

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 021615

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2015.07.30

(51) Int. Cl. A61F 6/14 (2006.01)

(21) Номер заявки

201070919

(22) Дата подачи заявки

2009.02.03

(54) ЦЕЛЬНОЕ ИНТРАВАГИНАЛЬНОЕ КОЛЬЦО, СОДЕРЖАЩЕЕ ПРОГЕСТЕРОН, И
СПОСОБ ИЗГОТОВЛЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ ТАКОГО КОЛЬЦА

(31) 61/026,115; 61/139,454

(56) US-A-5869081

(32) 2008.02.04; 2008.12.19

US-A1-20050255157

(33) US

US-A-5188835

(43) 2011.04.29

US-B1-6416780

(86) PCT/US2009/000672

US-A-5340585

(87) WO 2009/099586 2009.08.13

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ТЕВА ВИМЕН'С ХЕЛС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Ахмед Салах Ю., Цао Цзясян,
Махашабде Ану, Харрисон Дайан Д.
(US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

021615
B1

(57) Настоящее изобретение относится к цельным интравагинальным кольцам, содержащим прогестерон, способам изготовления и применения таких колец. Интравагинальные кольца содержат прогестерон, полисилоксановый эластомер и фармацевтически приемлемое минеральное масло.

B1
—

021615
—

Область техники

Настоящее изобретение относится к интравагинальным кольцам, содержащим прогестерон, способам их изготовления и применения. Данные кольца содержат прогестерон, полисилоксановый эластомер и фармацевтически приемлемое минеральное масло.

Предпосылки создания изобретения

Прогестерон представляет собой стероидный гормон группы С-21 и относится к классу гормонов, называемых прогестиными. Данный гормон является наиболее широко распространенным в природе стероидом и является предшественником в биосинтезе других стероидов, в частности глюкокортикоидов, андрогенов и эстрогенов.

Прогестерон стимулирует рост матки и ряд специфических изменений в эндометрии и миометрии. Прогестерон необходим для образования децидуальной ткани и процессов дифференцировки люмinalной и железистой ткани эпителия. Он также играет важную роль в процессах, сопровождающих беременность, в том числе в увеличении молочных желез, сократимости матки, поддержании беременности, иммунологической защите эмбриона и ингибировании синтеза простагландинов.

Прогестерон применяют для лечения ряда клинических нарушений, таких как нарушение фазы желтого тела, дисфункциональное маточное кровотечение, эндометриоз, внутриматочная карцинома, доброкачественное заболевание груди, преэклампсия и оплодотворение *in vitro*. В норме фаза желтого тела характеризуется формированием желтого тела, которое секретирует стероидные гормоны, включая прогестерон. После оплодотворения и имплантации формирующаяся бластоциста секретирует хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), который поддерживает функционирование желтого тела и осуществляющую им секрецию. Нормальное функционирование желтого тела важно для сохранения беременности, и результаты исследований дают возможность предположить, что прогестерон необходим для сохранения беременности на ранних стадиях (Penzias A.S., Fertility and Sterility, 77:318-323 (2002)).

К сожалению, не все женщины репродуктивного возраста способны забеременеть или сохранить беременность; в США около 12-15% женщин репродуктивного возраста когда-либо получали помощь в связи с бесплодием. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ (ART)), как правило, включают хирургическое извлечение яйцеклеток из яичников женщины, их оплодотворение спермой в лабораторных условиях и внесение их в матку либо женщины-донора, либо другой женщины (Centers for Disease Control, Assisted Reproductive Technology Success Rates, National Summary and Fertility Clinic Reports. U.S. Department of Health and Human Services, 2004). Выделяют три типа ВРТ: (а) ОИВ (IFV, оплодотворение *in vitro*) включает извлечение яйцеклеток, их оплодотворение в лабораторных условиях и перенос возникших эмбрионов в матку через шейку матки; (б) GIFT (gamete intrafallopian transfer, перенос гаметы в маточную трубу) заключается в помещении неоплодотворенных яйцеклеток и спермы в фаллопиевые трубы женщины при помощи лапароскопа через абдоминальный разрез; и (в) ZIFT (zygote intrafallopian transfer, перенос зиготы в маточную трубу) включает извлечение яйцеклеток, оплодотворение их в лабораторных условиях и перенос оплодотворенной(ых) яйцеклетки(ок) в фаллопиевые трубы женщины при помощи лапароскопа.

ВРТ также можно классифицировать в зависимости от того, используются ли собственные яйцеклетки женщины (недонорские) или яйцеклетки, взятые от другой женщины (донорские). Кроме того, эмбрионы могут быть как оплодотворенными недавно (свежие), так и оплодотворенными предварительно с последующим замораживанием и размороживанием (криоконсервированные). Для многих женщин в дополнение к ВРТ следует предпринять действия, направленные на подготовку матки к имплантации и сохранение беременности после имплантации. Разработано множество средств, способствующих осуществлению указанных процессов.

В середине 80-х годов агонисты гонадотропин-высвобождающего гормона (ГВГ) стали применять в мероприятиях, направленных на стимуляцию яичников, что приводило к увеличению благоприятных исходов после осуществления ИВФ и других вспомогательных репродуктивных методов. Агонисты ГВГ подавляют работу гипофиза и сдерживают преждевременный выброс лютенизирующего гормона (ЛГ) в ходе цикла ИВФ, что позволяет большему числу ооцитов достигнуть зрелости перед их извлечением, а также улучшают рост фолликулов. Однако агонисты ГВГ угнетают желтые тела в ходе текущего цикла, что может привести к янтрогенному нарушению фазы желтого тела.

Использование агонистов ГВГ вызывает подавление секреции ЛГ гипофизом на 10 дней после введения последней дозы, и функционирование гипофиза может не восстанавливаться в полной мере в течение 2-3 недель после окончания терапии. Без воздействия ЛГ желтое тело может оставаться неактивным и, как следствие, уровни секреции прогестерона и эстрогенов могут выходить за рамки нормы, что снижает готовность матки к имплантации и потенциально снижает вероятность успешной имплантации и наступления беременности (Pritts et al., Human Reproduction, 17:2287-2299 (2002)).

Для поддержания фазы желтого тела при проведении циклов ИВФ в течение фазы желтого тела и по ее окончании применяют различные гормоны, в том числе эстроген, прогестерон и ХГЧ. Мета-анализ, проведенный в 1994 году, показал, что применение ХГЧ или прогестерона приводит к значительному увеличению вероятности наступления беременности, по сравнению с применением плацебо (Soliman et al., Fertility and Sterility, 61:1068-76 (1994)). Прогестерон в различных формах (орально, вагинально,

внутримышечно ("ВМ") считается средством выбора, поскольку применение ХГЧ связано с повышенным риском возникновения синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) - состояния, потенциально опасного для жизни ввиду повышенного риска возникновения тромбоэмболии.

Большинство протоколов лечения рекомендуют применение прогестерона в течение первого триместра беременности, поскольку было показано, что желтое тело проявляет активность вплоть до 10 недель беременности, несмотря на то что дополнительное введение прогестерона после положительного результата в сывороточном тесте на беременность может не быть необходимым. Таким образом, прогестерон вводят с целью поддержания функции желтого тела, работа которого может быть нарушена при стимуляции овуляции или извлечении ооцитов.

Существуют препараты прогестерона для орального, ВМ и интравагинального применения. Композиции для орального применения являются наименее подходящими для поддержания желтого тела. Уровень прогестерона в сыворотке крови выше при внутримышечном введении, но ввиду эффекта первого прохождения через матку, по сравнению с внутримышечным введением, вагинальное введение позволяет добиться более высокого внутриматочного уровня прогестерона (Bulletti et al., Human Reproduction, 12:1073-9 (1997)).

Прогестерон для внутримышечного введения (50-100 мг/день) широко применяется, но необходимые ежедневные инъекции болезненны, неудобны и причиняют пациентам неудобства, у некоторых пациентов могут возникать стерильные абсцессы или аллергические реакции в ответ на масляной носитель (Toner J.P., Human Reproduction, 15 Supp. 1:166-71 (2000)). Вагинальный гель, содержащий прогестерон (Крайон/Crinone®/Procineve® 8%; Columbia Laboratories, Livingston, N.J.) менее болезнен и более прост в применении, чем внутримышечные инъекции, однако он также требует ежедневного применения, может загрязняться и из-за возможной утечки может не обеспечивать необходимую дозу в полном объеме при каждом применении. Крайон - биоадгезивный вагинальный гель, содержащий микронизированный прогестерон в эмульсионной системе. В качестве носителя выступает водно-масляная эмульсия, содержащая набухающий в воде, но нерастворимый полимер поликарбофил.

Применение вагинальных вставок прогестерона (Endometrin®) 3 раза в день в качестве вспомогательного мероприятия при имплантации эмбрионов и ранних сроках беременности как дополнение функции желтого тела в рамках программы ВРТ для бесплодных женщин недавно было одобрено Администрацией по контролю за продуктами питания и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA). Кроме того, известно о клиническом применении капсул, содержащих микронизированный прогестерон, несколько раз в сутки, однако данный продукт не имеет одобренных ФДА показаний к применению для поддержания или замещения фазы желтого тела.

Также опубликованы данные по сравнению применения вагинальных колец, содержащих прогестерон, и внутримышечного введения прогестерона как при ИВФ, так и при донорстве ооцитов (Zegers-Hochscinld et al., Human Reproduction, 15:2093-2097 (2000)).

Интравагинальные средства для доставки прогестерона и/или интравагинальные средства, содержащие полисилоксановые эластомеры, рассмотрены в патентах США № 3545439; 3948262; 4012496; 5869081; 6103256; 6056976 и 6063395.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающему введение пациенту цельного интравагинального кольца, содержащего (а) терапевтически эффективное количество прогестерона, (б) полисилоксановый эластомер и (в) фармацевтически приемлемое минеральное масло, при этом полисилоксановый эластомер присутствует в концентрации от 55 до примерно 90% общей массы кольца.

Настоящее изобретение относится кциальному интравагинальному кольцу для лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанное кольцо содержит (а) от примерно 5 до примерно 40 мас.% прогестерона, (б) от 55 до примерно 90 мас.% полисилоксанового эластомера и (в) от примерно 0,1 до примерно 10 мас.% фармацевтически приемлемого минерального масла, при этом прогестерон равномерно диспергирован в эластомере.

Настоящее изобретение относится к способу изготовления цельного интравагинального кольца, включающему (а) смешивание прогестерона, фармацевтически приемлемого минерального масла и полисилоксана с получением однородной смеси, (б) помещение однородной смеси в форму и (в) температурную обработку формы при температуре от примерно 60 до примерно 180°C, при этом полисилоксан присутствует в концентрации от 55 до примерно 90% общей массы кольца.

Настоящее изобретение относится к способу изготовления цельного интравагинального кольца, включающему (а) смешивание прогестерона, фармацевтически приемлемого минерального масла и полисилоксана с получением однородной смеси и (б) помещение однородной смеси в форму, при этом полисилоксан присутствует в концентрации от 55 до примерно 90% общей массы кольца.

Настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающему введение пациенту цельного интравагинального кольца, содержащего (а) прогестерон, (б) диметилполисилоксановый эластомер и (в) фармацевтически приемле-

мое минеральное масло, при этом отношение прогестерона к эластомеру составляет от примерно 1:1 до примерно 1:10, прогестерон равномерно диспергирован в эластомере, отношение прогестерона к минеральному маслу составляет от примерно 1:0,1 до примерно 1:100, и при этом прогестерон высвобождается из цельного интравагинального кольца в течение периода продолжительностью до примерно 18 дней после введения пациенту.

Настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающему введение пациенту цельного интравагинального кольца, содержащего (а) прогестерон, (б) диметилполисилоксановый эластомер и (в) фармацевтически приемлемое масло в соотношении примерно 4:15:1 соответственно, и при этом прогестерон равномерно диспергирован в эластомере, при этом прогестерон высвобождается из цельного интравагинального кольца в период продолжительностью до примерно 18 дней после введения пациенту.

Настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающему введение пациенту цельного интравагинального кольца, содержащего (а) от примерно 15 до примерно 25 мас.% прогестерона, (б) от примерно 70 до примерно 80 мас.% диметилполисилоксанового эластомера и (в) от примерно 1 до примерно 10 мас.% фармацевтически приемлемого минерального масла, при этом прогестерон равномерно диспергирован в эластомере, и при этом прогестерон высвобождается из цельного интравагинального кольца в течение до примерно 18 дней после введения пациенту.

Настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающему введение пациенту цельного интравагинального кольца, содержащего (а) от примерно 15 до примерно 25% мас.% прогестерона, (б) от примерно 70 до примерно 80 мас.% эластомера диметилполисилоксана и (в) от примерно 1 до примерно 10 мас.% фармацевтически приемлемого масла, при этом прогестерон равномерно диспергирован в эластомере и высвобождается из цельного интравагинального кольца в течение периода продолжительностью до примерно 18 дней после введения пациенту.

Настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающему введение пациенту цельного интравагинального кольца, содержащего (а) прогестерон, (б) эластомер диметилполисилоксан и (в) минеральное масло в соотношении примерно 4:15:1 соответственно, при этом прогестерон равномерно диспергирован в эластомере и высвобождается из интравагинального кольца в количестве примерно от 15 до примерно 25 мг/день *in vivo*, и при этом интравагинальное кольцо заменяют примерно каждые 7 дней после введения пациенту.

Настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающему введение пациенту цельного интравагинального кольца, содержащего (а) примерно 20% прогестерона, (б) примерно 75% MED-4840 и (в) примерно 5% минерального масла, при этом прогестерон равномерно диспергирован в эластомере и высвобождается из интравагинального кольца в количестве от примерно 15 до примерно 25 мг/день *in vivo*, и при этом интравагинальное кольцо заменяют примерно каждые 7 дней после введения пациенту.

В некоторых вариантах реализации прогестерон равномерно диспергирован в полисилоксановом эластомере.

В некоторых вариантах реализации полисилоксановый эластомер представляет собой диорганополисилоксановый эластомер. Диорганополисилоксановый эластомер может представлять собой диметилполисилоксановый эластомер. Диметилполисилоксановый эластомер может дополнительно содержать поперечную сшивку диметилметилводородполисилоксаном.

В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемое минеральное масло присутствует в концентрации от примерно 0,1 до примерно 10% общей массы кольца.

В некоторых вариантах реализации прогестерон присутствует в концентрации от примерно 15 до примерно 30% общей массы кольца.

В некоторых вариантах реализации прогестерон высвобождается с постоянной скоростью в течение от примерно 1 дня до примерно 14 дней. В некоторых вариантах реализации прогестерон высвобождается с постоянной скоростью в течение от примерно 1 дня до примерно 10 дней. В некоторых вариантах реализации прогестерон высвобождается с постоянной скоростью в течение от примерно 1 дня до примерно 7 дней.

В некоторых вариантах реализации прогестерон высвобождается из цельного интравагинального кольца с постоянной скоростью в течение периода продолжительностью до примерно 10 дней после введения пациенту. В некоторых вариантах реализации прогестерон высвобождается из цельного интравагинального кольца с постоянной скоростью в течение периода продолжительностью до примерно 14 дней после введения пациенту. В некоторых вариантах реализации прогестерон высвобождается из цельного интравагинального кольца с постоянной скоростью в течение периода продолжительностью до примерно 18 дней после введения пациенту.

В некоторых вариантах реализации полисилоксан блокирован по концу винилом. В некоторых вариантах реализации полисилоксан представляет собой диметилполисилоксан.

В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает добавление второго полиси-

локсана в однородную смесь до помещения в форму, в некоторых вариантах реализации второй полисилоксан представляет собой поперечно сшивающий агент. В некоторых вариантах реализации поперечно сшивающий агент представляет собой диметилметилводородполисилоксан.

В некоторых вариантах реализации помещение гомогенной смеси в форму осуществляют путем инъекции.

В некоторых вариантах реализации прогестерон высвобождается из интравагинального кольца в количестве от примерно 10 до примерно 40 мг/день *in vivo*. В некоторых вариантах реализации прогестерон высвобождается из интравагинального кольца в количестве от примерно 10 мг/день до примерно 30 мг/день *in vivo*. В некоторых вариантах реализации прогестерон высвобождается из интравагинального кольца в количестве от примерно 15 до примерно 25 мг/день *in vivo*.

В некоторых вариантах реализации интравагинальное кольцо заменяют примерно через 14 дней после введения пациенту. В некоторых вариантах реализации интравагинальное кольцо замещают через примерно 7 дней после введения пациенту.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлен вид сверху вниз цельного интравагинального кольца согласно настоящему изобретению.

На фиг. 2 представлена схема технологического процесса способа изготовления цельного интравагинального кольца согласно настоящему изобретению.

На фиг. 3 представлено сравнение средних значений уровней эстрадиола в сыворотке у пациента после введения содержащего прогестерон интравагинального кольца согласно настоящему изобретению или интравагинального геля, содержащего прогестерон.

На фиг. 4 представлено сравнение средних значений уровней прогестерона в сыворотке у пациента после введения содержащего прогестерон интравагинального кольца согласно настоящему изобретению или интравагинального геля, содержащего прогестерон.

На фиг. 5 представлены данные по растворению *in vitro* и профиль растворения интравагинального кольца, содержащего прогестерон, согласно настоящему изобретению.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к цельным интравагинальным кольцам, содержащим прогестерон, способам их изготовления и применения. Интравагинальные кольца содержат прогестерон, полисилоксановый эластомер и фармацевтически приемлемое минеральное масло.

В тексте настоящего описания все приведенные проценты, соотношения и т.п. даны по массе, если не указано иное. В настоящем описании термин "по массе" тождествен термину "по весу" и обозначает, что соотношение или процент, представленный в настоящей заявке, определен относительно массы, а не объема, толщины или иной величины.

В настоящем описании термин "примерно" применительно к процентному значению или другой числовой величине обозначает плюс или минус 10% от указанного процентного значения или другой числовой величины. Например, термин "примерно 80%" охватывает 80% плюс или минус 8%.

Настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающегося в таком лечении, способу, включающему введение пациенту цельного интравагинального кольца, содержащего (а) терапевтически эффективное количество прогестерона, (б) полисилоксановый эластомер и (в) фармацевтически приемлемое минеральное масло.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству фармацевтической композиции (т.е. прогестерона), которое обеспечивает лечение патологического состояния, нарушения или болезни у объекта. Конкретная терапевтическая доза прогестерона, которая будет терапевтически эффективной, может варьировать для разных субъектов (например, в зависимости от возраста, веса тела, пола, состояния объекта, природы и степени тяжести нарушения или болезни, подвергаемой лечению, и т.п.). Таким образом, терапевтически эффективное количество не всегда возможно определить заранее, но его сможет определить лицо, осуществляющее лечение, например, врач, путем титрования дозы. Подходящие значения дозы можно также определить с помощью стандартных экспериментов на модельных животных.

Термины "лечить" и "лечение" относятся как к терапевтическому воздействию, так и к профилактическим или предупреждающим мерам с целью предотвращения или замедления (снижения) нежелательного физиологического состояния, нарушения или болезни, или получения благоприятных или желаемых клинических результатов. В контексте настоящего изобретения благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничены перечисленными: снижение выраженности симптомов; уменьшение степени проявления патологического состояния, нарушения или болезни; стабилизация (то есть отсутствие ухудшения) патологического состояния, нарушения или болезни; задержка начала или замедление развития патологического состояния, нарушения или болезни; облегчение симптомов состояния, нарушения или болезни, независимо от того, могут быть они обнаружены или нет, или улучшение или облегчение патологического состояния, нарушения или болезни. Лечение включает достижение клинически значимого ответа без значительно выраженных побочных эффектов.

Термин "нарушение фазы желтого тела" относится к нарушению нормального менструального цик-

ла особи женского пола. Нарушение происходит при недостаточной выработке организмом особи женского пола гормона прогестерона. Это вызывает задержку развития выстилки матки (эндометрия) в ходе фазы желтого тела. Фазу желтого тела определяют как время между овуляцией и началом следующего менструального цикла. Нарушения фазы желтого тела могут приводить к невозможности поддержания беременности, в результате происходят разрывы выстилки матки, что вызывает менструальное кровотечение и приводит к выкидуши.

Настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает введение пациенту цельного интравагинального кольца, содержащего (а) терапевтически эффективное количество прогестерона, (б) полисилоксановый эластомер и (в) фармацевтически приемлемое минеральное масло, при этом полисилоксановый эластомер присутствует в концентрации от 55 до примерно 90% общей массы кольца.

Цельное интравагинальное кольцо согласно настоящему изобретению можно применять как часть терапии вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), направленной на лечение бесплодия у женщин с недостатком прогестерона. Цельное интравагинальное кольцо согласно настоящему изобретению можно применять для замещения (компенсации) или поддержания фазы желтого тела, например, частичного поддержания фазы желтого тела для оплодотворения *in vitro* или полного поддержания фазы желтого тела при донорстве ооцитов. Цельное интравагинальное кольцо согласно настоящему изобретению можно также применять для лечения вторичной аменореи.

Термин "цельное интравагинальное кольцо" относится к кольцу, которое представляет собой кольцо из непрерывного материала, причем такое кольцо из непрерывного материала не содержит мембранны или стенки, охватывающей резервуар.

Интравагинальное кольцо обеспечивает введение или нанесение активного вещества в вагинальные и/или мочеполовые пути субъекта, в том числе, например, влагалище, шейку или матку особи женского пола. В некоторых вариантах реализации интравагинальное кольцо имеет кольцевую форму. В настоящем описании "кольцевой" обозначает "имеющий форму кольца", "аналогичный кольцу" или "образующий кольцо". Кольцевые формы в соответствии с настоящим изобретением включают кольцо, овал, эллипс, тороид и т.п.

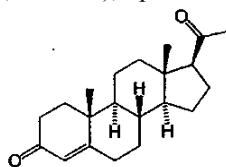
Интравагинальное кольцо согласно настоящему изобретению может быть гибким. В настоящем описании "гибкий" относится к способности твердого или полутвердого тела гнуться или сопротивляться напряжению и растягиваться без повреждений или разрывов. Например, интравагинальное кольцо согласно настоящему изобретению можно деформировать или согнуть, например, с помощью нажатия пальцами (например, прилагая давление к противоположным внешним сторонам устройства с помощью пальцев), и после прекращения давления оно вернется в свою исходную форму. Гибкость интравагинального кольца согласно настоящему изобретению полезна для удобства пользователя, а также для удобства введения в вагинальные пути и/или извлечения устройства из вагинальных путей.

Интравагинальное кольцо согласно настоящему изобретению может быть любого размера, подходящего для размещения в вагинальных путях. В некоторых вариантах реализации внешний диаметр кольца составляет от примерно 35 до примерно 65 мм, от примерно 40 до примерно 60 мм или от примерно 45 до примерно 55 мм. В некоторых вариантах реализации внешний диаметр кольца составляет около 55 мм. В настоящем описании "внешний диаметр" относится к любому прямолинейному отрезку, проходящему через центр кольца, конечные точки которого находятся на внешнем периметре кольца (см., например, фиг. 1).

В некоторых вариантах реализации внутренний диаметр кольца составляет от примерно 25 до примерно 45 мм или от примерно 30 до примерно 40 мм. В некоторых вариантах реализации внутренний диаметр кольца составляет около 38 мм. В настоящем описании "внутренний диаметр" относится к любому прямолинейному отрезку, проходящему через центр кольца, конечные точки которого находятся на внутреннем периметре кольца (см., например, фиг. 1).

В некоторых вариантах реализации диаметр поперечного сечения кольца составляет от примерно 5 до примерно 15 мм или от примерно 7 до примерно 10 мм. В некоторых вариантах реализации диаметр поперечного сечения кольца составляет около 8,5 мм. В настоящем описании "диаметр поперечного сечения" относится к любому прямолинейному отрезку, конечные точки которого находятся на внутреннем и внешнем периметре кольца (см., например, фиг. 1).

В некоторых вариантах реализации цельное интравагинальное кольцо согласно настоящему изобретению содержит прогестерон (прегн-4-ен-3,20-дион), представленный формулой I



Формула I.

В некоторых вариантах реализации прогестерон может быть микронизирован. В настоящем описа-

ний "микронизированный" относится к частицам композиции, измельченным до размера порядка микрон.

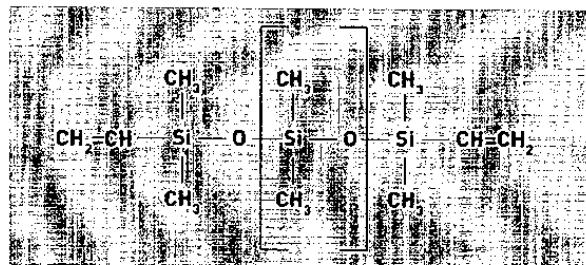
В настоящем описании термин "размер частицы" относится к диаметру частицы. Размер частицы и распределение частиц по размеру можно измерить с применением, например, анализатора размера частиц Hyac/Rouco, анализатора размера частиц Malvern, лазерного дифракционного анализатора размера частиц Beckman Coulter, лазерного дифракционного анализатора размера частиц Shimadzu или любого другого прибора или оборудования для измерения размера частиц, известного специалистам в данной области техники. В настоящем описании термин "диаметр частицы" относится к измерению объема на основании аппроксимированной сферической формы частицы. Настоящее изобретение может также включать полусферические, эллипсоидные или цилиндрические частицы, без ограничения. В дополнение к тому, что настоящее изобретение охватывает частицы прогестерона заданного размера, настоящее изобретение также относится к композициям, в которых распределение частиц прогестерона и эксципиентов по размеру контролируется. В настоящем описании "распределение" относится к числу или концентрации (т.е. проценту) частиц, имеющих указанный размер, или диапазон размера, в пределах конкретной партии, порции или лекарственной формы согласно настоящему изобретению.

Вещества, применяемые в интравагинальном кольце согласно настоящему изобретению, пригодны для помещения в вагинальные пути, то есть они нетоксичны и, дополнительно, не абсорбируются в организме объекта. В некоторых вариантах реализации материалы совместимы с активным веществом. В некоторых вариантах реализации материалы могут быть способны принимать форму, необходимую для интравагинального введения.

В некоторых вариантах реализации интравагинальное кольцо содержит вещество-полимер, которое представляет собой эластомер, например термореактивный эластомер, включая, например, силиконовый сополимер (термореактивного типа). Например, интравагинальное кольцо согласно настоящему изобретению может быть изготовлено с использованием силиконовых полимеров, которые могут включать различные катализаторы или поперечно сшивающие агенты. Такие силиконовые соединения, катализаторы и поперечно сшивающие агенты известны в данной области (см., например, патент США № 4888074). Силиконовая композиция может включать любое органо-силиконовое соединение, способное к поперечному сшиванию в присутствии или в отсутствие поперечно сшивающих агентов.

В настоящем описании "эластомер" относится к аморфной полимерной сетке, образующейся при поперечном сшивании полимера или смеси полимеров. Каждый полимер состоит из мономерных звеньев, которые соединены друг с другом с формированием полимера. Мономерные звенья могут включать углерод, водород, кислород, кремний, галоген или их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации интравагинальное кольцо содержит полисилоксан. В настоящем описании "полисилоксан" (полисилоксановый эластомер) относится к любому из различных соединений, содержащих чередующиеся атомы кремния и кислорода, расположенные либо линейно, либо циклически, обычно с одной или двумя органическими группами, присоединенными к каждому атому кремния. Например, полисилоксаны включают замещенные полисилоксаны и диорганополисилоксаны, такие как диарилполисилоксаны и диалкилполисилоксаны; примером последнего является диметилполисилоксан, представленный формулой II



Формула II.

Такие диметилполисилоксановые полимеры могут быть термореактивированы с образованием соответствующего эластомера путем вулканизации с использованием пероксидных катализаторов вулканизации, например, пероксида бензоила или пероксида ди-*p*-хлорбензоила при температурах примерно 200°C и требующей дополнительного нагревания после обработки, как описано в патентах США № 2541137; 2723966; 2863846; 2890188 и 3022951.

Примером двухкомпонентной диметилполисилоксановой композиции, которую получают с помощью платинового катализатора при комнатной температуре или слегка повышенной температуре, которая способна к поперечному сшиванию, является MED-4840 (NuSil Technology LLC, Carpinteria, CA). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения цельное интравагинальное кольцо может содержать прогестерон, минеральное масло и эластомер MED-4840. Эластомер MED-4840 образован из двух частей, части А и В. Химический состав части А MED-4840 включает диметилполисилоксан, блокированный по концу винилом, коллоидальную двуокись кремния (некристаллическую), обработанную

триметилсилом, и комплекс силикона с платиной. Химический состав части В MED-4840 включает диметилполисилоксан, блокированный по концу винилом, коллоидную двуокись кремния (некристаллическую), обработанную триметилсилилом, диметилметилводородполисилоксан и 2-метил-3-бутин-2-ол. Часть А и В подвергают поперечной сшивке с формированием диметилполисилоксанового эластомера.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения полисилоксановый эластомер представляет собой диорганополисилоксановый эластомер. В некоторых вариантах реализации диорганополисилоксановый эластомер представляет собой диметилполисилоксановый эластомер. В некоторых вариантах реализации диметилполисилоксановый эластомер дополнительно включает поперечные сшивки диметилметилводородполисилоксаном. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения полисилоксановый эластомер представляет собой MED-4840.

В некоторых вариантах реализации полисилоксановый эластомер присутствует в концентрации от 55 до примерно 90% общей массы кольца, в некоторых вариантах реализации полисилоксановый эластомер присутствует в концентрации от примерно 60 до примерно 80% общей массы кольца или от примерно 65 до примерно 75% общей массы кольца.

В некоторых вариантах реализации цельное интравагинальное кольцо содержит фармацевтически приемлемое минеральное масло.

В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемое минеральное масло присутствует в концентрации от примерно 0,1 до примерно 10% общей массы кольца. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемое минеральное масло присутствует в концентрации от примерно 1 до примерно 6% общей массы кольца.

В некоторых вариантах реализации прогестерон, по существу, однородно диспергирован в интравагинальном кольце. В настоящем описании "однородный" относится к композиции, например интравагинальному кольцу, характеризующейся, по существу, однородным распределением составляющих компонентов (т.е. интравагинальное кольцо согласно настоящему изобретению не обладает градиентным составом или многослойной структурой).

В некоторых вариантах реализации прогестерон присутствует в концентрации от примерно 1 до примерно 60% общей массы кольца, в концентрации от примерно 10 до примерно 40% общей массы кольца, в концентрации от примерно 15 до примерно 30% общей массы кольца или в концентрации от примерно 20 до примерно 25% общей массы кольца.

В некоторых вариантах реализации интравагинальные кольца согласно настоящему изобретению высвобождают от примерно 10 до примерно 50 мг прогестерона в день *in vitro*, от примерно 10 до примерно 40 мг прогестерона в день *in vitro*, от примерно 10 до примерно 30 мг прогестерона в день *in vitro* или от примерно 10 до примерно 20 мг прогестерона в день *in vitro*.

В некоторых вариантах реализации интравагинальные кольца высвобождают от примерно 14 до примерно 28 мг прогестерона в день *in vitro*, от примерно 16 до примерно 25 мг прогестерона в день *in vitro* или от примерно 18 до примерно 22 мг прогестерона в день *in vitro*, в некоторых вариантах реализации интравагинальное кольцо высвобождает примерно 16 мг прогестерона в день *in vitro*, в некоторых вариантах реализации интравагинальное кольцо высвобождает примерно 19 мг прогестерона в день *in vitro*.

В некоторых вариантах реализации интравагинальные кольца высвобождают от примерно 25 до примерно 50 мг прогестерона в день *in vitro*, от примерно 25 до примерно 40 мг прогестерона в день *in vitro*, от примерно 30 до примерно 40 мг прогестерона в день *in vitro* или от примерно 32 до примерно 36 мг прогестерона в день *in vitro*.

В настоящем описании "скорость высвобождения" относится к количеству или концентрации активного вещества, высвобождаемого интравагинальным кольцом за конкретный период времени. Скорость высвобождения можно измерить *in vitro*, помещая кольцо в орбитальный шейкер при 50 об/мин, содержащий 250 мл 0,008 М ДСН при 37°C. Активное вещество можно оценить количественно с помощью способов, известных в данной области, например ВЭЖХ.

Интравагинальные кольца настоящего изобретения могут высвобождать от примерно 10 до примерно 40 мг прогестерона в день *in vivo*, от примерно 10 до примерно 30 мг прогестерона в день *in vivo*, от примерно 10 до примерно 25 мг прогестерона в день *in vivo*, от примерно 12 до примерно 25 мг прогестерона в день *in vivo*, от примерно 15 до примерно 25 мг прогестерона в день *in vivo*, от примерно 16 до примерно 24 мг прогестерона в день *in vivo*, от примерно 17 до примерно 22 мг прогестерона в день *in vivo* или от примерно 18 до примерно 22 мг прогестерона в день *in vivo*.

В некоторых вариантах реализации прогестерон высвобождается из интравагинального кольца с постоянной скоростью в течение периода продолжительностью до примерно 18 дней после введения пациенту, в течение периода продолжительностью до примерно 14 дней после введения пациенту, в течение периода продолжительностью до примерно 7 дней после введения пациенту или в течение периода продолжительностью до примерно 4 дней после введения пациенту.

В некоторых вариантах реализации после первого дня введения пациенту прогестерон высвобождается с постоянной скоростью в течение периода продолжительностью до примерно 17 дополнительных дней, в течение периода продолжительностью до примерно 13 дополнительных дней, в течение периода

продолжительностью до примерно 6 дополнительных дней или в течение периода продолжительностью до примерно 3 дополнительных дней после введения.

В настоящем описании "постоянная скорость" представляет собой скорость высвобождения, которая не изменяется на величину, большую чем примерно 70% количества прогестерона, высвобождаемого *in vivo* за день, величину, большую чем примерно 60% количества прогестерона, высвобождаемого *in vivo* за день, величину, большую чем примерно 50% количества прогестерона, высвобождаемого выпущенный *in vivo* за день, величину, большую чем примерно 40% количества прогестерона, высвобождающегося *in vivo* за день, величину, большую чем примерно 30% количества прогестерона, высвобождаемого *in vivo* за день, величину, большую чем примерно 20% количества прогестерона, высвобождаемого *in vivo* за день, величину, большую чем примерно 10% количества прогестерона, высвобождаемого *in vivo* за день, или величину, большую чем примерно 5% количества прогестерона, высвобождаемого *in vivo* за день.

В некоторых вариантах реализации постоянная скорость охватывает скорость высвобождения *in vivo* от примерно 15 до примерно 25 мг/день, от примерно 16 до примерно 24 мг/день, от примерно 17 до примерно 22 мг/день или от примерно 18 до примерно 20 мг/день. В некоторых вариантах реализации постоянная скорость охватывает скорость высвобождения от примерно 12 до примерно 16 мг/день, от примерно 12 до примерно 15 мг/день, от примерно 12 до примерно 14 мг/день или от примерно 12 до примерно 13 мг/день. В некоторых вариантах реализации постоянная скорость охватывает от примерно 13 до примерно 18 мг/день, от примерно 13 до примерно 17 мг/день, от примерно 13 до примерно 16 мг/день, от примерно 13 до примерно 15 мг/день или от примерно 13 до примерно 14 мг/день. В некоторых вариантах реализации постоянная скорость включает от примерно 11 до примерно 15 мг/день, от примерно 11 до примерно 14 мг/день, от примерно 11 до примерно 13 мг/день или от примерно 11 до примерно 12 мг/день.

В некоторых вариантах реализации количество прогестерона в сыворотке поддерживают на относительно постоянном уровне. В некоторых вариантах реализации поддерживают уровень прогестерона в сыворотке от примерно 1 до примерно 10 нг/мл, от примерно 2 до примерно 8 нг/мл, от примерно 2 до примерно 7 нг/мл, от примерно 2 до примерно 6 нг/мл, от примерно 3 до примерно 6 нг/мл, от примерно 4 до примерно 6 нг/мл или от примерно 5 до примерно 6 нг/мл.

В некоторых вариантах реализации поддерживают уровень прогестерона в сыворотке от примерно 4 до примерно 10 нг/мл, от примерно 4 до примерно 9 нг/мл, от примерно 5 до примерно 8 нг/мл или от примерно 6 до примерно 8 нг/мл.

В некоторых вариантах реализации уровень прогестерона в сыворотке поддерживают ниже примерно 7 нг/мл, ниже примерно 6 нг/мл, ниже примерно 5 нг/мл, ниже примерно 4 нг/мл, ниже примерно 3 нг/мл, ниже примерно 2 нг/мл или ниже примерно 1 нг/мл.

В некоторых вариантах реализации указанные уровни прогестерона в сыворотке поддерживают в течение от примерно 1 дня до примерно 18 дней после введения пациенту, от примерно 1 дня до примерно 14 дней после введения пациенту, от примерно 1 дня до примерно 10 дней после введения пациенту, от примерно 1 дня до примерно 7 дней после введения пациенту или от примерно 1 дня до примерно 4 дней после введения пациенту. В некоторых вариантах реализации уровни прогестерона в сыворотке поддерживают в течение от примерно 2 дней до примерно 18 дней после введения пациенту, от примерно 2 дней до примерно 14 дней после введения пациенту, от примерно 2 дней до примерно 7 дней после введения пациенту или от примерно 2 дней до примерно 4 дней после введения пациенту.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к цльному интравагинальному кольцу для лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающемся в таком лечении, причем указанное кольцо содержит от примерно 5 до примерно 40 мас.% прогестерона, от примерно 55 до примерно 90 мас.% полисилоксанового эластомера и от примерно 0,1 до примерно 10 мас.% фармацевтически приемлемого минерального масла, при этом прогестерон равномерно диспергирован в эластомере.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к цльному интравагинальному кольцу для лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающемся в таком лечении, причем указанное кольцо содержит от примерно 5 до примерно 40 мас.% прогестерона, от примерно 55 до примерно 90 мас.% диметилполисилоксанового эластомера и от примерно 0,1 до примерно 10 мас.% минерального масла, при этом прогестерон равномерно диспергирован в эластомере.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к цльному интравагинальному кольцу для лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающемся в таком лечении, причем указанное кольцо содержит от примерно 10 до примерно 30 мас.% прогестерона, от примерно 60 до примерно 80 мас.% полисилоксанового эластомера и от примерно 1 до примерно 8 мас.% фармацевтически приемлемого минерального масла, при этом прогестерон равномерно диспергирован в эластомере.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к цльному интравагинальному кольцу для лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающемся в таком лечении, причем указанное кольцо содержит от примерно 10 до примерно 30 мас.% прогестерона, от примерно 60

до примерно 80 мас.% диметилполисилоксанового эластомера и от примерно 1 до примерно 8 мас.% минерального масла, при этом прогестерон равномерно диспергирован в эластомере.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к цельному интравагинальному кольцу для лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанное кольцо содержит от примерно 20 до примерно 25 мас.% прогестерона, от примерно 65 до примерно 75 мас.% полисилоксанового эластомера и от примерно 1 до примерно 6% мас.% фармацевтически приемлемого минерального масла, при этом прогестерон равномерно диспергирован в эластомере.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к цельному интравагинальному кольцу для лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанное кольцо содержит от примерно 20 до примерно 25 мас.% прогестерона, от примерно 65 до примерно 75 мас.% диметилполисилоксанового эластомера и от примерно 1 до примерно 6 мас.% минерального масла, при этом прогестерон равномерно диспергирован в эластомере и высвобождается из цельного интравагинального кольца в течение примерно 18 дней после введения пациенту.

Изобретение относится к способу изготовления цельного интравагинального кольца, включающему (а) смешивание прогестерона, фармацевтически приемлемого минерального масла и полисилоксана с получением однородной смеси, (б) помещение однородной смеси в форму и (в) температурную обработку однородной смеси с формированием цельного интравагинального кольца, содержащего полисилоксановый эластомер, прогестерон и фармацевтически приемлемое минеральное масло. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения полисилоксан блокирован по концу винилом.

В некоторых вариантах реализации температурную обработку осуществляют при температуре от примерно 60 до примерно 180°C, от примерно 70 до примерно 150°C, от примерно 80 до примерно 120°C или от примерно 85 до примерно 95°C. В некоторых вариантах реализации кольцо подвергают температурной обработке вне формы. В некоторых вариантах реализации процесс дополнительно включает добавление второго полисилоксана в однородную смесь перед его помещением в форму. В некоторых вариантах реализации второй полисилоксан представляет собой поперечно сшивающий агент. В некоторых вариантах реализации поперечно сшивающий агент представляет собой диметилметилводородполисилоксан. В некоторых вариантах реализации однородную смесь помещают в форму путем инъекции.

Настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающему введение пациенту цельного интравагинального кольца, содержащего (а) прогестерон, (б) эластомер диметилполисилоксан и (в) фармацевтически приемлемое минеральное масло, при этом отношение прогестерона к эластомеру составляет от примерно 1:1 до примерно 1:10, прогестерон равномерно диспергирован в эластомере, отношение прогестерона к минеральному маслу составляет от примерно 1:0,1 до примерно 1:100, и при этом прогестерон высвобождается из цельного интравагинального кольца в течение периода продолжительностью до примерно 18 дней после введения пациенту.

В некоторых вариантах отношение прогестерона к эластомеру составляет от примерно 1:1 до примерно 1:10, от примерно 1:1 до примерно 1:8, от примерно 1:1 до примерно 1:6, от примерно 1:1 до примерно 1:4 или от примерно 1:2 до примерно 1:5.

В некоторых вариантах реализации отношение прогестерона к минеральному маслу составляет от примерно 1:0,1 до примерно 1:100, от примерно 1:0,1 до примерно 1:50, от примерно 1:0,1 до 1:25, от примерно 1:0,1 до примерно 1:10 или от примерно 1:0,1 до примерно 1:1.

Настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающему введение пациенту цельного интравагинального кольца, содержащего (а) прогестерон, (б) эластомер диметилполисилоксан и (в) фармацевтически приемлемое минеральное масло в соотношении от примерно 4:15:1 соответственно (по массе), при этом прогестерон равномерно диспергирован в эластомере и высвобождается из цельного интравагинального кольца в течение периода продолжительностью до примерно 18 дней после введения пациенту.

Настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающему введение пациенту цельного интравагинального кольца, содержащего (а) прогестерон, (б) диметилполисилоксановый эластомер и (в) фармацевтически приемлемое минеральное масло в соотношении от примерно 20:90:1 соответственно (по массе), при этом прогестерон равномерно диспергирован в эластомере и высвобождается из цельного интравагинального кольца в течение периода продолжительностью до примерно 18 дней после введения пациенту.

Настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающему введение пациенту цельного интравагинального кольца, содержащего (а) прогестерон, (б) диметилполисилоксановый эластомер и (в) фармацевтически приемлемое минеральное масло в соотношении от примерно 40:40:1 соответственно (по массе), при этом прогестерон равномерно диспергирован в эластомере и высвобождается из цельного интравагинального кольца в течение периода продолжительностью до примерно 18 дней после введения пациенту.

Настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения фазы желтого тела у пациента,

нуждающегося в таком лечении, включающему введение пациенту цельного интравагинального кольца, содержащего (а) от примерно 10 до примерно 40 мас.% прогестерона, (б) от 55 до примерно 90 мас.% диметилполисилоксанового эластомера и (в) от примерно 0,1 до примерно 10 мас.% фармацевтически приемлемого минерального масла, при этом прогестерон равномерно диспергирован в эластомере и высвобождается из цельного интравагинального кольца в течение периода продолжительностью до примерно 18 дней после введения пациенту.

Настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающему введение пациенту цельного интравагинального кольца, содержащего (а) от примерно 15 до примерно 25 мас.% прогестерона, (б) от примерно 70 до примерно 80 мас.% диметилполисилоксанового эластомера и (в) от примерно 1 до примерно 10 мас.% фармацевтически приемлемого минерального масла, при этом прогестерон равномерно диспергирован в эластомере и высвобождается из цельного интравагинального кольца в течение периода продолжительностью до примерно 18 дней после введения пациенту.

В некоторых вариантах реализации интравагинальное кольцо заменяют новым кольцом через примерно 18 дней после введения пациенту, через примерно 14 дней после введения пациенту, через примерно 10 дней после введения пациенту, через примерно 7 дней после введения пациенту, через примерно 5 дней после введения пациенту, через примерно 4 дней после введения пациенту, через примерно 3 дней после введения пациенту или через примерно 2 дней после введения пациенту. В соответствии с настоящим изобретением интравагинальное кольцо не сохраняют дольше чем примерно 20 дней, перед тем как его заменяют новым кольцом.

Интравагинальное кольцо можно вводить примерно от одного до семи дней перед пересадкой зародыша, примерно от двух до шести дней перед пересадкой зародыша, от примерно двух до пяти дней перед пересадкой зародыша или от примерно трех до четырех дней перед пересадкой зародыша. Введение интравагинального кольца может быть дополнено введением другого гормона, например, пероральным введением эстрadiола.

В некоторых вариантах реализации прогестерон вводят посредством интравагинального кольца согласно настоящему изобретению в течение примерно 10 недель, в течение примерно 8 недель, в течение примерно 6 недель, в течение примерно 4 недель, в течение примерно 2 недель или в течение примерно 1 недели.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающему введение пациенту цельного интравагинального кольца, содержащего (а) прогестерон, (б) MED-4840 и (в) фармацевтически приемлемое минеральное масло, при этом отношение прогестерона к MED-4840 составляет от примерно 1:1 до примерно 1:10, прогестерон равномерно диспергирован в эластомере, отношение прогестерона к минеральному маслу составляет от примерно 1:0,1 до примерно 1:100, при этом прогестерон высвобождается из интравагинального кольца в количестве от примерно 15 до примерно 25 мг/день *in vivo*, при этом интравагинальное кольцо заменяют примерно через каждые 7 дней после введения пациенту.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающегося в таком лечении, способу, включающему введение пациенту цельного интравагинального кольца, содержащего (а) прогестерон, (б) диметилполисилоксановый эластомер и (в) минеральное масло в соотношении примерно 4:15:1 соответственно, при этом прогестерон равномерно диспергирован в эластомере и высвобождается из интравагинального кольца в количестве от примерно 15 до примерно 25 мг/день *in vivo*, при этом интравагинальное кольцо заменяют через примерно каждые 7 дней после введения пациенту.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающегося в таком лечении, способу, включающему введение пациенту цельного интравагинального кольца, содержащего (а) примерно 20% прогестерона, (б) примерно 75% MED-4840 и (в) примерно 5% минерального масла, при этом прогестерон равномерно диспергирован в эластомере и высвобождается из интравагинального кольца в количестве примерно от 15 до примерно 25 мг/день *in vivo*, при этом интравагинальное кольцо заменяют примерно через каждые 7 дней после введения пациенту.

Следующие примеры представлены исключительно с целью иллюстрации изобретения и никоим образом не ограничивают область настоящего изобретения. Таким образом, специалисту в данной области очевидно, что в изобретение могут быть внесены различные изменения и модификации, не выходящие за пределы сущности и объема настоящего изобретения.

Примеры

Пример 1

На фиг. 2 изображена схема технологического процесса, представляющая способ изготовления цельных интравагинальных колец согласно настоящему изобретению. Микронизированный прогестерон, часть А эластомера MED-4840 и минеральное масло смешивали до однородной смеси ("часть А смеси"). Микронизированный прогестерон, часть В эластомера MED-4840 и минеральное масло смешивали до однородной смеси ("часть В смеси").

Часть А смеси готовили, помещая приблизительно 20% (от массы конечного продукта) микронизированного прогестерона, приблизительно 75% (от массы конечного продукта) части А полисилоксана MED-4840 и приблизительно 5% (от массы конечного продукта) минерального масла в миксер (Ross double planetary mixer and dispenser supplied by Charles Ross & Son, Hauppauge, NY), где данные ингредиенты смешивали и дегазировали в условиях вакуума в течение примерно 30 мин. Затем часть А смеси переносили в заранее взвешенные одноразовые картриджи.

Часть В смеси готовили, помещая приблизительно 20% (от массы конечного продукта) микронизированного прогестерона, приблизительно 75% (от массы конечного продукта) части В полисилоксана MED-4840 и приблизительно 5% (от массы конечного продукта) минерального масла в смеситель (Ross double planetary mixer and dispenser supplied by Charles Ross & Son, Hauppauge, NY), где данные ингредиенты смешивали и дегазировали в условиях вакуума в течение примерно 30 мин. Затем часть В смеси переносили в заранее взвешенные одноразовые картриджи.

Затем картриджи, содержащие части А и В смеси, помещали в отдельные насосы литьевой машины (поставщик Gluco, Jenison, MI). Затем машина инъецировала части А и В смеси в соотношении 1:1 в статический смеситель, где происходило формирование гомогенной объединенной смеси. Гомогенную объединенную смесь незамедлительно вводили в многоместную пресс-форму при температуре окружающей среды.

Заполненные формы вынимали из машины и переносили в печь Grieve (Grieve Corp., Round Lake, IL) для термической обработки при температуре 90°C в течение приблизительно 8 ч. Затем формы охлаждали до комнатной температуры и разбирали с извлечением колец. Входные и выходные литьевые каналы и оплавления отделяли от колец, после чего перед упаковкой в пакеты из фольги и их термическим запаиванием кольца шлифовали.

В результате применения данной технологии получили цельные интравагинальные кольца, имеющие состав, приведенный в табл. 1, с внешним диаметром примерно 55 мм, внутренним диаметром примерно 38 мм и диаметром поперечного сечения примерно 8,5 мм (см. фиг. 1).

Профиль растворения вагинальных колец *in vitro* определяли с использованием орбитального шейкера, заполненного 250 мл 0,008 М ДСН, при 37°C и 50 об/мин. Данные приведены на фиг. 5. При введении в вагинальный тракт пациента интравагинальное кольцо высвобождало приблизительно от 10 до 30 мг/день прогестерона в течение 7 дней.

Таблица 1. Состав цельного интравагинального кольца, описанного в примере 1

	масса, г	% от
Микронизированный прогестерон	1,8	20
Минеральное масло	0,45	5
MED-4840 Часть А	3,375	37,5
MED-4840 Часть В	3,375	37,5
Итого	9	100

Пример 2

Проводили сравнительное фармакодинамическое исследование применения интравагинальных колец, описанных в примере 1, и вагинального геля, содержащего прогестерон, для замещения фазы желтого тела.

Данное исследование является одноцентровым, открытym, случайным, с активным контролем, сравнительным, фармакодинамическим, имеющим целью определить единичную дозу прогестерона, доставляемого при помощи интравагинального кольца, которая приводит к трансформации эндометрия и обеспечивает замещение фазы желтого тела. В исследовании принимали участие две группы пациентов. Одним из исследователей были случайным образом отобраны 20 подходящих женщин в возрасте от 18 до 50 лет, по 10 женщин в каждую группу (было выбрано 21 субъект и 1 субъект был исключен из группы использующих вагинальный гель после выявления дисплазии шейки матки по результатам мазка Папаниколау). Для каждого из пациентов продолжительность исследования составила приблизительно месяца. Демографические сведения об объектах исследования представлены в табл. 2.

Таблица 2. Демографические сведения об объектах исследования

	Имитационный цикл		Цикл переноса эмбрионов	
	Вагинальное кольцо, содержащее прогестерон N=10	Вагинальный гель, содержащий прогестерон N=11	Вагинальное кольцо, содержащее прогестерон N=5	Вагинальный гель, содержащий прогестерон N=4
Раса:				
Афроамериканцы	2 (20,0%)	3 (27,3%)	1 (20,0%)	0 (0,0%)
Европеоиды	8 (80,0%)	8 (72,7%)	4 (80,0%)	4 (100%)
Возраст (лет):				
Среднее (ст.откл.)	41,0 (5,42)	39,1 (6,12)	43,0 (3,39)	39,8 (7,23)
Мин/Макс	30,0/47,0	30,0/49,0	38,0/47,0	33,0/50,0
Индекс массы тела (кг/м ²):				
Среднее (ст.откл.)	27,7 (4,84)	27,5 (6,73)	25,4 (2,0)	25,2 (3,63)
Мин/Макс	21,7/36,9	19,6/40,5	23,2/27,5	20,2/28,4

Все пациенты удовлетворяли всем критериям без исключений, как указано в протоколе. Участие в исследовании зависело от того, удовлетворяет ли пациент требованиям протокола при отборочных осмотрах. Продолжительность исследования составила 31 дней и две дополнительные недели последующей терапии. Первые 14 дней к пациентам применяли предварительную терапию и вводили эстрадиол с целью стимулировать эндометрий для вхождения в пролиферативную фазу.

Для подавления функционирования яичников объекты исследования, определенные в группу Имитационного цикла, получали оральные контрацептивные препараты (oral contraceptive pills "ОКП") и агонисты ГВГ (Lupron®, TAP Pharmaceuticals, Cincago, IL). Прием агонистов ГВГ начинали на 8 день приема ОКП в фазе, предшествующей имитационному циклу и/или циклу переноса, и продолжали до начала приема эстрадиола. Режим приема эстрадиола определялся местными протоколами и/или рекомендациями клинических исследователей. Для перевода эндометрия в пролиферативную фазу предварительную терапию эстрадиолом проводили с увеличением дозы (1-7 дни - 0,2 мг, 8-11 дни - 0,3 мг, 12-14 и остальные дни - 0,4 мг, пластырь Vivelle).

Объекты с толщиной эндометрия более 6 мм были случайным образом распределены в равные по численности группы для применения интравагинальных колец, содержащих прогестерон (10-30 мг/день, Duramed Research, Inc., Bala Cynwyd, PA), и для применения вагинального геля, содержащего прогестерон (Crinone®, 180 мг/день, Columbia Laboratories, Inc., Livingston, NJ), и был проведен инструктаж по применению данных продуктов. Интравагинальные кольца, содержащие прогестерон (10-30 мг/день - профиль растворения *In vitro*), или вагинальный гель, содержащий прогестерон (180 мг/день), совместно с эстрадиолом (согласно местному протоколу, например, 0,2 мг/день), применяли в течение следующих 18 дней с целью стимулирования перехода эндометрия в фазу секреции. Замену интравагинальных колец производили один раз на 8 день, а вагинальный гель применяли дважды в день на протяжении всех 18 дней применения прогестерона. Отбор проб на определение уровней прогестерона и эстрадиола в сыворотке проводили на 0, 14, 15, 16, 18, 21, 22, 23, 25, 28 и 31 дни цикла. Биопсию эндометрия осуществляли на 25 или 26 день цикла, определение зрелости эндометрия проводили согласно Noyes et al. (Fertil. Steril., 1:3-25 (1950)). Целостность интравагинального кольца проверяли при каждом осмотре. Для оценки потенциальной опасности возникновения раздражения вагины и матки проводили кольпоскопию при отборе и на 31 день цикла.

Задачей данного исследования было определить среди женщин с клиническим или медикоментозным агонадизмом, которым было введено интравагинальное кольцо: а) долю пациентов, у которых произошла успешная трансформация эндометрия (по результатам биопсии эндометрия), что определялось путем гистологического определения зрелости эндометрия; б) уровни прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови пациентов; в) безопасность и переносимость пациентом доставки прогестерона при помощи интравагинального кольца по сравнению с интравагинальным гелем. Исследование проводили на двадцати пациентах, у которых предварительно эндометрий был подвергнут воздействию эстрогена.

Объектами исследования были женщины в возрасте от 18 до 50 лет с клиническим или медикаментозным агонадизмом, признанные годными для донорства ооцитов. Из исследования исключали субъектов, у которых наблюдалось более двух неудачных циклов донорских яйцеклеток, значительное хирургическое вмешательство в матку, удаление матки или наблюдались значимые клинические патологии матки.

Интравагинальное кольцо, описанное в примере 1, вводили субъекту, продолжительность режима применения составляла 18 дней, в течение которых смену интравагинального кольца осуществляли один раз в 8 дней. Субъекты, которые получали вагинальный гель, содержащий прогестерон, применяли гель в дозе 180 мг/день на протяжении 18 дней, по 90 мг дважды в день.

Главным критерием эффективности было наличие или отсутствие секреторной трансформации эн-

дометрия, что определяли при помощи биопсии, проводимой на 25 или 26 день цикла. Рассчитывали долю пациентов, у которых на момент проведения биопсии наблюдали успешную секреторную трансформацию эндометрия, оцененную по результатам гистологического исследования при определении зрелости эндометрия. Интравагинальные кольца, описанные в примере 1, успешно трансформировали эндометрий в секреторную фазу у 8 из 10 пациентов, в то время как при применении 180 мг/день вагинального геля трансформацию наблюдали у 10 из 10 пациентов.

Следует отметить, что в случаях двух пациентов, у которых не наблюдали трансформацию эндометрия, могли быть задействованы дополнительные внешние факторы. У одного из объектов не удалось оценить зрелость эндометрия, который был преимущественно неактивным, и наблюдали трубную метаплазию, но при этом наблюдали небольшие участки секреторного источения, что дает возможность предположить наличие неровного ответа рецепторов на присутствие гормонов (например, неровное созревание). Последующее хирургическое исследование выявило фиброзную опухоль, которая могла привести к сниженному поступлению крови к эндометрию. После объект прошел через имитационный цикл с применением микронизированного прогестерона 200 мг с приемом трижды в день, и проведенная биопсия показала успешную трансформацию. Данный объект перенес процедуру ОИВ с донорской яйцеклеткой с применением микронизированного прогестерона, тест на β ХГЧ был отрицательным. Субъекта подвергали еще одной процедуре ОИВ с донорской яйцеклеткой. У второго субъекта в возрасте 37 лет, имеющего дисгенезию гонад (наличие тяжей на яичниках и нарушение овуляции) и с отсутствием периодов с рождения, наблюдали смешанный неактивный и источенный секреторный эндометрий, преимущественно отнесенный к поздней стадии секреторной фазы, однако более точное определение зрелости не представлялось возможным. Данного субъекта обследовали дважды в ходе исследования, после первого предварительного курса эстрadiола толщина эндометрия была менее 6 мм. Было решено произвести повторный отбор, по завершении которого и предварительного курса эстрadiола толщина эндометрия объекта была более 6 мм. По завершении исследования субъект прошел имитационный цикл с применением прогестерона ВМ, и данные биопсии показали успешную трансформацию. Данный субъект перенес процедуру ОИВ с донорской яйцеклеткой с применением прогестерона ВМ (50 мг), результатом которой стал положительный тест на β ХГЧ и наступление беременности с последующими родами.

Уровень эстрadiола в сыворотке в группе пациентов, применяющих интравагинальные кольца, был сравним с уровнем в группе, применяющей Crinone®, в то время как уровень прогестерона в сыворотке в группе, применяющей интравагинальные кольца, был в среднем выше, чем в группе, применяющей Crinone® (6,02 и 14,18 нг/мл). Уровень эстрadiола в разное время у обеих групп представлен ниже в табл. 3 и схематически на фиг. 3. Уровень прогестерона в разное время у обеих групп представлен ниже в табл. 4 и схематически на фиг. 4.

Таблица 3. Изменения уровня эстрадиола в сыворотке в ходе исследования

Эстрадиол, нг/мл	Вагинальное кольцо содержащее прогестерон				Вагинальный гель содержащий прогестерон, %				Всего			
	N	Среднее (стд)	Медиана	(Мин, Макс)	N	Среднее (стд)	Медиана	(Мин, Макс)	N	Среднее (стд)	Медиана	(Мин, Макс)
Начальное значение	10	19.8(16.29)	10.0	(10.0, 61.0)	10	32.4(44.61)	10.0	(10.0, 152.0)	20	26.1(33.32)	10.0	(10.0, 152.0)
14 день цикла	10	280.4(91.69)	264.0	(172.0, 410.0)	10	345.1(100.85)	339.0	(232.0, 498.0)	20	312.8(99.50)	304.0	(172.0, 498.0)
изменение на 14 день по сравнению с начальным значением	10	260.6 (86.82)	242.5	(162.0, 394.0)	10	312.7(121.15)	318.5	(110.0, 488.0)	20	286.7(106.01)	277.5	(110.0, 488.0)
15 день цикла	10	229.0(145.69)	205.0	(108.0, 616.0)	10	283.0(111.48)	274.5	(141.0, 453.0)	20	256.0(129.26)	208.5	(108.0, 616.0)
изменение на 15 день по сравнению с начальным значением	10	209.2(148.51)	180.0	(98.0, 606.0)	10	250.6(118.12)	201.5	(112.0, 443.0)	20	229.9(132.31)	181.5	(98.0, 606.0)
16 день цикла	10	188.2 (93.35)	160.5	(61.6, 346.0)	10	229.9(102.28)	207.5	(65.9, 408.0)	20	209.0 (97.68)	192.0	(61.6, 408.0)
изменение на 16 день по сравнению с начальным значением	10	168.4 (87.00)	150.5	(50.0, 293.0)	10	197.5 (112.30)	188.0	(25.0, 398.0)	20	182.9 (98.91)	169.0	(25.0, 398.0)
18 день цикла	10	198.2 (74.44)	199.5	(84.1, 322.0)	10	232.9(145.87)	186.5	(102.0, 501.0)	20	215.6(114.11)	198.0	(84.1, 501.0)
изменение на 18 день по сравнению с начальным значением	10	178.4 (71.55)	172.0	(61.1, 296.0)	10	200.5 (159.59)	176.5	(-50.0, 491.0)	20	189.5 (120.90)	172.0	(-50.0, 491.0)
21 день цикла	10	216.5 (139.59)	167.5	(64.8, 496.0)	10	186.6(82.09)	172.5	(66.0, 351.0)	20	201.5 (112.50)	167.5	(64.8, 496.0)
изменение на 21 день по сравнению с начальным значением	10	196.7(142.31)	143.0	(41.8, 486.0)	10	154.2(96.53)	152.5	(13.0, 341.0)	20	175.4(120.34)	152.5	(13.0, 486.0)
22 день цикла	10	221.0(126.25)	184.0	(76.5, 504.0)	10	259.1 (86.13)	226.0	(187.0, 436.0)	20	240.0(106.99)	201.5	(76.5, 504.0)
изменение на 22 день по сравнению с начальным значением	10	201.2(119.99)	174.0	(53.5, 478.0)	10	226.7 (95.57)	201.0	(74.0, 380.0)	20	213.9(105.90)	183.0	(53.5, 478.0)
23 день цикла	10	236.8 (146.75)	157.5	(92.0, 514.0)	10	212.7 (79.13)	191.5	(135.0, 382.0)	20	224.8(115.41)	172.5	(92.0, 514.0)
изменение на 23 день по сравнению с начальным значением	10	217.0(144.87)	141.0	(64.0, 504.0)	10	180.3 (75.48)	156.5	(106.0, 372.0)	20	198.7(113.99)	151.5	(64.0, 504.0)
25 день цикла	10	190.5 (81.33)	169.0	(100.0, 355.0)	10	193.1 (145.48)	142.5	(63.8, 539.0)	20	191.8(114.72)	154.5	(63.8, 539.0)
изменение на 25 день по сравнению с начальным значением	10	170.7 (77.35)	156.5	(90.0, 329.0)	10	160.7(123.48)	123.0	(53.8, 483.0)	20	165.7(100.41)	135.0	(53.8, 483.0)
28 день цикла	10	223.7(104.99)	184.0	(102.0, 418.0)	10	282.1 (158.28)	309.0	(88.9, 610.0)	20	252.9(134.11)	212.0	(88.9, 610.0)
изменение на 28 день по сравнению с начальным значением	10	203.9(98.75)	174.0	(79.0, 392.0)	10	249.7(153.35)	247.0	(78.9, 600.0)	20	226.8(127.72)	192.5	(78.9, 600.0)
31 день цикла	10	124.2(73.10)	123.0	(34.0, 296.0)	10	115.3 (63.02)	96.0	(47.0, 234.0)	20	119.7(66.58)	112.5	(34.0, 296.0)
изменение на 31 день по сравнению с начальным значением	10	104.4(69.67)	96.0	(24.0, 270.0)	10	82.9(54.81)	71.5	(17.0, 178.0)	20	93.6(62.00)	79.5	(17.0, 270.0)

Таблица 4. Изменения уровня прогестерона в сыворотке в ходе исследования

Прогестерон, нг/мл	Вагинальное кольцо содержащее прогестерон				Вагинальный гель содержащий прогестерон, 8%				Всего			
	N	Среднее (стд)	Медиана	(Мин, Макс)	N	Среднее (стд)	Медиана	(Мин, Макс)	N	Среднее (стд)	Медиана	(Мин, Макс)
Начальное значение	10	0.9 (0.71)	0.6	(0.2, 2.5)	10	0.9 (0.32)	0.9	(0.6, 1.6)	20	0.9 (0.53)	0.8	(0.2, 2.5)
14 день цикла	10	0.7 (0.33)	0.7	(0.1, 1.4)	10	0.8 (0.24)	0.8	(0.5, 1.2)	20	0.7 (0.28)	0.7	(0.1, 1.4)
изменение на 14 день по сравнению с начальным значением	10	-0.2 (0.54)	-0.1	(-1.5, 0.5)	10	-0.1 (0.21)	-0.2	(-0.6, 0.2)	20	-0.2 (0.40)	-0.1	(-1.5, 0.5)
15 день цикла	10	5.2 (2.00)	4.7	(3.3, 9.0)	10	11.9 (6.48)	11.6	(3.6, 26.0)	20	8.5 (5.79)	6.6	(3.3, 26.0)
изменение на 15 день по сравнению с начальным значением	10	4.3 (1.77)	3.4	(2.7, 7.3)	10	10.9 (6.46)	10.5	(2.6, 25.2)	20	7.6 (5.75)	5.8	(2.6, 25.2)
16 день цикла	10	5.6 (1.85)	5.6	(3.5, 9.2)	10	13.3 (3.95)	14.0	(5.8, 19.7)	20	9.4 (4.96)	8.5	(3.5, 19.7)
изменение на 16 день по сравнению с начальным значением	10	4.7 (1.73)	4.5	(3.0, 8.5)	10	12.4 (3.89)	12.6	(5.2, 18.9)	20	8.5 (4.92)	7.3	(3.0, 18.9)
18 день цикла	10	6.7 (1.96)	7.1	(4.0, 9.5)	10	13.0 (4.76)	12.8	(6.9, 23.4)	20	9.8 (4.80)	8.7	(4.0, 23.4)
изменение на 18 день по сравнению с начальным значением	10	5.8 (1.90)	5.7	(3.4, 8.9)	10	12.0 (4.79)	11.9	(6.3, 22.6)	20	8.9 (4.80)	7.7	(3.4, 22.6)
21 день цикла	10	6.6 (1.70)	5.9	(4.6, 9.4)	10	13.2 (4.81)	12.2	(7.4, 22.4)	20	9.9 (4.89)	8.7	(4.6, 22.4)
изменение на 21 день по сравнению с начальным значением	10	5.7 (1.80)	5.2	(3.2, 8.8)	10	12.3 (4.77)	11.3	(6.8, 21.6)	20	9.0 (4.89)	7.7	(3.2, 21.6)
22 день цикла	10	6.5 (2.00)	6.2	(3.9, 9.7)	10	14.8 (6.02)	15.8	(6.6, 26.3)	20	10.6 (6.11)	8.7	(3.9, 26.3)
изменение на 22 день по сравнению с начальным значением	10	5.5 (2.01)	5.0	(3.4, 8.5)	10	13.9 (6.00)	14.5	(6.0, 25.5)	20	9.7 (6.10)	7.9	(3.4, 25.5)
23 день цикла	10	6.5 (1.80)	6.5	(3.5, 9.3)	10	16.9 (10.31)	14.5	(7.2, 38.5)	20	11.7 (8.98)	7.9	(3.5, 38.5)
изменение на 23 день по сравнению с начальным значением	10	5.6 (1.92)	5.3	(3.0, 8.7)	10	16.0 (10.33)	13.5	(5.9, 37.7)	20	10.8 (9.00)	7.2	(3.0, 37.7)
25 день цикла	10	5.7 (1.54)	5.8	(3.7, 7.8)	10	14.7 (6.37)	16.2	(5.4, 26.8)	20	10.2 (6.46)	7.1	(3.7, 26.8)
изменение на 25 день по сравнению с начальным значением	10	4.8 (1.48)	4.7	(3.1, 7.4)	10	13.8 (6.42)	15.2	(4.8, 26.0)	20	9.3 (6.47)	6.1	(3.1, 26.0)
28 день цикла	10	5.7 (1.38)	6.0	(3.8, 8.0)	10	15.1 (7.19)	15.7	(6.2, 29.0)	20	10.4 (6.96)	6.9	(3.8, 29.0)
изменение на 28 день по сравнению с начальным значением	10	4.8 (1.46)	4.7	(3.2, 7.8)	10	14.2 (7.07)	15.0	(5.5, 27.7)	20	9.5 (6.91)	5.9	(3.2, 27.7)
31 день цикла	10	5.7 (1.52)	5.5	(3.2, 8.1)	10	14.7 (6.54)	14.4	(3.7, 27.3)	20	10.2 (6.51)	7.7	(3.2, 27.3)
изменение на 31 день по сравнению с начальным значением	10	0.9 (0.71)	0.6	(0.2, 2.5)	10	0.9 (0.32)	0.9	(0.6, 1.6)	20	0.9 (0.53)	0.8	(0.2, 2.5)

Также в ходе настоящего исследования было выявлено, что интравагинальные кольца также безопасны, как и вагинальный гель, за исключением того, что у большинства пациентов из группы, применившей интравагинальные кольца, ближе к концу периода наблюдали умеренные вагинальные кровотечения/выделения. Итоговый список выявленных кровотечений/выделений для каждой группы и объектов индивидуально приведен в табл. 5 и 6 соответственно.

Таблица 5. Случаи вагинальных кровотечений/выделений, выявленных в ходе исследования в различных группах

Всего пациентов	Vaginalное кольцо, содержащее прогестерон (N=10)	Vaginalный гель, содержащий прогестерон, 8% (N=11)	Всего (N=21)
	имевших кровотечения / выделения	имевших кровотечения / выделения	
	25 день цикла	26 день цикла	
имевших кровотечения / выделения	9 (90.00)	5 (45.45)	14 (66.67)
25 день цикла	5 (50.00)	4 (36.36)	9 (42.86)
26 день цикла	4 (40.00)	3 (27.27)	7 (33.33)
27 день цикла	4 (40.00)	1 (9.09)	5 (23.81)
28 день цикла	6 (60.00)	0 (0.00)	6 (28.57)
29 день цикла	8 (80.00)	0 (0.00)	8 (38.10)
30 день цикла	9 (90.00)	0 (0.00)	9 (42.86)
31 день цикла	7 (70.00)	0 (0.00)	7 (33.33)

Таблица 6. Суммарные сведения о вагинальных кровотечениях/выделениях у объектов исследования

Пациент	Средств о	Вагинальные кровотечения до биопсии	Результат биопсии эндометрия	Вагинальные кровотечения после биопсии, но до Визита №9 (28 день цикла)	Вагинальные кровотечения начиная со дня Визита №9 (28 день цикла)	Отмеченные последствия	
			Фаза	День цикла согласно гистологическому определению зрелости			
0103	ВК		Секреторная	23		Маточное кровотечение, Онихомикоз	
0105	ВК		Неактивная	N/A		Маточное кровотечение, Миалгия	
0107	ВК		Секреторная	23	Небольшие выделения	Небольшие выделения	Маточное кровотечение, Дискомфорт в конечностях
0109	ВК		Секреторная	24	Небольшие выделения	Небольшие выделения	Маточное кровотечение, Дисменорея
0113	ВК		Секреторная	23			Маточное кровотечение
0114	ВК		Секреторная	25	Небольшие выделения		Маточное кровотечение, Ринофарингит
0123	ВК	21 день цикла, небольшое количество розовой слизи на ВК	Смешанный характер	N/A			Влагалищные выделения, Инфекция верхних дыхательных путей (ИВДХ), Кожные раздражения
0124	ВК		Секреторная	25**	Небольшие выделения		Маточное кровотечение
0127	ВК		Секреторная	23	Красно-коричневые выделения		Маточное кровотечение, Тошнота
0129	ВК		Секреторная	25	Выделения		Маточное кровотечение,
							ИВДХ, Боль в ушах, Дискомфорт в груди, Осложнения после процедуры
0102	Гель		Секреторная	25	От средних до больших		не известно
0106	Гель		Секреторная	23	Небольшие выделения		Боли в области таза, Синусоидальные головные боли, Боли в горле
0108	Гель		Секреторная	23			Тошнота
0111	Гель	До визита №1, от средних до сильных	Секреторная	24	Небольшие выделения		Головные боли, ИВДХ
0115	Гель		Секреторная	25			ИВДХ, Эрозия шейки матки, Вагинальная эрозия
0122	Гель	До визита №0, в ходе курса приема эстрadiола (средние)	Секреторная	24	Небольшие выделения		Маточное кровотечение, Головные боли, Прерывистые кровотечения, Дисменорея
0125	Гель		Секреторная	25			Вульвогенитальный дискомфорт, Боли в области живота, Осложнения после процедуры
0126	Гель		Секреторная	25	одно пятно сухой крови		Дискомфорт в груди, Полипы на шейке матки, Боли в области живота
0128	Гель		Секреторная	24	Небольшие выделения		Боли в области живота, Осложнения после процедуры
0130	Гель		Секреторная	24			Боли в области живота

* сведения о вагинальных кровотечениях после биопсии получены с помощью телефона или электронной почты; вагинальные кровотечения после биопсии не были отнесены к последствиям лечения, так как естественны и ожидаются после подобной процедуры; вследствие этого данные не были включены в форму отчета и внесены в базу данных.

** частичная децидуализация стромы, демонстрирующая состояние, соответствующее 8-11 дню после овуляции.

Пациентов, у которых произошла успешная секреторная трансформация эндометрия в ходе имитационного цикла и у которых были договоренности с донорами яйцеклеток, и была достигнута синхронизация циклов с донорами, пригласили принять участие в последующем цикле пересадки эмбрионов. Субъекты продолжали получать прогестерон в той форме, как он был им назначен при имитационном цикле. Субъектам из группы, применяющей интравагинальные кольца, при пересадке эмбрионов были введены новые интравагинальные кольца и предписана их замена каждую неделю до момента проведения теста на беременность - через 2 недели после пересадки эмбрионов. Субъекты из группы, применяющей вагинальный гель, продолжали самостоятельно применять вагинальный гель дважды в день в течение 2 недель с момента пересадки эмбрионов. После подтверждения наступления беременности продолжали введение дополнительного эстрadiола в общей сложности в течение 8 недель и прогестерона в общей сложности в течение 10 недель с момента пересадки эмбрионов. Для подтверждения наступления клинической беременности проводили УЗИ обследование органов малого таза на сроке от 8 до 12 недель. Наблюдение за каждым случаем проводили до момента родов.

Оценивали частоту наступления биохимической беременности, наступления клинической беременности и рождения живых детей. Биохимическую беременность выявляли по временному увеличению уровня βХГЧ с последующим снижением. Клиническую беременность выявляли по визуализации гестационного мешка и сердцебиению плода при помощи УЗИ. Первичным критерием эффективности прохождения цикла пересадки эмбрионов была частота наступления клинической беременности, определяемой

на сроке 8 недель, где гестационный возраст (продолжительность беременности) начинали отсчитывать с момента, предшествующего 2 неделям до пересадки эмбрионов, что должно соответствовать первому дню последнего менструального периода женщины с нормальной овуляцией и прохождением периодов. Другими итоговыми критериями успешной пересадки эмбрионов были частота сохранения беременности на сроке 12 недель и частота рождения живых детей.

В общей сложности из 11 пациентов, давших согласие, 9 прошли процедуру пересадки эмбрионов. Всего провели пересадку 5 субъектам из группы, применяющей интравагинальные кольца, и 4 из группы, применяющей вагинальный гель. По результатам данных пересадок 4 из 5 (80%) объектов из группы, применяющей интравагинальные кольца, и 1 из 4 (25%) объектов из группы, применяющей вагинальный гель, забеременели (что было подтверждено спустя 2 недели после переноса эмбрионов), что завершилось 4 однoplодными родами и одними родами с рождением близнецов на сроке 34 недели. Полные данные о беременностях и родах представлены в табл. 7. Данные об объектах индивидуально представлены в табл. 8. Среди объектов не было случаев наступления только биохимической беременности и преждевременных родов. Один из объектов из группы, применяющей интравагинальные кольца, был исключен из исследования и стал получать прогестерон внутримышечно ввиду кровотечений на 9 неделе беременности (7 недель после пересадки эмбриона).

Таблица 7. Частоты наступления биохимической беременности, клинической беременности и рождения живых детей

	Вагинальное кольцо содержащее прогестерон	Вагинальный гель содержащий прогестерон	Все объекты
Число осуществленных переносов	5	4	9
Число успешных переносов эмбрионов	2	2	2
Наступление биохимической беременности [N (%)]	0 (0)	0 (0)	0(0)
Выкидыши [N (%)]	0 (0)	0 (0)	0(0)
Наступление клинической беременности, 8 недель [N (%)]	4 (80)	1 (25)	5 (56)
Наступление клинической беременности, 12 недель [N (%)]	3* (60)	1 (25)	4* (44)
Роды [N (%)]	3* (60)	1 (25)	4* (44)

* Один из забеременевших объектов при использовании ВК был исключен из исследования на 9 неделе беременности из-за обильных вагинальных кровотечений. Данный объект был переведен на введение прогестерона ВМ и смог сохранить беременность и родить живого ребенка.

Таблица 8. Индивидуальные данные об объектах исследования

Пациент №	Средство	Наступление беременности	Спазмы	Вагинальные выделения	Вагинальные кровотечения	Отмеченные последствия
0103	ВК	Да [пациент переведен на введение прогестерона ВМ в виде активных кровотечений; исключен из исследования; рожден живой ребенок]	ПЭ + 24 дня ПЭ + 43 дня ПЭ + 44 дня	ПЭ + 24 день ПЭ + 25 день ПЭ + 26 день	ПЭ + 46 день	Периодическая тошнота, периодическая рвота, спазмы в области таза, вагинальные выделения, вагинальные кровотечения, спазмы в области живота
0107	ВК	Нет				Головокружение, фарингит
0109	ВК	Да (близнецы) [Исследование завершено]		ПЭ + 9 день ПЭ + 20 день ПЭ + 21 день ПЭ + 23 - 28 дней ПЭ + 30 - 41 дней ПЭ + 43 - 49 дней	ПЭ + 28 день ПЭ + 29 день	Вульвовагинальный кандидоз, вагинальные выделения (с возрастающей интенсивностью к моменту замены кольца и уменьшением после установки нового кольца), гестационный диабет, гипертония, периодические расстройства желудка
0113	ВК	Да (близнецы) [Исследование завершено; выделений / кровотечений не отмечено]				Периодическая тошнота, периодические расстройства желудка, периодическая диарея
0114	ВК	Да	ПЭ + 34 дня	ПЭ + 34 день ПЭ + 38 день ПЭ + 40 - 47 дней		Вагинальные выделения, периодические головные боли, бессонница, периодические спазмы в области таза, респираторная инфекция верхних дыхательных путей
0102	Гель	Нет				Респираторная инфекция верхних дыхательных путей
0106	Гель	Нет – исключен до процедуры переноса эмбрионов				Фарингит
0115	Гель	Нет	ПЭ + 2 - 9 дней			Расстройства желудка, герпес на губах, спазмы в области таза, нагрузка на таз, сезонная аллергия, головные боли
0122	Гель	Нет	ПЭ + 5 - 11 дней			Периодические головные боли, периодические спазмы в области живота, респираторная инфекция верхних дыхательных путей
0125	Гель	Да [Исследование завершено]		ПЭ + 41 день		Периодическая тошнота, увеличение желез в левой подмышке, слабость в левой подмышке, спазмы в области живота, респираторная инфекция верхних дыхательных путей, вагинальные выделения

ПЭ - пересадка эмбрионов

Отмеченные побочные эффекты, возникавшие при лечении, были схожи у обеих групп за некоторыми исключениями. В группе, применяющей вагинальный гель, наблюдали больше неблагоприятных побочных эффектов, связанных с влагалищем/шейкой матки, и абдоминальные боли, а в группе, применяющей вагинальные кольца, - вагинальные кровотечения/выделения. Список побочных эффектов приведен в табл. 9.

Таблица 9. Побочные эффекты, отмеченные более чем у одного из объектов исследования

Имплантационный цикл		
	Вагинальное кольцо N = 10	Вагинальный гель N = 11
Отметили побочные эффекты	10	9
Метроррагия	9	0
Дисменорея	1	1
Эритема шейки матки	1	1
Осложнения после процедур	1	2
Боли в области живота	0	3
Цикл переноса эмбрионов		
	Вагинальное кольцо N = 5	Вагинальный гель N = 4
Отметили побочные эффекты	5	3
Расстройство пищеварения	2	1
Тошнота	2	1
Боли в области живота	1	2
Метроррагия	3	1
Боли в области таза	2	1
Респираторные инфекции верхних дыхательных путей	1	2
Головные боли	1	2

В ходе имитационного цикла у 4 объектов возникали побочные эффекты, связанные с влагалищем/шайкой матки: 3 объекта из группы, применяющей вагинальный гель, и один объект из группы, применяющей интравагинальные кольца. У объектов из группы, применяющей вагинальный гель, наблюдали следующие связанные с влагалищем/шайкой матки побочные эффекты: появление язв на шейке матки, эритему, внешние вагинальные раздражения, появление белых участков, петехии, эрозию шейки матки и эрозию влагалища, сопровождающуюся шелушением поверхности. У одного пациента из группы, применяющей вагинальные кольца, среди связанных с влагалищем/шайкой матки побочных эффектов наблюдали эритему.

В ходе имитационного цикла, как и ожидали, в обеих группах наблюдали вагинальные кровотечения/выделения в день проведения биопсии эндометрия, а также в период до 2 дней после (25-27 дни цикла). Ни один из объектов из группы, применяющей вагинальный гель, не отметил никаких вагинальных кровотечений/выделений на 28-31 дни цикла, в то время как 9 из 10 объектов из группы, применяющей интравагинальные кольца, сообщили о подобных явлениях (в основном о выделениях). Никто из субъектов из группы, применяющей вагинальные кольца, не был исключен из исследования ввиду кровотечений/выделений в ходе проведения имитационного цикла. Главным образом кровотечения/выделения в группе, применяющей интравагинальные кольца, наблюдали после 7 дней применения интравагинального кольца. Интравагинальные кольца предназначены для применения в течение 7 дней, однако в рамках данного исследования второе интравагинальное кольцо применяли в течение 10 дней с целью определения влияния применения кольца при сроке более 7 день, в том случае, если в результате небрежного отношения, оно будет применять дольше. В группе, применяющей интравагинальные кольца, вагинальные выделения наблюдали в день замены или на следующий день после того, как была произведена плановая замена кольца (на 28 день цикла или на следующий день).

В группе, применяющей интравагинальные кольца, не было жалоб на раздражения, дискомфорт или травмы при сексуальном контакте, вызываемые применением интравагинального кольца. Также не было отмечено случаев прерывания воздействия, связанных с падением кольца. В ходе исследования не было отмечено серьезных побочных эффектов, прерываний воздействия, связанного с побочными эффектами или вагинальными кровоизлияниями.

В ходе цикла пересадки эмбрионов ни один из объектов не имел вагинальных кровотечений или выделений до проведения теста на беременность. Из 5 забеременевших объектов 4 применяли интравагинальные кольца и 1 вагинальный гель. В группе, применяющей интравагинальные кольца, 3 из 4 объектов имели вагинальные кровотечения/выделения в ходе беременности, которые начались на 24-34 день после пересадки эмбрионов - на 6-7 недели гестационного периода. Кровотечения/выделения начинались на той стадии беременности, когда в сыворотке крови возрастало содержание прогестерона, вызванное продукцией прогестерона трофобластом. Один из объектов группы, применяющей интравагинальные кольца, на 7 неделе (после пересадки эмбриона) был переведен на введение прогестерона внутримышечно ввиду нерегулярных кровотечений. У двух других женщин на 6-7 неделе были выделения средней интенсивности, которые не нуждались в каком-либо воздействии. Объекты, применяющие вагинальный гель, в период применения не имели вагинальных кровотечений или выделений как до, так и после теста на беременность. Следует отметить, что наступление двуплодной беременности произошло в группе, применяющей интравагинальные кольца, и у данного субъекта в ходе беременности не было вагинальных выделений.

Пример 3

Интравагинальные кольца, описанные в примере 1, также можно применять в исследовании по сравнению эффективности применения интравагинальных колец и вагинального геля для поддержания фазы желтого тела при оплодотворении *in vitro*. Данное исследование проводят среди женщин, проходящих процедуру оплодотворения *in vitro* со свежими яйцеклетками. Исследование включает более 1300 женщин из различных мест, женщины случайным образом разделены на две равные по размеру группы, в одной из которых применяют интравагинальные кольца, содержащие прогестерон, а другая группа раз в день применяет вагинальный гель, содержащий прогестерон. Составляют подробную акушерскую историю, включающую сведения о беременностях, материнстве, предыдущих абортах и эктопических беременностях.

Для подавления/стимуляции активности яичников применяют следующие протоколы: понижающий активность протокол Lupron® (люпролида ацетат) в комбинации с ФСГ (follicle stimulating hormone, фолликул-стимулирующий гормон) и для стимуляции - препараты, содержащие ЛГ (лютеинизирующий гормон). Подавление проводят на цикле, предшествующем циклу пересадки эмбрионов. После подавления, при достижении желательного снижения, начинают стимуляцию. Продолжительность стимуляции определяют согласно местным используемым протоколам и/или рекомендациям исследователей. В ходе стимуляции у пациента выявляют подходящий для пациента момент запуска овуляции при помощи ХГЧ (человеческий хорионический гонадотропин). Забор яйцеклеток проводят спустя примерно 35-37 ч после введения ХГЧ, пересадку эмбрионов - через 3-5 дней после отбора яйцеклеток. Сывороточный тест на беременность проводят через 2 недели после отбора яйцеклеток. Пациентов с уровнем βХГЧ менее 5

мИЕ (IU) исключают из исследования. Пациенты с уровнем β ХГЧ более 5 мИЕ продолжают получать прогестерон в течение 12 недель беременности, определяют частоту наступления клинической беременности по результатам, полученным между 8 и 12 неделями беременности. Все случаи беременности наблюдают до завершения и определяют частоту рождения живых детей. Общая продолжительность наблюдения за пациентами, способными забеременеть и родить, составляет приблизительно 10 месяцев.

В каждом случае пациенту либо вводят интравагинальное кольцо, содержащее прогестерон, описанное в примере 1, либо пациент применяет вагинальный гель, содержащий прогестерон. В каждом случае применение прогестерона начинают на следующий день после процедуры отбора яйцеклеток и продолжают вплоть до 12 недели беременности (10 недель после отбора яйцеклеток).

Половине участников вводят интравагинальные кольца, описанные в примере 1, и будут осуществлять их еженедельную замену, что обеспечивает получение пациентом на протяжении 7 дней дозы прогестерона от примерно 10 до примерно 30 мг ежедневно (высвобождение *in vivo*). Так же как и в случае пациентов, применяющих вагинальный гель, содержащий прогестерон, применение начинают на следующий день после процедуры отбора яйцеклетки и продолжают вплоть до 12 недели беременности (10 недель после отбора яйцеклеток).

Главными параметрами данного исследования являются: частота наступления клинической беременности (например, визуализация гестационного мешка и сердцебиения при помощи УЗИ) на 8 недели беременности (6 недель после отбора яйцеклеток) и на 12 недели беременности (10 недель после отбора яйцеклеток) при применении интравагинальных колец, содержащих прогестерон, описанных в примере 1, или вагинального геля, содержащего прогестерон, для доставки прогестерона. В данном исследовании начало беременности отсчитывают с момента, предшествующему 2 неделям от забора яйцеклеток. К другим параметрам данного исследования относятся: частота рождения живых детей, частота срыва циклов, частота самопроизвольных абортов, частота наступления биохимической беременности, частота наступления эктопических беременностей и безопасность и переносимость интравагинальных колец, описанных в примере 1.

Заключение

Все различные варианты реализации или дополнительные варианты, описанные в настоящей заявке, могут быть комбинированы любыми способами. Хотя изобретение подробно представлено и описано на основании некоторых вариантов его реализации, специалистам в данной области очевидно, что такие варианты реализации представлены только в качестве примеров и не являются ограничивающими, и возможны различные изменения в форме и деталях, не выходящие за пределы объема и сущности изобретения. Таким образом, охват и область настоящего изобретения не ограничены каким-либо из описанных выше вариантов реализации изобретения, но определены только в соответствии со следующими пунктами формулы изобретения и их эквивалентами.

Все документы, цитируемые в настоящем описании, в том числе статьи журналов или рефераты, опубликованные заявки на патент или патенты-аналоги в США, или иностранные заявки на патент, выданные патенты или иностранные патенты, или любые другие документы, включены в настоящую заявку посредством ссылки в полном объеме, со всеми данными, таблицами, фигурами и текстом, представленными в процитированных документах.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному пациенту цельного интравагинального кольца, содержащего:

(а) терапевтически эффективное количество прогестерона;

(б) полисилоксановый эластомер и

(в) фармацевтически приемлемое минеральное масло,

при этом полисилоксановый эластомер присутствует в концентрации от примерно 55 до примерно 90% общей массы кольца.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что прогестерон равномерно диспергирован в полисилоксановом эластомере.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что полисилоксановый эластомер представляет собой диорганополисилоксановый эластомер.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что диорганополисилоксановый эластомер представляет собой диметилполисилоксановый эластомер.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что диметилполисилоксановый эластомер дополнительно включает попечную сшивку диметилметилводородполисилоксаном.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное минеральное масло присутствует в концентрации от примерно 0,1 до примерно 10% общей массы кольца.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что прогестерон присутствует в концентрации от примерно 15 до примерно 30% общей массы кольца.

8. Способ по п.1, отличающийся тем, что прогестерон высвобождается с постоянной скоростью в

течение от примерно 1 дня до примерно 14 дней.

9. Способ по п.1, отличающийся тем, что прогестерон высвобождается с постоянной скоростью в течение от примерно 1 дня до примерно 10 дней.

10. Способ по п.1, отличающийся тем, что прогестерон высвобождается с постоянной скоростью в течение от примерно 1 дня до примерно 7 дней.

11. Способ по п.1, отличающийся тем, что полисилоксановый эластомер представляет собой диметилполисилоксановый эластомер, и при этом отношение прогестерона к эластомеру составляет от примерно 1:1 до примерно 1:10, прогестерон равномерно диспергирован в эластомере, отношение прогестерона к минеральному маслу составляет от примерно 1:0,1 до примерно 1:100, и при этом прогестерон высвобождается из цельного интравагинального кольца в течение периода продолжительностью до примерно 18 дней после введения пациенту.

12. Способ по п.1, отличающийся тем, что интравагинальное кольцо содержит:

- (а) от примерно 15 до примерно 25 мас.% прогестерона;
- (б) от примерно 70 до примерно 80 мас.% эластомера диметилполисилоксана; и
- (в) от примерно 1 до примерно 10 мас.% минерального масла,

при этом прогестерон равномерно диспергирован в эластомере и высвобождается из цельного интравагинального кольца в течение примерно 18 дней после введения пациенту.

13. Цельное интравагинальное кольцо для лечения нарушения фазы желтого тела у пациента, нуждающегося в таком лечении, содержащее:

- (а) от примерно 5 до примерно 40 мас.% прогестерона;
- (б) от примерно 55 до примерно 90 мас.% эластомера полисилоксана; и
- (в) от примерно 0,1 до примерно 10 мас.% минерального масла,

при этом прогестерон равномерно диспергирован в эластомере.

14. Способ изготовления цельного интравагинального кольца, включающий:

(а) смешивание прогестерона, минерального масла и полисилоксана с получением однородной смеси;

(б) помещение однородной смеси в форму и

(в) температурную обработку формы при температуре от примерно 60 до примерно 180°C,

при этом полисилоксан присутствует в концентрации от примерно 55 до примерно 90% общей массы кольца.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что полисилоксан блокирован по концу винилом.

16. Способ по п.14, отличающийся тем, что полисилоксан представляет собой диметилполисилоксан.

17. Способ по п.14, дополнительно включающий добавление второго полисилоксана в однородную смесь до помещения в форму.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что второй полисилоксан представляет собой поперечно сшивающий агент.

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что поперечно сшивающий агент представляет собой диметилметилводородполисилоксан.

20. Способ по п.14, отличающийся тем, что помещение однородной смеси в форму осуществляют путем инъекции.

21. Способ по п.11, отличающийся тем, что прогестерон высвобождается из интравагинального кольца в количестве от примерно 10 до примерно 40 мг/день *in vivo*.

22. Способ по п.11, отличающийся тем, что прогестерон высвобождается из интравагинального кольца в количестве от примерно 10 до примерно 30 мг/день *in vivo*.

23. Способ по п.11, отличающийся тем, что прогестерон высвобождается из интравагинального кольца в количестве от примерно 15 до примерно 25 мг/день *in vivo*.

24. Способ по п.11, отличающийся тем, что интравагинальное кольцо заменяют примерно через 7 дней после введения пациенту.

25. Способ по п.23, отличающийся тем, что интравагинальное кольцо заменяют примерно через 7 дней после введения пациенту.

26. Способ по п.1, отличающийся тем, что прогестерон высвобождается из цельного интравагинального кольца с постоянной скоростью в течение периода продолжительностью до 10 дней после введения пациенту.

27. Способ по п.1, отличающийся тем, что прогестерон высвобождается из цельного интравагинального кольца в течение периода продолжительностью до примерно 14 дней после введения пациенту.

28. Способ по п.1, отличающийся тем, что прогестерон высвобождается из цельного интравагинального кольца с постоянной скоростью в течение периода продолжительностью до примерно 18 дней после введения пациенту.

29. Способ поддержания имплантации эмбриона и ранней стадии беременности у пациента, нуждающегося в таком поддержании, включающий введение указанному пациенту цельного интравагинального кольца, содержащего:

- (i) терапевтически эффективное количество прогестерона;
- (ii) полисилоксановый эластомер и
- (iii) минеральное масло,

при этом полисилоксановый эластомер присутствует в концентрации от примерно 55 до примерно 90% общей массы кольца.

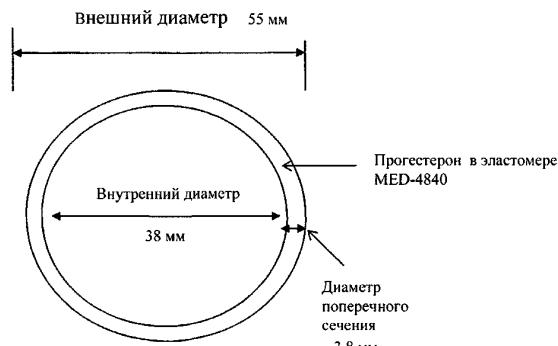
30. Способ по п.29, отличающийся тем, что минеральное масло присутствует в концентрации от примерно 5 до примерно 10% общей массы кольца.

31. Способ по п.29, отличающийся тем, что пациент, нуждающийся в таком поддержании, проходит вспомогательный репродуктивный курс.

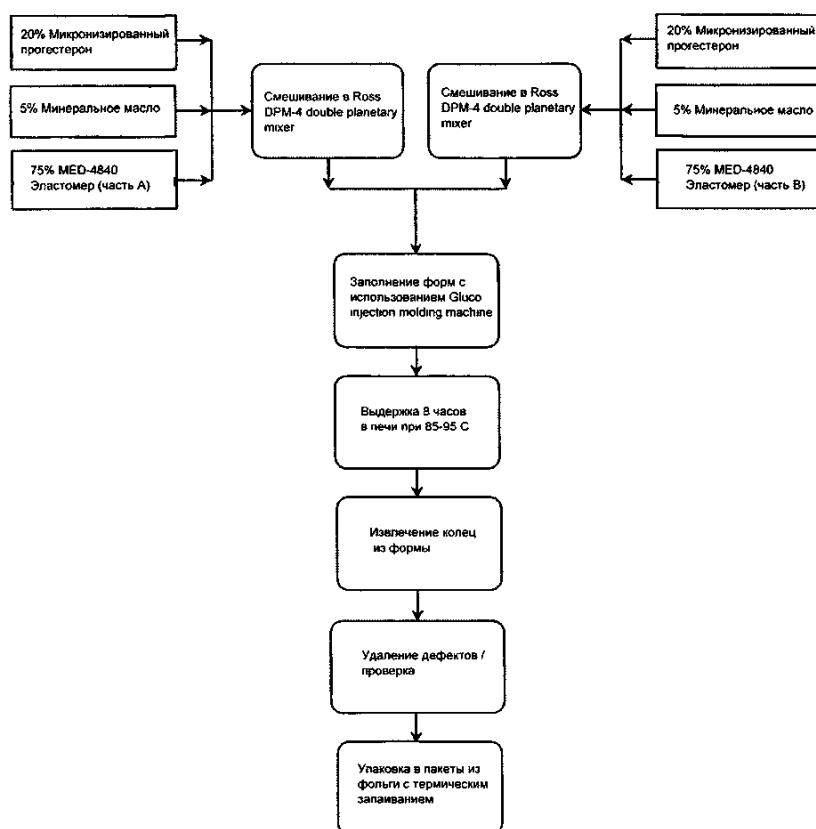
32. Способ по п.29, отличающийся тем, что пациент, нуждающийся в таком поддержании, является без такого поддержания бесплодным.

33. Способ по п.29, отличающийся тем, что введение осуществляется на срок примерно 7 дней.

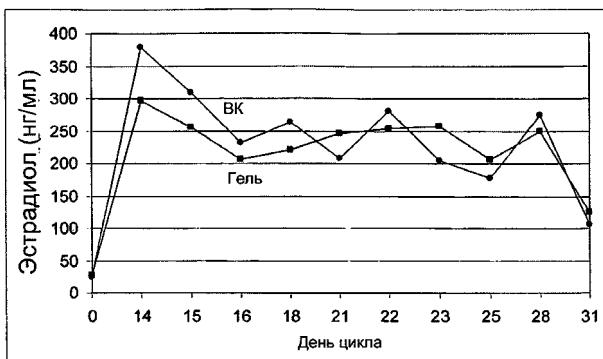
34. Способ по п.29, отличающийся тем, что интравагинальное кольцо заменяют на новое интравагинальное кольцо, содержащее компоненты (i)-(iii), примерно через каждые 7 дней в течение примерно 10 недель.



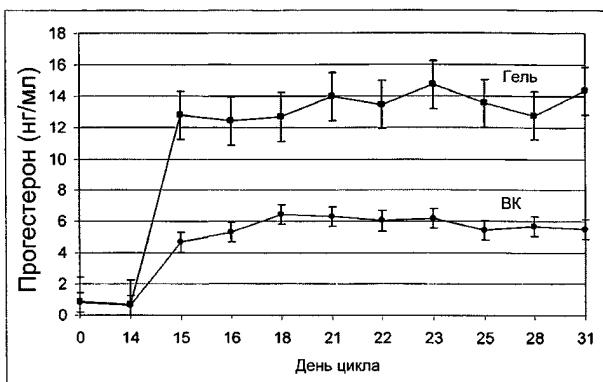
Фиг. 1



Фиг. 2

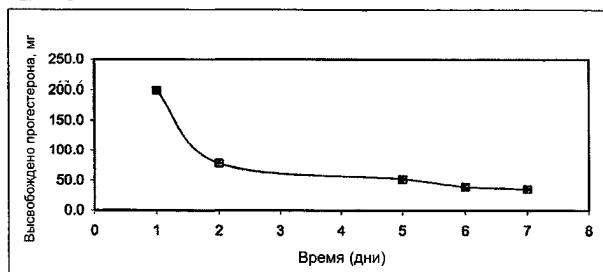


Фиг. 3



Фиг. 4

Время (дни)	Количество высвобожденного прогестерона (мг/день)	относительная стандартная ошибка, %
1	23.8	5.5
2	22.8	6.0
3	20.2	9.7
4	19.5	9.2
5	20.4	9.2
6	19.1	7.4
7	19.2	9.9



Фиг. 5

