



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I599359 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 21 日

(21)申請案號：104111334

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 04 日

(51)Int. Cl. : A61K31/57 (2006.01)

A61L27/14 (2006.01)

A61P15/08 (2006.01)

(30)優先權：2008/02/04 美國

61/026,115

2008/12/19 美國

61/139,454

(71)申請人：輝凌責任有限公司 (荷蘭) FERRING B. V. (NL)

荷蘭

(72)發明人：艾美德 沙菴 U AHMED, SALAH U. (US)；曹佳湘 TSAO, JIAXIANG (US)；馬哈
夏德 阿努 MAHASHABDE, ANU (US)；哈里森 黛安 D HARRISON, DIANE D.
(US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 5869081

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：5 共 47 頁

(54)名稱

包含助孕素之單石陰道內環及其製造及使用方法

MONOLITHIC INTRAVAGINAL RINGS COMPRISING PROGESTERONE AND METHODS OF
MAKING AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明係關於包含助孕素之單石陰道內環、其製造及使用方法。該等陰道內環包含助孕素、聚矽氧烷彈性體及醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯。

The present invention relates to monolithic intravaginal rings comprising progesterone, methods of making, and uses thereof. The intravaginal rings comprise progesterone, a polysiloxane elastomer, and a pharmaceutically acceptable hydrocarbon or glycerol esters of a fatty acid.

指定代表圖：

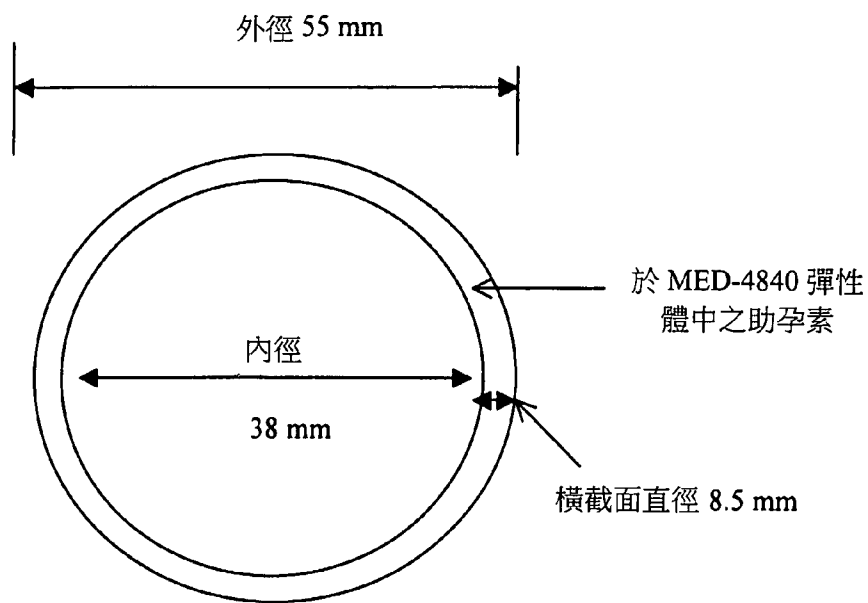
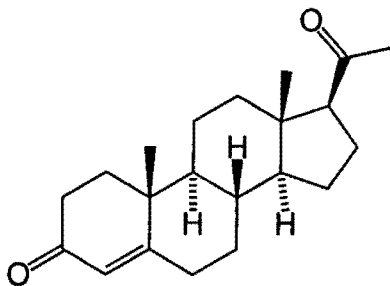
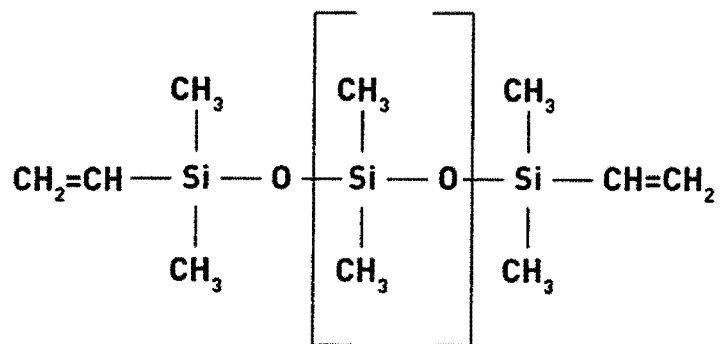


圖 1

特徵化學式：



式 I



式 II

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：A61K 31/57 (2006.01)

A61L 27/14 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

【發明名稱】

包含助孕素之單石陰道內環及其製造及使用方法

MONOLITHIC INTRAVAGINAL RINGS COMPRISING

PROGESTERONE AND METHODS OF MAKING AND USES

THEREOF

【中文】

本發明係關於包含助孕素之單石陰道內環、其製造及使用方法。該等陰道內環包含助孕素、聚矽氧烷彈性體及醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯。

【英文】

The present invention relates to monolithic intravaginal rings comprising progesterone, methods of making, and uses thereof. The intravaginal rings comprise progesterone, a polysiloxane elastomer, and a pharmaceutically acceptable hydrocarbon or glycerol esters of a fatty acid.

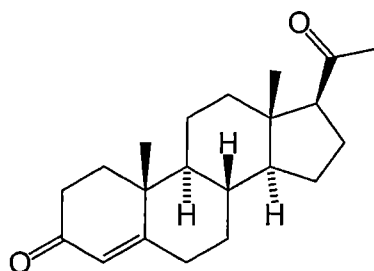
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

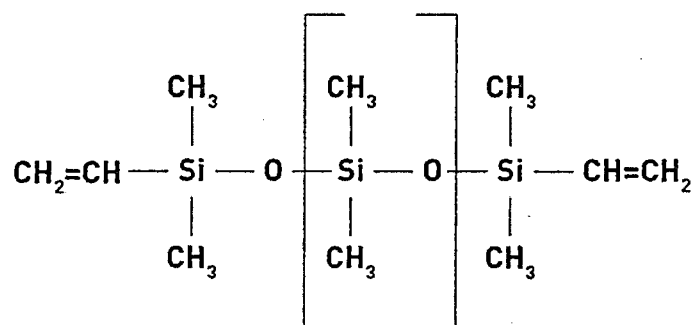
【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



式I



式II

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

包含助孕素之單石陰道內環及其製造及使用方法

MONOLITHIC INTRAVAGINAL RINGS COMPRISING

PROGESTERONE AND METHODS OF MAKING AND USES

THEREOF

【技術領域】

本發明係關於包含助孕素之單石陰道內環、其製造及使用方法。該等陰道內環包含助孕素、聚矽氧烷彈性體及醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯。

【先前技術】

助孕素為C-21類固醇激素且屬於稱為孕激素之激素類。其為主要天然存在之類固醇且為其他類固醇(尤其糖皮質激素、雄激素及雌激素)之生物合成中的前驅物。

助孕素刺激子宮生長且亦刺激子宮內膜及子宮肌層之許多特定變化。助孕素對於蛻膜組織之發育及管腔上皮組織與腺體上皮組織之分化為必需的。其亦在妊娠中起到若干種作用，包括乳房增大、抑制子宮收縮、維持妊娠、免疫保護胚胎及抑制前列腺素合成。

助孕素已用於許多臨床病症(諸如黃體期缺損、功能不良性子宮出血、子宮內膜異位症、子宮內膜癌、良性乳房疾病、子癰前症(pre-eclampsia))之治療及活體外受精方案中。自然週期之黃體期的特徵在於形成黃體，其分泌包括助孕素之類固醇激素。在受精及植入之後，發育中之胚泡分泌人類絨膜促性腺激素("hCG")，其維持黃體及其分泌。正常黃體功能對於維持妊娠為必需的且資料表明助孕素為維持早

期妊娠所必需。Penzias, A.S., *Fertility and Sterility* 77:318-323 (2002)。

不幸的是，並非所有育齡女性均能夠受孕，或維持妊娠；實際上，在美國約12%至15%之育齡女性已在其生命中某些時間接受不孕症服務。輔助生殖技術("ART")一般包括將卵子自女性卵巢手術移出，在實驗室中以精子使其受精，且接著將其送回至供體女性或另一女性之子宮中(Centers for Disease Control, Assisted Reproductive Technology Success Rates, National Summary and Fertility Clinic Reports. U.S. Department of Health and Human Services, 2004)。存在三種類型之ART：(a) IVF(活體外受精)包括提取卵子，在實驗室中使其受精且經由子宮頸將所得胚胎轉移至子宮，(b) GIFT(配子輸卵管內轉移)包括經由剖腹術使用腹腔鏡將未受精卵子及精子置於女性之輸卵管中，及(c) ZIFT(合子輸卵管內轉移)包括提取卵子，在實驗室中使其受精，且使用腹腔鏡將受精卵置於女性之輸卵管中。

ART亦藉由是否使用女性本身之卵子(非供體)或卵子係由另一女性(供體)捐贈來進一步分類。另外，所用胚胎可為新近受精(新鮮)，或先前受精、經冷凍且接著經解凍(冷凍)。對於許多女性而言，結合ART，必須採取使子宮做好準備以便植入及在植入之後維持妊娠之步驟。存在許多經開發以輔助此過程之工具。

在20世紀80年代中期，促性腺激素釋放激素("GnRH")促效劑經併入卵巢刺激方案中且其與在IVF及其他輔助生殖技術後之改良結果相關。GnRH促效劑藉由抑制垂體及預防內源黃體化激素("LH")在IVF週期內提早進入分泌高峰而起作用，從而使大量卵母細胞有時間在收集之前達到成熟以及增加濾泡生長。然而，GnRH促效劑抑制該等週期中之黃體且可產生醫源性黃體期缺損。

GnRH促效劑之使用造成在最後劑量後長達10天內垂體LH分泌受

到抑制且垂體功能直至在療法結束後2-3週才可能完全恢復。在無此LH信號之情況下，黃體可功能不良，且後續助孕素及雌激素分泌可為異常的，從而損害子宮內膜接受能力且可能導致植入及妊娠率降低。Pritts等人，*Human Reproduction* 17:2287-2299 (2002)。

已在黃體期及除此以外在IVF週期中使用包括雌激素、助孕素及hCG之各種激素以提供黃體期支持。1994年之統合分析(meta-analysis)展示使用hCG或助孕素產生比安慰劑顯著更高之妊娠率。Soliman等人，*Fertility and Sterility* 61:1068-76 (1994)。將眾多形式(經口、經陰道、肌肉內("IM"))之助孕素視為精選藥劑，因為hCG與較高風險之卵巢過度刺激症候群("OHSS")(一種可能危及生命之與增加之血栓栓塞風險相關的病狀)相關。

大多數治療方案提倡在妊娠前三個月中始終使用助孕素，因為至妊娠第10週時已顯示黃體活性，但在陽性血清妊娠測試後可能不需要繼續進行助孕素補充。助孕素補充之目標因此在於輔助在排卵誘導或卵母細胞取得期間可能已受損之黃體。

經口、肌肉內及陰道內助孕素製劑為可用的。經口調配物對於黃體支持而言似乎為次等的。以肌肉內投與時血清助孕素含量最高，但由於以肌肉內投與時之子宮初次通過效應，故經陰道投與產生較高子宮內膜助孕素含量。Bullett等人，*Human Reproduction* 12:1073-9 (1997)。

廣泛使用肌肉內助孕素(每日50-100 mg)，但需要每日注射且對於患者而言為痛苦、不舒服且不便的；一些患者甚至可出現無菌膿腫或對油媒劑之過敏性反應。Toner J.P., *Human Reproduction* 15增刊1:166-71 (2000)。較之肌肉內助孕素，經陰道助孕素凝膠劑(Crinone®/Prochieve® 8%；Columbia Laboratories, Livingston, N.J.)痛苦性較低且較易於使用，但亦需要每日給藥，此可為麻煩的，且由於

潛在洩漏，可能不會在每次施用時提供全劑量。Crinone[®]為在乳液系統中含有微米尺寸化助孕素之生物黏著性陰道凝膠劑。載體媒劑為含有遇水膨脹但不可溶之聚合物聚卡波非(polycarbophil)之水包油乳液。

每日3次使用助孕素經陰道插入物(Endometrin[®])最近已經美國食品與藥品管理局(U.S. Food and Drug Administration, "FDA")批准以藉由補充黃體功能來支持胚胎植入及早期妊娠而作為不孕女性之ART治療程式的部分。另外，已報導微米尺寸化助孕素膠囊之每日多次經陰道使用且其經臨床使用，但黃體期補充或替代並非此產品之FDA核準適應症。

亦存在比較適用於IVF與卵母細胞捐贈之經陰道助孕素環與肌肉內助孕素之公開資訊。Zegers-Hochschild等人，*Human Reproduction* 15:2093-2097 (2000)。

美國專利第3,545,439號；第3,948,262號；第4,012,496號；第5,869,081號；第6,103,256號；第6,056,976號；及第6,063,395號中論述用於傳遞助孕素之陰道內裝置及/或包含聚矽氧烷彈性體之陰道內裝置。

【發明內容】

本發明係針對一種治療有需要之患者之黃體期缺損的方法，該方法包含向該患者投與單石陰道內環，該環包含(a)治療有效量之助孕素、(b)聚矽氧烷彈性體及(c)醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯，其中以環之總重量計，聚矽氧烷彈性體係以約55%至約90%之濃度存在。

本發明係針對一種治療有需要之患者之黃體期缺損的方法，該方法包含向該患者投與單石陰道內環，該環包含(a)治療有效量之助孕素、(b)聚矽氧烷彈性體及(c)醫藥學上可接受之油，其中以環之總重

量計，聚矽氧烷彈性體係以約55%至約90%之濃度存在。

本發明係針對一種用於治療有需要之患者之黃體期缺損的單石陰道內環，該環包含(a)約5重量%至約40重量%之助孕素、(b)約55重量%至約90重量%之聚矽氧烷彈性體及(c)約0.1重量%至約10重量%之醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯，其中助孕素均勻分散於彈性體中。

本發明係針對一種用於治療有需要之患者之黃體期缺損的單石陰道內環，該環包含(a)約5重量%至約40重量%之助孕素、(b)約55重量%至約90重量%之聚矽氧烷彈性體及(c)約0.1重量%至約10重量%之醫藥學上可接受之油，其中助孕素均勻分散於彈性體中。

本發明係針對一種製造單石陰道內環之方法，該方法包含：(a)將助孕素、醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯及聚矽氧烷混合以形成均勻混合物；(b)將該均勻混合物置於模具中；及(c)使該模具在約60°C至約180°C下固化，其中以環之總重量計，聚矽氧烷係以約55%至約90%之濃度存在。

本發明係針對一種製造單石陰道內環之方法，該方法包含：(a)將助孕素、醫藥學上可接受之油及聚矽氧烷混合以形成均勻混合物；(b)將該均勻混合物置於模具中，其中以環之總重量計，聚矽氧烷係以約55%至約90%之濃度存在。

本發明係針對一種治療有需要之患者之黃體期缺損的方法，該方法包含向患者投與單石陰道內環，該環包含(a)助孕素、(b)二甲基聚矽氧烷彈性體及(c)醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯，其中助孕素與彈性體之比率為約1:1至約1:10，助孕素均勻分散於彈性體中，助孕素與烴或脂肪酸甘油酯的比率為約1:0.1至約1:100，且其中助孕素係在投與至患者之後自單石陰道內環釋放高達約18天。

本發明係針對一種治療有需要之患者之黃體期缺損的方法，該方

法包含向患者投與單石陰道內環，該環包含(a)助孕素、(b)二甲基聚矽氧烷彈性體及(c)醫藥學上可接受之油，其比率分別為約4:15:1，其中助孕素均勻分散於彈性體中，且其中助孕素係在投與至患者之後自單石陰道內環釋放高達約18天。

本發明係針對一種治療有需要之患者之黃體期缺損的方法，該方法包含向該患者投與單石陰道內環，該環包含(a)約15重量%至約25重量%之助孕素、(b)約70重量%至約80重量%之二甲基聚矽氧烷彈性體及(c)約1重量%至約10重量%之醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯，其中助孕素均勻分散於彈性體中，且其中助孕素係在投與至患者之後自單石陰道內環釋放高達約18天。

本發明係針對一種治療有需要之患者之黃體期缺損的方法，該方法包含向該患者投與單石陰道內環，該環包含(a)約15重量%至約25重量%之助孕素、(b)約70重量%至約80重量%之二甲基聚矽氧烷彈性體及(c)約1重量%至約10重量%之醫藥學上可接受之油，其中助孕素均勻分散於彈性體中，且其中助孕素係在投與至患者之後自單石陰道內環釋放高達約18天。

本發明係針對一種治療有需要之患者之黃體期缺損的方法，該方法包含向該患者投與單石陰道內環，該環包含(a)助孕素、(b)二甲基聚矽氧烷彈性體及(c)礦物油，其比率分別為約4:15:1，其中助孕素均勻分散於彈性體中且以活體內約15毫克/天至約25毫克/天之速率自陰道內環釋放，且其中在投與至患者之後約每7天後更換陰道內環。

本發明係針對一種治療有需要之患者之黃體期缺損的方法，該方法包含向該患者投與單石陰道內環，該環包含(a)約20%助孕素、(b)約75% MED-4840及(c)約5%礦物油，其中助孕素均勻分散於彈性體中且以約15毫克/天至約25毫克/天之速率自陰道內環釋放，且其中在投與至患者之後約每7天後更換陰道內環。

在一些實施例中，助孕素均勻分散於聚矽氧烷彈性體中。

在一些實施例中，聚矽氧烷彈性體為二有機聚矽氧烷(diorganopolysiloxane)彈性體。該二有機聚矽氧烷彈性體可為二甲基聚矽氧烷彈性體。該二甲基聚矽氧烷彈性體可進一步包含二甲基甲基氫聚矽氧烷交聯。

在一些實施例中，以環之總重量計，醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯係以約0.1%至約10%之濃度存在。

在一些實施例中，醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯係選自礦物油、聚矽氧油及其組合。在一些實施例中，醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯為礦物油。

在一些實施例中，以環之總重量計，助孕素係以約15%至約30%之濃度存在。

在一些實施例中，助孕素係以穩定速率釋放約1天至約14天。在一些實施例中，助孕素係以穩定速率釋放約1天至約10天。在一些實施例中，助孕素係以穩定速率釋放約1天至約7天。

在一些實施例中，助孕素係在投與至患者之後以穩定速率自單石陰道內環釋放高達約10天。在一些實施例中，助孕素係在投與至患者之後以穩定速率自單石陰道內環釋放高達約14天。在一些實施例中，助孕素係在投與至患者之後以穩定速率自單石陰道內環釋放高達約18天。

在一些實施例中，聚矽氧烷經乙烯基封端。在一些實施例中，聚矽氧烷為二甲基聚矽氧烷。

在一些實施例中，該方法進一步包含在置於模具中之前將第二聚矽氧烷混入均勻混合物中。在一些實施例中，第二聚矽氧烷為交聯劑。在一些實施例中，交聯劑為二甲基甲基氫聚矽氧烷。

在一些實施例中，均勻混合物之置放係藉由注射進行。

在一些實施例中，助孕素係以活體內約10毫克/天至約40毫克/天之速率自陰道內環釋放。在一些實施例中，助孕素係以活體內約10毫克/天至約30毫克/天之速率自陰道內環釋放。在一些實施例中，助孕素係以活體內約15毫克/天至約25毫克/天之速率自陰道內環釋放。

在一些實施例中，在投與至患者之後約14天後更換陰道內環。在一些實施例中，在投與至患者之後約7天後更換陰道內環。

【圖式簡單說明】

圖1描繪本發明之單石陰道內環的俯視圖。

圖2描繪呈現製備本發明之單石陰道內環之方法的方法流程圖。

圖3展示在投與本發明之助孕素陰道內環或助孕素陰道凝膠劑之後患者之平均血清雌二醇含量的比較。

圖4展示在投與本發明之助孕素陰道內環或助孕素陰道凝膠劑之後患者之平均血清助孕素含量的比較。

圖5展示本發明之助孕素陰道內環之活體外溶解資料及概況。

【實施方式】

本發明係關於包含助孕素之單石陰道內環、其製造及使用方法。該等陰道內環包含助孕素、聚矽氧烷彈性體及醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯。

在整個本揭示案中，除非另作說明，否則百分比、比率及其類似術語之所有表述均"以重量計"。如本文中所用，"以重量計"與術語"以質量計"同義且表示本文中所定義之比率或百分比係根據重量而非體積、厚度或一些其他量度進行。

如本文中所用，術語"約"在結合百分比或其他數值量使用時意謂加上或減去該百分比或其他數值量之10%。舉例而言，術語"約80%"將涵蓋 $80\% \pm 8\%$ 。

本發明係針對一種治療有需要之患者之黃體期缺損的方法，該方



法包含向該患者投與單石陰道內環，該環包含(a)治療有效量之助孕素、(b)聚矽氧烷彈性體及(c)醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯。

術語"治療有效量"係指治療個體之病狀、病症或疾病的醫藥組合物(亦即助孕素)之量。治療有效所必需之助孕素之精確治療劑量在個體之間可有所改變(例如，由於個體之年齡、體重、性別、狀況，待治療病症或疾病之性質及嚴重性，及其類似因素)。因此，治療有效量無法始終事先界定，但可由護理人員(例如醫師)使用劑量滴定來確定。亦可由用動物模型進行之常規實驗來確定適當劑量之量。

術語"治療"係指治療性治療與防護性或預防性措施，其中目的在於預防或減慢(減輕)不欲之生理學病狀、病症或疾病，或獲得有利或所欲之臨床結果。就本發明之目的而言，有利或所欲臨床結果包括(但不限於)：減輕症狀；降低病狀、病症或疾病之程度；使病狀、病症或疾病之狀態穩定化(亦即不惡化)；延遲病狀、病症或疾病之發作或減緩病狀、病症或疾病之進程；改善可偵測或不可偵測之病狀、病症或疾病狀態；或增強或改善病狀、病症或疾病。治療包括在無過度副作用的情況下引發臨床上顯著之反應。

術語"黃體期缺損"係指正常女性月經週期之破壞。當女性體內不產生足夠激素助孕素時發生缺損。此引起在黃體期內子宮襯裏(子宮內膜)發育之延遲。黃體期係定義為在排卵與下一月經週期起始之間的時間。黃體期缺損可導致不能維持妊娠，藉此子宮襯裏開始破裂，引起月經出血且造成流產。

本發明係針對一種治療有需要之患者之黃體期缺損的方法，該方法包含向該患者投與單石陰道內環，該環包含(a)治療有效量之助孕素、(b)聚矽氧烷彈性體及(c)醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯，其中以環之總重量計，聚矽氧烷彈性體係以約55%至約90%之濃度存在。

本發明亦針對一種治療有需要之患者之黃體期缺損的方法，該方法包含向該患者投與單石陰道內環，該環包含(a)治療有效量之助孕素、(b)聚矽氧烷彈性體及(c)醫藥學上可接受之油，其中以環之總重量計，聚矽氧烷彈性體係以約55%至約90%之濃度存在。

本發明之單石陰道內環可適用作用於具有助孕素缺乏之不孕女性的輔助生殖技術(ART)治療之部分。本發明之單石陰道內環可適用於黃體期補充或替代，例如活體外受精之部分黃體支持或卵母細胞捐贈之完全黃體支持。本發明之單石陰道內環亦可適用於治療繼發性閉經。

術語"單石陰道內環"係指作為基質環之環，其中該基質環不包含密封儲集器之膜或壁。

陰道內環提供將活性劑投與或施用至個體之陰道及/或泌尿生殖道(例如包括女性之陰道、子宮頸或子宮)。在一些實施例中，陰道內環形狀為環形。如本文中所用，"環形"係指與環有關或形成環之形狀。適用於本發明之環形包括環、卵形、橢圓、圓環及其類似形狀。

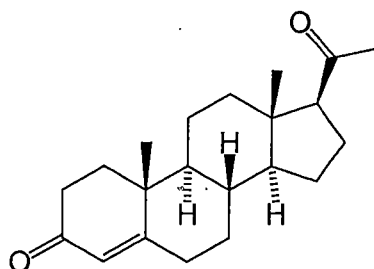
本發明之陰道內環可具有可撓性。如本文中所用，"可撓性"係指固體或半固體彎曲或經受應力及應變而不損壞或斷裂之能力。舉例而言，諸如使用手指壓力(例如，使用手指自裝置之相反外側施壓)可使本發明之陰道內環變形或撓曲，且一旦移除壓力，本發明之陰道內環即恢復其原始形狀。本發明之陰道內環之可撓特性適用於增強使用者舒適度，以及便於投與至陰道及/或自陰道移除裝置。

本發明之陰道內環可具有適於置放於陰道中之任何尺寸。在一些實施例中，環之外徑為約35 mm至約65 mm，約40 mm至約60 mm，或約45 mm至約55 mm。在一些實施例中，環之外徑為約55 mm。如本文中所用，"外徑"係指穿過環中心且端點在環外周上之任何直線段，例如參見圖1。

在一些實施例中，環之內徑為約25 mm至約45 mm，或約30 mm至約40 mm。在一些實施例中，環之內徑為約38 mm。如本文中所用，"內徑"係指穿過環中心且端點在環之內周上之任何直線段，例如參見圖1。

在一些實施例中，環之橫截面直徑為約5 mm至約15 mm，或約7 mm至約10 mm。在一些實施例中，橫截面直徑為約8.5 mm。如本文中所用，"橫截面直徑"係指端點在環之內周及外周上之任何直線段，例如參見圖1。

在一些實施例中，本發明之單石陰道內環包含助孕素(孕甾-4-烯-3,20-二酮)，如式I所說明。



式I

在一些實施例中，助孕素可經微米尺寸化。如本文中所用，"微米尺寸化"係指已降至微米尺寸之組合物的粒子。

如本文中所用，術語"粒度"係指粒徑。可使用(例如)Hyac/Royco粒度分析儀、Malvern粒度分析儀、Beckman Coulter雷射繞射粒度分析儀、Shimadzu雷射繞射粒度分析儀或一般技術者已知之任何其他粒度量測儀器或技術來量測粒度及粒度分布。如本文中所用，術語"粒徑"涉及基於近似球形粒子之體積量測。本發明亦可包含(不限於)半球形、橢圓形或圓柱形粒子。除涵蓋給定尺寸之助孕素粒子外，本發明亦針對其中助孕素及賦形劑之粒度分布受控之組合物。如本文中所

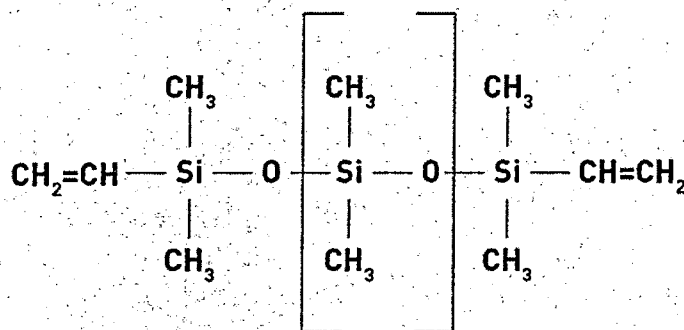
用，"分布"係指在本發明之給定批次、批料或劑型內具有特定尺寸或尺寸範圍之粒子的數目或濃度(亦即百分比)。

用於本發明之陰道內環中之材料適於置放於陰道中，亦即其無毒性且此外可在個體中不可吸收。在一些實施例中，該等材料可與活性劑相容。在一些實施例中，材料可能夠適當成形以便陰道內投與。

在一些實施例中，陰道內環包含聚合材料，該聚合材料為彈性體，例如熱固性彈性體，例如包括聚矽氧共聚物(熱固性類型)。舉例而言，可使用可包括各種催化劑或交聯劑之聚矽氧聚合物來製造本發明之陰道內環。該等聚矽氧化合物、催化劑及交聯劑為此項技術中已知，例如參見美國專利第4,888,074號。聚矽氧組合物可包括能夠在存在或不存在交聯劑之情況下交聯之任何有機聚矽氧化合物。

如本文中所用，"彈性體"係指當聚合物或聚合物之混合物經受交聯時所形成之非晶形聚合物網路。各聚合物係由連接在一起形成聚合物之單體單元組成。該等單體單元可包含碳、氫、氧、矽、鹵素或其組合。

在一些實施例中，陰道內環包含聚矽氧烷。如本文中所用，"聚矽氧烷"係指呈線性或環狀排列之含有交替矽及氧原子之各種化合物中任一者，其中各矽原子通常連接有一或兩個有機基團。舉例而言，聚矽氧烷包括經取代聚矽氧烷及二有機聚矽氧烷，諸如二芳基聚矽氧烷及二烷基聚矽氧烷；後者之實例為二甲基聚矽氧烷，如式II所說明。



式II

如美國專利第2,541,137號；第2,723,966號；第2,863,846號；第2,890,188號；及第3,022,951號中所述，該等二甲基聚矽氧烷聚合物可藉由在約200°C之溫度下以過氧化物固化催化劑(例如，過氧化苯甲醯或過氧化二對氯苯甲醯)硫化且在處理之後需要額外加熱而熱固為相應彈性體。

雙組份二甲基聚矽氧烷組合物(其在室溫下或在略高溫度下經鉑催化且能夠交聯)之實例為MED-4840 (NuSil Technology LLC, Carpinteria, CA)。在本發明之一些實施例中，單石陰道內環可包含助孕素、礦物油及MED-4840彈性體。MED-4840彈性體係由兩部分(A部分及B部分)組成。MED-4840 A部分之化學組成包含二甲基聚矽氧烷乙烯基封端聚合物、經三甲基矽烷基處理之煙霧狀二氧化矽(非晶)及鉑聚矽氧錯合物。MED-4840 B部分之化學組成包含二甲基聚矽氧烷乙烯基封端聚合物、經三甲基矽烷基處理之煙霧狀二氧化矽(非晶)、二甲基甲基氫聚矽氧烷及2-甲基-3-丁炔-2-醇。形式A及形式B經受交聯，形成二甲基聚矽氧烷彈性體。

在本發明之一些實施例中，聚矽氧烷彈性體為二有機聚矽氧烷彈性體。在一些實施例中，二有機聚矽氧烷彈性體為二甲基聚矽氧烷彈性體。在一些實施例中，二甲基聚矽氧烷彈性體進一步包含二甲基甲

基氫聚矽氧烷交聯。在本發明之一些實施例中，聚矽氧烷彈性體為MED-4840。

在一些實施例中，以環之總重量計，聚矽氧烷彈性體係以約55%至約90%之濃度存在。在一些實施例中，聚矽氧烷彈性體係以環之總重量計約60%至約80%，或以環之總重量計約65%至約75%之濃度存在。

在一些實施例中，單石陰道內環包含醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯。脂肪酸甘油酯可為單酯、二酯、三酯及其混合物。脂肪酸甘油酯可為合成或天然來源。在一些實施例中，單石陰道內環包含醫藥學上可接受之油。在一些實施例中，油可為植物油或礦物油。在一些實施例中，油可為橄欖油、花生油、綿羊油、聚矽氧油、礦物油、脂肪酸甘油酯(glycerine fatty acid)或其組合。

在一些實施例中，以環之總重量計，醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯係以約0.1%至約10%之濃度存在。在一些實施例中，以環之總重量計，醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯係以約1%至約6%之濃度存在。在本發明之一些實施例中，醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯為礦物油。

在一些實施例中，助孕素大體上均勻分散於陰道內環中。如本文中所示，"均勻"係指全部具有大體上均一成份分布之組合物(例如陰道內環)(亦即，本發明之陰道內環不具有組成梯度或多層結構)。

在一些實施例中，助孕素係以環之總重量計約1%至約60%之濃度、以環之總重量計約10%至約40%之濃度、以環之總重量計約15%至約30%之濃度，或以環之總重量計約20%至約25%之濃度存在。

在一些實施例中，本發明之陰道內環活體外釋放每天約10 mg至約50 mg助孕素，活體外釋放每天約10 mg至約40 mg助孕素，活體外釋放每天約10 mg至約30 mg助孕素，或活體外釋放每天約10 mg至約

20 mg助孕素。

在一些實施例中，陰道內環活體外釋放每天約14 mg至約28 mg助孕素，活體外釋放每天約16 mg至約25 mg助孕素，或活體外釋放每天約18 mg至約22 mg助孕素。在一些實施例中，陰道內環活體外釋放每天約16 mg助孕素。在一些實施例中，陰道內環活體外釋放每天約19 mg助孕素。

在一些實施例中，陰道內環活體外釋放每天約25 mg至約50 mg助孕素，活體外釋放每天約25 mg至約40 mg助孕素，活體外釋放每天約30 mg至約40 mg助孕素，或活體外釋放每天約32 mg至約36 mg助孕素。

如本文中所用，"釋放速率"係指歷經規定時間段自陰道內環釋放之活性劑的量或濃度。可藉由在37°C下將環置於含有250 mL 0.008 M SDS之50 rpm下的Orbital震盪器中來活體外量測釋放速率。可藉由此項技術中已知之方法(例如藉由HPLC)來檢定活性劑。

本發明之陰道內環可活體內釋放每天約10 mg至約40 mg助孕素，活體內釋放每天約10 mg至約30 mg助孕素，活體內釋放每天約10 mg至約25 mg助孕素，活體內釋放每天約12 mg至約25 mg助孕素，活體內釋放每天約15 mg至約25 mg助孕素，活體內釋放每天約16 mg至約24 mg助孕素，活體內釋放每天約17 mg至約22 mg助孕素，或活體內釋放每天約18 mg至約22 mg助孕素。

在一些實施例中，助孕素係在投與至患者之後以穩定速率自陰道內環釋放高達約18天，在投與至患者之後釋放高達約14天，在投與至患者之後釋放高達約7天或在投與至患者之後釋放高達約4天。

在一些實施例中，在投與至患者之第一天後，助孕素係以穩定速率在投與後釋放高達約額外17天、高達約額外13天、高達約額外6天，或高達約額外3天。

如本文中所用，"穩定速率"為變化量不大於每天活體內釋放之助孕素之量的約70%，變化量不大於每天活體內釋放之助孕素之量的約60%，變化量不大於每天活體內釋放之助孕素之量的約50%，變化量不大於每天活體內釋放之助孕素之量的約40%，變化量不大於每天活體內釋放之助孕素之量的約30%，變化量不大於每天活體內釋放之助孕素之量的約20%，變化量不大於每天活體內釋放之助孕素之量的約10%，或變化量不大於每天活體內釋放之助孕素之量的約5%之釋放速率。

在一些實施例中，穩定速率涵蓋約15毫克/天至約25毫克/天、約16毫克/天至約24毫克/天、約17毫克/天至約22毫克/天或約18毫克/天至約20毫克/天之活體內釋放速率。在一些實施例中，穩定速率涵蓋約12毫克/天至約16毫克/天、約12毫克/天至約15毫克/天、約12毫克/天至約14毫克/天或約12毫克/天至約13毫克/天之釋放速率。在一些實施例中，穩定速率涵蓋約13毫克/天至約18毫克/天、約13毫克/天至約17毫克/天、約13毫克/天至約16毫克/天、約13毫克/天至約15毫克/天或約13毫克/天至約14毫克/天。在一些實施例中，穩定速率涵蓋約11毫克/天至約15毫克/天、約11毫克/天至約14毫克/天、約11毫克/天至約13毫克/天或約11毫克/天至約12毫克/天。

在一些實施例中，助孕素之血清含量維持在相對恆定含量上。在一些實施例中，血清助孕素含量維持在約1 ng/mL至約10 ng/mL、約2 ng/mL至約8 ng/mL、約2 ng/mL至約7 ng/mL、約2 ng/mL至約6 ng/mL、約3 ng/mL至約6 ng/mL、約4 ng/mL至約6 ng/mL或約5 ng/mL至約6 ng/mL。

在一些實施例中，血清助孕素含量維持在約4 ng/mL至約10 ng/mL、約4 ng/mL至約9 ng/mL、約5 ng/mL至約8 ng/mL或約6 ng/mL至約8 ng/mL。

在一些實施例中，助孕素血清含量維持在約7 ng/mL以下、約6 ng/mL以下、約5 ng/mL以下、約4 ng/mL以下、約3 ng/mL以下、約2 ng/mL以下或約1 ng/mL以下。

在一些實施例中，在投與至患者之後約1天至約18天、在投與至患者之後約1天至約14天、在投與至患者之後約1天至約10天、在投與至患者之後約1天至約7天或在投與至患者之後約1天至約4天維持該等助孕素血清含量。在一些實施例中，在投與至患者之後約2天至約18天、在投與至患者之後約2天至約14天、在投與至患者之後約2天至約7天或在投與至患者之後約2天至約4天維持該等助孕素血清含量。

在一些實施例中，本發明係針對一種用於治療有需要之患者之黃體期缺損的單石陰道內環，該環包含約5重量%至約40重量%之助孕素、約55重量%至約90重量%之聚矽氧烷彈性體及約0.1重量%至約10重量%之醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯，其中助孕素均勻分散於彈性體中。

在一些實施例中，本發明係針對一種用於治療有需要之患者之黃體期缺損的單石陰道內環，該環包含約5重量%至約40重量%之助孕素、約55重量%至約90重量%之二甲基聚矽氧烷彈性體及約0.1重量%至約10重量%之礦物油，其中助孕素均勻分散於彈性體中。

在一些實施例中，本發明係針對一種用於治療有需要之患者之黃體期缺損的單石陰道內環，該環包含約10重量%至約30重量%之助孕素、約60重量%至約80重量%之聚矽氧烷彈性體及約1重量%至約8重量%之醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯，其中助孕素均勻分散於彈性體中。

在一些實施例中，本發明係針對一種用於治療有需要之患者之黃體期缺損的單石陰道內環，該環包含約10重量%至約30重量%之助孕素、約60重量%至約80重量%之二甲基聚矽氧烷彈性體及約1重量%至

約8重量%之礦物油，其中助孕素均勻分散於彈性體中。

在一些實施例中，本發明係針對一種用於治療有需要之患者之黃體期缺損的單石陰道內環，該環包含約20重量%至約25重量%之助孕素、約65重量%至約75重量%之聚矽氧烷彈性體及約1重量%至約6重量%之醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯，其中助孕素均勻分散於彈性體中。

在一些實施例中，本發明係針對一種用於治療有需要之患者之黃體期缺損的單石陰道內環，該環包含約20重量%至約25重量%之助孕素、約65重量%至約75重量%之二甲基聚矽氧烷彈性體及約1重量%至約6重量%之礦物油，其中助孕素均勻分散於彈性體中，且其中助孕素係在投與至患者之後自單石陰道內環釋放約18天。

本發明係針對一種製造單石陰道內環之方法，該方法包含：(a)將助孕素、醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯及聚矽氧烷混合以形成均勻混合物；(b)將該均勻混合物置於模具中；及(c)使均勻混合物在該模具中固化以形成包含聚矽氧烷彈性體、助孕素及醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯的單石陰道內環。在本發明之一些實施例中，聚矽氧烷經乙烯基封端。

在一些實施例中，模具在約60℃至約180℃、約70℃至約150℃、約80℃至約120℃或約85℃至約95℃下固化。在一些實施例中，環係在模具外固化。在一些實施例中，方法進一步包含在置於模具中之前將第二聚矽氧烷混入均勻混合物中。在一些實施例中，第二聚矽氧烷為交聯劑。在一些實施例中，交聯劑為二甲基甲基氫聚矽氧烷。在一些實施例中，將均勻混合物置於模具中係藉由注射進行。

本發明係針對一種治療有需要之患者之黃體期缺損的方法，該方法包含向患者投與單石陰道內環，該環包含(a)助孕素、(b)二甲基聚矽氧烷彈性體及(c)醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯，其中助孕

素與彈性體之比率為約1:1至約1:10，助孕素均勻分散於彈性體中，助孕素與烴或脂肪酸甘油酯之比率為約1:0.1至約1:100，且其中助孕素係在投與至患者之後自單石陰道內環釋放高達約18天。

在一些實施例中，助孕素與彈性體之比率為約1:1至約1:10、約1:1至約1:8、約1:1至約1:6、約1:1至約1:4或約1:2至約1:5。

在一些實施例中，助孕素與烴或脂肪酸甘油酯之比率為約1:0.1至約1:100、約1:0.1至約1:50、約1:0.1至約1:25、約1:0.1至約1:10或約1:0.1至約1:1。

本發明係針對一種治療有需要之患者之黃體期缺損的方法，該方法包含向患者投與單石陰道內環，該環包含(a)助孕素、(b)二甲基聚矽氧烷彈性體及(c)醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯，其比率分別為約4:15:1(以重量計)，其中助孕素均勻分散於彈性體中，且其中助孕素係在投與至患者之後自單石陰道內環釋放高達約18天。

本發明係針對一種治療有需要之患者之黃體期缺損的方法，該方法包含向患者投與單石陰道內環，該環包含(a)助孕素、(b)二甲基聚矽氧烷彈性體及(c)醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯，其比率分別為約20:90:1(以重量計)，其中助孕素均勻分散於彈性體中，且其中助孕素係在投與至患者之後自單石陰道內環釋放高達約18天。

本發明係針對一種治療有需要之患者之黃體期缺損的方法，該方法包含向患者投與單石陰道內環，該環包含(a)助孕素、(b)二甲基聚矽氧烷彈性體及(c)醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯，其比率分別為約40:40:1(以重量計)，其中助孕素均勻分散於彈性體中，且其中助孕素係在投與至患者之後自單石陰道內環釋放高達約18天。

本發明係針對一種治療有需要之患者之黃體期缺損的方法，該方法包含向該患者投與單石陰道內環，該環包含(a)約10重量%至約40重量%之助孕素、(b)約55重量%至約90重量%之二甲基聚矽氧烷彈性體

及(c)約0.1重量%至約10重量%之醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯，其中助孕素均勻分散於彈性體中，且其中助孕素係在投與至患者之後自單石陰道內環釋放高達約18天。

本發明係針對一種治療有需要之患者之黃體期缺損的方法，該方法包含向該患者投與單石陰道內環，該環包含(a)約15重量%至約25重量%之助孕素、(b)約70重量%至約80重量%之二甲基聚矽氧烷彈性體及(c)約1重量%至約10重量%之醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯，其中助孕素均勻分散於彈性體中，且其中助孕素係在投與至患者之後自單石陰道內環釋放高達約18天。

在一些實施例中，在投與至患者之後約18天後、在投與至患者之後約14天後、在投與至患者之後約10天後、在投與至患者之後約8天後、在投與至患者之後約7天後、在投與至患者之後約5天後、在投與至患者之後約4天後、在投與至患者之後約3天後或在投與至患者之後約2天後，以新環替換該陰道內環。根據本發明，陰道內環保持不長於約20天，隨後以新環將其替換。

可在胚胎轉移前約一至七天、在胚胎轉移前約二至六天、在胚胎轉移前約二至五天或在胚胎轉移前約三至四天投與陰道內環。陰道內環之投與可由例如經口投與雌二醇之其他激素投與來補充。

在一些實施例中，經由本發明之陰道內環投與助孕素歷時約10週、歷時約8週、歷時約6週、歷時約4週、歷時約2週或歷時約1週。

在一些實施例中，本發明係針對一種治療有需要之患者之黃體期缺損的方法，該方法包含向該患者投與單石陰道內環，該環包含(a)助孕素、(b) MED-4840及(c)醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯，其中助孕素與MED-4840之比率為約1:1至約1:10，助孕素均勻分散於彈性體中，助孕素與烴或脂肪酸甘油酯之比率為約1:0.1至約1:100，其中助孕素係以約15毫克/天至約25毫克/天之速率自陰道內環釋放，

且其中在投與至患者之後約每7天後更換陰道內環。

在一些實施例中，本發明係針對一種治療有需要之患者之黃體期缺損的方法，該方法包含向患者投與單石陰道內環，該環包含(a)助孕素、(b)二甲基聚矽氧烷彈性體及(c)礦物油，其比率分別為約4:15:1，其中助孕素均勻分散於彈性體中，且其在活體內以約15毫克/天至約25毫克/天之速率自陰道內環釋放，且其中在投與至患者之後約每7天後更換陰道內環。

在一些實施例中，本發明係針對一種治療有需要之患者之黃體期缺損的方法，該方法包含向患者投與單石陰道內環，該環包含(a)約20%助孕素、(b)約75% MED-4840及(c)約5%礦物油，其中助孕素均勻分散於彈性體中，其中助孕素係以約15毫克/天至約25毫克/天之速率自陰道內環釋放，且其中在投與至患者之後約每7天後置換陰道內環。

以下實例僅出於說明本發明之目的且並不意欲以任何方式限制本發明之範疇。因此熟習此項技術者將易於明顯認識到：在不悖離本發明之範疇及精神的情況下可對本文所揭示之本發明進行不同取代及修改。

實例

實例1

圖2描繪呈現製備本發明之單石陰道內環之方法的方法流程圖。將微米尺寸化助孕素、MED-4840彈性體A部分及礦物油組合形成均勻混合物("A部分混合物")。將微米尺寸化助孕素、MED-4840彈性體B部分及礦物油組合形成第二均勻混合物("B部分混合物")。

藉由將約20%(以最終產物之重量計)微米尺寸化助孕素、約75%(以最終產物之重量計)MED-4840 A部分聚矽氧烷及約5%(以最終產物之重量計)礦物油置於Ross DPM-4混合器(由Charles Ross & Son,

Hauppauge, NY供應之Ross雙行星混合器及分配器)中來製備A部分混合物，其中在真空下將該等成份混合且脫氣約30分鐘。接著將A部分混合物轉移至預稱重拋棄式濾筒中。

藉由將約20%(以最終產物之重量計)微米尺寸化助孕素、約75%(以最終產物之重量計)MED-4840 B部分聚矽氧烷及約5%(以最終產物之重量計)礦物油置於Ross DPM-4混合器中來製備B部分混合物，其中在真空下將該等成份混合且脫氣約30分鐘。接著將B部分混合物轉移至預稱重拋棄式濾筒中。

接著將A部分混合物及B部分混合物濾筒置於Glucos P20LS射出成形機(由Glucos, Jenison, MI供應)之獨立泵上。接著該機器將A混合物與B混合物以1:1比率注射至靜態混合器中以在線產生均勻混合物。將該在線均勻混合物立即注射至多腔模具中以便在周圍溫度下填充。

將經填充之模具自機器移除且轉移至Grieve烘箱(Grieve Corp., Round Lake, IL)中以便在約90°C下固化約8小時。接著使模具冷卻至室溫且拆開以移出環。自該等環移除入口及出口流道及毛邊，接著修剪該等環，隨後封裝於熱封箔小袋中。

該方法產生具有如表1中所列之組成的單石陰道內環，其外徑為約55 mm、內徑為約38 mm且橫截面直徑為約8.5 mm(如圖1中所描繪)。

使用含有250 mL之0.008 M SDS之Orbital震盪器在37°C下在50 rpm下測定陰道內環之活體外溶解概況。該等結果列於圖5中。當投與至患者之陰道時，陰道內環經約7天釋放約10毫克/天至約30毫克/天之助孕素。

表1：實例1之單石陰道內環的組成

	(質量/公克)	(佔環之重量%)
微米尺寸化助孕素	1.8	20
礦物油	0.45	5
MED-4840 A部分	3.375	37.5
MED-4840 B部分	3.375	37.5
總計	9.000	100

實例2

進行比較用於黃體期替代之實例1之陰道內環與助孕素陰道凝膠劑的藥效學研究。

此為評估對於所得子宮內膜轉化及黃體期替代而言由陰道環傳遞之單劑量助孕素的單中心、開放式標記、隨機化、活性受控、比較性藥效學研究。該研究具有2個治療隊組。一研究者招收且隨機選擇20名年齡為18-50歲之合格女性，每個治療隊組有10名女性(隨機選擇21名個體且一名個體在根據其子宮頸抹片(Pap smear)發現其具有子宮頸表皮化生不良時自陰道凝膠劑治療隊組退出)。各患者之總研究持續時間為約一個半月。在表2中展示個體人口統計學。

表2：個體人口統計學

	模擬週期		ET週期	
	助孕素陰道環 N=10	助孕素陰道 凝膠劑 N=11	助孕素陰道環 N=5	助孕素陰道 凝膠劑 N=4
種族：				
非裔美籍人	2 (20.0%)	3 (27.3%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)
白種人	8 (80.0%)	8 (72.7%)	4 (80.0%)	4 (100%)
年齡(歲)：				
平均值(SD)	41.0 (5.42)	39.1 (6.12)	43.0 (3.39)	39.8 (7.23)
最小值/最大值	30.0/47.0	30.0/49.0	38.0/47.0	33.0/50.0
體重指數(kg/m ²)：				
平均值(SD)	27.7 (4.84)	27.5 (6.73)	25.4 (2.0)	25.2 (3.63)
最小值/最大值	21.7/36.9	19.6/40.5	23.2/27.5	20.2/28.4

所有患者均滿足所有如方案中所指定之包含準則且不滿足任何如方案中所指定之排除準則。繼續參與研究取決於在隨機化巡診(randomization visit)時患者是否滿足方案要求。研究持續時間為31天外加兩週之治療後隨訪。在前14天中，給予雌二醇預治療以試圖產生子宮內膜之增生期。

在模擬週期中招收之個體接受口服避孕丸("OCP")歷時2週及接受GnRH促效劑(Lupron[®], TAP Pharmaceuticals, Chicago, IL)以抑制卵巢功能。GnRH促效劑係在模擬及/或轉移週期前之週期中之OCP的第8天起始且繼續至起始雌二醇貼片為止。藉由站點之模擬週期方案及/或臨床研究者之判斷來確定雌二醇方案。雌二醇預治療一般以遞增方式(每隔一天，第1-7天0.2 mg，第8-11天0.3 mg及第12-14天0.4 mg，Vivelle貼片)施行以產生子宮內膜之增生期。

以1:1方式使子宮內膜厚度>6 mm之個體隨機選擇助孕素陰道內環(10-30毫克/天，Duramed Research, Inc., Bala Cynwyd, PA)或助孕素陰道凝膠劑(Crinone[®]，180毫克/天，Columbia Laboratories, Inc., Livingston, NJ)且教示其投與產品。在隨後18天內投與助孕素陰道內

環10-30毫克/天(活體外釋放速率)或助孕素陰道凝膠劑(180毫克/天)以及雌二醇(根據站點之方案，例如0.2毫克/天)以使子宮內膜轉化至分泌期。在第8天更換助孕素陰道內環一次，而在助孕素給藥之整個18天內每天兩次投與陰道凝膠劑。在週期第0天、第14天、第15天、第16天、第18天、第21天、第22天、第23天、第25天、第28天及第31天收集血清助孕素及雌二醇試樣。在週期第25天或第26天進行子宮內膜活組織檢查且根據Noyes等人，*Fertil. Steril.*, 1:3-25 (1950)進行子宮內膜天數診斷(endometrial dating)。在各研究巡診時測定陰道內環順應性。在篩檢時及在週期第31天進行陰道鏡檢查以測定是否存在潛在之陰道及子宮頸刺激。

研究目的在於對具有臨床或醫學誘導之無性腺症之女性(其經投與陰道內環)測定(a)如藉由子宮內膜之組織學天數診斷所測定的具有足夠子宮內膜轉化(根據子宮內膜活組織檢查)之患者的比例；(b)自患者獲得之血清中之助孕素及雌二醇含量；及(c)與助孕素陰道凝膠劑相比，由陰道內環傳遞之助孕素的安全性及耐受性。對二十個具有雌激素引發之子宮內膜的患者進行研究。

個體為具有臨床或醫學誘導之無性腺症的適於卵母細胞捐贈之18-50歲女性。自該研究中排除具有兩次以上失敗之供卵週期、重大之先前子宮手術、子宮切除或臨床上顯著子宮病理之史的個體。

向個體投與實例1之陰道內環，且給藥方案之持續時間持續18天，其中在18天週期中在第8天更換陰道內環一次。在經投與助孕素陰道凝膠劑之個體中，歷時18天之180毫克/天之陰道施用係以每天兩次90 mg來給藥。

主要功效量度為在週期第25天或第26天是否存在如由活組織檢查所測定之子宮內膜的足夠分泌轉化。計算具有同步活組織檢查及由子宮內膜之組織學天數診斷測定之足夠子宮內膜分泌轉化(如由組織學

測試結果所定義)之患者的比例。在10名患者中之8名中，實例1之陰道內環將子宮內膜充分轉化至分泌期，而陰道凝膠劑(180毫克/天)在10名患者中之10名中將子宮內膜充分轉化至分泌期。

然而，額外外部因素可能促成兩個不顯示子宮內膜轉化之患者的失敗。一名個體具有不可診斷天數之子宮內膜；因管狀化生(tubal metaplasia)而顯著非活性，但展示分泌性枯竭之小變異區，表明對激素環境之不均終末器官反應(亦即不規則熟化)。在研究後手術中發現存在肌瘤，其可影響對子宮內膜之血液供應。在手術後，個體經歷用每天三次(t.i.d.) 200 mg微米尺寸化助孕素進行之模擬週期且經受活組織檢查，其展示足夠轉化。使用微米尺寸化助孕素使此同一個體經受供卵IVF，產生陰性 β hCG。個體考慮再次嘗試用供卵進行IVF。第二名個體為具有性腺發育不良(條索狀卵巢及卵巢功能衰竭)且自出生以來無經期之37歲個體，其顯示混合非活性及枯竭分泌之子宮內膜；特徵在於有利之後分泌期，但可能無精確之天數診斷。就該研究而言將此個體篩檢兩次，且在第一次雌二醇預治療之後具有<6 mm之子宮內膜襯裏。就該研究而言允許再篩檢該個體；且在第二次篩檢及雌二醇預治療之後，個體具有>6 mm之子宮內膜襯裏。在研究後，個體經歷用肌肉內助孕素進行之模擬週期且經受活組織檢查，其展示足夠轉化。使用肌肉內助孕素(50 mg)使此同一個體經受供卵IVF，產生陽性 β hCG及進行中妊娠與分娩。

陰道內環治療組中之雌二醇血清含量與Crinone[®]組相當，而陰道內環治療組中之助孕素血清含量平均低於Crinone[®]之助孕素血清含量(6.02 ng/mL相對於14.18 ng/mL)。下文在表3中且示意性地在圖3中展示在不同時間點之治療組之雌二醇血清含量。下文在表4中且示意性地在圖4中展示在不同時間點之治療組之助孕素血清含量。

表3：研究期間之雌二醇血清含量及變化

---助孕素陰道環---				--8%助孕素陰道凝膠劑--				-----總計-----				
平均值				平均值				平均值				
(標準)				(標準)				(標準)				
N	中值	(最小值, 最大值)	N	中值	(最小值, 最大值)	N	中值	(最小值, 最大值)	N	中值	(最小值, 最大值)	
雌二醇(ng/mL)												
開始	10	19.8 (16.29)	10	10.0	(10.0, 61.0)	10	32.4 (44.61)	10.0	20	26.1 (33.32)	10.0	(10.0, 152.0)
週期第14天	10	280.4 (91.69)	10	264.0	(172.0, 410.0)	10	345.1 (100.85)	339.0	20	312.8 (99.50)	304.0	(172.0, 498.0)
自開始至第14天之變化	10	260.6 (86.82)	10	242.5	(162.0, 394.0)	10	312.7 (121.15)	318.5	20	286.7 (106.01)	277.5	(110.0, 488.0)
週期第15天	10	229.0 (145.69)	10	205.0	(108.0, 616.0)	10	283.0 (111.48)	274.5	20	256.0 (129.26)	208.5	(108.0, 616.0)
自開始至第15天之變化	10	209.2 (148.51)	10	180.0	(98.0, 606.0)	10	250.6 (118.12)	201.5	20	229.9 (132.31)	181.5	(98.0, 606.0)
週期第16天	10	188.2 (93.35)	10	160.5	(61.6, 346.0)	10	229.9 (102.28)	207.5	20	209.0 (97.68)	192.0	(61.6, 408.0)
自開始至第16天之變化	10	168.4 (87.00)	10	150.5	(50.0, 293.0)	10	197.5 (112.30)	188.0	20	182.9 (98.91)	169.0	(25.0, 398.0)
週期第18天	10	198.2 (74.44)	10	199.5	(84.1, 322.0)	10	232.9 (145.87)	186.5	20	215.6 (114.11)	198.0	(84.1, 501.0)
自開始至第18天之變化	10	178.4 (71.55)	10	172.0	(61.1, 296.0)	10	200.5 (159.59)	176.5	20	189.5 (120.90)	172.0	(-50.0, 491.0)
週期第21天	10	216.5 (139.59)	10	167.5	(64.8, 496.0)	10	186.6 (82.09)	172.5	20	201.5 (112.50)	167.5	(64.8, 496.0)
自開始至第21天之變化	10	196.7 (142.31)	10	143.0	(41.8, 486.0)	10	154.2 (96.53)	152.5	20	175.4 (120.34)	152.5	(13.0, 486.0)
週期第22天	10	221.0 (126.25)	10	184.0	(76.5, 504.0)	10	259.1 (86.13)	226.0	20	240.0 (106.99)	201.5	(76.5, 504.0)
自開始至第22天之變化	10	201.2 (119.09)	10	174.0	(53.5, 478.0)	10	226.7 (95.57)	201.0	20	213.9 (105.90)	183.0	(53.5, 478.0)
週期第23天	10	236.8 (146.75)	10	157.5	(92.0, 514.0)	10	212.7 (79.13)	191.5	20	224.8 (115.41)	172.5	(92.0, 514.0)
自開始至第23天之變化	10	217.0 (144.87)	10	141.0	(64.0, 504.0)	10	180.3 (75.48)	156.5	20	198.7 (113.99)	151.5	(64.0, 504.0)
週期第25天	10	190.5 (81.33)	10	169.0	(100.0, 355.0)	10	193.1 (145.48)	142.5	20	191.8 (114.72)	154.5	(63.8, 539.0)
自開始至第25天之變化	10	170.7 (77.35)	10	156.5	(90.0, 329.0)	10	160.7 (123.48)	123.0	20	165.7 (100.41)	135.0	(53.8, 483.0)
週期第28天	10	223.7 (104.99)	10	184.0	(102.0, 418.0)	10	282.1 (158.28)	309.0	20	252.9 (134.11)	212.0	(88.9, 610.0)
自開始至第28天之變化	10	203.9 (98.75)	10	174.0	(79.0, 392.0)	10	249.7 (153.35)	247.0	20	226.8 (127.72)	192.5	(78.9, 600.0)
週期第31天	10	124.2 (73.10)	10	123.0	(34.0, 296.0)	10	115.3 (63.02)	96.0	20	119.7 (66.58)	112.5	(34.0, 296.0)
自開始至第31天之變化	10	104.4 (69.67)	10	96.0	(24.0, 270.0)	10	82.9 (54.81)	71.5	20	93.6 (62.00)	79.5	(17.0, 270.0)

表4：研究期間之助孕素血清含量及變化

助孕素(ng/mL)	---助孕素陰道環---				--8%助孕素陰道凝膠劑--				-----總計-----			
	平均値		(最小値， 最大值)		平均値		(最小値， 最大值)		平均値		(最小値， 最大值)	
	N	中值	N	標準	N	標準	N	標準	N	標準	N	標準
開始	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)
週期第14天	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)
自開始至第14天之變化	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)
週期第15天	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)
自開始至第15天之變化	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)
週期第16天	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)
自開始至第16天之變化	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)
週期第18天	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)
自開始至第18天之變化	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)
週期第21天	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)
自開始至第21天之變化	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)
週期第22天	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)
自開始至第22天之變化	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)
週期第23天	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)
自開始至第23天之變化	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)
週期第25天	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)
自開始至第25天之變化	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)
週期第28天	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)
自開始至第28天之變化	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)
週期第31天	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)
自開始至第31天之變化	10	4.8 (1.52)	4.7	(2.6, 7.7)	10	13.7 (6.57)	13.8	(3.1, 26.5)	20	9.3 (6.52)	6.6	(2.6, 26.5)



亦在此研究中，觀察到陰道內環如陰道凝膠劑一樣安全，例外之處在於觀察到陰道內環治療組中之大多數患者在接近治療結束時具有輕度陰道出血/滴血 (spotting)。在表5及表6中分別展示治療組及個別個體之突破性出血/滴血之概述。

表5：在治療組之研究期間的陰道出血/滴血

巡診	助孕素陰道環 (N=10)	8%助孕素陰道凝膠劑	
		(N=11)	總計 (N=21)
出血/滴血之患者總數	9 (90.00)	5 (45.45)	14 (66.67)
週期第25天	5 (50.00)	4 (36.36)	9 (42.86)
週期第26天	4 (40.00)	3 (27.27)	7 (33.33)
週期第27天	4 (40.00)	1 (9.09)	5 (23.81)
週期第28天	6 (60.00)	0 (0.00)	6 (28.57)
週期第29天	8 (80.00)	0 (0.00)	8 (38.10)
週期第30天	9 (90.00)	0 (0.00)	9 (42.86)
週期第31天	7 (70.00)	0 (0.00)	7 (33.33)

表6：個別個體中突破性陰道出血/滴血之概述

患者編號	研究藥物	在活組織檢查前之陰道出血？	子宮內膜活組織檢查結果		在活組織檢查後但在巡診9前(週期第28天)的陰道出血？**	在巡診9(週期第28天)當時/之後的陰道出血？	所報導之AE
			階段	根據組織學天數診斷之週期天數			
0103	VR		分泌	23			子宮出血、甲癬
0105	VR		非活性	N/A			子宮出血、肌痛
0107	VR		分泌	23	少量滴血	少量滴血	子宮出血、肢體不適
0109	VR		分泌	24	少量滴血	少量滴血	子宮出血、痛經
0113	VR		分泌	23			子宮出血
0114	VR		分泌	25	少量滴血		子宮出血、鼻咽炎
0123	VR	週期第21天，VR上有少量淡粉紅色黏液	混合型	N/A			陰道分泌物、上呼吸道感染(URTI)、皮膚刺激
0124	VR		分泌	25**	少量滴血		子宮出血
0127	VR		分泌	23	紅色/棕色滴血		子宮出血、噁心
0129	VR		分泌	25	滴血		子宮出血、URTI、耳痛、乳房不適、程序後併發症
0102	凝膠劑		分泌	25	中度至重度		N/A
0106	凝膠劑		分泌	23	少量滴血		骨盆疼痛、寶性頭痛、咽喉痛

患者編號	研究藥物	在活組織檢查前之陰道出血?	子宮內膜活組織檢查結果		在活組織檢查後但在巡診9前(週期第28天)的陰道出血?*	在巡診9(週期第28天)當時/之後的陰道出血?	所報導之AE
			階段	根據組織學天數診斷之週期天數			
0108	凝膠劑		分泌	23			噁心
0111	凝膠劑	在巡診1之前,中度至重度	分泌	24	少量滴血		頭痛、URTI
0115	凝膠劑		分泌	25			URTI、子宮頸糜爛、陰道糜爛
0122	凝膠劑	在巡診0之前-在雌二醇預治療期間(中度)	分泌	24	少量滴血		子宮出血、頭痛、撤退性出血、痛經
0125	凝膠劑		分泌	25			外陰陰道不適、腹痛、程序後併發症
0126	凝膠劑		分泌	25	一乾血塊		乳房不適、子宮頸息肉、腹痛
0128	凝膠劑		分泌	24	少量滴血		腹痛、程序後併發症
0130	凝膠劑		分泌	24			下腹痛

* 在活組織檢查後之陰道出血病案係由站點經由電子郵件或電話報導；並不將活組織檢查後之陰道出血視作AE，因為其為程序之預期結果；因此，在CRF上不捕獲上述資訊，其亦不進入資料庫中。

**基質之片狀蛻膜提供POD 8至POD 11之外觀範圍。

在模擬週期中具有足夠分泌子宮內膜轉化之已接受卵母細胞供體且與此供體同步之個體應邀參與後繼胚胎轉移週期。對個體繼續進行其在模擬週期中已隨機選擇之相同助孕素治療。對於陰道內環組中之個體而言，在轉移時置放新的陰道內環，且預定每週更換陰道內環直至胚胎轉移兩週之後進行妊娠測試。陰道凝膠劑組中之個體繼續每日兩次自投與陰道凝膠劑直至胚胎轉移兩週之後。若偵測到妊娠，則在胚胎轉移後繼續雌二醇替代共8週及助孕素共10週。在第8週及第12週進行骨盆超音以證實臨床妊娠。任何妊娠之隨訪均持續至分娩。

評估生物化學妊娠、臨床妊娠(8週及12週之妊娠)及活出生率。生物化學妊娠係定義為 β hCG含量之瞬間增大，接著減小。臨床妊娠係由用超音觀測到具有胎心搏動之妊娠囊來界定。胚胎轉移週期中之主要功效量度為在妊娠8週時之臨床妊娠率，其中以週數計之妊娠週齡(妊娠持續時間)係定義為在胚胎轉移之前2週開始，其與具有正常排卵及月經週期之女性之末次經期的第一天相關聯。胚胎轉移週期中之二次結果量度包括妊娠12週時之臨床妊娠率及活出生率。

總共11名個體同意，其中9名個體經歷胚胎轉移。在陰道內環治療組中存在總共5個轉移且在陰道凝膠劑治療組中存在4個。在該等轉移中，5名中有4名(80%)陰道內環個體及4名中有1名(25%)陰道凝膠劑個體受孕(在胚胎轉移2週後證實)，從而產生4期單胎分娩及一組雙胞胎分娩(在第34週)。表7中概述妊娠及活出生之完全結果。表8中展示個別個體資料。不存在生物化學妊娠且無妊娠個體之流產。由於在妊娠9週時(在胚胎轉移7週後)之出血方式，一名妊娠陰道內環個體中止該研究且轉至肌肉內助孕素治療。

表7：生物化學妊娠、臨床妊娠及活出生率

	助孕素陰道環	助孕素陰道凝膠劑	所有個體
新近轉移之數目	5	4	9
轉移胚胎之數目	2	2	2
生物化學妊娠[N (%)]	0 (0)	0 (0)	0 (0)
流產[N (%)]	0 (0)	0 (0)	0 (0)
8週臨床妊娠[N (%)]	4 (80)	1 (25)	5 (56)
12週臨床妊娠[N (%)]	3* (60)	1 (25)	4* (44)
活出生[N (%)]	3* (60)	1 (25)	4* (44)

* 一名在助孕素VR時受孕之個體因陰道出血而在妊娠9週時中止研究。將此個體轉至肌肉內助孕素治療且維持妊娠直至活出生。

表8：個別個體資料

患者編號	研究藥物	妊娠?	在研究期間痛性痙攣?	在研究期間陰道滴血?	在研究期間陰道出血?	所報導之AE
0103	VR	是 [因陰道出血而轉至肌肉內助孕素治療；退出研究；活出生]	ET + 24天 ET + 43天 ET + 44天	ET + 24天 ET + 25天 ET + 26天	ET + 46天	間歇性噁心；間歇性嘔吐；骨盆痛性痙攣；陰道滴血；陰道出血；下腹部痛性痙攣
0107	VR	否				頭暈；喉嚨痛
0109	VR	是(雙胞胎) [完成之研究]		ET + 9天 ET + 20天 ET + 21天 ET + 23 - 28天 ET + 30 - 41天 ET + 43 - 49天	ET + 28天 ET + 29天	外陰陰道念珠菌病；陰道滴血(報導隨陰道環更換時間逐漸增加之滴血；當插入新環時滴血停止)；妊娠期糖尿病；輕度高血壓；間歇性消化不良
0113	VR	是(雙胞胎) [完成之研究；未報導滴血/出血]				間歇性噁心；間歇性消化不良；間歇性腹瀉
0114	VR	是	ET + 34天	ET + 34天 ET + 38天 ET + 40-47天		陰道滴血；間歇性頭痛；失眠；間歇性骨盆痛性痙攣；上呼吸道感染
0102	凝膠劑	否				上呼吸道感染
0106	凝膠劑	否-在胚胎轉移之前中止				喉嚨痛
0115	凝膠劑	否	ET + 2-9天			消化不良；口唇疱疹(cold sore-oral)；骨盆痛性痙攣；骨盆壓力；季節過敏症；頭痛
0122	凝膠劑	否	ET + 5-11天			間歇性頭痛；間歇性下腹痛性痙攣；上呼吸道感染
0125	凝膠劑	是 [完成之研究]		ET + 41天		間歇性噁心；左臂腋窩腺體腫脹；左腋窩觸痛；左腋窩腺體腫脹；下腹痛性痙攣；上呼吸道感染；陰道滴血

兩個治療組中所報導之治療不利突發事件類似，也有一些例外。在陰道凝膠劑組中報導較多不利之陰道/子宮頸發現及腹痛，且在陰道環治療組中報導較多陰道出血/滴血。不利事件之概述呈現於表9中。

表9：在1名以上個體中發生之不利事件

	模擬週期	
	陰道環 N = 10	陰道凝膠劑 N = 11
任何不利事件	10	9
子宮出血	9	0
痛經	1	1
子宮頸紅斑	1	1
程序後併發症	1	2
腹痛	0	3
	胚胎轉移週期	
	陰道環 N = 5	陰道凝膠劑 N = 4
任何不利事件	5	3
消化不良	2	1
噁心	2	1
下腹痛	1	2
子宮出血	3	1
骨盆疼痛	2	1
上呼吸道感染	1	2
頭痛	1	2

存在四名在模擬週期中具有不利陰道及/或子宮頸發現之個體；3名在陰道凝膠劑組中且1名在陰道內環組中。關於陰道凝膠劑個體所報導之陰道/子宮頸不利事件包括子宮頸面潰瘍、紅斑、外部陰道刺激、大致白色發現物、瘀斑、子宮頸糜爛，及表面剝離之陰道糜爛。報導具有陰道/子宮頸發現物之唯一VR患者具有紅斑。

在模擬週期期間，在子宮內膜活組織檢查之日及至多兩天後(週期第25-27天)在兩個治療組中均存在預期陰道出血/滴血。在週期第28-31天在陰道凝膠劑組中未有個體報導任何陰道出血/滴血，而在陰

道內環組中10名個體中有9名如此報導(顯著滴血)。在陰道內環組中無一個體因在模擬週期期間出血/滴血而中止。陰道內環組中之出血/滴血主要當陰道內環使用長於7天時發生。將陰道內環設計為7天環，且在此研究中將第二陰道內環留在原處10天以評估延長環使用超過7天的影響(以防疏忽地將環留在原處較長時期)。陰道內環組之陰道滴血在正常更換陰道內環之日或在正常更換陰道內環後之日(在週期第28天或在週期第28天之後)發生。

在陰道內環治療組內，不存在關於刺激、不適或陰道內環造成之性交問題的報導。另外，不存在由於環脫落而造成之中止。在研究期間不存在嚴重不利事件、治療相關不利事件造成之中止，或關於陰道出血之報導。

在胚胎轉移週期中，無一個體在妊娠測試之前具有陰道出血或滴血。在5名達成妊娠之個體中，4名使用陰道內環且1名使用陰道凝膠劑。在陰道內環治療組中4者中3者在妊娠期間在胚胎轉移第24-34天或在妊娠6-7週時開始具有少許陰道出血或滴血。在妊娠中當血清助孕素含量因滋養層產生而增加時開始滴血/出血。由於在第7週(在胚胎轉移後)之無規律出血形式，4名妊娠陰道內環治療個體中一者轉至肌肉內助孕素治療。其餘兩名女性在6-7週時具有輕度滴血，其不需要任何治療。陰道凝膠劑個體在治療階段期間在妊娠測試之前或之後不具有陰道出血或滴血。重要的是，在陰道內環組中出現雙胞胎妊娠且此個體在妊娠期間未經歷滴血。

實例3

實例1之陰道內環可用於比較陰道內環與助孕素陰道凝膠劑用於黃體期補充以進行活體外受精之功效的研究中。此研究將在經歷以新鮮卵子活體外受精之女性中進行。多個站點將使約1300名合格女性以1:1比率每日一次隨機選擇助孕素陰道內環或助孕素陰道凝膠劑。將



記錄詳細之以往產科史，包括懷孕、經產狀況(parity)、先前流產及異位妊娠。

卵巢抑制/刺激方案將為Lupron®(亮丙立德乙酸酯(leuprolide acetate))下調方案，其具有FSH(促濾泡素)與用於刺激之含LH產品(黃體化激素)之組合。在週期期間在胚胎轉移週期之前將發生抑制。在抑制之後，一旦達成下調即開始刺激。刺激之持續時間將視各患者、站點之標準方案及/或研究者之判斷而定。在刺激期間，將監測患者以測定用hCG(人類絨膜促性腺激素)何時觸發患者排卵。取卵將在hCG投與之後約35-37小時發生且胚胎轉移將在取卵之後3天或5天發生。將在取卵之後2週進行血清妊娠測試。 β hCG<5 mIU之彼等患者將中止研究。 β hCG>5 mIU之彼等患者將繼續投與助孕素至妊娠12週，其中在妊娠8週及12週時評估臨床妊娠率。將跟蹤所有妊娠直至完成以測定活出生率。對於受孕且產子之患者而言，總研究持續時間將為約10月。

在各狀況下，將向患者投與實例1之助孕素陰道內環或助孕素陰道凝膠劑。在各狀況下，助孕素治療將在取卵後之日開始且持續至妊娠12週(取卵後10週)。

將向半數登記參與者投與實例1之陰道內環，將以每週一次時程更換該環，藉此陰道內環將在約七天內每天向患者傳遞約10 mg助孕素至約30 mg助孕素(活體內釋放)。類似地，對於經投與助孕素陰道凝膠劑之患者而言，治療將在取卵後之日開始且持續至妊娠12週(取卵後10週)。

此研究中之共同主要目標在於使用實例1之陰道內環或助孕素陰道凝膠劑以提供助孕素補充在妊娠8週(在取卵之後6週)及在妊娠12週(在取卵之後10週)時的臨床妊娠率(亦即，用超音觀測到存在具有胎心搏動之妊娠囊)。在此研究中，妊娠係定義為在取卵之前2週開始。次

要目標包括研究活出生率、週期取消率、自發性流產率、生物化學妊娠率、異位妊娠率及實例1之陰道內環之安全性及耐受性。

結論

所有本文中所述之各種實施例或選擇可以任何及所有變化形式組合。儘管本發明已參考其一些實施例來加以特定展示及描述，但熟習此項技術者將瞭解該等實施例僅以實例而非限制之方式呈現，且在不悖離本發明之精神及範疇的情況下可對其作出各種形式及細節之改變。因此，本發明之寬度及範疇不應限於上述例示性實施例中任一者，但應僅根據以下申請專利範圍及其等效物來界定。

本文中引用之所有文件(包括期刊文章或摘要、已公開或相應美國或外國專利申請案、經頒予或外國專利，或任何其他文件)各自係以引用的方式完全併入本文中，包括所引用文件中呈現之所有資料、表格、圖式及正文。

【符號說明】

無

申請專利範圍

公告本

1. 一種用於將助孕素投與患者之單石陰道內環，其包含助孕素，其中該陰道內環於投與至該患者後，在7天的使用時程中以穩定速率釋放每天約10 mg至約20 mg之助孕素，其中該環進一步包含聚矽氧烷彈性體及醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯或聚矽氧烷彈性體及醫藥學上可接受之油。
2. 如請求項1之單石陰道內環，其中該聚矽氧烷彈性體係以該環的總重量計約55 %至約90 %之濃度存在。
3. 如請求項1之單石陰道內環，其中該聚矽氧烷彈性體係為二甲基聚矽氧烷彈性體。
4. 如請求項1之單石陰道內環，其中該醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯係以該環的總重量計約0.1 %至約10 %之濃度存在。
5. 如請求項1之單石陰道內環，其中該助孕素係以該環之總重量計約15%至約30%之濃度存。
6. 如請求項1之單石陰道內環，其中該聚矽氧烷彈性體係為二甲基聚矽氧烷彈性體，且其中助孕素與彈性體之比率為約1:1至約1:10，該助孕素均勻分散於該彈性體中，助孕素與烴或脂肪酸甘油酯的比率為約1:0.1至約1:100。
7. 如請求項1之單石陰道內環，其包含：
 - (a) 約15重量%至約25重量%之該助孕素；
 - (b) 約70重量%至約80重量%之二甲基聚矽氧烷彈性體；及
 - (c) 約1重量%至約10重量%之該醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯，其中該助孕素均勻分散於該彈性體中。
8. 如請求項1之單石陰道內環，其中該助孕素係在投與至該患者之

- 後以穩定速率釋放高達14天。
9. 如請求項1之單石陰道內環，其中陰道內環每天釋放約11毫克至約15毫克之助孕素。
 10. 如請求項1之單石陰道內環，其中該醫藥學上可接受之油係以該環的總重量計約0.1 %至約10 %之濃度存在。
 11. 如請求項1之單石陰道內環，其中該醫藥學上可接受之油係為礦物油。
 12. 如請求項1之單石陰道內環，其包含助孕素、二甲基聚矽氧烷彈性體及醫藥學上可接受之油，其分別呈約4:15:1之比例，其中該助孕素均勻分散於該彈性體內。
 13. 如請求項1之單石陰道內環，其包含：
 - (a) 約15重量%至約25重量%之助孕素；
 - (b) 約70重量%至約80重量%之二甲基聚矽氧烷彈性體；及
 - (c) 約1重量%至約10重量%之醫藥學上可接受之油，其中該助孕素均勻分散於該彈性體中。
 14. 一種治療有需要之患者之黃體期缺損的單石陰道內環，其包含助孕素，其中該陰道內環於投與至該患者後，在7天的使用時程中以穩定速率釋放每天約10 mg至約20 mg之助孕素，其中該環進一步包含聚矽氧烷彈性體及醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯或聚矽氧烷彈性體及醫藥學上可接受之油。
 15. 一種於有需要之患者中支持胚胎植入及早期妊娠的單石陰道內環，其包含助孕素，其中該陰道內環於投與至該患者後，在7天的使用時程中以穩定速率釋放每天約10 mg至約20 mg之助孕素，其中該環進一步包含聚矽氧烷彈性體及醫藥學上可接受之烴或脂肪酸甘油酯或聚矽氧烷彈性體及醫藥學上可接受之油。

圖式

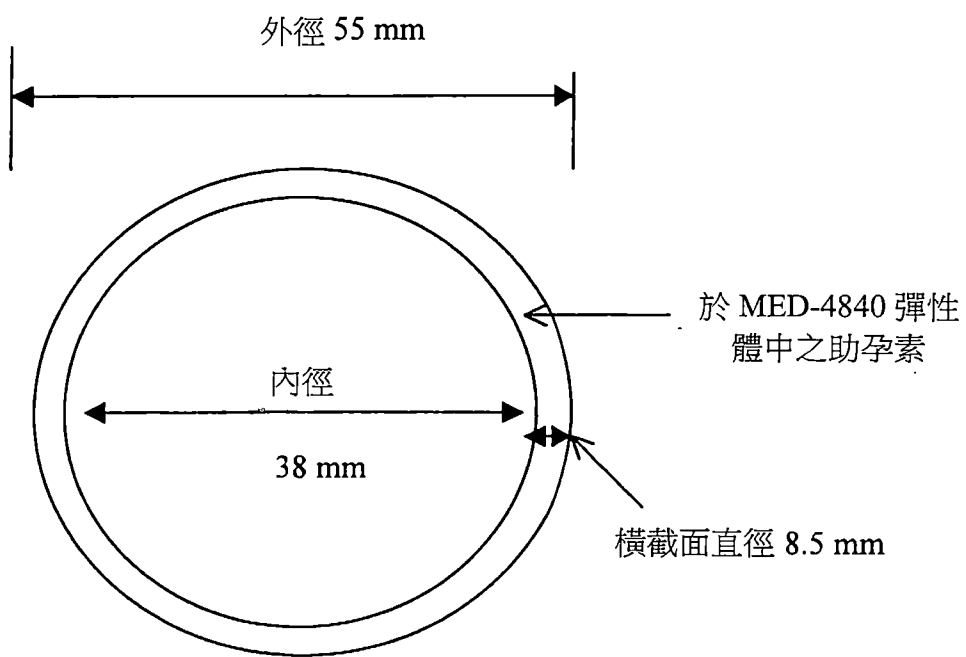


圖 1

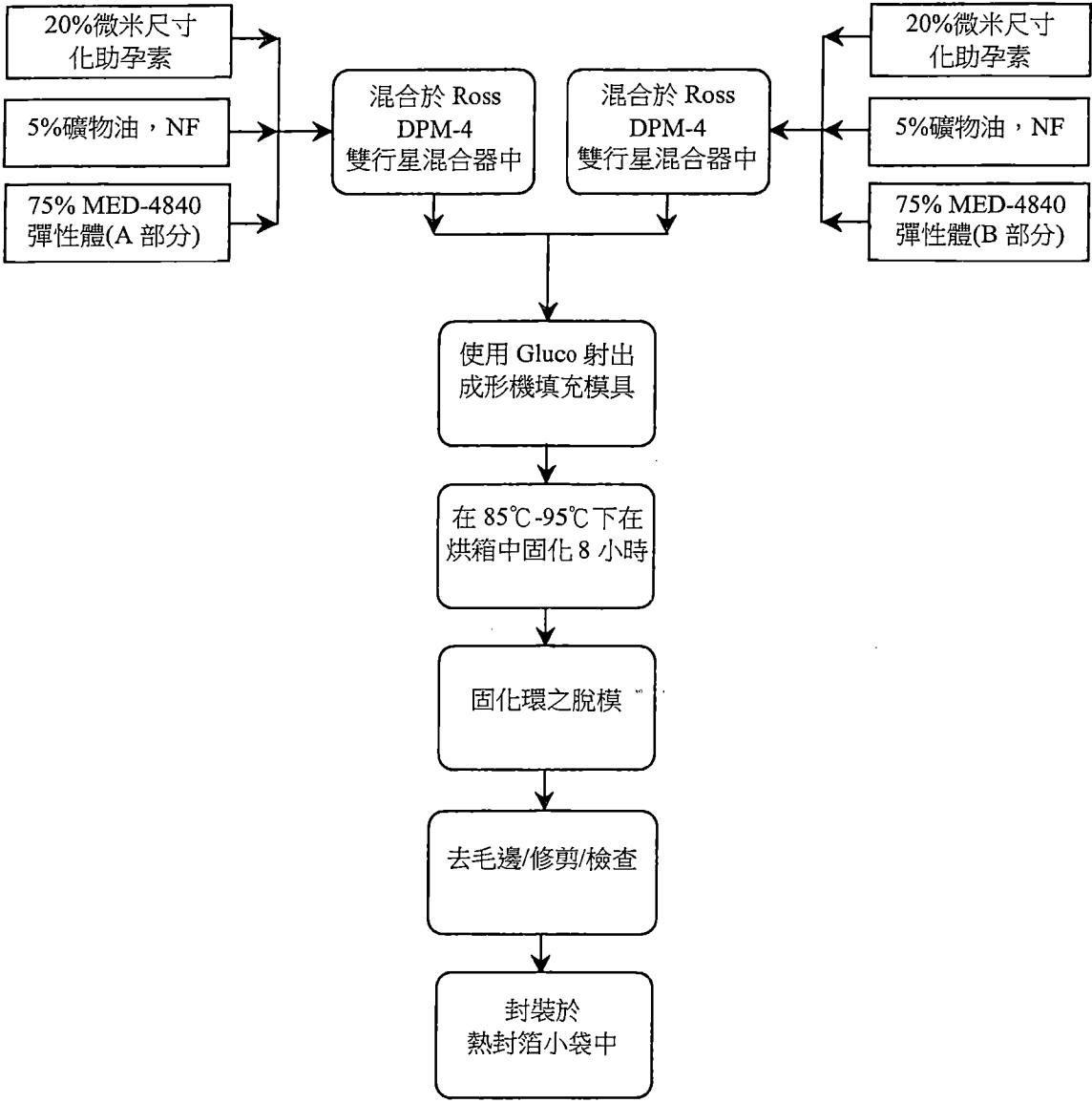


圖 2

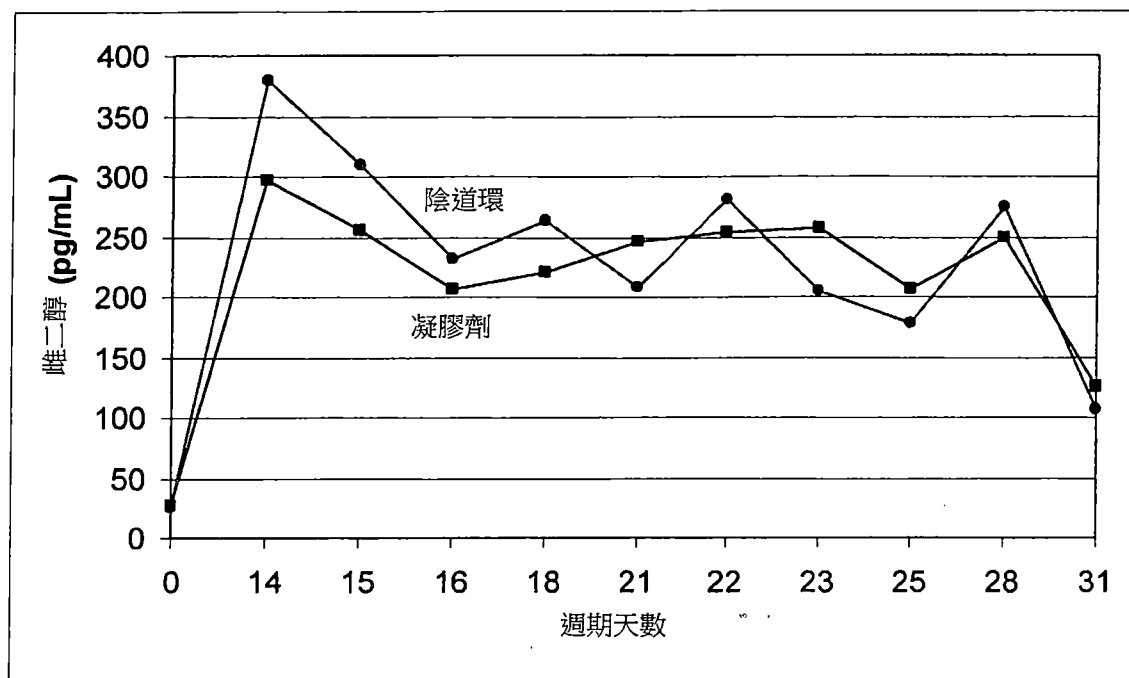


圖 3

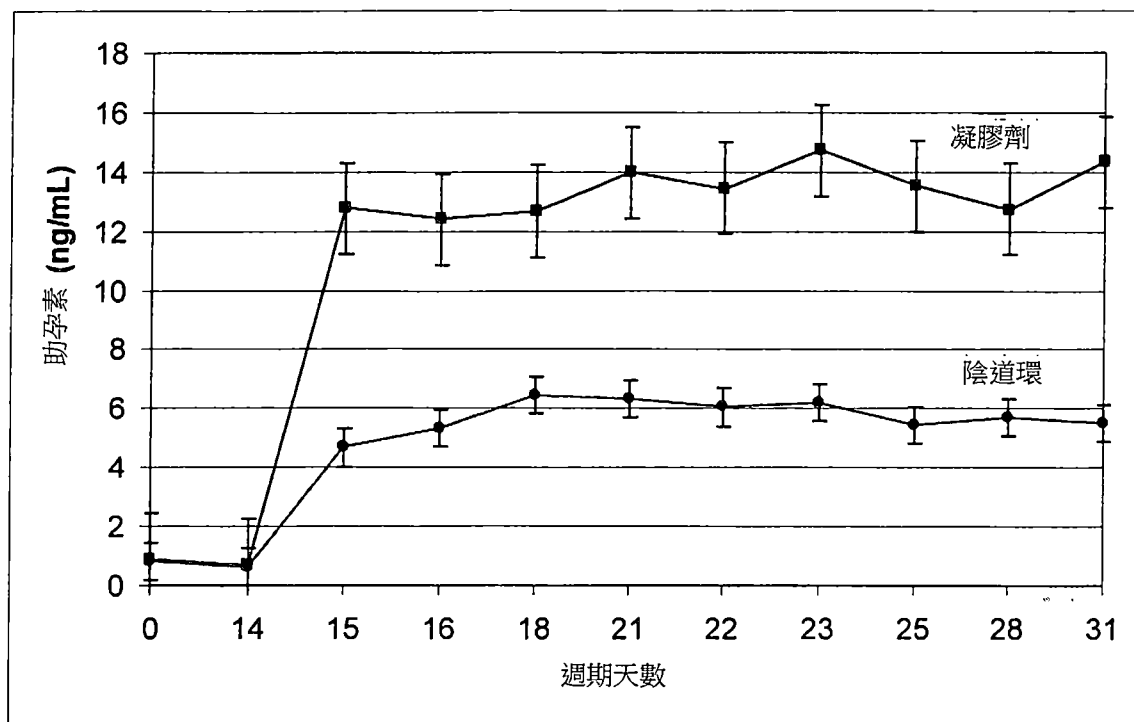


圖 4

時間(天)	釋放量(毫克/天)	%RSD
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

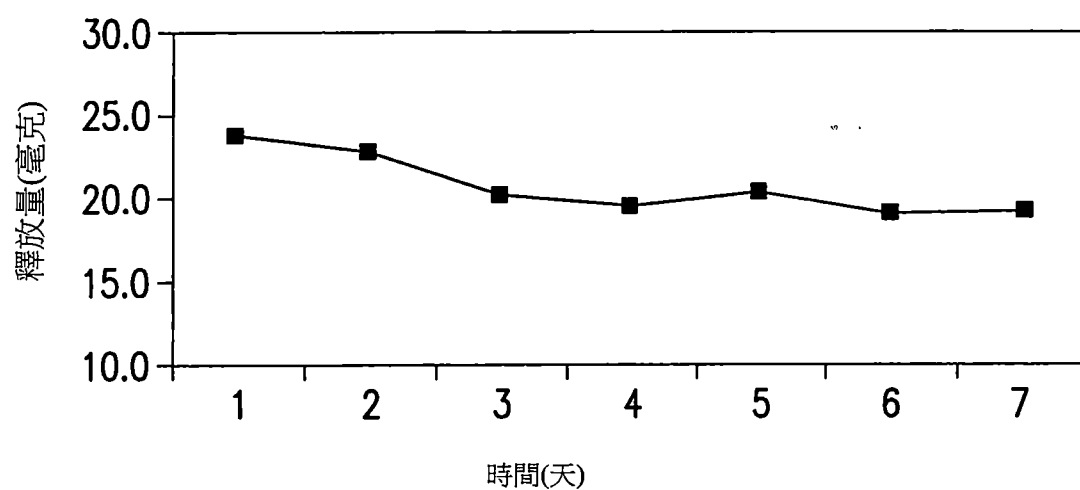


圖 5