

避孕药物的发展趋势

---第14届世界(巴黎)妇产科与不孕研讨会采编

朱 焰

世界卫生组织合作中心 上海市计划生育科学研究所生殖药理研究组
国家人口和计划生育委员会计划生育药具重点实验室

Email: zhuyan@sippr.org; kmzhuyan@gmail.com;
MSN: kmzhuyan@hotmail.com

2011-12-22

概述

- 一、避孕药的发展方向
- 二、新型雌激素的发展
- 三、新型孕激素的发展
- 四、新型单相复方口服避孕药介绍

一、避孕药(具)的发展方向



避孕的目标

采用适宜的避孕方式、满足人们的需要可以减少：

- 非意愿妊娠 (至少5千3百万)
- 人工流产 (至少2千5百万)
- 流产 (至少7百万)
- 新生儿死亡 (至少6百40万)
- 母亲死亡 (至少1百50万)

计划生育(家庭计划)的目的: 可调控的生育, 按照个人意愿自主选择生育
减少非意愿被动生育, 优生优育

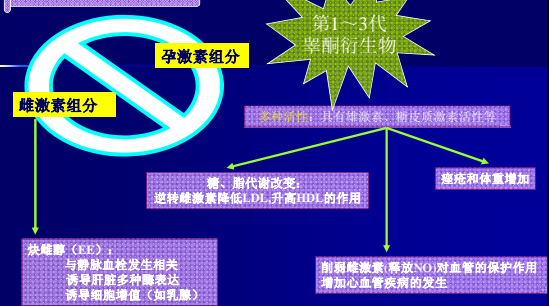
对避孕方法的期待

What do women expect from a contraceptive method?

- Easy to use → 91%
- Safe → 90%
- Effective → 89%
- Without side effects → 85%
- Natural (similar to endogenous hormones) → 72%
- Not hormonal → 63%
- Monthly frequency of use → 62%
- Rapid return to fertility → 52%

使用方便、安全、有效、副作用小/无、接近内源性激素、非激素、每月使用一次、停药后快速恢复生育

避孕药的现状



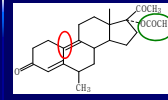
据调查, 避孕药未能连续使用的主要原因包括: 出血不规则12%, 7%恶心, 6%使用不方便, 5%担心激素影响

三、孕激素的发展状况

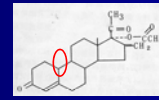
孕激素	激动剂	1st	炔诺酮、炔诺酮醋酸酯、二醋酸炔诺酮
		2nd	左炔诺孕酮*、18-甲基炔诺酮、炔诺曲明
		3rd	19-去甲孕酮; 去氧孕烯、依托孕烯、孕二烯酮、炔诺孕酮
		4th	雌二醇; 屈螺酮 19-去甲孕酮; 普美孕酮、诺美孕酮、曲美孕酮、烯诺孕酮 19-去甲孕酮; 地诺孕素
		17-OH	氟地孕酮、环丙孕酮、甲羟孕酮/甲地孕酮
	其它类型	美罗孕酮、美伦孕酮、诺孕烯酮、替勃龙	
拮抗剂	米非司酮 Asoprisnil; CDB-4124; Ulipristal acetate		

Resource: <http://en.wikipedia.org/wiki>

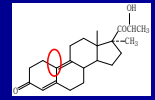
新型孕激素的研发



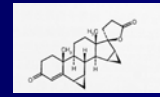
诺美孕酮(Norgestrel)



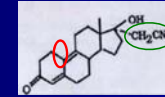
烯诺孕酮 Nestorone



曲美孕酮 Trimegestone



屈螺酮 Drospirenone



地诺孕素 Dienogest

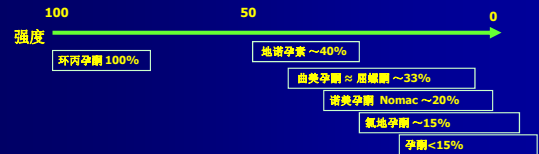
新型孕激素的特点

孕激素	孕激素活性	抗促性腺激素活性	抗雄激素活性	雌激素活性	雄激素活性	抗雄激素活性	糖皮质激素活性	盐皮质激素活性
孕激素	+	+	+	-	-	±	+	+
炔诺酮	±	+	±	+	-	-	-	-
左炔诺孕酮	+	+	+	-	-	-	-	-
炔诺孕酮	+	+	+	-	-	-	-	-
孕二烯酮	+	+	+	-	-	-	-	-
普美孕酮	+	+	+	-	-	±	-	-
屈螺酮	+	+	+	-	-	+	-	+
烯诺孕酮	+	+	+	-	-	-	-	-
曲美孕酮	+	+	+	-	-	-	-	-
地诺孕素	+	+	±	-	-	±	-	±

不良反应减少
减少痤疮、粉刺，不增加体重
改善多囊卵巢的治疗
抑制子宫内膜增生
几乎不影响脂、糖代谢
降低心血管事件发生率
极少影响糖代谢

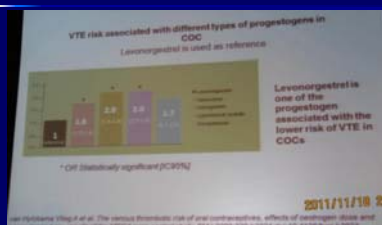
孕激素的抗雄激素活性比较

新一代孕激素均具有抗雄激素作用



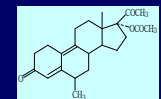
* 大鼠前列腺重量测定法

几种孕激素与VTE风险比较



去氧孕烯2.0 (1.4~2.8) > 环丙孕酮2.0(1.3~3.0) > 屈螺酮(Yaz)1.7(0.7~3.9) > 孕二烯酮1.6 (1.0~2.4) > 左炔诺孕酮 (LNG) > 诺美孕酮(Nomac)

诺美孕酮 (Nomac)



重要的药理学特性

与PR高亲和力
作用类似于天然孕激素

> 黄体酮2.5倍;
> 安宫黄体酮4倍

口服吸收好, 存在肝肠循环, 消除半衰期 $t_{1/2} = 50hr$

抗GnRH、抗E、抗T(弱)

无T、无糖皮质激素活性

抑制雌激素转化酶

不影响脂代谢和糖代谢、安全性高

临床应用

Lutenyl® 单组分口服片：含5mg/或10mg Nomac

适应症：激素替代疗法：Nomac + 雌激素
痛经、子宫内腺异位症、功能失调性子宫出血和子宫肌瘤导致的出血过多

Uniplant®

含38mg Nomac 单管硅胶皮下埋置剂

适应症：长效避孕—1年（释放速率约为100µg/d）

术前应用：有利于手术

Zoely®: Nomac/E2 2.5mg Nomac/3mg 17β-E2

适应症：单相复方口服避孕药

四、新型口服避孕药

(Zoely®: E2/Nomac)

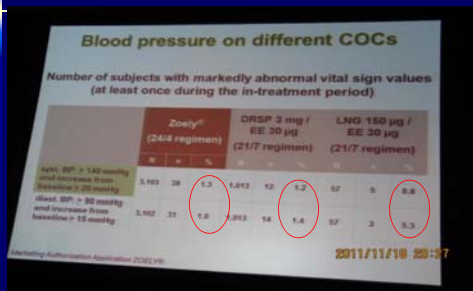
First and only E2-containing monophasic COC

- 24/4 regimen (28 tablets including 4 hormone-free tablets)
- 1.5 mg estradiol (E2) combined with 2.5 mg norgestrel acetate (NOMAC)

避孕有效性：Zoely® > DRSP/EE

	N° of women	Exposure (woman-years)	Pregnancies	Pearl Index [95% CI]
Zoely®	1,442	700.6	4	0.38 [0.10 – 0.97]
DRSP/EE	486	237.9	2	0.81 [0.17 – 2.35]

Zoely®对血压的影响



Zoely®对其它参数的影响

- 撤退性出血
与DRSP/EE相比，Zoely®和DRSP/EE撤退性出血的平均时间分别为3~4天和5天。
- 对糖耐量、脂代谢、血液参数的影响
Nomac/E2组凝血酶原（prothrombin）F1+2水平没有升高，纤溶因子降低；与LNG/EE相比，总胆固醇无明显差异，HDL明显升高，LDL降低；对甘油三酯和糖代谢的影响低于LNG/EE。

诺美孕酮的优势

1. 低出血率 (<=5%)

Bleeding patterns associated with non-oral hormonal contraceptives: a review of the literature *Contraception, Volume 79, Issue 4, April 2009, Pages 247-258*

醋酸甲羟孕酮：66.7%；IUD：26.7%；

2. 无雌激素、雄激素活性，有抗雌激素活性：

- (1) 适合与天然的17β-E2合用，不抵消E2对冠脉的保护作用；
- (2) 降低子宫内膜及乳腺细胞的增殖风险；
- (3) 不增加痤疮

3. Nomac/E2 比LNG/EE 对血栓风险影响更低

4. 不刺激乳腺细胞的增值，甚至还有抑制作用

诺美孕酮对大鼠实验性异位内膜的影响

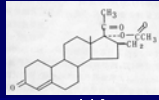


个人观点：可考虑原料自主研发，开发其它剂型，用于长效避孕和治疗

国内进展

具有自主专利的原料药研发已列入“十二五”支撑计划
长效微球注射剂研发已启动

2. 烯诺孕酮 Nestorone



重要特性

- > 迄今为止最强的抗雄孕激素
- > 曾过致痘性强，口服生物利用度低
- > 非胃肠道给药孕激素效果显著

研究热点:

非口服剂型开发

国外进展

1. 含雌二醇孕酮的避孕凝胶 (MDTS®)
研究进展: 2006年完成了I期临床。
研发单位: 澳大利亚 AcruX Ltd.公司
2. Nestorone/ E₂ gel II期临床 2008.11月~2010.10
试验地: 美国、智利、多米尼加;
Merkatz RB, Sitruk-Ware R.等报道了研究结果
研发单位: Population Council与Antares Pharma Inc.
3. 2010年3月 Nes 阴道环 (150ug) / E₂ (15ug) (器械类) 进入III期
研发单位: Population Council与Waston Pharmaceuticals
优势: 激素的总释放量低于每日服用一次的药量
(来源: Thomson Reuters—The ones to watch (2010.1-3)全球值得研究关注大陆医药领域)
4. Nes / T Gel : I期临床
研发单位: Population Council



国内进展

- > 1978年: “七五” 攻关项目“哺乳期长效缓释ST-1435皮下埋植系统”
- > 1994年: 国家计生委科研项目“ST-1435皮下埋植剂的研制”
- > “九五” 国家科技攻关: “醋酸烯诺孕酮及其一根型皮下埋植剂”
- > 研究中止

个人观点: 继续开发其它非胃肠道给药途径用于常规避孕

新型孕激素的应用前景

美国西北大学Shulman教授认为:

- 根据结构、生理和药理作用的不同, 孕激素的作用不完全相同。
- 新型孕激素降低了以往孕激素的副作用, 因而, 在新一代避孕药中, 非-去甲睾酮结构类分子的应用会更加普遍。
- 这些新结构的分子在生理学效应上非常有前景, 但还需要详细的临床研究来评估其有效性、安全性和耐受性。

避孕药研发面临的机遇

洛克菲勒大学和人口理事会研发部主任R. Sitruk-Ware博士认为:

- (1) 提高对非意愿妊娠危险因素以及对促进或偏离正确和惯用避孕方法的社会文化行为的认识
- (2) 改进现有的避孕方法
- (3) 发展具有其它益处的新方法

是目前避孕药研发面临的机遇

个人观点

1. 重视青少年和未婚人群的需要: 加强正确避孕应用的避孕药宣教, 使之成为保护青少年和未婚人群健康的重要手段。
2. 重视老年人群延缓衰老和提高生活质量的需要: 发展HRT, 中国正在逐步迈入老龄化社会, HRT市场潜力巨大。
3. 药物研发建议:
 - (1) 加强新型避孕产品的研发: 开发新剂型: 新型孕激素、新型雌激素、新剂型 (如: 缓释长效制剂、阴道给药制剂、透皮给药制剂)
 - (2) 拓展避孕药在其它方面的应用: 如在治疗某些疾病 (如卵巢早衰、痛经) 及抗肿瘤中的应用:
-----美国批准雌二醇孕酮纳米结晶口服混悬剂 (商品名: Megace ES) 用于治疗艾滋病患者厌食、恶病质或无法解释的体重明显下降。

存在问题: 企业需要较大投入和推广

参考资料

1. 朱焰. 避孕药物的发展趋势. *生殖与避孕* (待发表)
2. 朱焰, 曹霖等. 新型孕激素及抗孕激素国外研发进展. *中国新药杂志*. 2011; 20(19):1880-1885
3. 朱焰, 曹霖等. 第四代孕激素研究进展. *中国药学杂志* 2006,41(8): 572-576.
4. 朱焰, 曹霖等. 醋酸诺美孕酮药理作用研究进展. *中国药理学通报* 2004, 20 (11) ; 1215-1217.

