



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **95447** (13) **C2**
(51) **МПК**
A61K 9/22 (2006.01)
A61P 5/24 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЖІНОЧОЇ КОНТРАЦЕПЦІЇ

1

(21) а200713971
(22) 16.06.2006
(24) 10.08.2011
(86) PCT/US2006/023383, 16.06.2006
(31) 05105484.9
(32) 21.06.2005
(33) EP
(46) 10.08.2011, Бюл.№ 15, 2011 р.
(72) ДЕВІС ВІКТОРІЯ ДЖЕЙН, СА
(73) Н.В. ОРГАНОН, NL
(56) US 4292965 A, 06.10.1981
(57) 1. Спосіб жіночої контрацепції, який включає:
- початок застосування дозувальної форми (n+3)-го числа місяця і видалення цієї дозувальної форми n-го числа наступного місяця, де n є числовою датою місяця від 1-го по 25-е, і
- повторення цієї процедури протягом щонайменше двох циклів.
2. Спосіб за п. 1, який додатково включає нагадування режиму дозування шляхом вибору однієї конкретної числової дати місяця (від 1-го по 25-е) незалежно від місяця, як дати, коли застосування дозувальної форми завжди припиняється, а через 3 дні завжди починається застосування нової дозувальної форми.
3. Спосіб жіночої контрацепції, який включає:
- початок застосування дозувальної форми (m+4)-го числа місяця і видалення цієї дозувальної форми m-го числа наступного місяця, де m є числовою датою місяця від 1-го по 24-е, і
- повторення цієї процедури протягом щонайменше двох циклів.
4. Спосіб за п. 3, який додатково включає нагадування режиму дозування шляхом вибору однієї конкретної числової дати місяця (від 1-го по 24-е) незалежно від місяця, як дати, коли застосування дозувальної форми завжди припиняється, а через 4 дні завжди починається застосування нової дозувальної форми.
5. Спосіб жіночої контрацепції, який включає:
- початок застосування дозувальної форми (y+5)-го числа місяця і видалення цієї дозувальної форми у-го числа наступного місяця, де у є числовою датою місяця від 1-го по 23-е, і
- повторення цієї процедури протягом щонайменше двох циклів.

2

6. Спосіб за п. 5, який додатково включає нагадування режиму дозування шляхом вибору однієї конкретної числової дати місяця (від 1-го по 23-е) незалежно від місяця, як дати, коли застосування дозувальної форми завжди припиняється, а через 5 днів завжди починається застосування нової дозувальної форми.
7. Спосіб жіночої контрацепції, який включає:
- початок застосування дозувальної форми (z+6)-го числа місяця і видалення цієї дозувальної форми z-го числа наступного місяця, де z є числовою датою місяця від 1-го по 22-е, і
- повторення цієї процедури протягом щонайменше двох циклів.
8. Спосіб за п. 7, який додатково включає нагадування режиму дозування шляхом вибору однієї конкретної числової дати місяця (від 1-го по 22-е) незалежно від місяця, як дати, коли застосування дозувальної форми завжди припиняється, а через 6 днів завжди починається застосування нової дозувальної форми.
9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-8, який **відрізняється** тим, що дозувальною формою є вагінальне кільце.
10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-8, який **відрізняється** тим, що початком застосування дозувальної форми є вагінальне введення.
11. Спосіб за за будь-яким з пп. 1-8, який **відрізняється** тим, що дозувальною формою є накладка.
12. Спосіб за будь-яким з пп. 1-8, який **відрізняється** тим, що дозувальна форма містить естроген і прогестоген.
13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що прогестоген є етоногестрелом, а естроген є естрадіолом або його сіллю або естером, або естроген є етинілестрадіолом.
14. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що прогестоген є номегестролацетатом, а естроген є естрадіолом або його сіллю або естером, або естроген є етинілестрадіолом.
15. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що дозувальна форма виготовлена з термопластичного матеріалу.
16. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що дозувальна форма має одне або більше відділень.

(13) **C2**

(11) **95447**

(19) **UA**

17. Спосіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що кожне відділення має один або більше шарів.

18. Контрацептивний комплект для жіночої контрацепції, який включає щонайменше дві дозувальні форми, кожна з яких має бути використана в одному з двох послідовних циклів, та інструкцію щодо того, коли видаляти першу дозувальну форму та коли починати застосовувати другу дозувальну форму і т. д., причому застосування кожної дозувальної форми має починатись (n+3)-го числа місяця, а видалення цієї дозувальної форми має відбуватись n-го числа наступного місяця, де n є числовою датою місяця від 1-го по 25-е.

19. Контрацептивний комплект для жіночої контрацепції, який включає щонайменше дві дозувальні форми, кожна з яких має бути використана в одному з двох послідовних циклів, та інструкцію щодо того, коли видаляти першу дозувальну форму та коли починати застосовувати другу дозувальну форму і т. д., причому застосування кожної дозувальної форми має починатись (m+4)-го числа місяця, а видалення цієї дозувальної форми має відбуватись m-го числа наступного місяця, де m є числовою датою місяця від 1-го по 24-е.

20. Контрацептивний комплект для жіночої контрацепції, який включає щонайменше дві дозувальні форми, кожна з яких має бути використана в одному з двох послідовних циклів, та інструкцію щодо того, коли видаляти першу дозувальну форму та коли починати застосовувати другу дозувальну форму і т.д., причому застосування кожної дозувальної форми має починатись (y+5)-го числа місяця, а видалення цієї дозувальної форми має відбуватись y-го числа наступного місяця, де y є числовою датою місяця від 1-го по 23-е.

21. Контрацептивний комплект для жіночої контрацепції, який включає щонайменше дві дозувальні форми, кожна з яких має бути використана в

одному з двох послідовних циклів, та інструкцію щодо того, коли видаляти першу дозувальну форму та коли починати застосовувати другу дозувальну форму і т.д., причому застосування кожної дозувальної форми має починатись (z+6)-го числа місяця, а видалення цієї дозувальної форми має відбуватись z-го числа наступного місяця, де z є числовою датою місяця від 1-го по 22-е.

22. Комплект за будь-яким з пп. 18-21, який **відрізняється** тим, що включає три дозувальні форми.

23. Комплект за будь-яким з пп. 18-21, який **відрізняється** тим, що дозувальною формою є вагінальне кільце.

24. Комплект за будь-яким з пп. 18-21, який **відрізняється** тим, що початком застосування дозувальної форми є вагінальне введення.

25. Комплект за будь-яким з пп. 18-21, який **відрізняється** тим, що дозувальною формою є накладка.

26. Комплект за будь-яким з пп. 1-8, який **відрізняється** тим, що дозувальна форма містить естроген і прогестоген.

27. Комплект за п. 26, який **відрізняється** тим, що прогестоген є етоногестрелом, а естроген є естрадіолом або його сіллю або естером, або естроген є етинілестрадіолом.

28. Комплект за п. 26, який **відрізняється** тим, що прогестоген є номегестролацетатом, а естроген є естрадіолом або його сіллю або естером, або естроген є етинілестрадіолом.

29. Комплект за п. 23, який **відрізняється** тим, що дозувальна форма виготовлена з термопластичного матеріалу.

30. Комплект за п. 24, який **відрізняється** тим, що дозувальна форма має одне або більше відділень.

31. Комплект за п. 30, який **відрізняється** тим, що кожне відділення має один або більше шарів.

Винахід стосується взагалі репродуктивної медицини для самиць, зокрема контрацепції для жінок. Винахід стосується нових режимів застосування пристроїв контрольованого введення препаратів, наприклад, для забезпечення контрацепції або лікування і/або відвертання таких гормональних залежних від циклу розладів, як дисменорея, менорагія, нерегулярні менструації, менструальна мігрень і передменструальний синдром (PMS).

Стандартною практикою при застосуванні режимів оральної контрацепції є визначення тривалості циклу через фіксовану кількість днів і тижнів. Такий тип режимів виник внаслідок потреби імітувати менструальний цикл при розробці контрацептивів. В результаті жінки починають новий цикл контрацепції у фіксований день тижня, наприклад, неділю, понеділок тощо. Іншим результатом є те, що для пацієнта можуть бути виготовлені пакунки з ідентичними вмістом і формою (як, наприклад, оральні контрацептивні стрічки з 21 або 28 таблеток), що дозволяє застосовувати економічні спо-

соби виробництва і допомагає користувачу притримуватись твердого порядку, необхідного для регулярного самостійного прийому таблеток для контрацепції.

Внаслідок розвитку технологій і нових способів введення препаратів цикл тепер не визначають не денним прийомом активних інгредієнтів, а визначальними факторами пристрою введення препаратів або самої системи.

Відомі пристрої введення включають, наприклад, вагінальні кільця, імпланти, гормональні інфраматочні пристрої, розпилювальні пристрої тощо, які використовують для контрацепції. Наприклад, контрольованим пристроєм введення, придатним для повного циклу, є вагінальне кільце.

У EP 876815 описано лише комерційно доступні вагінальні кільця (Nuvaring®) для контрацепції, призначені для одночасного вивільнення прогестогенної стероїдної сполуки і естрогенної стероїдної сполуки.

Nuvaring містить 11,7 мг етоногестрелю (що вивільняється з швидкістю 0,120 мг за 24 год.),

2,7 мг етинілестрадіолу (що вивільняється з швидкістю 0,015 мг за 24 год.) і співполімер етиленвінілацетату.

Режим для цього вагінального кільця передбачає його введення протягом 21 днів і потім видалення протягом одного тижня (7 днів) для забезпечення вагінальної кровотечі. Після цього тижня у вагіну вводять нове кільце для забезпечення контрацепції у наступному жіночому циклі або циклах.

Важко такого режиму є те, що він вимагає від жінки запам'ятовувати багато дат. Для кожного кільця жінка має пам'ятати, що кільце треба видалити через 21 день з дня його введення і пам'ятати, що треба ввести нове кільце через 7 днів. Ці критичні моменти, які треба запам'ятовувати, припадають кожного разу на різні дати. Наприклад, якщо жінка видалила кільце 1-го січня, то нове кільце має бути введене 8-го січня і видалене знову 29-го січня. Нове кільце треба ввести 5-го лютого і видалити 26-го лютого і т. д. Зрозуміло, що тримати у пам'яті всі ці дати важко. В результаті деякі жінки забувають своєчасно ввести і/або видалити кільця, що призводить до небажаних вагітностей.

Хоча є пристрої, що допомагають жінці запам'ятовувати дати початку і видалення її контрацептиву (див., наприклад, EP 1257244), бажано побудувати режим, який, забезпечуючи дію контрацептиву, автоматично нагадує жінці про критичні дати, позбавляючи жінку ризику забути видалити кільце (або іншу дозувальну форму) або ввести нове кільце (або іншу дозувальну форму) і завагітніти.

Винахід пропонує нові режими для введення контрацептивних дозувальних форм (дозувальних форм, призначених для лікування і/або відвернення інших залежних від циклу розладів), які полегшують дотримання режиму з збереженням ефективності контрацептиву. Ця поліпшена зручність забезпечується функціональним комбінуванням щонайменше двох визначених тут дозувальних форм протягом щонайменше двох циклів. Дотримання режиму забезпечується введенням щонайменше другої дозувальної форми. Без будь-якої щонайменше другої дозувальної форми можна було не слідувати за дотриманням режиму. Отже, для поліпшення дотримання режиму, необхідно використовувати комбінації щонайменше двох дозувальних форм.

Нові режими згідно з винаходом дозволяють жінці мати лише 12 періодів за рік замість тринадцяти у стандартних 21/7 режимах.

Пристрої контрольованого введення не створюють обмежень для дотримання циклу фіксованої тривалості. Винахід використовує цю нову якість, пропонуючи режими, які не зазнає обмежень ідентичними циклами фіксованої тривалості, але забезпечує гнучку тривалість циклу. Винахід надає важливу перевагу, допомагаючи користувачу опанувати певну звичку, оскільки дозволяє починати і припиняти режим згідно з винаходом у фіксовані нумеровані дні місяця. Отже, винахід пропонує для контрацепції режим з циклів прийому гормону для визначених тривалостей циклу таким

чином, що тривалості циклу змінюються для забезпечення відповідності кількості календарних днів місяця, в які починається цикл.

"Місяць" і "календарний місяць" означають тут будь-який місяць, тобто січень, лютий, березень, квітень, травень, червень, липень, серпень, вересень, жовтень, листопад або грудень.

"Числова дата" тут означає будь-яку існуючу дату місяця. Наприклад, січень має 31 числову дату - 1-е січня, 2-е січня, 3-є січня тощо. Лютий має 28 або 29 числових дат; березень - 31; квітень - 30 і т. д.

"Цикл" тут означає тривалість певної кількості днів місяця, в які починається цикл. У циклі є фаза прийому гормонів і фаза, вільна від гормонів. Наприклад, цикл, що почався у січні, має 31 день; цикл, що почався у лютому, має 28 або 29 днів, залежно від того, чи є даний рік високосним; цикл, що почався у березні, має 31 день; цикл, що почався у квітні, має 30 днів тощо. Крім того, цикл згідно з винаходом є частковою циклічною послідовністю подій, під час яких рівень гормону у жінці зростає і знижується внаслідок використання дозувальної форми. Щоб завершити цю послідовність подій, протягом яких рівень гормону зростає, знижується, знову зростає і знову знижується, жінка має завершити щонайменше два цикли застосування дозувальної форми.

"Початок" тут означає введення або уприскування, або будь-яка інша форма прийому контрацептиву або фармацевтичного препарату. Наприклад, накладку накладають, а вагінальне кільце вводять.

"Видалення" означає видалення або відривання або будь-яку іншу форму відділення контрацептиву або іншої дозувальної форми. Наприклад, вагінальне кільце видаляють, а накладку зривають.

Дозувальна форма тут означає пристрій контрольованого вивільнення препарату, наприклад, вагінальне кільце або накладку.

Накладкою (трансдермальною системою) може бути будь-яка (контрацептивна) накладка будь-якого типу, наприклад, матричного типу, резервуарного типу, багатоварова накладка або накладка, в якій препарат знаходиться в адгезиві, поки зберігається достатня активність інгредієнт(с) для щонайменше одного циклу контрацепції.

Єдиною присутньою у продажу контрацептивною-накладкою є Evra®, яка містить достатньо активні інгредієнти протягом лише одного тижня контрацепції, але не всього циклу.

Вагінальним кільцем може бути будь-яке (контрацептивне) вагінальне кільце, наприклад, Nuvaring®, або вагінальні кільця, наприклад, описані у WO 2004/103336, PCT/EP05/051189, US 4292965, WO 97/02015, EP 887074.

Дозувальна форма, придатна для використання згідно з винаходом, містить естроген, прогестоген або їх комбінації. Як варіант, вона може також містити інші активні інгредієнти наприклад, антимікробні сполуки, фолієву кислоту, вітаміни тощо.

Прогестоген тут може бути будь-яким придатним прогестогеном, наприклад, дезогестрелем, етоногестрелем, левонгестрелем, норгоціном,

гестоденом, норельгестроміном, номегестролацетатом, дієногестом, дроспіреноном або будь-якою іншою стероїдною або нестероїдною сполукою з прогестогенною активністю.

Естрогенною сполукою тут може бути будь-який придатний естроген (або його сіль або естер), наприклад, естрадіол, естріол, местранол і етиніл-естрадіол або будь-який інший стероїдний або нестероїдний естроген з естрогенною активністю.

У бажаному втіленні винаходу, прогестоген є дезогестрелем або етоногестрелем. В іншому втіленні прогестоген є номегестролацетатом.

В одному з втілень винаходу естроген є етиніл-естрадіолом, в іншому втіленні, естроген є естрадіолом або його естером або його сіллю, наприклад, естрадіолгемігідратом.

У бажаному втіленні, прогестоген є етоногестрелем, а естроген - етинілестрадіолом.

В іншому бажаному втіленні прогестоген є номегестролацетатом, а естроген - естрадіолом або його сіллю або естером.

У ще одному втіленні прогестоген є етоногестрелем, а естроген - естрадіолом або його сіллю або естером.

В іншому бажаному втіленні прогестоген є номегестролацетатом, а естроген - етинілестрадіолом.

Тут "негормональна фаза" і "вільна від гормонів фаза" означають фазу (або період або інтервал) у циклі, в якій прийому гормони не вводять.

"Гормональна фаза" є фазою (або періодом або інтервалом) у циклі, коли відбувається прийом/введення гормонів.

Вагінальне кільце, придатне для використання згідно з винаходом, може мати одне або більше відділень, кожне з яких може мати один або більше шарів. Такі вагінальні кільця можуть бути виготовлені з будь-якого матеріалу, придатного для виготовлення таких дозувальних форм. Наприклад, придатним для використання згідно з винаходом може бути у принципі будь-який термопластичний полімер або еластомерний матеріал, придатний для фармацевтичного застосування, наприклад, поліетилен низької щільності, співполімери етилен-вінілацетату, полісилоксан, поліуретан, поліакрилат і співполімери стирол-бутадієн-стирольні співполімери. У бажаному втіленні використовується співполімери етилен-вінілацетату (полі-EVA), який є у продажу під товарною назвою Elvax, Evatane, Lupolen, Movriton, Ultrathene, Ateva і Vestypar.

Дотримання режиму, таким чином, забезпечується застосуванням способу жіночої контрацепції, згідно з яким дозувальну форму починають застосовувати (n+3)-го числа будь-якого місяця і видаляють n-го числа наступного місяця, де n є числовою датою місяця від 1-го по 25-е незалежно від місяця, і повторенням процедури способу протягом щонайменше двох циклів. При використанні цього способу період негормональної фази не перевищує 4 днів.

Таке поліпшення дотримання режиму також забезпечується застосуванням способу жіночої контрацепції, згідно з яким дозувальну форму починають застосовувати (m+4)-го числа будь-якого

місяця і видаляють m-го числа наступного місяця, де m є числовою датою місяця від 1-го по 24-е незалежно від місяця, і повторенням процедури способу протягом щонайменше двох циклів. При використанні цього способу період негормональної фази не перевищує 5 днів.

Поліпшення дотримання режиму також забезпечується застосуванням способу жіночої контрацепції, згідно з яким дозувальну форму починають застосовувати (y+5)-го числа будь-якого місяця і видаляють y-го числа наступного місяця, де y є числовою датою місяця від 1-го по 23-е незалежно від місяця, і повторенням процедури способу протягом щонайменше двох циклів. При використанні цього способу період негормональної фази не перевищує 6 днів.

Полегшене дотримання режиму, таким чином, забезпечується застосуванням способу жіночої контрацепції, згідно з яким дозувальну форму починають застосовувати (z+6)-го числа будь-якого місяця і видаляють 2-го числа наступного місяця, де z є числовою датою місяця від 1-го по 25-е незалежно від місяця, і повторенням процедури способу протягом щонайменше двох циклів. При використанні цього способу період негормональної фази не перевищує 7 днів.

Способи згідно з винаходом можуть бути використані протягом будь-якої кількості циклів починаючи з щонайменше двох циклів тобто протягом двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести тощо, циклів. У бажаному втіленні спосіб використовують протягом щонайменше трьох циклів.

У способі контрацепції згідно з винаходом гормональна фаза між місяцями не є постійною, а негормональна фаза є постійною між календарними місяцями. Незважаючи на це в усіх втіленнях винаходу оваріальне пригнічення (необхідне для контрацепції) забезпечується, а у деяких випадках навіть поліпшується.

Дотримання режиму, таким чином, забезпечується тим, що жінка може вибирати конкретні числові дні місяця, які їй легко запам'ятати. У цей день має бути прийнята остання дозувальна доза циклу. Контрацептивна ефективність підтримується протягом періоду контрацепції незалежно від того, чи є гормональна фаза не постійною між місяцями, а негормональна фаза постійною між місяцями.

Наприклад, у режимі (n, n+3) жінка може вибрати n будь-яким числом від 1 до 25 незалежно від місяця.

Наприклад, перше число місяця найлегше запам'ятати. У даному випадку режиму (n, n+3) жінка вибирає n=1, тобто перше число місяця. Тоді перша дозувальна доза циклу починається 4-го числа кожного місяця, тобто (n+3)-го числа, наприклад, 4-го січня, 4-го лютого, 4-го березня тощо. Дозувальну форму видаляють кожного першого числа наступного місяця, наприклад, 1-го лютого, 1-го березня, 1-квітня тощо. Тепер жінка має пам'ятати лише дві дати кожного місяця, а саме, 1-е і 4-е числа місяця. Отже, без обмеження винаходу, вважаючи, що перше застосування дозувальної форми починається 4-го числа місяця, а видалення дозувальної форми мало місце 1-го числа цього

місяця, тривалість гормональної фази, становитиме:

- 25 днів у лютому
- 26 днів у лютому у високосний рік
- 27 днів у квітні, червні, вересні, листопаді
- 28 днів у січні, березні, травні, липні, листопаді, грудні

Згідно з тим же припущенням, тривалість негормональної фази є постійною і триває 4 дні. Якщо година дня введення (початку) не збігається з годиною дня видалення, то негормональна може бути довшою і становити максимум 4 дні. Напри-

Січ.	Лют.	Бер.	Квіт.	Трав.	Черв.	Лип.	Сerp.	Вер.	Жовт.	Лист.	Груд.
27	24	27	26	27	26	27	27	26	27	26	27

Цей принцип застосовано і для режимів (m, m+4), (y, y+5) і (z, z+6). У режимі (m, m+4) негормональна фаза триває щонайменше 4 дні, але не довше 5 днів; у режимі (y, y+5) негормональна фаза триває щонайменше 5 днів, але не довше 6 днів і у режимі (z, z+6) негормональна фаза триває щонайменше 6 днів, але не довше 7 днів.

Режим згідно з винаходом має щонайменше дві переваги. По-перше, дотримання режиму полегшується тому, що для жінки, що використовують певну дозувальну форму, значно легше запам'ятати, що у певний день будь-якого місяця вона має видалити цю дозувальну форму і через 3, 4, 5 або 6 днів (залежно від обраного режиму), тобто у фіксовані дні будь-якого місяця, вона має знову ввести цю дозувальну форму. По-друге, режим згідно з винаходом забезпечує або поліпшує пригнічення фолікулярного розвитку завдяки довшому перебуванню дозувальної форми in-situ і коротшому негормональному періоду; інакше кажучи, режим згідно з винаходом забезпечує або у деяких випадках навіть поліпшує пригнічення фолікулярного розвитку.

Винахід також включає контрацептивний комплект для жіночої контрацепції, який містить щонайменше дві дозувальні форми, кожна з яких має бути використана в одному з двох послідовних циклів, причому прийом кожної дозувальної форми має починатись (n+3)-го числа місяця, а її видалення відбуватись n-го числа наступного місяця, де n є датою місяця і дорівнює від 1 до 25.

Винахід, крім того, включає контрацептивний комплект для жіночої контрацепції, який містить щонайменше дві дозувальні форми, кожна з яких має бути використана в одному з двох послідовних циклів, причому прийом кожної дозувальної форми має починатись (m+4)-го числа місяця, а її видалення відбуватись m-го числа наступного місяця, де m є датою місяця і дорівнює від 1 до 24.

Крім того, винахід, включає контрацептивний комплект для жіночої контрацепції, який містить щонайменше дві дозувальні форми, кожна з яких має бути використана в одному з двох послідовних циклів, причому прийом кожної дозувальної форми має починатись (y+5)-го числа місяця, а її видалення відбуватись y-го числа наступного місяця, де y є датою місяця і дорівнює від 1 до 23.

Винахід також включає контрацептивний комплект для жіночої контрацепції, який містить щонайменше дві дозувальні форми, кожна з яких має бути використана в одному з двох послідовних циклів, причому прийом кожної дозувальної форми має починатись (z+6)-го числа місяця, а її видалення відбуватись z-го числа наступного місяця, де z є датою місяця і дорівнює від 1 до 22.

клад, жінка видалляє дозувальну форму 1-й години першого дня місяця і вводить дозувальну форму о 23:59 год. 4-го числа місяця. Отже у даному прикладі режиму негормональна фаза триває 3-4 днів, але не довше 4 днів.

Наприклад, розглядаючи повний (не високосний) рік, починаючи з січня, і вважаючи, що дозувальну форму вводять 4-го числа кожного місяця, а видалють 1-го числа наступного місяця, то у режимі (n, n+3) кожного місяця негормональний період становить 3 дні і гормон вводять у такі дні:

найменше дві дозувальні форми, кожна з яких має бути використана в одному з двох послідовних циклів, причому прийом кожної дозувальної форми має починатись z+6-го числа місяця, а її видалення відбуватись z-го числа наступного місяця, де z є датою місяця і дорівнює від 1 до 22.

Контрацептивні комплекти згідно з винаходом можуть надаватись для будь-якої кількості місяців, починаючи з комплекту для щонайменше двох циклів, тобто, комплекту для двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести тощо циклів. Якщо комплект, призначено для трьох місяців, то кожна з дозувальних форм має бути використана в одному з трьох послідовних циклів; якщо ж комплект, призначено для 4 місяців, то кожна з дозувальних форм має бути використана в одному з 4 циклів тощо.

Винахід також включає систему нагадування для режиму дозування, яка включає обрання однієї конкретної числової дати місяця (від 1-го по 25-е) незалежно від місяця, коли застосування дозувальної форми завжди припиняється, а через 3 дні завжди починається застосування нової дозувальної форми.

Винахід також включає систему нагадування для режиму дозування, яка включає обрання однієї конкретної числової дати місяця (від 1-го по 24-е) незалежно від місяця, коли застосування дозувальної форми завжди припиняється, а через 4 дні завжди починається застосування нової дозувальної форми.

Винахід також включає систему нагадування для режиму дозування, яка включає обрання однієї конкретної числової дати місяця (від 1-го по 23-е) незалежно від місяця, коли застосування дозувальної форми завжди припиняється, а через 5 днів завжди починається застосування нової дозувальної форми.

Винахід також включає систему нагадування для режиму дозування, яка включає обрання однієї конкретної числової дати місяця (від 1-го по 22-е) незалежно від місяця, коли застосування дозувальної форми завжди припиняється, а через 6 днів завжди починається застосування нової дозувальної форми.

Винахід також пропонує контрацептивний режим для дозувальної форми згідно з винаходом, згідно з яким гормони вводять протягом визначеного періоду, і який відрізняється тим, що триває

лість циклу варіюється, наприклад, таким чином, щоб відповідати числам місяця, в які починається цикл. Визначена тривалість може дорівнювати будь-якій кількості місяців, починаючи з щонайменше двох місяців, тобто дорівнювати двом, трьом, чотирьом, п'яти, шести тощо місяцям. У бажаному втіленні визначена тривалість становить три місяці.

Винахід ілюструється наведеними далі прикладами, які не обмежують об'єму винаходу (визначеного Формулою винаходу).

Приклад 1. Фармакодинамічні випробування: $n, n+3$ при $n=1$

Рандомізовані порівняльні фармакодинамічні випробування були проведені протягом лютого, березня і квітня з комерційним контрацептивним вагінальним кільцем (Nuvaring®) у місячному режимі згідно з винаходом, причому кільце вводили кожного 4-го числа місяця ($n+3$) і видаляли першого (n)-го числа наступного місяця, з порівнянням з стандартним режимом 21/7. У випробуваннях ефективності кільце протягом трьох циклів брали участь 40 здорових пременопаузальних жінок-добровільців у віці від 18 до 40 років на час скринінгу.

Жінки були розділені на дві групи А і В. Група А використовувала вагінальне кільце у стандартному режимі, тобто кільце носили протягом 21 дня і потім 7 днів кільце не використовували. Група В використовувала вагінальне кільце у режимі згідно з винаходом, тобто кільце вводили 4-го числа кожного місяця і видаляли першого числа наступного місяця.

Тричі за тиждень трансвагінальним ультразвуковим скануванням виміряли естрадіол сироватки (E2), прогестерон (P), LH і FSH. Проводили фізичні і гінекологічні обстеження при скринінгу і наприкінці випробувань перевіряли цервікальну цитологію.

Приклад 2. Фармакодинамічні випробування: $m, m+4$ при $m=1$

Рандомізовані порівняльні фармакодинамічні випробування були проведені, як у Прикладі 1, у місячному режимі згідно з винаходом, згідно з яким кільце вводили 5-го числа кожного місяця ($m+4$) і видаляли першого (m) числа наступного місяця, з порівнянням з стандартним режимом 21/7.

Приклад 3. Фармакодинамічні випробування: $y, y+5$ при $y=1$

Рандомізовані порівняльні фармакодинамічні випробування були проведені, як у Прикладі 1, у місячному режимі згідно з винаходом, згідно з яким кільце вводили 6-го числа кожного місяця ($y+5$) і видаляли першого (y) числа наступного місяця, з порівнянням з стандартним режимом 21/7.

Приклад 4. Фармакодинамічні випробування: $z, z+6$ при $z=1$

Рандомізовані порівняльні фармакодинамічні випробування були проведені, як у Прикладі 1, у місячному режимі згідно з винаходом, згідно з яким кільце вводили 7-го числа кожного місяця ($z+6$) і видаляли першого (z) числа наступного місяця, з порівнянням з стандартним режимом 21/7.

Приклад 5 - дослідні порівняльні випробування
Рандомізовані багатоцентрові випробування на 5 групах з порівнянням між групами були про-

ведені у режимах Прикладів 1, 2, 3, 4, з порівнянням з стандартним режимом 21/7 і з використанням такого ж комерційного вагінального контрацептивного кільця для дослідження різних місячних режимів згідно з винаходом на здорових жінках-добровільцях. Контрацептивна ефективність, характеристики вагінальної кровотечі, безпечність, дотримання режиму і прийнятність цих різних місячних режимів порівнювали з стандартним режимом 21/7.

У випробуваннях брали участь 500 здорових пременопаузальних жінок у віці від 18 до 40 років на час скринінгу. Випробування тривали 1 рік, тобто 13 циклів прийому таблеток для стандартного режиму 21/7 і 12 циклів прийому для режиму згідно з винаходом.

Жінки були розділені на 5 груп:

Група А: стандартний режим, використання кільця протягом 21 дня, потім без кільця 7 днів.

Група В: місячний режим згідно з винаходом, тобто кільце вводять 4-го числа кожного місяця ($n+3$) і видаляють першого числа наступного місяця (n); (період без кільця 3-4 дні);

Група С: місячний режим згідно з винаходом, тобто кільце вводять 5-го числа кожного місяця ($m+4$) і видаляють першого числа наступного місяця (m); (період без кільця 4-5 днів);

Група D: місячний режим згідно з винаходом, тобто кільце вводять 6-го числа кожного місяця ($y+5$) і видаляють першого числа наступного місяця (y); (період без кільця 5-6 днів);

Група Е: місячний режим згідно з винаходом, тобто кільце вводять 7-го числа кожного місяця ($z+5$) і видаляють першого числа наступного місяця (z); (період без кільця 6-7 днів);

Результати оцінювали скринінгом (за 1 місяць до початку випробувань) і на 3, 6, 9 і 12-й місяці (або при передчасному припиненні). Під час скринінгу учасники випробувань надавали медичну гінекологічну історію і проходили фізичні і гінекологічні обстеження, включаючи цервікальну цитологію. Фізичне і гінекологічне обстеження додатково повторювали під час останнього випробування, і під час скринінгу і після закінчення випробувань проводили лабораторний тест на безпечність. Виміряли кров'яний тиск і вагу тіла. Трансвагінальним ультразвуковим скануванням під час скринінгу оцінювали ендометріальну товщину і повторювали вимірювання через 1 рік. Якщо двошарова ендометріальна товщина становила 10 мм або більше, проводили ендометріальні біопсії. Учасники проводили аналіз сечі на вагітність перед початком випробування, а також якщо час випробувань виникала підозра щодо вагітності. Протягом тесту реєстрували небажані явища і супроводжуючі лікувальні заходи. У щоденних картках реєстрували картину вагінальної кровотечі і дотримання режиму.

Приклад 6. Випробування безпечності і ефективності для $n, n+3$ при $n=1$

Були проведені рандомізовані багатоцентрові випробування на двох групах для вивчення ефективності контрацептивів, характеристик вагінальної кровотечі, дотримання режиму, безпечності і прийнятності з тими ж вагінальними кільцями, як у

Прикладах 1-5, у режимах згідно з винаходом, тобто кільце вводили 4-го (n+4) числа кожного місяця і видаляли 1-го (n) числа наступного місяця, з порівнянням з стандартним режимом 21/7.

У випробуваннях брали участь 1330 здорових прменопаузальних жінок у віці від 18 до 40 років на час скринінгу. Випробування тривали 1 рік, тобто 13 циклів прийому таблеток для стандартного режиму 21/7 і 12 циклів прийому для режиму згідно з винаходом.

Жінки були розділені на дві групи:

Група А: 330 жінок дотримувались стандартного режиму, тобто використовували кільце протягом 21 дня, потім без кільця 7 днів.

Група В: місячний режим згідно з винаходом, тобто кільце вводять 4-го числа кожного місяця (n+3) і видаляють першого числа наступного місяця (n); (період без кільця 3-4 дні);

Результати оцінювали скринінгом (за 1 місяць до початку випробувань) і на 3, 6, 9 і 12-й місяці (або при передчасному припиненні). Під час скринінгу учасники випробувань надавали медичну гінекологічну історію і проходили фізичні і гінекологічні обстеження, включаючи цервікальну цитологію. Виміряли кров'яний тиск і вагу тіла. Учасники проводили аналіз сечі на вагітність перед початком випробування, а також якщо час випробувань виникала підозра щодо вагітності. Протягом тесту реєстрували небажані явища і супроводжуючі лікувальні заходи. У щоденних картках реєстрували картину вагінальної кровотечі і дотримання режиму.

Результати дослідження показали дуже високий показник дотримання режиму порівняно з стандартним режимом 21/7.

Приклад 7. Випробування безпечності і ефективності для m, m+4 при m=1

Подібно до Прикладу 6 були проведені рандомізовані багатоцентрові випробування на двох групах для вивчення ефективності контрацептивів, характеристик вагінальної кровотечі, дотримання режиму, безпечності і прийнятності з тими ж вагі-

нальними кільцями, які використовували у Прикладах 1-5, у режимах згідно з винаходом, тобто першу таблетку цикл вводили 5-го (m+4) числа кожного місяця, а останню таблетку - 1-го (m) числа наступного місяця, з порівнянням з стандартним режимом 21/7.

Результати дослідження показали дуже високий показник дотримання режиму порівняно з стандартним режимом 21/7.

Приклад 8. Випробування безпечності і ефективності для y, y+5 при y=1

Подібно до Прикладу 6 були проведені рандомізовані багатоцентрові випробування на двох групах для вивчення ефективності контрацептивів, характеристик вагінальної кровотечі, дотримання режиму, безпечності і прийнятності з тими ж вагінальними кільцями, які використовували у Прикладах 1-5, у режимах згідно з винаходом, тобто першу таблетку цикл вводили 6-го (y+5) числа кожного місяця, а останню таблетку - 1-го (y) числа наступного місяця, з порівнянням з стандартним режимом 21/7.

Результати дослідження показали дуже високий показник дотримання режиму порівняно з стандартним режимом 21/7.

Приклад 9. Випробування безпечності і ефективності для z, z+6 при z=1

Подібно до Прикладу 6 були проведені рандомізовані багатоцентрові випробування на двох групах для вивчення ефективності контрацептивів, характеристик вагінальної кровотечі, дотримання режиму, безпечності і прийнятності з тими ж вагінальними кільцями, які використовували у Прикладах 1-5, у режимах згідно з винаходом, тобто першу таблетку цикл вводили 7-го (y+6) числа кожного місяця, а останню таблетку - 1-го (y) числа наступного місяця, з порівнянням з стандартним режимом 21/7.

Результати дослідження показали дуже високий показник дотримання режиму порівняно з стандартним режимом 21/7.