mg 戊酸雌二醇或者少于 1 mg 的雌二醇的日剂量单位以及另外相的 2 个药学可接受的安慰剂的日剂量单位

其用于总数为 28 个日剂量单位的用于口服治疗以保持和/或提高女性性欲的多相组合产品中, 在适当时与口服避孕联合。

3. 如权利要求 1 所述的戊酸雌二醇或者雌二醇与 17α -氰甲基- 17β -羟基雌-4,9-二烯-3-酮(地诺孕素)的组合的用途, 其包括:

第一相的 2 个 3 mg 戊酸雌二醇或者少于 3 mg 的雌二醇的日剂量单位,

第二相的 2 组日剂量单位, 其中第一组包括 5 个 2 mg 戊酸雌二醇或者少于 2 mg 的雌二醇与 3 mg 地诺孕素的组合的日剂量单位, 且第二组包括 17 个 2 mg 戊酸雌二醇或者少于 2 mg 的雌二醇与 4 mg 地诺孕素的组合的日剂量单位,

第三相的 2 个具有 1 mg 戊酸雌二醇或者少于 1 mg 的雌二醇的日剂量单位以及另外相的 2 个药学可接受的安慰剂的日剂量单位

其用于总数为 28 个日剂量单位的用于口服治疗以保持和/或提高女性性欲的多相组合产品中, 在适当时与口服避孕联合。

4. 如权利要求 1 所述的戊酸雌二醇或者雌二醇与 17 α -氰甲基-17- β -羟基雌-4,9-二烯-3-酮(地诺孕素)的组合的用途, 其包括:

第一相的 2 个 3 mg 戊酸雌二醇或者少于 3 mg 的雌二醇的日剂量单位,

第二相的 2 组日剂量单位, 其中第一组包括 5 个 2 mg 戊酸雌二醇或者少于 2 mg 的雌二醇与 1 mg 地诺孕素的组合的日剂量单位, 且第二组包括 17 个 2 mg 戊酸雌二醇或者少于 2 mg 的雌二醇与 2 mg 地诺孕素的组合的日剂量单位,

第三相的 2 个具有 1 mg 戊酸雌二醇或者少于 1 mg 的雌二醇的日剂量单位以及另外相的 2 个药学可接受的安慰剂的日剂量单位

其用于总数为 28 个日剂量单位的用于口服治疗以保持和/或提高女性性欲的多相组合产品中, 在适当当时与口服避孕联合。

5. 如权利要求 1 所述的戊酸雌二醇或者雌二醇与 17 α -氰甲基-17- β -羟基雌-4,9-二烯-3-酮(地诺孕素)的组合的用途, 其包括:

第一相的 3 个 3 mg 戊酸雌二醇或者少于 3 mg 的雌二醇的日剂量单位,

第二相的 2 组日剂量单位, 其中第一组包括 4 个 2 mg 戊酸雌二醇或者少于 2 mg 的雌二醇与 1 mg 地诺孕素的组合的日剂量单位, 且第二组包括 16 个 2 mg 戊酸雌二醇或者少于 2 mg 的雌二醇与 2 mg 地诺孕素的组合的日剂量单位,

第三相的 2 个具有 1 mg 戊酸雌二醇或者少于 1 mg 的雌二醇的日剂量单位以及另外相的 3 个药学可接受的安慰剂的日剂量单位

其用于总数为 28 个日剂量单位的用于口服治疗以保持和/或提高女性性欲的多相组合产品中, 在适当当时与口服避孕联合。

6. 戊酸雌二醇或者雌二醇与 17 α -氰甲基-17- β -羟基雌-4,9-二烯-3-酮(地诺孕素)的组合的用途, 其包括:

少于或者等于 30 μ g 的戊酸雌二醇或者雌二醇与少于或者等于 2.00 mg 的 17 α -氰甲基-17- β -羟基雌-4,9-二烯-3-酮(地诺孕素)的组合, 它们在单相组合产品中, 所述产品的总数为 28 个日剂量单位

或者总数为 21 个日剂量单位和 7 个含药学可接受的安慰剂或者不含安慰剂

且不含激素的日剂量单位，
或者总数为 22 个日剂量单位和 6 个含药学可接受的安慰剂或者不含安慰剂
且不含激素的日剂量单位，
或者总数为 23 个日剂量单位和 5 个含药学可接受的安慰剂或者不含安慰剂
且不含激素的日剂量单位，
或者总数为 24 个日剂量单位和 4 个含药学可接受的安慰剂或者不含安慰剂
且不含激素的日剂量单位，
或者总数为 25 个日剂量单位和 3 个含药学可接受的安慰剂或者不含安慰剂
且不含激素的日剂量单位，
或者总数为 26 个日剂量单位和 2 个含药学可接受的安慰剂或者不含安慰剂
且不含激素的日剂量单位，
或者总数为 27 个日剂量单位和 1 个含药学可接受的安慰剂或者不含安慰剂
且不含激素的日剂量单位，
其用于口服治疗以保持和/或提高女性性欲，在适当时与口服避孕联合。

戊酸雌二醇或者 17 β -雌二醇与地诺孕素的组合用于口服治疗以保持和/或提高女性性欲的用途

发明领域

本发明涉及戊酸雌二醇或者 17 β -雌二醇(雌二醇)与 17 α -氰甲基-17- β -羟基雌-4,9-二烯-3-酮(地诺孕素)的组合在用于口服治疗以保持和/或提高女性性欲的多相或者单相组合产品中的用途,其在适当时还与口服避孕联合。

所述多相组合与药学可接受的安慰剂中的一种或者单相组合的日剂量单位,在合适时,与含有药学可接受的安慰剂或者不含安慰剂且不含激素的日剂量单位的总数等于 28 个日剂量单位。

现有技术

女性性欲是十分复杂的事件,它被很多激素和心理社会因素所影响。人们很早已经知道绝经期的开始可能伴随妇女性欲减退。在本文中所讨论的原因是内源性雌二醇水平的减退和降低的雄激素水平。人们较少知道的是下述事实:常规的组合口服避孕药和单纯黄体酮丸剂(progestin-only pills, POPs)的摄入可能导致性欲的获得性缺失/减退。术语“获得性OC-相关的性心理障碍(HSDD)”包括此类障碍。(Blitzer: Kontrazeption und Sexualitat, Therapeutische Umschau, 第 51 卷, 1994, 第 2 版, 110-114)。对此的原因并不清楚,许多论文正在讨论中。迄今为止,还不可能充分预防这种观察到的现象。(Sex steroids and libido, The European Journal of Contraception and reproductive Health care (1997 – 253-258)。

发明内容

本发明基于发现用于保持和/或提高女性性欲的手段的目的。

根据本发明,通过使用戊酸雌二醇或者雌二醇与 17 α -氰甲基-17- β -羟基雌-4,9-二烯-3-酮(地诺孕素)的组合来制备用于口服治疗以保持和/或提高女性性欲的多相组合产品或者单相组合产品来实现该目的。

已经令人惊讶地发现,口服避孕与女性性欲的保持和/或提高相伴发生。

有益地,将戊酸雌二醇或者雌二醇与 17 α -氰甲基-17- β -羟基雌-4,9-二烯-3-酮(地诺孕素)组合应用,其包括:第一相的 2 个 3 mg 戊酸雌二醇或者等效剂量的雌二醇(少于 3 mg)的日剂量单位,第二相的 2 组日剂量单位,其中第一组包括 5 个 2 mg 戊酸雌二醇或者等效剂量的雌二醇(少于 2 mg)与 2 mg 地诺孕素的组合的日剂量单位,且第二组包括 17 个 2 mg 戊酸雌二醇或者等效剂量的雌二醇(少于 2 mg)与 3 mg 地诺孕素的组合的日剂量单位,第三相的 2 个具有 1 mg 戊酸雌二醇或者等效剂量的雌二醇(少于 1 mg)的日剂量单位以及另外相的 2 个药学可接受的安慰剂的日剂量单位,其用于制备总数为 28 的用于口服治疗以保持和/或提高女性性欲的多相组合产品,在适当当时与口服避孕联合。

有益地,也将戊酸雌二醇或者雌二醇与 17 α -氰甲基-17- β -羟基雌-4,9-二烯-3-酮(地诺孕素)组合应用,其包括:第一相的 2 个 3 mg 戊酸雌二醇或者等效剂量的雌二醇(少于 3 mg)的日剂量单位,第二相的 2 组日剂量单位,其中第一组包括 5 个 2 mg 戊酸雌二醇或者等效剂量的雌二醇(少于 2 mg)与 3 mg 地诺孕素的组合的日剂量单位,且第二组包括 17 个 2 mg 戊酸雌二醇或者等效剂量雌二醇(少于 2 mg)与 4 mg 地诺孕素的组合的日剂量单位,第三相的 2 个具有 1 mg 戊酸雌二醇或者等效剂量的雌二醇(少于 1 mg)的日剂量单位以及另外相的 2 个药学可接受的安慰剂的日剂量单位,其用于制备总数为 28 的用于口服治疗以保持和/或提高女性性欲的多相组合产品,在适当当时与口服避孕联合。

同样有益地,将戊酸雌二醇或者雌二醇与 17 α -氰甲基-17- β -羟基雌-4,9-二烯-3-酮(地诺孕素)组合应用,其包括:第一相的 2 个 3 mg 戊酸雌二醇或者等效剂量的雌二醇(少于 3 mg)的日剂量单位,第二相的 2 组日剂量单位,其中第一组包括 5 个 2 mg 戊酸雌二醇或者等效剂量的雌二醇(少于 2 mg)与 1 mg 地诺孕素的组合的日剂量单位,且第二组包括 17 个 2 mg 戊酸雌二醇或者等效剂量的雌二醇(少于 2 mg)与 2 mg 地诺孕素的组合的日剂量单位,第三相的 2 个具有 1 mg 戊酸雌二醇或者等效剂量的雌二醇(少于 1 mg)的日剂量单位以及另外相的 2 个药学可接受的安慰剂的日剂量单位,其用于制备总数为 28 的用于口服治疗以保持和/或提高女性性欲的多相组合产品,在适

当时与口服避孕联合。

同样有益地，将戊酸雌二醇或者雌二醇与 17 α -氰甲基-17- β -羟基雌-4,9-二烯-3-酮(地诺孕素)组合应用，其包括：第一相的 3 个 3 mg 戊酸雌二醇或者等效剂量的雌二醇(少于 3 mg) 的日剂量单位，第二相的 2 组日剂量单位，其中第一组包括 4 个 2 mg 的戊酸雌二醇或者等效剂量的雌二醇(少于 2 mg) 与 1 mg 地诺孕素的组合的日剂量单位，且第二组包括 16 个 2 mg 戊酸雌二醇或者等效剂量的雌二醇(少于 2 mg) 与 2 mg 地诺孕素的组合的日剂量单位，第三相的 2 个具有 1 mg 戊酸雌二醇或者等效剂量的雌二醇(少于 1 mg) 的日剂量单位以及另外相的 3 个药学可接受的安慰剂的日剂量单位，其用于制备总数为 28 的用于口服治疗以保持和/或提高女性性欲的多相组合产品，在适当当时与口服避孕联合。

同样有利地，将少于或者等于 3 mg 的戊酸雌二醇或者雌二醇与少于或者等于 2.00 mg 的 17 α -氰甲基-17- β -羟基雌-4,9-二烯-3-酮(地诺孕素)的组合应用于单相产品，所述单相产品用于口服治疗以保持和/或提高女性性欲，在适当当时与口服避孕联合。所述单相组合包括 21、22、23、24、25、26、27 个具有恒定量的地诺孕素和戊酸雌二醇或者地诺孕素和雌二醇的日剂量单位，以及 7、6、5、4、3、2、1 个含药学可接受的安慰剂或者不含安慰剂且不含激素的日剂量单位，以得到总数等于 28 的日剂量单位。

在延长的周期内给药所述单相产品同样是有益的，其包括：

——第一相的 $n \times 21$ 个日剂量单位 ($n = 2-5$) 的 1.0-2.0 mg 地诺孕素与 10-30 μ g 炔雌醇的单相制剂，其中地诺孕素和雌二醇的量恒定

——在 $n = 2-5$ 之后的第二相的 7 个无药 (pill-free) 日剂量单位。

为了得到等于 28 的日剂量单位总数以及之后用于上述延长的周期中，使用具有 21-27 个地诺孕素、戊酸雌二醇或者雌二醇的日剂量单位和 1 至 7 个不含安慰剂或不含激素的日剂量单位或者 1 至 7 个含有安慰剂的日剂量单位的单相产品被证明特别有益。

要求保护的制剂的效能研究

用口服给药的戊酸雌二醇和地诺孕素的多相组合进行临床试验，其中第一相由 2 个 3 mg 戊酸雌二醇的日剂量单位组成，第二相由 2 组日剂量单

位组成。该第二相的第一组由 5 个 2 mg 戊酸雌二醇与 2 mg 地诺孕素的组合组成，且第二组由 17 个 2 mg 戊酸雌二醇与 3 mg 地诺孕素的组合组成。第三相包括 2 个具有 1 mg 戊酸雌二醇的日剂量单位，且另外相由 2 个药学可接受的安慰剂的日剂量单位组成。所述多相组合以及药学可接受的安慰剂的给药周期的总天数等于 28 天。

对 800 位年龄介于 18 至 50 岁之间的女性(400 位在 18 至 35 岁年龄组，400 位在 36 至 50 岁年龄组)进行双盲随机临床试验，且她们对于参与 2 种不同疗法进行治疗的该试验已经书面给出知情许可。

疗法(A)对应于上述组合。第二种疗法(B)对应于Miranova (标准OC)。

该研究包含治疗前周期、7 个治疗周期和一个治疗后周期(随访期)。