



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.03.08

(51) Int. Cl. **A61K 38/24** (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01)

(21) Номер заявки
202190891

(22) Дата подачи заявки
2019.10.17

**(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ КОНТРОЛИРУЕМОЙ СТИМУЛЯЦИИ
ЯИЧНИКОВ**

(31) 62/746,812; 18203167.4

(32) 2018.10.17; 2018.10.29

(33) US; EP

(43) 2021.07.12

(86) PCT/EP2019/078170

(87) WO 2020/079127 2020.04.23

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФЕРРИНГ БВ (NL)

(72) Изобретатель:
**Арсе Саэс Хоан-Карлес, Хельмгор
Лисбет, Клейн Бьярке Мирнер (DK),
Хейзер Патрик (US)**

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(56) ARCE JOAN-CARLES ET AL.: "Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, antimuellerian hormone-stratified, dose-response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection", FERTILITY AND STERILITY, vol. 102, no. 6, 30 November 2014 (2014-11-30), pages 1633-1640.e5, XP009512660, ISSN: 1556-5653, DOI: 10.1016/J.FERTNSTERT.2014.08.013 [retrieved on 2014-09-23], the whole document

Ferring Inc.: "PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION", REKOVELLE, Page, 22 March 2018 (2018-03-22), page 24, XP055516217, Retrieved from the Internet: URL: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00044406.PDF [retrieved on 2018-10-17], the whole document

EP-A1-1364658

WO-A2-03022303

HALA GOMAA ET AL.: "Addition of low dose hCG to rFSh benefits older women during ovarian stimulation for IVF", REPRODUCTIVE BIOLOGY AND ENDOCRINOLOGY, BIOMED CENTRAL LTD, GB, vol. 10, no. 1, 6 August 2012 (2012-08-06), page 55, XP021116085, ISSN: 1477-7827, DOI: 10.1186/1477-7827-10-55, page 2, right-hand column, last paragraph - page 4, left-hand column, paragraph f; table 3

THE PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE ET AL.: "Gonadotropin preparations: past, present, and future perspectives", FERTILITY AND STERILITY, ELSEVIER SCIENCE INC, NEW YORK, NY, USA, vol. 90, no. 5, 1 November 2008 (2008-11-01), pages S13-S20, XP025655883, ISSN: 0015-0282, DOI: 10.1016/J.FERTNSTERT.2008.08.031 [retrieved on 2008-11-05], page S19, line 1 - line 4

ANDERS NYBOE ANDERSEN ET AL.: "Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial", HUMAN REPRODUCTION, vol. 21, no. 12, 1 December 2006 (2006-12-01), pages 3217-3227, XP055658035, GB, ISSN: 0268-1161, DOI: 10.1093/humrep/del284, page 3221

MATS O. KARLSSON ET AL.: "A population model for the follicular growth in women treated with follicle stimulating hormone", CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, vol. 62, no. 6, 1 December 1997 (1997-12-01), pages 665-674, XP055658125, US, ISSN: 0009-9236, DOI: 10.1016/S0009-9236(97)90086-2, the whole document

M.D. STERRENBURG ET AL.: "Clinical outcomes in relation to the daily dose of recombinant follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation in in vitro fertilization in presumed normal responders younger than 39 years: a meta-analysis", HUMAN REPRODUCTION UPDATE, vol. 17, no. 2, 1 March 2011 (2011-03-01), pages 184-196, XP055658116, ISSN: 1355-4786, DOI: 10.1093/humupd/dmq041, the whole document

(57) Описаны способы применения и композиции, включающие FSH для применения для лечения бесплодия, где дозу выбирают на основании возраста пациента для оптимизации кумулятивной эффективности и/или снижения риска развития OHSS.

Настоящее изобретение относится к способам, композициям и фармацевтическим продуктам для лечения бесплодия.

Предпосылки изобретения

Хорошо известны вспомогательные репродуктивные технологии (ART), такие как экстракорпоральное оплодотворение (IVF) и микрооплодотворение. Для ART обычно необходима стадия контролируемой стимуляции яичников (COS), при которой когорта фолликулов стимулируется до полного созревания. Стандартные способы COS включают введение гонадотропинов, таких как фолликулостимулирующий гормон (FSH), отдельно или в комбинации с активностью лютеинизирующего гормона (LH) для стимуляции развития множества фолликулов. Обычно для COS необходимо введение аналога GnRH или агониста GnRH до и/или в ходе стимуляции для предотвращения преждевременного выброса LH, который может индуцировать овуляцию до запланированного извлечения ооцита. Фармацевтические композиции, обычно применяемые для COS, включают рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (rFSH), включая REKOVELLE® и GONAL-F®, полученный из мочи FSH, рекомбинантные препараты FSH + LH, полученный из мочи менотропин, [человеческий менопаузальный гонадотропин (hMG)] и высокоочищенный человеческий менопаузальный гонадотропин (HP-hMG).

В случае слишком высокого ответа яичников COS может быть связана с риском синдрома гиперстимуляции яичников (OHSS), который в тяжелых случаях может стать опасным для жизни. Способность прогнозировать потенциал ответа яичников женщины на COS может позволить разработать персонализированные или индивидуализированные протоколы COS. Такие индивидуализированные протоколы могут, например, снизить риск развития OHSS у женщин, у которых прогнозируется чрезмерный ответ яичников на COS, и/или повысить вероятность беременности у женщин, которые классифицируются как плохо отвечающие. Уровни АМН напрямую коррелируют с ответом яичников на гонадотропины в ходе COS. Таким образом, высокие уровни АМН являются хорошим прогностическим фактором чрезмерного ответа яичников и индикатором риска развития OHSS, тогда как низкие уровни АМН позволяют предсказывать плохой ответ яичников на COS.

Клиническое исследование в последние годы было сосредоточено на разработке индивидуализированных режимов дозирования для COS, первоначально без применения АМН, но основанных на других прогностических факторах ответа яичников. Эти прогностические факторы включают возраст, индекс массы тела (BMI), FSH и количество антральных фолликулов (AFC).

Как указано выше, для стандартных протоколов COS требуется ежедневное введение FSH для индукции роста множества фолликулов для получения достаточного количества ооцитов для IVF. FSH представляет собой естественный гормон, который секретируется передней долей гипофиза. У здоровых женщин FSH ежемесячно индуцирует рост одного доминирующего фолликула, который овулирует в ходе каждого естественного цикла. Очищенный FSH из мочи женщин в постменопаузе в течение многих лет применялся для лечения бесплодия, как для стимуляции овуляции при естественном размножении, так и для индукции роста множества фолликулов для получения достаточного количества ооцитов для ART.

До недавнего времени единственные одобренные продукты на основе rFSH для стимуляции яичников, такие как фоллитропин альфа (GONAL-F®, Merck Serono/EMD Serono) и фоллитропин бета (PURE-GON®/FOLLISTIM®, MSD/Schering-Plough), получали из линии клеток яичника китайского хомячка (CHO). Авторами настоящего изобретения был разработан rFSH, полученный из линии клеток человека, который является предметом международной патентной заявки № PCT/GB2009/000978, опубликованной как WO 2009/127826 А. 13 декабря 2016 г. Европейская комиссия (ЕС) выдала разрешение на продажу REKOVELLE® (фоллитропин дельта, также известный как FE 999049), рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона, полученного из линии клеток человека (человеческий rFSH), для применения для контролируемой стимуляции яичников для развития множества фолликулов у женщин, подвергающихся вспомогательным репродуктивным технологиям (ART), таким как цикл оплодотворения (IVF) *in vitro*. REKOVELLE® представляет собой первый rFSH, полученный из линии клеток человека. Продукт REKOVELLE® (фоллитропин дельта) получают с помощью способов, раскрытых в международной патентной заявке № PCT/GB2009/000978.

Дозировка REKOVELLE® индивидуализируется для каждого пациента и направлена на получение ответа яичников, который связан с благоприятным профилем безопасности/эффективности, т.е. направлен на получение адекватного количества извлеченных ооцитов и сокращение вмешательств для предупреждения OHSS. REKOVELLE® дозируется в микрограммах (мкг). Для первого цикла лечения индивидуальная суточная доза определяется на основе сывороточной концентрации АМН у женщины и, в зависимости от сывороточной концентрации АМН, ее веса тела. Доза основана на недавнем определении АМН (т.е. в течение последних 12 месяцев), измеренном с помощью иммуноанализа ELECSYS® АМН Plus (Roche). Индивидуальная суточная доза сохраняется на протяжении всего периода стимуляции. Для женщин с АМН <15 пмоль/л суточная доза REKOVELLE® составляет 12 мкг независимо от веса тела. Для женщин с АМН ≥15 пмоль/л суточная доза REKOVELLE® ниже и находится в диапазоне, составляющем 0,19-0,10 мкг/кг по сравнению с концентрациями АМН, составляющими от 15 до ≥40 пмоль/л.

Для последующих циклов лечения суточная доза REKOVELLE® сохраняется или изменяется в соответствии с ответом яичников пациента в предыдущем цикле. Если в предыдущем цикле у пациента был адекватный ответ яичников без развития OHSS, применяется та же суточная доза. В случае недостаточного ответа яичников в предыдущем цикле суточная доза в следующем цикле увеличивается на 25 или 50% в соответствии со степенью наблюдаемого ответа. В случае чрезмерного ответа яичников в предыдущем цикле суточная доза в следующем цикле уменьшается на 20 или 33% в соответствии со степенью наблюдаемого ответа. У пациентов, у которых развился OHSS или у которых был риск развития OHSS в предыдущем цикле, суточная доза для следующего цикла на 33% ниже, чем доза в цикле, в котором возник OHSS или риск развития OHSS. Максимальная суточная доза REKOVELLE® составляет 24 мкг.

Тем не менее существует потребность в протоколах COS, которые обеспечивают адекватный ответ на стимуляцию и/или снижение риска развития OHSS.

Краткое описание

В соответствии с некоторыми аспектами предусмотрены композиции, содержащие рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (rFSH), для применения для лечения бесплодия у пациента в возрасте ≥ 35 лет, где композиция предназначена для введения в (например, начальной) дозе, составляющей 15 мкг rFSH в день, или в (например, начальной) дозе, эквивалентной этой дозе. Также предусмотрены композиции для использования для лечения бесплодия у пациентов в возрасте ≥ 35 лет, где композиция содержит (например, начальную) дозу, составляющую 15 мкг rFSH в день, или (например, начальную) дозу, эквивалентную этой дозе. Композиция может быть предназначена для введения в (например, начальной) дозе, составляющей 15 мкг rFSH в день.

В соответствии с некоторыми аспектами предусмотрены композиции, содержащие rFSH, для использования для лечения бесплодия у пациента в возрасте ≥ 35 лет, где композиция предназначена для введения в начальной дозе, составляющей 15 мкг rFSH в день, где начальная доза вводится по меньшей мере в день 1 лечения (предпочтительно по меньшей мере в день 1 и день 2 лечения, более предпочтительно в каждый из дней 1-4 лечения), где необязательно доза (i) увеличивается за счет первого пошагового увеличения дозы на 3 мкг рекомбинантного FSH в любой последующий день лечения и/или (ii) уменьшается за счет первого пошагового уменьшения дозы на 3 мкг рекомбинантного FSH в любой последующий день лечения. Дозу можно поддерживать на уровне начальной дозы в течение всего периода лечения. В качестве альтернативы первое пошаговое увеличение дозы на 3 мкг rFSH может быть (a) с последующим по меньшей мере одним дополнительным пошаговым увеличением дозы на 3 мкг rFSH по меньшей мере через два дня после предыдущего пошагового изменения дозы и/или (b) с последующим по меньшей мере одним пошаговым уменьшением дозы на 3 мкг rFSH по меньшей мере через один день после предыдущего пошагового изменения дозы. Дополнительно или в качестве альтернативы первое пошаговое снижение дозы на 3 мкг rFSH может быть (a) с последующим по меньшей мере одним пошаговым увеличением дозы на 3 мкг rFSH по меньшей мере через два дня после предыдущего пошагового изменения дозы и/или (b) с последующим по меньшей мере одним дополнительным уменьшением дозы на 3 мкг rFSH по меньшей мере через один день после предыдущего изменения дозы. Доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы, составляющей 24 мкг, или уменьшена до минимальной суточной дозы, составляющей 6 мкг.

В соответствии с некоторыми аспектами предусмотрены композиции, содержащие rFSH, для использования для лечения бесплодия у пациента, идентифицированного как находящегося в возрасте ≤ 34 лет, где композиция предназначена для введения в (например, начальной) дозе, составляющей 12 мкг rFSH в день, или в (например, начальной) дозе, эквивалентной этой дозе. Также предусмотрены композиции для использования для лечения бесплодия у пациента, идентифицированного как находящегося в возрасте ≤ 34 лет, где композиция содержит (например, начальную) дозу, составляющую 12 мкг rFSH в день, или (например, начальную) дозу, эквивалентную этой дозе. Композиция может быть предназначена для введения в (например, начальной) дозе, составляющей 12 мкг rFSH в день.

В соответствии с некоторыми аспектами предусмотрены композиции, содержащие rFSH, для использования для лечения бесплодия у пациента в возрасте ≤ 34 лет, где композиция предназначена для введения в начальной дозе, составляющей 12 мкг rFSH в день, где начальная доза вводится по меньшей мере в день 1 лечения (предпочтительно по меньшей мере в день 1 и день 2 лечения, более предпочтительно в каждый из дней 1-4 лечения), где необязательно доза (i) увеличивается за счет первого пошагового увеличения дозы на 3 мкг rFSH в любой последующий день лечения и/или (ii) уменьшается за счет первого пошагового уменьшения дозы на 3 мкг rFSH в любой последующий день лечения.

Дозу можно поддерживать на уровне начальной дозы в течение всего периода лечения. Дополнительно или в качестве альтернативы первое пошаговое увеличение дозы на 3 мкг rFSH может быть (a) с последующим по меньшей мере одним дополнительным пошаговым увеличением дозы на 3 мкг rFSH по меньшей мере через два дня после предыдущего пошагового изменения дозы и/или (b) с последующим по меньшей мере одним пошаговым уменьшением дозы на 3 мкг rFSH по меньшей мере через один день после предыдущего пошагового изменения дозы. Дополнительно или в качестве альтернативы первое пошаговое снижение дозы на 3 мкг rFSH может быть (a) с последующим по меньшей мере одним

пошаговым увеличением дозы на 3 мкг rFSH по меньшей мере через два дня после предыдущего пошагового изменения дозы и/или (b) с последующим по меньшей мере одним дополнительным уменьшением дозы на 3 мкг rFSH по меньшей мере через один день после предыдущего изменения дозы. Доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы, составляющей 24 мкг, или уменьшена до минимальной суточной дозы, составляющей 6 мкг.

В соответствии с некоторыми аспектами предусмотрены способы лечения бесплодия у пациента женского пола в возрасте ≥ 35 лет, включающие введение рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (rFSH) в дозе, составляющей 15 мкг rFSH в день, или в дозе, эквивалентной этой дозе, начиная со дня 1 лечения. rFSH можно вводить в дозе, составляющей 15 мкг rFSH в день, начиная со дня 1 лечения.

В соответствии с некоторыми аспектами способ включает введение rFSH в начальной дозе, составляющей 15 мкг в день в течение по меньшей мере 1-4 дней; и необязательно в любой последующий день (i) увеличение дозы rFSH за счет пошагового увеличения дозы на 3 мкг rFSH или (ii) уменьшение дозы rFSH за счет пошагового уменьшения дозы на 3 мкг rFSH. Дозу rFSH можно поддерживать на уровне начальной дозы, составляющей 15 мкг в день, на протяжении всего лечения. Дополнительно или в качестве альтернативы пошаговое увеличение дозы на 3 мкг rFSH может сопровождаться (a) дополнительным пошаговым повышением дозы на 3 мкг rFSH по меньшей мере через два дня после предыдущего пошагового увеличения дозы или (b) пошаговым уменьшением дозы на 3 мкг rFSH по меньшей мере через один день после предыдущего пошагового увеличения дозы. Дополнительно или в качестве альтернативы пошаговое уменьшение дозы на 3 мкг rFSH может сопровождаться (a) пошаговым увеличением дозы на 3 мкг rFSH по меньшей мере через один день или по меньшей мере через два дня после предыдущего пошагового уменьшения дозы или (b) дополнительным пошаговым снижением дозы на 3 мкг rFSH по меньшей мере через один день после предыдущего пошагового уменьшения дозы. В соответствии с некоторыми аспектами на протяжении всего курса лечения максимальная суточная доза rFSH составляет 24 мкг, а минимальная суточная доза составляет 6 мкг.

В соответствии с некоторыми аспектами предусмотрены способы лечения бесплодия у пациентов женского пола, идентифицированных как находящиеся в возрасте ≤ 34 лет, включающие введение rFSH в дозе, составляющей 12 мкг rFSH в день, или дозе, эквивалентной этой дозе, начиная со дня 1 лечения. rFSH можно вводить в дозе, составляющей 12 мкг rFSH в день, начиная со дня 1 лечения.

В соответствии с некоторыми аспектами способ включает введение rFSH в начальной дозе, составляющей 12 мкг в день в течение по меньшей мере 1-4 дней; и необязательно в любой последующий день (i) увеличение дозы rFSH за счет пошагового увеличения дозы на 3 мкг rFSH или (ii) уменьшение дозы rFSH за счет пошагового уменьшения дозы на 3 мкг rFSH. Дозу rFSH можно поддерживать на уровне начальной дозы, составляющей 12 мкг в день, на протяжении всего лечения. Дополнительно или в качестве альтернативы пошаговое увеличение дозы на 3 мкг rFSH сопровождается (a) дополнительным пошаговым увеличением дозы на 3 мкг rFSH по меньшей мере через два дня после предыдущего пошагового увеличения дозы или (b) пошаговым уменьшением дозы на 3 мкг rFSH по меньшей мере через один день после предыдущего пошагового увеличения дозы. Дополнительно или в качестве альтернативы пошаговое уменьшение дозы на 3 мкг rFSH сопровождается (a) пошаговым увеличением дозы на 3 мкг rFSH по меньшей мере через один день или по меньшей мере через два дня после предыдущего пошагового уменьшения дозы или (b) дополнительным пошаговым снижением дозы на 3 мкг rFSH по меньшей мере через один день после предыдущего пошагового уменьшения дозы. В соответствии с некоторыми аспектами на протяжении всего курса лечения максимальная суточная доза rFSH составляет 24 мкг, а минимальная суточная доза составляет 6 мкг.

В соответствии с некоторыми аспектами предусмотрены способы лечения бесплодия у пациента женского пола, включающие определение возраста пациента; если возраст пациента ≥ 35 лет, введение рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (rFSH) в начальной дозе, составляющей 15 мкг rFSH в день в течение по меньшей мере 1-4 дней; если возраст пациента ≤ 34 лет, введение rFSH в начальной дозе, составляющей 12 мкг rFSH в день в течение по меньшей мере 1-4 дней; необязательно в любой последующий день (i) увеличение дозы rFSH за счет пошагового увеличения дозы на 3 мкг rFSH или (ii) уменьшение дозы rFSH за счет пошагового уменьшения дозы на 3 мкг rFSH, где на протяжении всего лечения максимальная суточная доза rFSH составляет 24 мкг, а минимальная суточная доза составляет 6 мкг.

В соответствии с любыми вариантами осуществления лечение бесплодия может включать стадию определения возраста пациента и стадию введения определенной дозы rFSH пациенту определенного возраста. В соответствии с любыми вариантами осуществления лечение бесплодия может включать определение возраста пациента и затем введение начальной дозы rFSH, описанной в данном документе, в соответствии с возрастом пациента.

В соответствии с любыми вариантами осуществления лечение бесплодия дополнительно включает извлечение (например, сбор) ооцита(ов); оплодотворение (например, осеменение) ооцита(ов) и обеспечение оплодотворенным ооцитам развития до стадии бластоцисты. В соответствии с любыми вариантами

осуществления лечение бесплодия дополнительно включает оценку качества blastocист, полученных после оплодотворения собранных ооцитов.

В соответствии с любыми вариантами осуществления лечение бесплодия включает стадию наблюдения пациента в отношении чрезмерного ответа на лечение посредством идентификации в ходе лечения пациента с ≥ 20 фолликулами диаметром ≥ 12 мм и/или концентрацией эстрадиола в сыворотке крови ≥ 3000 пг/мл и необязательно введение дозы агониста GnRH (например, 4,0 мг) пациенту, в ходе лечения идентифицированному как имеющему ≥ 20 фолликулов диаметром ≥ 12 мм и/или концентрацию эстрадиола в сыворотке крови ≥ 3000 пг/мл.

В соответствии с любыми вариантами осуществления пациент может быть старше 30 лет и/или пациент ранее потерпел неудачу при прохождении по меньшей мере одного цикла лечения бесплодия.

В соответствии с любыми вариантами осуществления gFSH может включать $\alpha 2,6$ -сиалирование и $\alpha 2,3$ -сиалирование, где необязательно 1-50% от общего сиалирования составляет $\alpha 2,6$ -сиалирование и 50-99% от общего сиалирования составляет $\alpha 2,3$ -сиалирование, где необязательно 5-20% от общего сиалирования составляет $\alpha 2,6$ -сиалирование и 80-95% от общего сиалирования составляет 2,3-сиалирование, где необязательно 50-80% от общего сиалирования составляет $\alpha 2,6$ -сиалирование и 20-50% от общего сиалирования составляет 2,3-сиалирование.

В соответствии с любыми вариантами осуществления лечение бесплодия предназначено для развития множества фолликулов и беременности после переноса свежих и/или криоконсервированных эмбрионов женщинам с овуляцией, подвергающимся вспомогательной репродуктивной технологии (ART). В соответствии с любыми вариантами осуществления лечение бесплодия предназначено для оптимизации кумулятивной эффективности и/или снижения риска развития синдрома гиперстимуляции яичников (OHSS).

Подробное описание

Авторы настоящего изобретения разработали протокол дозирования с целью максимального увеличения выхода ооцитов и итоговых значений частоты наступления беременности при сохранении безопасности. Авторы настоящего изобретения разработали протоколы COS, где для лечения пациентов применяются определенные дозы рекомбинантного FSH на основании их возраста, тем самым повышая вероятность адекватного ответа на стимуляцию (например, у пациентов с низким потенциалом ответа) и/или снижая риск развития OHSS (например, у пациентов, классифицированных как пациенты с высоким или избыточным ответом). Также предусмотрены протоколы и композиции для лечения пациентов с высоким ответом яичников посредством применения фактора запуска овуляции, являющегося агонистом GnRH, и циклов переноса только криоконсервированных эмбрионов для этих пациентов.

В отношении эффективности результирующая переменная, определяющая успех ART, теперь выходит за рамки первоначального переноса свежих эмбрионов/blastocисты. Криоконсервация избыточных эмбрионов для потенциального применения после цикла с применением свежих эмбрионов в настоящее время является стандартной практикой для лечения с применением ART и служит для повышения вероятностей забеременеть после одного цикла стимуляции. Процент циклов переноса с применением криоконсервированных эмбрионов в последние годы стабильно растет. Таким образом, кумулятивные результаты как цикла с применением свежих эмбрионов, так и последующих циклов с применением криоконсервированных эмбрионов обеспечивают всестороннее измерение клинической эффективности одного цикла контролируемой стимуляции яичников и отражают развитие клинического ведения бесплодия.

В отношении безопасности применение фактора запуска овуляции, являющегося агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH), повышает безопасность пациента за счет снижения риска развития раннего тяжелого синдрома гиперстимуляции яичников (OHSS), что снижает эффективность при применении переноса свежих эмбрионов, но не ставит под угрозу общую эффективность на основании кумулятивной частоты наступления беременности. Применение запуска овуляции с помощью агониста GnRH у пациентов с чрезмерным ответом для снижения риска развития OHSS, а также применение исключительно переноса одиночных blastocист для максимизации частоты одноплодных беременностей и снижения риска многоплодной гестации решают наиболее распространенные проблемы безопасности.

Таким образом, в данном документе предусмотрены режимы дозирования, разработанные для установления высокой кумулятивной частоты наступления беременности с помощью безопасной высокой дозы при минимизации риска развития OHSS, особенно умеренного и тяжелого OHSS, например, посредством запуска овуляции с помощью агониста GnRH в случае чрезмерного ответа.

Определения

Технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значения, обычно понимаемые специалистом в области вспомогательной репродуктивной технологии, к которой относится настоящее изобретение, если не указано иное. В данном документе приведены ссылки на различные методологии, известные специалистам в данной области техники. Любые подходящие материалы и/или способы, известные специалистам в данной области техники, можно применять для осуществления настоящего изобретения. Однако описаны конкретные материалы и способы. Материалы, реагенты и т.п.,

на которые приведена ссылка в нижеизложенных описании и примерах, получают из коммерческих источников, если не указано иное.

Следует понимать, что любые определения и термины, определенные в данном документе, имеют такие же значение и цель в любом из аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения, если явно не указано иное.

Используемые в данном документе формы единственного числа обозначают как единственное, так и множественное число, если явно не указана только форма единственного числа.

Используемый в данном документе термин "приблизительно" означает, что число или диапазон не ограничены точным числом или установленным диапазоном, но охватываются диапазоны около изложенного числа или диапазона, которые будут понятны специалистам в данной области техники в зависимости от контекста, в котором число или диапазон используются. Если иное не очевидно из контекста или условного обозначения в данной области техники, "приблизительно" означает до плюс или минус 10% конкретного значения.

В данном документе термины "пациент" и "субъект" используются взаимозаменяемо.

Субъект может иметь нормальный уровень FSH в сыворотке крови, составляющий 1-16 МЕ/л, например, 1-15 МЕ/л, например, 1-12 МЕ/л в ранней фолликулярной фазе. Таким образом, композиция или лекарственный препарат, описанные в данном документе, могут быть предназначены для (использованы для) лечения бесплодия (и/или для контролируемой стимуляции яичников) у субъекта, имеющего нормальный уровень FSH в сыворотке крови, составляющий 1-16 МЕ/л, например, 1-15 МЕ/л, например, 1-12 МЕ/л в ранней фолликулярной фазе.

Субъект может характеризоваться BMI >1 и BMI <40 кг/м², например, BMI >17,5 и BMI <38 кг/м², например, BMI >18 и BMI <25 кг/м², например, BMI >20 и BMI <25 кг/м². Таким образом, описанный в данном документе продукт может быть предназначен для (использован для) лечения бесплодия (и/или для контролируемой стимуляции яичников) у субъекта, характеризующегося BMI >1 и BMI <40 кг/м², например, субъекта, характеризующегося BMI >17,5 и BMI <38 кг/м², например, субъекта, характеризующегося BMI >18 и BMI <25 кг/м², например, субъекта, характеризующегося BMI >20 и BMI <25 кг/м².

В данном документе термин "лечение бесплодия" включает лечение бесплодия с помощью контролируемой стимуляции яичников (COS) или способов, которые включают стадию или этап контролируемой стимуляции яичников (COS), например экстракорпорального оплодотворения (IVF) или интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ICSI). Термин "лечение бесплодия" включает лечение бесплодия у субъекта, страдающего трубным бесплодием или бесплодием неясного генеза, включая лечение бесплодия у субъекта, страдающего эндометриозом, например эндометриозом стадии I или стадии II, и/или у субъекта с партнером с мужским фактором бесплодия. Композиция может быть предназначена для (использована для) лечения бесплодия (и/или для контролируемой стимуляции яичников) у субъекта, страдающего эндометриозом, например субъекта, страдающего эндометриозом стадии I или II, как определено в системе классификации различных стадий эндометриоза американским обществом репродуктивной медицины (ASRM) (стадия IV наиболее тяжелая; стадия I наименее тяжелая) [American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril, 1997; 67, 817-821.].

В данном документе термин "агонист GnRH" означает агонист гонадотропин-рилизинг-гормона. Агонисты GnRH представляют собой класс лекарственных препаратов, которые действуют как агонисты рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона (рецептора GnRH), биологической мишени гонадотропин-рилизинг-гормона.

В данном документе термин "антагонист GnRH" означает антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона. Антагонисты GnRH представляют собой класс лекарственных препаратов, которые проявляют антагонизм в отношении рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона (рецептор GnRH) и, следовательно, действия гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH).

Термин "фолликул" в данном документе означает фолликул яичника, который представляет собой заполненный жидкостью мешочек, содержащий незрелую яйцеклетку или ооцит.

Бластоциста образуется на раннем этапе развития человека (или другого млекопитающего). У людей образование бластоцисты начинается приблизительно через 5 дней после оплодотворения. Применение бластоцист в (IVF) обычно включает извлечение (сбор) у женщины ряда ооцитов, полученных в результате цикла контролируемой стимуляции яичников; оплодотворение (осеменение) одного или нескольких ооцитов и культивирование оплодотворенной яйцеклетки (ооцита) в течение пяти дней до образования бластоцисты (т.е. обеспечение развития оплодотворенного ооцита до стадии бластоцисты) и имплантацию бластоцисты в матку.

В соответствии со всеми аспектами, описанными в данном документе, предпочтительно, чтобы лечение бесплодия, описанное в данном документе, представляло собой или включало стадию COS. Причиной бесплодия может быть партнер женщины, страдающий мужским бесплодием, хотя следует понимать, что в соответствии с настоящим изобретением женщина (пациент женского рода) лечится с помощью COS.

Лечение бесплодия, как описано в данном документе, может быть предназначено и может быть эффективным для развития множества фолликулов и беременности после переноса свежих и/или криоконсервированных эмбрионов женщинам с овуляцией, подвергающимся вспомогательной репродуктивной технологии (ART).

Лечение бесплодия, как описано в данном документе, может быть предназначено и может быть эффективным для стимуляции образования blastocyst хорошего качества (например, blastocyst категории 3BB или выше, например, лечение бесплодия для увеличения количества blastocyst категории 3BB или выше в день 5 после извлечения ооцита) и/или для улучшения имплантации эмбриона. Лечение бесплодия может представлять собой лечение бесплодия для увеличения количества blastocyst категории 3BB или выше в день 5 после извлечения ооцита (например, по сравнению с лечением с помощью GONAL-F®). Лечение бесплодия может представлять собой лечение бесплодия для увеличения количества оплодотворенных (2PN) ооцитов (например, по сравнению с лечением с помощью GONAL-F®).

Используемый в данном документе термин "день один лечения", также называемый "день один стимуляции", относится к первому дню, в который доза (например, рекомбинантного) FSH вводится пациенту. День один лечения (стимуляции) может иметь место в день 1, 2 или 3, например, в день 2 или день 3 менструального цикла пациента. Другими словами, день один лечения (стимуляции) может составлять один, два или три дня, например, два или три дня после начала менструального кровотечения у пациента, что соответствует использованию этого термина в клинической практике с протоколами антагонистов GnRH или агонистов GnRH. Термин "в ходе лечения" означает день или дни, когда пациенту вводится FSH.

В способах лечения, описанных в данном документе, введение рекомбинантного FSH начинают в день один лечения и могут продолжать от 2 до 20 дней, например продолжать в течение 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 дней. Доза, вводимая в день 1, называется в данном документе "начальной дозой". Введение рекомбинантного FSH начинается в день один лечения и может продолжаться от 4 до 20 дней, например, от 7 до 13 дней, например, от 9 до 13 дней, например, от 10 до 13 дней, например, от 10 до 11 дней. Доза может быть одинаковой каждый день. Однако изменение дозы в зависимости от ответа яичников пациента (например, как измерено с помощью ультразвукового исследования) более вероятно.

В соответствии со всеми аспектами, описанными в данном документе, рекомбинантный FSH может представлять собой рекомбинантный FSH, полученный из линии клеток человека, как более подробно описано ниже. Во всех аспектах рекомбинантный FSH может представлять собой рекомбинантный FSH, который продается под торговой маркой REKOVELLE® (фоллитропин дельта) (Ferring B.V.). Во всех аспектах рекомбинантный FSH можно вводить путем инъекции, например подкожной инъекции.

В соответствии со всеми аспектами, описанными в данном документе, рекомбинантную композицию на основе FSH (например, фармацевтическую композицию) или лекарственный препарат можно вводить после предварительного лечения пациента (другой) фармацевтической композицией, называемой в данном документе "композицией А", которая подавляет выработку эндогенного гонадотропина до дня один лечения с помощью rFSH. Другими словами, композицию (например, фармацевтическую композицию) или лекарственный препарат можно вводить после (предварительного) лечения субъекта композицией А, где композиция А представляет собой стероид, агонист GnRH, антагонист GnRH и т.п. Термины "подвергавшийся предварительному лечению" или "предварительное лечение" относятся к введению фармацевтической композиции, которая подавляет выработку эндогенного гонадотропина до дня один лечения с помощью rFSH (т.е. до дня 1 лечения), в соответствии с применением этого термина в клинической практике с длинными протоколами агонистов GnRH.

Таким образом, композиция (например, фармацевтическая композиция) или лекарственный препарат для применения, описанные в данном документе, могут быть предназначены для введения через 12-16, например, 13-15, например, 14 дней после введения (например, после начала введения, например, после начала ежедневного введения) агониста GnRH (например, SYNAREL®, LUPRON®, DECAPEPTYL®). Дополнительно или в качестве альтернативы композиция на основе рекомбинантного FSH для применения, описанная в данном документе, может быть предназначена для введения с агонистом GnRH.

В качестве альтернативы композиция на основе рекомбинантного FSH (например, фармацевтическая композиция) или лекарственный препарат могут быть введены или могут быть предназначены для введения до введения антагониста GnRH (например, GANIRELIX®, CETRORELIX®), например для введения за пять или шесть дней до введения антагониста GnRH (т.е. для введения таким образом, чтобы день 1 стимуляции был за 5 или 6 дней до введения антагониста GnRH). Дополнительно или в качестве альтернативы композиция на основе рекомбинантного FSH (например, фармацевтическая композиция) для применения, описанная в данном документе, может быть предназначена для введения с антагонистом GnRH.

Как правило, в соответствии со всеми аспектами, описанными в данном документе, композиция на основе рекомбинантного FSH (например, фармацевтическая композиция) или лекарственный препарат

вводятся или предназначены для введения до введения высокой (овуляторной) дозы человеческого хорионического гонадотропина (hCG) (например, 4000-11000 МЕ hCG, например, 5000 МЕ hCG, 10000 МЕ hCG и т.д. или 150-500 мкг рекомбинантного hCG, например 250 мкг рекомбинантного hCG); для индукции окончательного созревания фолликулов. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают введение высокой (овуляторной) дозы человеческого хорионического гонадотропина (hCG).

В соответствии со всеми аспектами, описанными в данном документе, лечение бесплодия, описанное в данном документе, может дополнительно включать извлечение (например, сбор) ооцита(ов); оплодотворение (например, осеменение) ооцита(ов) и обеспечение оплодотворенным ооцитам развития до стадии бластоцисты. Оплодотворение (например, осеменение) может представлять собой оплодотворение *in vitro*, необязательно интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоидов (ICSI).

В соответствии со всеми аспектами, описанными в данном документе, лечение бесплодия, описанное в данном документе, может дополнительно включать оценку качества бластоцист, полученных после оплодотворения собранных ооцитов [например, для идентификации одной или нескольких бластоцист хорошего качества (т.е. степени ЗВВ или выше)]. Оценка качества бластоцисты может осуществляться в день 5 после извлечения ооцитов и может включать исследование трех параметров: расширение бластоцисты и статус инкубации (степень 1-6), оценка внутренней клеточной массы бластоцисты (степень А-D) и оценка трофэктодермы (степень А-D), как хорошо известно из уровня техники. Бластоцистам можно присвоить числовой показатель с применением системы Gardner & Schoolcraft, как хорошо известно из уровня техники, с добавлением D-категорий для внутренней клеточной массы и трофэктодермы.

В соответствии со всеми аспектами, описанными в данном документе, лечение бесплодия, описанное в данном документе, может дополнительно включать перенос одной или нескольких бластоцист, идентифицированных посредством оценки качества бластоцист (например, перенос свежих бластоцист). В конкретных вариантах осуществления переносится одна бластоциста.

В соответствии со всеми аспектами, описанными в данном документе, лечение бесплодия, описанное в данном документе, может дополнительно включать замораживание одной или нескольких бластоцист, идентифицированных посредством оценки качества бластоцист (для последующего переноса).

Таким образом, в соответствии со всеми аспектами, описанными в данном документе, лечение бесплодия, описанное в данном документе, может дополнительно включать - в дополнение к необязательному введению агониста или антагониста GnRH, введение рекомбинантного FSH и введение овуляторной дозы hCG, извлечение (например, сбор) ооцита(ов); оплодотворение (например, осеменение) ооцита(ов) - обеспечение оплодотворенным ооцитам развития до стадии бластоцисты и криоконсервации одной или нескольких бластоцист (например, бластоцист, идентифицированных посредством оценки качества бластоцист, например, для последующего переноса).

Описанное в данном документе лечение бесплодия может быть предназначено и может быть эффективным для оптимизации кумулятивной эффективности (т.е. максимизации вероятности успешной беременности пациента после цикла с применением свежих эмбрионов или последующего цикла с применением криоконсервированных эмбрионов) и/или снижения риска развития OHSS (т.е. снижения риска развития OHSS посредством, например, наблюдения и/или контроля чрезмерного ответа на лечение).

Способы лечения, снижающие риск развития OHSS.

В соответствии со всеми аспектами, описанными в данном документе, описанное в данном документе лечение бесплодия может включать стадию наблюдения пациента в отношении чрезмерного ответа на лечение. В данном документе "чрезмерный ответ на лечение" определяется как ответ пациента на лечение, который приводит к образованию ≥ 20 фолликулов диаметром ≥ 12 мм и/или установлению концентрации эстрадиола в сыворотке крови ≥ 3000 пг/мл в любой момент лечения. Эта стадия наблюдения пациента в отношении чрезмерного ответа на лечение может включать идентификацию в ходе лечения пациента с ≥ 20 фолликулами диаметром ≥ 12 мм и/или концентрацией эстрадиола в сыворотке крови ≥ 3000 пг/мл.

В соответствии со всеми аспектами, описанными в данном документе, лечение бесплодия, описанное в данном документе, может дополнительно включать введение дозы агониста GnRH (например, 4,0 мг) пациенту, в ходе лечения идентифицированному как имеющий ≥ 20 фолликулов диаметром ≥ 12 мм и/или концентрацию эстрадиола в сыворотке крови ≥ 3000 пг/мл. В соответствии со всеми аспектами, описанными в данном документе, лечение бесплодия, описанное в данном документе, где пациент идентифицируется в ходе лечения как пациент, имеющий ≥ 20 фолликулов диаметром ≥ 12 мм и/или концентрацию эстрадиола в сыворотке крови ≥ 3000 пг/мл, может дополнительно включать извлечение (например, сбор) ооцита(ов); оплодотворение (например, осеменение) ооцита(ов); обеспечение оплодотворенным ооцитам развития до стадии бластоцисты и криоконсервацию одной или нескольких бластоцист (например, бластоцист, идентифицированных посредством оценки качества бластоцист, например, для последующего переноса). Таким образом, пациенты, идентифицированные как пациенты с чрезмерным ответом (по избыточному количеству крупных фолликулов и/или избыточному уровню эстрадиола в сыворотке крови), могут иметь криоконсервированную бластоцисту, размороженную и перенесенную (цикл

замораживания, цикл переноса только криоконсервированных эмбрионов) после их извлечения из-за чрезмерного ответа.

Дозы рекомбинантного FSH, перечисленные в данном документе, могут быть предназначены для лечения бесплодия в соответствии с первым протоколом стимуляции пациента (субъекта) (первый "цикл" стимуляции) с помощью способов и протоколов лечения, описанных в данном документе. Таким образом, композицию(и) можно использовать для лечения бесплодия у пациента (субъекта), который ранее не проходил лечение бесплодия посредством контролируемой стимуляции яичников; для применения для лечения бесплодия у пациента (субъекта), который ранее не завершил курс лечения бесплодия посредством контролируемой стимуляции яичников; или для применения для лечения бесплодия у пациента (субъекта), который не проходил лечение бесплодия посредством контролируемой стимуляции яичников в предыдущие шесть месяцев, более предпочтительно пациента (субъекта), который не проходил лечение бесплодия посредством контролируемой стимуляции яичников в предыдущие двенадцать месяцев. Следует отметить, что для дальнейших циклов стимуляции (т.е. циклов лечения бесплодия посредством контролируемой стимуляции яичников) с помощью способов и протоколов лечения, описанных в данном документе, дозы могут быть скорректированы в соответствии с фактическим ответом яичников в первом цикле с помощью способов и протоколов лечения, описанных в данном документе.

Способы лечения для пациентов в возрасте ≥ 35 лет.

В некоторых аспектах пациент является пациентом женского пола в возрасте ≥ 35 лет, например в возрасте 35-42 лет. Возраст пациента может составлять 35 лет или больше 35 лет. Возраст пациента может составлять 36 или больше 36 лет, или 37 или больше 37 лет, или 38 или больше 38 лет, или 39 или больше 39 лет, или 40 или больше 40 лет, или 41 год или больше 41 года, или 42 года.

Пациент мог ранее потерпеть неудачу при прохождении по меньшей мере одного цикла лечения бесплодия (т.е. пациент мог ранее завершить лечение посредством контролируемой стимуляции яичников, но не забеременеть), например, предыдущего лечения бесплодия по другому протоколу и/или с применением других терапевтических средств, таких как GONAL-F® вместо rFSH.

В конкретных вариантах осуществления композиция предназначена для лечения пациента старше 35 лет, пациента, который потерпел неудачу при прохождении по меньшей мере одного цикла лечения бесплодия (например, предыдущего лечения бесплодия по другому протоколу и/или с применением других терапевтических средств). Пациент мог ранее потерпеть неудачу при прохождении не более трех циклов лечения бесплодия (например, по другому протоколу и/или с применением других терапевтических средств).

Лечение бесплодия может включать стадию определения возраста пациента и стадию введения дозы рекомбинантного FSH, как описано в данном документе, пациенту в возрасте ≥ 35 лет. Стадию идентификации пациента (до лечения) на основании возраста пациента можно осуществлять непосредственно до (например, за 0-2 дня до) первого введения дозы rFSH пациенту (например, перед начальной дозой вводится rFSH).

В первом аспекте предусмотрена композиция (например, фармацевтическая композиция), содержащая рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (rFSH), для применения для лечения бесплодия у пациента (например, идентифицированного как пациент с бесплодием) в возрасте ≥ 35 лет, где композиция предназначена для введения в дозе, составляющей 15 мкг рекомбинантного FSH в день, или дозе, эквивалентной этой дозе. Например, композиция может быть предназначена для введения в дозе, составляющей 15 мкг рекомбинантного FSH в день. Дозу рекомбинантного FSH можно вводить в дозе, эквивалентной суточным дозам, указанным выше. Например, композиция может быть предназначена для введения в дозе, составляющей 15 мкг рекомбинантного FSH каждый день или, как правило, реже, в эквиваленте 45 мкг рекомбинантного FSH каждые три дня (например, для введения в дни 1, 4, 7 и т.д.).

В дополнительном аспекте предусмотрена композиция (например, фармацевтическая композиция) для применения для лечения бесплодия у пациента (например, идентифицированного как пациент с бесплодием) в возрасте ≥ 35 лет, где композиция содержит дозу, составляющую 15 мкг рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (FSH) в день, или дозу, эквивалентную этой дозе. Например, композиция может быть предназначена для введения в дозе, составляющей 15 мкг рекомбинантного FSH в день.

Также предусмотрены способы лечения бесплодия у нуждающегося в этом пациента (например, идентифицированного как пациент с бесплодием) в возрасте ≥ 35 лет, включающие введение пациенту рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (rFSH) в дозе, составляющей 15 мкг рекомбинантного FSH в день, или в дозе, эквивалентной этой дозе. Как отмечено выше, введение рекомбинантного FSH начинается в первый день лечения и может продолжаться в течение от 2 до 20 дней. Доза может быть одинаковой каждый день. Однако изменение дозы в зависимости от ответа яичников пациента (например, как измерено с помощью ультразвукового исследования) более вероятно.

Как отмечено выше, рекомбинантную композицию на основе FSH (например, фармацевтическую композицию) или лекарственный препарат можно вводить после предварительного лечения пациента (другой) фармацевтической композицией, называемой в данном документе "композицией А", которая

подавляет выработку эндогенного гонадотропина до дня один лечения с помощью rFSH, такого как стероид, агонист GnRH, антагонист GnRH и т.п.

Как отмечено выше, как правило, композиция на основе рекомбинантного FSH (например, фармацевтическая композиция) или лекарственный препарат вводятся или предназначены для введения до введения высокой (овуляторной) дозы человеческого хорионического гонадотропина (hCG) (например, 4000-11000 ME hCG, например 5000 ME hCG, 10000 ME hCG и т.д. или 150-500 мкг рекомбинантного hCG, например 250 мкг рекомбинантного hCG); для индукции окончательного созревания фолликулов. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают введение высокой (овуляторной) дозы человеческого хорионического гонадотропина (hCG).

Как отмечено выше, лечение бесплодия может дополнительно включать извлечение (например, сбор) ооцита(ов); оплодотворение (например, осеменение) ооцита(ов) и обеспечение оплодотворенным ооцитам развития до стадии бластоцисты. Как отмечено выше, лечение бесплодия может дополнительно включать оценку качества бластоцист и свежий перенос бластоцист или замораживание бластоцист для последующего переноса.

Как отмечено выше, лечение может дополнительно включать наблюдение и/или контроль чрезмерного ответа на лечение (например, OHSS).

В соответствии с дополнительным аспектом предусмотрены способы лечения бесплодия у пациента в возрасте ≥ 35 лет и композиция, содержащая рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (FSH), для применения для лечения бесплодия у пациента в возрасте ≥ 35 лет, где способы включают введение в начальной дозе, составляющей 15 мкг, рекомбинантного FSH в день, или композиция предназначена для введения в начальной дозе, составляющей 15 мкг, рекомбинантного FSH в день, где начальную дозу вводят по меньшей мере в день 1 лечения (например, по меньшей мере в день 1 и день 2 лечения, например, в каждый из дней 1-4 лечения), где необязательно дозу (i) увеличивают за счет первого пошагового увеличения дозы от 2 до 4 мкг rFSH (включая 3 мкг rFSH) в любой последующий день лечения и/или (ii) уменьшают за счет первого пошагового уменьшения дозы от 2 до 4 мкг rFSH (включая 3 мкг rFSH) в любой последующий день лечения.

Дозу можно поддерживать на уровне начальной дозы в течение всего периода лечения. Доза может быть одинаковой каждый день. Однако изменение дозы, например, в зависимости от ответа яичников пациента (например, в зависимости от роста фолликулов, например, как измерено с помощью ультразвукового исследования), более вероятно.

Способ лечения бесплодия может включать наблюдение ответа яичников пациента на введение rFSH (например, наблюдение роста фолликулов, например, как измерено с помощью ультразвукового исследования). Способ лечения бесплодия может включать наблюдение ответа яичников пациента на введение rFSH (например, наблюдение роста фолликулов, например, как измерено с помощью ультразвукового исследования) и, в зависимости от роста фолликулов, увеличение или уменьшение дозы на 2-4 мкг rFSH (включая 3 мкг rFSH). Способ лечения бесплодия может включать наблюдение ответа яичников пациента на введение rFSH (например, наблюдение роста фолликулов, например, как измерено с помощью ультразвукового исследования) в один или несколько дней в течение всего курса лечения, например в один или более из дня 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 и дня 19 лечения и, в зависимости от роста фолликулов, увеличение или уменьшение дозы на 2-4 мкг rFSH (включая 3 мкг rFSH). То есть дозу можно увеличивать или уменьшать в зависимости от роста фолликулов в один или несколько дней в течение всего курса лечения, например в один или более из дня 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 и дня 19 лечения.

Дозу можно увеличивать пошагово в ходе лечения, пошагово уменьшать в ходе лечения или изменять в ходе лечения за счет как пошаговых увеличений дозы, так и пошаговых уменьшений дозы. Как правило, увеличения дозы осуществляются не чаще чем раз в 2 дня; т.е. второе пошаговое увеличение дозы не осуществляется до того, пока не пройдет по меньшей мере два дня после первого пошагового увеличения дозы. Это последовательное увеличение представляет собой безопасный подход и позволяет лечащему врачу оценивать ответ яичников на данный уровень дозы перед возможным увеличением дозы. Например, лечащий врач может уменьшать дозу для субъектов с ростом фолликулов, указывая на то, что снижение дозы будет подходящим курсом действий. Снижение дозы можно осуществлять каждый день. Доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы, составляющей 24 мкг rFSH, или уменьшена до минимальной суточной дозы, составляющей 6 мкг rFSH.

Таким образом, первое пошаговое увеличение дозы от 2 до 4 мкг rFSH (включая 3 мкг rFSH) может быть (a) с последующим дополнительным пошаговым увеличением дозы от 2 до 4 мкг rFSH (включая 3 мкг rFSH) по меньшей мере через два дня после предыдущего пошагового увеличения дозы и/или (b) с последующим пошаговым уменьшением дозы от 2 до 4 мкг rFSH (включая 3 мкг rFSH) по меньшей

мере через один день после предыдущего пошагового увеличения дозы. Первое пошаговое уменьшение дозы от 2 до 4 мкг rFSH (включая 3 мкг rFSH) может быть (а) с последующим пошаговым увеличением дозы от 2 до 4 мкг rFSH (включая 3 мкг rFSH) по меньшей мере через один день или по меньшей мере два дня после предыдущего пошагового уменьшения дозы и/или (б) с последующим дополнительным уменьшением дозы от 2 до 4 мкг rFSH (включая 3 мкг rFSH) по меньшей мере через один день после предыдущего пошагового уменьшения дозы.

Следует принимать во внимание, что этот аспект предусматривает, например, дозу, составляющую 15 мкг рекомбинантного FSH в день с дня 1 лечения по день 4 лечения, при этом доза увеличивается в следующие дни лечения по меньшей мере на один шаг, например с 3 до 18 мкг rFSH (например, в день 5 или 6). Дозу, составляющую 18 мкг rFSH, можно продолжать применять до конца лечения или могут иметь место одно или два дополнительных пошаговых увеличения дозы на, например, от 3 до 21 мкг rFSH или до 21 мкг rFSH, а затем до максимальной дозы, составляющей 24 мкг rFSH, при этом каждое пошаговое увеличение дозы осуществляется по меньшей мере через два дня после предыдущего пошагового увеличения дозы или доза варьируется как за счет пошаговых увеличений дозы, так и за счет пошаговых уменьшений дозы, при этом каждое с соответствующим интервалом после предыдущего пошагового изменения дозы, что может быть оправдано с учетом ответа яичников пациента, как обсуждается выше. Сходным образом можно осуществлять уменьшение начальной дозы на, например, от 3 до 12 мкг rFSH (например, в день 5 или 6), и эту дозу можно продолжать применять до конца лечения или могут иметь место одно или два дополнительных пошаговых снижения дозы на, например, от 3 до 9 мкг rFSH или до 9 мкг rFSH, а затем до минимальной дозы, составляющей 6 мкг rFSH, при этом каждое уменьшение дозы осуществляется по меньшей мере через один день после предыдущего пошагового уменьшения дозы или доза варьируется как за счет пошаговых увеличений дозы, так и пошаговых уменьшений дозы, при этом каждое с соответствующим интервалом после предыдущего пошагового изменения дозы, что может быть оправдано с учетом ответа яичников пациента, как обсуждается выше. Этот аспект обеспечивает способ безопасного изменения дозы FSH на основании ответа пациента.

Как и в первом аспекте, рассмотренном выше, лечение в соответствии с этим аспектом может дополнительно включать введение высокой (овуляторной) дозы человеческого хорионического гонадотропина (hCG) и необязательно извлечение (например, сбор) ооцита(ов); оплодотворение (например, осеменение) ооцита(ов); обеспечивая оплодотворенным ооцитам развитие до стадии бластоцисты, дополнительно необязательно оценку качества бластоцист и перенос свежей(их) бластоцисты(бластоцист) или замораживание бластоцист для последующего переноса. Дополнительно или в качестве альтернативы лечение может дополнительно включать наблюдение и/или контроль чрезмерного ответа на лечение (например, OHSS).

Способы лечения пациентов в возрасте ≤ 34 лет.

В некоторых аспектах пациент является пациентом женского пола в возрасте ≤ 34 лет, например в возрасте 18-34 лет. Пациенту может быть 34 года или меньше 34 лет, например, 33 или меньше 33 лет, например, 30 или меньше 30 лет, например, 28 или меньше 28 лет.

Пациент мог ранее потерпеть неудачу при прохождении по меньшей мере одного цикла лечения бесплодия, например предыдущего лечения бесплодия по другому протоколу и/или с применением других терапевтических средств, как обсуждается выше. В конкретном примере композиция предназначена для лечения пациента в возрасте ≤ 34 лет, пациента, который потерпел неудачу при прохождении по меньшей мере одного цикла лечения бесплодия (например, предыдущего лечения бесплодия по другому протоколу и/или с применением других терапевтических средств). В конкретном примере композиция предназначена для лечения пациента в возрасте 30-34 лет, пациента, который потерпел неудачу при прохождении по меньшей мере одного цикла лечения бесплодия (например, предыдущего лечения бесплодия по другому протоколу и/или с применением других терапевтических средств). Пациент мог ранее потерпеть неудачу при прохождении не более трех циклов лечения бесплодия (например, по другому протоколу и/или с применением других терапевтических средств).

Лечение бесплодия может включать стадию определения возраста пациента и стадию введения дозы рекомбинантного FSH пациенту в возрасте ≤ 34 лет. Стадию идентификации пациента (до лечения) на основании возраста пациента можно осуществлять непосредственно до (например, за 0-2 дня до) первого введения дозы rFSH пациенту, например, для определения или подтверждения соответствующей начальной дозы rFSH.

В дополнительном аспекте предусмотрена композиция (например, фармацевтическая композиция), содержащая рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (FSH) для применения для лечения бесплодия у пациента, идентифицированного как пациент, находящийся в возрасте ≤ 34 лет, где композиция предназначена для введения в дозе, составляющей 12 мкг рекомбинантного FSH в день, или в дозе, эквивалентной этой дозе. Например, композиция предназначена для введения в дозе, составляющей 12 мкг рекомбинантного FSH в день.

В дополнительном аспекте предусмотрена композиция (например, фармацевтическая композиция) для применения для лечения бесплодия у пациента, идентифицированного как пациент, находящийся в

возрасте ≤ 34 лет, где композиция содержит дозу, составляющую 12 мкг рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (FSH) в день, или дозу, эквивалентную этой дозе. Например, композиция может быть предназначена для введения в дозах, составляющих 12 мкг рекомбинантного FSH каждый день или, как правило, реже, в эквиваленте 36 мкг рекомбинантного FSH каждые три дня (например, для введения в дни 1, 4, 7 и т.д.). Например, композиция предназначена для введения в дозе, составляющей 12 мкг рекомбинантного FSH в день.

Также предусмотрены способы лечения бесплодия у нуждающегося в этом пациента (например, идентифицированного как пациент с бесплодием) в возрасте ≤ 35 лет, включающие введение пациенту рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (rFSH) в дозе, составляющей 12 мкг рекомбинантного FSH в день, или в дозе, эквивалентной этой дозе.

Как отмечено выше, введение рекомбинантного FSH начинается в первый день лечения и может продолжаться в течение от 2 до 20 дней. Как отмечено выше, доза может быть одинаковой каждый день. Однако изменение дозы, например, в зависимости от ответа яичников пациента (например, в зависимости от роста фолликулов, например, как измерено с помощью ультразвукового исследования), более вероятно.

Как отмечено выше, рекомбинантную композицию на основе FSH (например, фармацевтическую композицию) или лекарственный препарат можно вводить после предварительного лечения пациента (другой) фармацевтической композицией, называемой в данном документе "композицией А", которая подавляет выработку эндогенного гонадотропина до дня один лечения с помощью FSH, такого как стероид, агонист GnRH, антагонист GnRH и т.п.

Как отмечено выше, как правило, композиция на основе рекомбинантного FSH (например, фармацевтическая композиция) или лекарственный препарат предназначены для введения до введения высокой (овуляторной) дозы hCG (например, 4000-11000 ME hCG, например 5000 ME hCG, 10000 ME hCG и т.д.; или 150-500 мкг рекомбинантного hCG, например 250 мкг рекомбинантного hCG) для индукции окончательного созревания фолликулов. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, дополнительно включают введение высокой (овуляторной) дозы человеческого хорионического гонадотропина (hCG).

Как отмечено выше, лечение бесплодия может дополнительно включать извлечение (например, сбор) ооцита(ов); оплодотворение (например, осеменение) ооцита(ов) и обеспечение оплодотворенным ооцитам развития до стадии бластоцисты. Как отмечено выше, лечение бесплодия может дополнительно включать оценку качества бластоцист и свежий перенос бластоцист или замораживание бластоцист для последующего переноса.

Как отмечено выше, лечение может дополнительно включать наблюдение и/или контроль чрезмерного ответа на лечение (например, OHSS).

В дополнительном аспекте предусмотрены способы лечения бесплодия у пациента в возрасте ≤ 34 лет и композиция, содержащая рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (FSH), для применения для лечения бесплодия у пациента в возрасте ≤ 34 лет, где способы включают введение в начальной дозе, составляющей 12 мкг, рекомбинантного FSH в день, и композиция предназначена для введения в начальной дозе, составляющей 12 мкг, рекомбинантного FSH в день, где начальную дозу вводят по меньшей мере в день 1 лечения (включая по меньшей мере в день 1 и день 2 лечения, включая в каждый из дней 1-4 лечения), где необязательно дозу (i) увеличивают за счет первого пошагового увеличения дозы от 2 до 4 мкг rFSH (включая 3 мкг rFSH) в любой последующий день лечения и/или (ii) уменьшают за счет первого пошагового уменьшения дозы от 2 до 4 мкг rFSH (включая 3 мкг rFSH) в любой последующий день лечения.

Дозу можно поддерживать на уровне начальной дозы в течение всего периода лечения. Однако изменение дозы, например, в зависимости от ответа яичников пациента (например, в зависимости от роста фолликулов, например, как измерено с помощью ультразвукового исследования), более вероятно.

Способ лечения бесплодия может включать наблюдение ответа яичников пациента на введение rFSH (например, наблюдение роста фолликулов, например, как измерено с помощью ультразвукового исследования). Способ лечения бесплодия может включать наблюдение ответа яичников пациента на введение rFSH (например, стадию наблюдения роста фолликулов, например, как измерено с помощью ультразвукового исследования) и, в зависимости от роста фолликулов (например, как измерено с помощью ультразвукового исследования), увеличение или уменьшение дозы на 2-4 мкг rFSH (включая 3 мкг rFSH). Способ лечения бесплодия может включать наблюдение ответа яичников пациента на введение rFSH (например, стадию наблюдения роста фолликулов, например, как измерено с помощью ультразвукового исследования) в один или несколько дней в течение всего курса лечения, например в один или более из дня 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 и дня 19 лечения. Способ лечения бесплодия может включать наблюдение ответа яичников пациента на введение rFSH (например, наблюдение роста фолликулов, например, как измерено с помощью ультразвукового исследования) в один или несколько дней в течение всего курса лечения, например в один или более из дня 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 и дня 19 лечения, и, в зависимости от роста фолликулов (например, как измерено с помощью ультразвукового исследования), увеличение или

уменьшение дозы на 2-4 мкг rFSH (включая 3 мкг rFSH). То есть дозу можно увеличивать или уменьшать в зависимости от роста фолликулов в один или несколько дней в течение всего курса лечения, например в один или более из дня 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 и дня 19 лечения.

Дозу можно увеличивать пошагово в ходе лечения, пошагово уменьшать в ходе лечения или изменять в ходе лечения за счет как пошаговых увеличений дозы, так и пошаговых уменьшений дозы. Как правило, увеличения дозы осуществляются не чаще чем раз в 2 дня; т.е. второе пошаговое увеличение дозы не осуществляется до того, пока не пройдет по меньшей мере два дня после первого пошагового увеличения дозы. Это последовательное увеличение представляет собой безопасный подход и позволяет лечащему врачу оценивать ответ яичников на данный уровень дозы перед возможным увеличением дозы. Снижение дозы можно осуществлять каждый день. Например, лечащий врач может уменьшать дозу для субъектов с ростом фолликулов, указывая на то, что снижение дозы будет подходящим курсом действий. Доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы, составляющей 24 мкг rFSH, или уменьшена до минимальной суточной дозы, составляющей 6 мкг rFSH.

Таким образом, первое пошаговое увеличение дозы от 2 до 4 мкг FSH (включая 3 мкг rFSH) может быть (а) с последующим дополнительным пошаговым увеличением дозы от 2 до 4 мкг rFSH (включая 3 мкг rFSH) по меньшей мере через два дня после предыдущего пошагового увеличения дозы и/или (б) с последующим по меньшей мере одним пошаговым уменьшением дозы от 2 до 4 мкг rFSH (включая 3 мкг FSH) по меньшей мере через один день после предыдущего пошагового увеличения дозы. Первое пошаговое уменьшение дозы от 2 до 4 мкг rFSH (включая 3 мкг rFSH) может быть (а) с последующим пошаговым увеличением дозы от 2 до 4 мкг rFSH (включая 3 мкг rFSH) по меньшей мере через один день или по меньшей мере два дня после предыдущего пошагового уменьшения дозы и/или (б) с последующим дополнительным уменьшением дозы от 2 до 4 мкг rFSH (включая 3 мкг rFSH) по меньшей мере через один день после предыдущего уменьшения дозы.

Следует принимать во внимание, что этот аспект предусматривает, например, начальную дозу, составляющую 12 мкг рекомбинантного FSH в день с дня 1 лечения по день 4 лечения, при этом доза увеличивается в следующие дни лечения на по меньшей мере один шаг, например, от 3 мкг rFSH до 15 мкг rFSH (например, в день 5 или 6). Дозу, составляющую 15 мкг rFSH, можно продолжать применять до конца лечения или могут иметь место 1-3 дополнительных пошаговых увеличения дозы, например, на 3 мкг rFSH (например, до 18 мкг; до 18 мкг и затем до 21 мкг rFSH или до 18 мкг, до 21 мкг и затем до максимальной дозы, составляющей 24 мкг rFSH), при этом каждое пошаговое увеличение дозы осуществляется по меньшей мере через два дня после предыдущего пошагового увеличения дозы или доза варьируется как за счет пошаговых увеличений дозы, так и за счет пошаговых уменьшений дозы, при этом каждое с соответствующим интервалом после предыдущего пошагового изменения дозы, что может быть оправдано с учетом ответа яичников пациента, как обсуждается выше. Сходным образом уменьшение начальной дозы на, например, от 3 до 9 мкг rFSH (например, в день 5 или 6) можно продолжать до конца лечения или может иметь место одно дополнительное пошаговое снижение дозы, например, на 3 мкг FSH (например, до минимальной дозы, составляющей 6 мкг rFSH), при этом каждое пошаговое уменьшение дозы осуществляется по меньшей мере через один день после предыдущего пошагового уменьшения дозы, или доза варьируется как за счет пошаговых увеличений дозы, так и пошаговых уменьшений дозы, при этом каждое с соответствующим интервалом после предыдущего пошагового изменения дозы, что может быть оправдано с учетом ответа яичников пациента, как обсуждается выше. Этот аспект настоящего изобретения обеспечивает способ безопасного изменения дозы FSH на основании ответа пациента.

Как и в первом аспекте, рассмотренном выше, лечение в соответствии с этим аспектом может дополнительно включать введение высокой (овуляторной) дозы человеческого хорионического гонадотропина (hCG) и необязательно извлечение (например, сбор) ооцита(ов); оплодотворение (например, осеменение) ооцита(ов); обеспечивая оплодотворенным ооцитам развитие до стадии бластоцисты, дополнительно необязательно оценку качества бластоцист и перенос свежей(свежих) бластоцисты(бластоцист) или замораживание бластоцист для последующего переноса. Дополнительно или в качестве альтернативы лечение может дополнительно включать наблюдение и/или контроль чрезмерного ответа на лечение (например, OHSS).

Композиции на основе рекомбинантных FSH и rFSH.

Как отмечалось выше, в описанных в данном документе способах и композициях используется рекомбинантный FSH (rFSH). FSH содержит альфа-субъединицу, состоящую из 92 аминокислот, которая также является общей для других гликопротеиновых гормонов, таких как LH и хорионический гонадотропин (CG), и бета-субъединицу, состоящую из 111 аминокислот, уникальную для FSH, которая придает биологическую специфичность гормону (Pierce and Parsons, 1981). Каждая субъединица посттрансляционно модифицируется посредством добавления остатков сложных углеводов. Обе субъединицы несут 2 сайта присоединения N-связанного гликана, альфа-субъединицу, простирающуюся в пределах аминокислот 52 и 78, и бета-субъединицу, простирающуюся в пределах аминокислотных остатков 7 и 24 (Rathnam and Saxena, 1975, Saxena and Rathnam, 1976). Таким образом, FSH гликозилируется до приблизительно 30% по массе (Dias and Van Roey. 2001. Fox et al., 2001).

Гликозилирование продуктов на основе rFSH отражает ряд гликозилтрансфераз, присутствующих в линии клеток-хозяев. Коммерчески доступные продукты на основе rFSH, полученные из сконструированных клеток CHO, имеют более ограниченный диапазон модификаций гликанов, чем продукты на основе hFSH, которые встречаются в натуральных продуктах. Примеры пониженной гетерогенности гликанов, обнаруженной в rFSH, полученном из клеток CHO, включают отсутствие дихотомически разветвленного глюкозамина и пониженное содержание фукозилирования ядра и удлинений ацетиллактозамина (Hard et al., 1990). Кроме того, клетки CHO способны добавлять сиаловую кислоту только с применением α 2,3-связи (Kagawa et al., 1988, Takeuchi et al., 1988, Svensson et al., 1990); при этом rFSH, полученный из клеток CHO, содержит только α 2,3-связанную сиаловую кислоту и не содержит α 2,6-связанную сиаловую кислоту. Таким образом, rFSH, полученный из клеток CHO, отличается от естественного продуцируемого FSH (например, человеческого FSH из гипофиза/сыворотки крови/мочи), который содержит гликаны со смесью α 2,3- и α 2,6-связанных сиаловых кислот с преобладанием первой.

Как отмечено выше, авторами настоящего изобретения был разработан rFSH, полученный из линии клеток человека, который является предметом международной патентной заявки № PCT/GB2009/000978, опубликованной как WO 2009/127826 A, а также одобрен ЕС как REVOKELLE® (фоллитропин дельта, также известный как FE 999049). Рекombинантный FSH со смесью как α 2,3-, так и α 2,6-связанных сиаловых кислот был получен посредством конструирования линии клеток человека для экспрессии как rFSH, так и α 2,3-сиалилтрансферазы. Аминокислотная последовательность рекомбинантного FSH, полученного из линии клеток человека, которая является предметом международной патентной заявки № PCT/GB2009/000978, опубликованной как WO 2009/127826 A (например, FE 999049), является нативной последовательностью человеческого FSH, но продукт характеризуется другим паттерном гликозилирования. Экспрессируемый продукт проявляет сильные кислотные свойства и содержит смесь как α 2,3-, так и α 2,6-связанных сиаловых кислот; последние образуются за счет эндогенной сиалилтрансферазной активности. Было обнаружено, что тип связи сиаловой кислоты, α 2,3- или α 2,6-, может оказывать сильное влияние на биологический клиренс FSH. Таким образом, REVOKELLE® (например, FE 999049) может быть более биологически подходящим по сравнению с рекомбинантными продуктами, полученными из линии клеток CHO, которые содержат только α 2,3-связанную сиаловую кислоту (Kagawa et al., 1988, Takeuchi et al., 1988, Svensson et al., 1990) и характеризуются пониженным содержанием сиаловой кислоты (Ulloa-Aguirre et al., 1995, Andersen et al., 2004).

Таким образом, рекомбинантный FSH, применяемый в соответствии со способами и композициями, описанными в данном документе, можно получать или экспрессировать в линии клеток человека, такой как линия клеток PER.C6®. Рекombинантный FSH можно получать или экспрессировать в линии клеток PER.C6®, полученной из линии клеток PER.C6®, или в модифицированной линии клеток PER.C6®. Рекombинантный FSH, который продуцируется или экспрессируется в линии клеток PER.C6®, будет содержать некоторые α 2,6-связанные сиаловые кислоты (α 2,6-сиалирование), образуемые за счет эндогенной сиалилтрансферазной активности (линии клеток), и будет содержать некоторое количество α 2,3-связанных сиаловых кислот (α 2,3-сиалирование), образующихся за счет эндогенной сиалилтрансферазной активности. Линию клеток можно модифицировать с применением α 2,3-сиалилтрансферазы. Линию клеток можно модифицировать с применением α 2,6-сиалилтрансферазы. Дополнительно или в качестве альтернативы рекомбинантный FSH может содержать α 2,6-связанные сиаловые кислоты (α 2,6-сиалирование), образующиеся за счет эндогенной сиалилтрансферазной активности (линии клеток). В данном документе термин "рекомбинантный FSH человеческого происхождения" означает рекомбинантный FSH, который продуцируется или экспрессируется в линии клеток человека (например, рекомбинантный FSH, полученный посредством конструирования линии клеток человека).

Рекombинантный FSH, применяемый в описанных в данном документе способах и композициях, может включать α 2,3- и α 2,6-сиалирование. Рекombинантный FSH для применения по настоящему изобретению может включать 1-99% α 2,3-сиалирования от общего сиалирования. Рекombинантный FSH для применения по настоящему изобретению может включать 1-99% α 2,6-сиалирования от общего сиалирования. Рекombинантный FSH может включать 1-50% от общего сиалирования в виде α 2,6-сиалирования и 50-99% от общего сиалирования в виде 2,3-сиалирования. Например, 80-95%, например, 80-90%, например, 82-89%, например, 85-89% от общего сиалирования может составлять α 2,3-сиалирование. Например, 5-20%, например, 10-20%, например, 11-18%, например, 11-15% от общего сиалирования может составлять α 2,6-сиалирование. В одном примере рекомбинантный FSH включает 5-20% от общего сиалирования в виде α 2,6-сиалирования и 80-95% общего сиалирования в виде 2,3-сиалирования. В другом примере рекомбинантный FSH включает 50-80% от общего сиалирования в виде α 2,6-сиалирования и 20-50% от общего сиалирования в виде 2,3-сиалирования.

В данном документе под "сиалированием" подразумевается количество сиаловых остатков, присутствующих в углеводных структурах рекомбинантного FSH. В соответствии с применением в данной области техники α 2,3-сиалирование означает сиалирование в положении 2,3, а α 2,6-сиалирование означает сиалирование в положении 2,6. Таким образом, "% от общего сиалирования" может составлять

α 2,3-сиалирование" относится к % от общего количества остатков сиаловой кислоты, присутствующих в FSH (или hCG), которые стапированы в положении 2,3. Термин "% от общего сиалирования может составлять α 2,6-сиалирование" относится к % от общего количества остатков сиаловой кислоты, присутствующих в FSH (или hCG), которые сиалированы в положении 2,6.

Во всех аспектах rFSH может присутствовать в виде одной изоформы или в виде смеси изоформ.

Композиция может представлять собой фармацевтическую композицию. Фармацевтическая композиция предназначена для лечения бесплодия. Лечение бесплодия может включать применение COS перед применением ART. Фармацевтическая композиция может применяться, например, по медицинским показаниям, где применяются известные препараты на основе FSH, в соответствии с раскрытыми в данном документе способами и протоколами лечения

Рекомбинантный FSH, композиция или фармацевтическая композиция могут быть составлены в виде широко известных композиций для любого пути введения лекарственного средства, например перорального, ректального, парентерального, трансдермального (например, технология пластыря), внутривенного, внутримышечного, подкожного (например, для подкожной инъекции), интрацестерального, интравагинального, внутривагинального, местного (порошки, мази или капли) или в виде спрея для трансбуккального или назального введения. Типичная композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель, такой как водный раствор, нетоксичные вспомогательные вещества, включая соли и консерванты, буферы и т.п., как описано в пятнадцатом издании Remington's Pharmaceutical Sciences (Matt Publishing Company, 1975) на страницах 1405-1412 и 1461-87 и, среди прочего, в четырнадцатом издании национального формуляра XIV (Американская фармацевтическая ассоциация, 1975) Например, рекомбинантный FSH, композиция или фармацевтическая композиция могут быть составлены для введения путем инъекции, например для введения путем подкожной инъекции.

Примеры подходящих водных и неводных фармацевтических носителей, разбавителей, растворителей или сред-носителей включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.), карбоксиметилцеллюлозу и их подходящие смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и вводимые путем инъекции органические сложные эфиры, такие как этилолеат.

Композиции по настоящему изобретению могут также содержать добавки, такие как без ограничения консерванты, смачивающие средства, эмульгирующие средства, поверхностно-активные вещества и диспергирующие средства. Антибактериальные и противогрибковые средства могут быть включены для предотвращения роста микроорганизмов и включают, например, м-крезол, бензиловый спирт, парабен, хлорбутанол, фенол, сорбиновую кислоту и т.п. Если включен консервант, то бензиловый спирт, фенол и/или м-крезол являются предпочтительными; однако консервант никоим образом не ограничивается этими примерами. Более того, может потребоваться включение изотонических средств, таких как сахара, хлорид натрия, аминокислоты и т.п.

Например, композиция или лекарственный препарат могут содержать рекомбинантный FSH и один или несколько из полисорбата 20, L-метионина, фенола и гидрохлорида аргинина. Такая композиция может быть составлена для введения путем инъекции, например для введения путем подкожной инъекции. Например, композиция или лекарственный препарат могут представлять собой состав REKOVELLE® (rFSH со вспомогательными веществами, представляющими собой фенол, полисорбат 20, L-метионин, декагидрат сульфата натрия, додекагидрат динатрия фосфата, фосфорную кислоту [концентрированную, для доведения pH], гидроксид натрия [для доведения pH] и воду для инъекций).

Составы для введения путем инъекции можно стерилизовать, например, посредством фильтрации через фильтр, задерживающий бактерии, или посредством включения стерилизующих средств в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворять или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной среде для введения путем инъекции непосредственно перед применением. Препараты для введения путем инъекции могут поставляться в любом подходящем контейнере, например флаконе, предварительно заполненном шприце, картриджах для инъекций и т.п.

Рекомбинантный FSH, композиция или лекарственное средство могут быть составлены для однократного применения или для многократного применения (многократная доза). Если рекомбинантный FSH, композиция или лекарственный препарат составлены для многократного применения, как правило, включается один или несколько консервантов. Если включен консервант, то бензиловый спирт, фенол или м-крезол являются предпочтительными; однако консервант никоим образом не ограничивается этими примерами. Композиция или лекарственный препарат, составленные для однократного или многократного применения, могут дополнительно содержать аминокислоту или комбинацию аминокислот. Как правило, аминокислота представляет собой аргинин, например, добавленный в виде аргинина или, более типично, гидрохлорида аргинина.

Рекомбинантный FSH, композиция или лекарственный препарат могут быть включены в контейнер, такой как флакон, предварительно заполненный картридж (например, для однократного введения или многократного применения) или устройство для инъекций, такое как "ручка", например, для введения нескольких доз.

Рекомбинантный FSH, композиция или фармацевтическая композиция могут представлять собой

состав (например, состав для введения путем инъекции), содержащий rFSH.

Рекомбинантный FSH, композиция или лекарственный препарат могут поставляться в любой подходящей упаковке. Например, композиция или лекарственный препарат могут содержать ряд контейнеров (например, предварительно заполненных шприцев или флаконов), содержащих FSH. Шприцы или флаконы могут быть упакованы в блистерную упаковку или другие средства для поддержания стерильности. Любая композиция или лекарственный препарат могут необязательно содержать инструкции по применению состава на основе FSH.

Значение pH и точная концентрация различных компонентов фармацевтической композиции регулируются в соответствии с обычной практикой в этой области техники. См. GOODMAN and GILMAN's THE PHARMACOLOGICAL BASIS FOR THERAPEUTICS, 7th ed. В типичном варианте осуществления рекомбинантный FSH, композиция или лекарственный препарат поставляются в виде композиций для парентерального введения. Общие способы получения составов для парентерального введения известны из уровня техники и описаны в REMINGTON; THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, выше, на страницах 780-820. Композиции для парентерального введения могут поставляться в жидком составе или в виде твердого вещества, которые будут смешаны со стерильной средой для инъекций непосредственно перед введением. Композиции для парентерального введения могут поставляться в стандартной лекарственной форме для простоты введения и однородности дозировки.

В дополнительном аспекте предусматривается применение рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (FSH) для изготовления лекарственного препарата для применения для лечения бесплодия у пациента (например, идентифицированного как пациент с бесплодием) в возрасте ≥ 35 лет, как описано в данном документе.

В дополнительном аспекте предусматривается применение рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (FSH) для изготовления лекарственного средства для применения для лечения бесплодия у пациента, идентифицированного как пациент, находящийся в возрасте ≥ 34 лет, как описано в данном документе.

Дополнительные аспекты проиллюстрированы в следующих примерах, которые никоим образом не ограничиваются.

Примеры

Пример 1. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое испытание с параллельными группами для изучения эффективности и безопасности FE 999049 (Rekovel®) при контролируемой стимуляции яичников у женщин в возрасте 35-42 лет, подвергающихся вспомогательной репродуктивной технологии.

Выбор дозы.

Выбор дозы был основан на предыдущем клиническом исследовании, проведенном авторами настоящего изобретения, которые не рассматривали возраст как фактор для выбора дозы. В частности, фазу 2 исследования зависимости "доза-ответ" для FE 999049 проводили у 265 пациентов с IVF/ICSI в возрасте до 37 лет. Оценивали ответ яичников на пять различных доз FE 999049 (5,2, 6,9, 8,6, 10,3 и 12,1 мкг; фиксированная доза) наряду со 150 ME GONAL-F, который включали в качестве эталонного лечения. Первичной конечной точкой было количество извлеченных ооцитов. Статистически значимая ($p < 0,001$) зависимость доза-ответ была установлена для FE 999049 в отношении количества ооцитов, извлеченных для тестируемого диапазона доз, составляющего 5,2-12,1 мкг. Отношение доза-ответ также наблюдали для объема фолликулов, эстрадиола, ингибина В и ингибина А в конце стимуляции (все значения $p < 0,001$). На уровне субъектов, доля женщин с ≥ 15 извлеченными ооцитами увеличивалась с увеличением дозы FE 999049. Уровень дозы FE 999049, составляющий 12,1 мкг FE 999049, приводил к получению наибольшего среднего количества ооцитов, доли женщин с ≥ 15 извлеченными ооцитами, самому маленькому количеству пациентов с < 3 извлеченными ооцитами и наибольшему количеству оплодотворенных ооцитов.

Моделирование риска развития OHSS было невозможным на основании данных фазы 2 из-за относительно низкой частоты событий. Однако частота OHSS коррелирует со степенью ответа яичников и, таким образом, опосредованно рассматривается в этих анализах. В исследовании фазы 2 ранний умеренный OHSS проявлялся только при дозах, составляющих 10,3 и 12,1 мкг FE 999049 (один субъект в каждой группе). Касательно других аспектов безопасности, общая частота нежелательных явлений при дозе, составляющей 12,1 мкг FE 999049, была не выше, чем наблюдаемая при дозе, составляющей 10,3 мкг, в фазе 2 испытания.

На основании вышеизложенного обоснования авторами настоящего изобретения предлагается начальная доза, составляющая 12 мкг FE 999049, для возрастной группы пациентов < 35 лет (например, возраст ≤ 34 лет), подвергающихся ART, например пациентов с IVF/ICSI (см. пример 2 ниже).

На основании ретроспективного внутреннего анализа неопубликованных данных для субъектов в возрасте ≥ 35 лет, у которых после стимуляции с помощью 12 мкг FE 999049 в испытании, описанном выше, было извлечено 4-7 ооцитов, этим субъектам во втором цикле испытания назначали увеличение дозы на 25%. Как показано в таблице ниже, увеличение дозы от 12 до 15 мкг FE 999049 было связано со

средним повышением на 1,2 ооцита и 1,2 оплодотворенных ооцита без сопутствующего повышения частоты развития умеренного/тяжелого OHSS. Эти данные позволяют авторам настоящего изобретения предположить, что некоторым женщинам в возрасте ≥ 35 лет может быть полезен прием 15 вместо 12 мкг FE 999049 без каких-либо проблем в отношении безопасности. У этих старших женщин, которые проходили лечение с применением умеренно высокой начальной дозы, составляющей 15 мкг, чрезмерный ответ можно контролировать посредством запуска овуляции с помощью агониста GnRH без снижения кумулятивной эффективности.

Ответ яичников у субъектов в возрасте ≥ 35 лет.

Пациенты, проходившие лечение с помощью 12 мкг FE 999049
в цикле 1 и 15 мкг FE 999049 в цикле 2

	Цикл 1	Цикл 2
	12 мкг FE 999049	15 мкг FE 999049
Количество извлеченных ооцитов	5,5 (1,0)	6,7 (4,0)
Количество оплодотворенных ооцитов	2,6 (1,3)	3,8 (2,5)
Умеренный/тяжелый OHSS	0%	0%

Данные представлены в виде среднего значения (SD) или в виде процентов. N=34.

В заключение, первое испытание, обсуждаемое выше, позволяет авторам настоящего изобретения установить, что безопасная и эффективная начальная доза составляет 12 мкг FE 999049 для женщин в возрасте < 35 лет (например, в возрасте ≤ 34 лет), и ретроспективный анализ, обсуждаемый выше, позволяет авторам настоящего изобретения предположить, что безопасная и эффективная начальная доза составляет 15 мкг FE 999049 для старших женщин, например, в возрасте 35-42 лет.

При лечении женщин в возрасте ≥ 35 лет, описанном в данном документе, увеличение дозы осуществляется последовательно, при этом начальная доза составляет 15 мкг, фиксируемая в первые четыре дня, а в дальнейшем доза увеличивается не чаще чем один раз в 2 дня. Это последовательное увеличение представляет собой безопасный подход, при котором исследователь оценивает ответ яичников на уровень дозы перед возможным увеличением дозы. Уменьшения суточной дозы FE 999049 в ходе периода стимуляции будут осуществляться по решению исследователя, например, для субъектов с ростом фолликулов, указывающим на то, что уменьшение дозы будет подходящим курсом действий.

Авторы настоящего изобретения ожидают, что испытание продемонстрирует, что протокол дозирования максимизирует как выход ооцитов, так и итоговые значения кумулятивной частоты наступления беременности при сохранении безопасности.

Протокол также предусматривает композицию для лечения пациентов с высоким ответом посредством применения фактора запуска овуляции, являющегося агонистом GnRH, и циклов переноса только криоконсервированных эмбрионов для этих пациентов.

Методология.

Это будет рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое испытание с параллельными группами для оценки эффективности и безопасности получения препарата FE 999049 на основе рекомбинантного FSH у субъектов в возрасте 35-42 лет, подвергающихся контролируемой стимуляции яичников для IVF/ICSI по протоколу с антагонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH). Первичной конечной точкой является кумулятивная частота наступления беременности после цикла с применением свежих эмбрионов и циклов с применением криоконсервированных эмбрионов, начатых в течение 12 месяцев с начала контролируемой стимуляции яичников. Таким образом, испытание предназначено для более полного определения клинической эффективности одного цикла контролируемой стимуляции яичников посредством отслеживания результатов как цикла с применением свежих эмбрионов, так и последующих циклов с применением криоконсервированных эмбрионов. Вторичные конечные точки включают фармакодинамические параметры действия FSH, а также параметры эффективности и безопасности, связанные с контролируемой стимуляцией яичников из цикла с применением свежих эмбрионов и последующих циклов с применением криоконсервированных эмбрионов.

Контролируемая стимуляция яичников и цикл с применением свежих эмбрионов.

Субъекты будут подвергнуты скринингу в течение 90 дней до рандомизации в отношении соответствия критериям включения и исключения (см. ниже). На 2-3 день менструального цикла субъекты будут рандомизированы в соотношении 10:1 к FE 999049 или плацебо и будет начата контролируемая стимуляция яичников. FE 999049 и плацебо будут вводиться самостоятельно подкожно с применением предварительно заполненной ручки для инъекций.

Субъекты, которым назначено лечение с помощью FE 999049, будут получать начальную дозу, составляющую 15 мкг в день, фиксированную в течение первых четырех дней стимуляции. На основании ответа яичников доза может быть скорректирована на 3 мкг, при этом увеличения дозы осуществляются не чаще чем один раз в 2 дня, и/или уменьшения дозы осуществляются по решению исследователя. Минимальная суточная доза составляет 6 мкг, а максимальная суточная доза составляет 24 мкг. У субъектов, которым назначено плацебо, на ручке для инъекций будет установлено такое же значение (доза), как ес-

ли бы вводилось FE 999049. Субъектов можно лечить с помощью FE 999049 или плацебо в течение максимум 20 дней. Отсрочка стимуляции овуляции, применение агониста дофамина или любого другого лекарственного средства для предупреждения раннего синдрома гиперстимуляции яичников (OHSS), за исключением агониста GnRH для запуска окончательного созревания фолликулов, не допускаются.

В ходе стимуляции субъекты будут контролироваться посредством трансвагинального ультразвукового исследования в дни стимуляции 1 и 5, а затем по меньшей мере каждый второй день. Когда ведущий фолликул достигает диаметра ≥ 14 мм, трансвагинальное ультразвуковое исследование будет выполняться ежедневно. Для предупреждения преждевременного выброса лютеинизирующего гормона (LH) применение 250 мкг антагониста GnRH (ганиреликс ацетат, GANIRELIX®, Merck Sharp & Dohme) будет начато в день 5 стимуляции для субъектов с ≥ 3 фолликулами диаметром ≥ 10 мм. Субъекты, которые не отвечают этому критерию антагониста GnRH в день 5 стимуляции, будут продолжать наблюдаться по меньшей мере каждый второй день, и применение антагониста GnRH будет начато, когда/если критерий удовлетворяется. Применение антагониста GnRH будет продолжаться в течение всего периода стимуляции. Запуск окончательного созревания фолликулов будет осуществлен, как только будет обнаружено ≥ 2 фолликулов диаметром ≥ 17 мм. Если имеется < 20 фолликулов диаметром ≥ 12 мм, будет введено 10000 МЕ человеческого хорионического гонадотропина (hCG; NOVAREL®, Ferring Pharmaceuticals). Если имеется ≥ 20 фолликулов диаметром ≥ 12 мм или концентрация эстрадиола в сыворотке крови ≥ 3000 пг/мл (анализ крови, хорошо известный из уровня техники), то будет введено 4,0 мг агониста GnRH (ацетат лейпролида, LEUPROLIDE ACETATE®, Sandoz) и перенос свежей бластоцисты будет отменен. Если после 8 дней стимуляции исследователь решит, что критерий запуска вряд ли будет достигнут ко дню 20, цикл будет отменен. Если критерий запуска не будет соблюден после 20 дней стимуляции, цикл будет отменен.

Извлечение ооцитов будет осуществлено через 36 ч (± 2 ч) после запуска окончательного созревания фолликулов, и ооциты будут оплодотворены с помощью IVF или ICSI через 4 ч (± 1 ч) после извлечения. Спасательная ICSI (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов) не допускается. Будут оцениваться оплодотворение и развитие эмбриона. Для субъектов, которые подвергаются запуску окончательного созревания фолликулов с помощью hCG и у которых извлечено < 20 ооцитов, перенос будет осуществлен в день 5 (стадия бластоцисты) после извлечения ооцитов. Оценка качества бластоцисты в день 5 после извлечения ооцитов будет оценена по трем параметрам: расширение бластоцисты и статус инкубации (степень 1-6), оценка внутренней клеточной массы бластоцисты (степень A-D) и оценка трофэктодермы (степень A-D), как хорошо известно из уровня техники. Бластоцистам будет присвоен числовой показатель с применением системы Gardner & Schoolcraft, как хорошо известно из уровня техники, с добавлением D-категорий для внутренней клеточной массы и трофэктодермы. Субъектам будет перенесена одна бластоциста, если доступна по меньшей мере одна бластоциста хорошего качества (т.е. уровня ЗВВ или выше), или будут перенесены одна или две бластоцисты, если бластоциста хорошего качества недоступна. Оставшиеся бластоцисты будут криоконсервированы посредством витрификации. Для субъектов с ≥ 20 ооцитами, извлеченными после введения hCG, и для субъектов, которые подвергаются запуску окончательного созревания фолликулов с помощью агониста GnRH, перенос не будет осуществляться в цикле с применением свежего эмбриона, и вместо этого бластоцисты будут криоконсервированы.

Субъекту, который терпит неудачу в достижении критерия запуска из-за плохого ответа яичников или у которого извлекли ≤ 3 ооцитов, будут предложены медикаментозное лечение и финансовая поддержка для цикла ART с одобренным препаратом на основе гонадотропина вне испытания.

Вагинальные вставки с прогестероном (прогестерон, ENDOMETRIN®, Ferring Pharmaceuticals) в дозе, составляющей 100 мг три раза в день (TID), будут предусмотрены для поддержки лютеиновой фазы со дня после извлечения ооцитов и будут продолжаться до менструаций, отсутствия выявленного человеческого хорионического гонадотропина β (тест для выявления β hCG), выкидыша или до тех пор, пока текущая беременность не подтверждена документально.

Через 10-14 дней после переноса будет проведен тест для выявления β hCG в сыворотке крови, клиническая и витальная беременность будет подтверждена с помощью трансвагинального ультразвукового исследования через 5-6 недель после переноса, и текущая беременность будет подтверждена с помощью трансвагинального или абдоминального ультразвукового исследования через 8-9 недель после переноса.

Циклы с применением криоконсервированных эмбрионов.

Испытание охватывает циклы с применением криоконсервированных эмбрионов, начатые в течение 12 месяцев после начала контролируемой стимуляции яичников. Для любого цикла с применением криоконсервированных эмбрионов можно выбрать программируемый или естественный цикл.

Любой программируемый цикл с применением криоконсервированных эмбрионов будет начат в течение 3 дней после начала менструаций с введением эстрадиола (ESTRADIOL Tablets USP, Teva Pharmaceuticals USA, Inc.) в дозе, составляющей 2 мг TID или 3 мг два раза в день (BID) (или 3 мг TID на усмотрение исследователя, если было продемонстрировано, что суточная доза, составляющая 6 мг, была недостаточной в предыдущем цикле). Если после 10-12 дней лечения эстрадиолом толщина эндометрия

составляет ≥ 8 мм, субъект будет начинать ежедневные внутримышечные (IM) инъекции 50 мг прогестерона (PROGESTERONE Injection USP, West-ward Pharmaceutical Corp или Watson Pharma, Inc.) в течение следующих 5 дней в сочетании с лечением эстрадиолом. Ультразвуковое исследование можно повторить в течение 7 дней, если критерий толщины эндометрия не соблюдается. В программируемых циклах с применением криоконсервированных эмбрионов перенос одной или двух blastocист будет осуществляться в день 6 от начала приема прогестерона после нагревания и оценки выживаемости и повторного увеличения blastocист. Субъектам будет перенесена одна blastocиста, если доступна по меньшей мере одна blastocиста хорошего качества (т.е. уровня 3BB или выше), или будут перенесены одна или две blastocисты, если blastocиста хорошего качества недоступна. Поддержка лютеиновой фазы (эстрадиол и IM прогестерон) будет продолжаться до менструаций, отрицательного результата теста в отношении β hCG, выкидыша или до тех пор, пока текущая беременность не подтверждена документально.

Любой естественный цикл с применением криоконсервированных эмбрионов будет начат через 7 дней после начала менструаций с ежедневным наблюдением уровня LH в моче субъектом. На следующий день после подтверждения выброса LH посредством выявления LH в сыворотке крови (местная лаборатория) и толщины эндометрия ≥ 8 мм субъект будет начинать поддержку лютеиновой фазы с помощью вагинальных вставок с прогестероном (прогестерон, ENDOMETRIN®, Ferring Pharmaceuticals) в дозе, составляющей 100 мг TID. В естественном цикле с применением криоконсервированных эмбрионов перенос одной или двух blastocист будет осуществляться в день выброса LH +7 после нагревания и оценки выживаемости и повторного увеличения blastocист. Субъектам будет перенесена одна blastocиста, если доступна по меньшей мере одна blastocиста хорошего качества (т.е. уровня 3BB или выше), или будут перенесены одна или две blastocисты, если blastocиста хорошего качества недоступна. Поддержка лютеиновой фазы (вагинальный прогестерон) будет продолжаться до менструаций, отрицательного результата теста в отношении β hCG, выкидыша или до тех пор, пока текущая беременность не подтверждена документально.

Неспособность к достижению толщины эндометрия ≥ 8 мм в первом цикле с применением криоконсервированных эмбрионов приведет к отмене цикла, и в программируемых циклах введение 100 мг прогестерона IM (PROGESTERONE Injection USP, West-ward Pharmaceutical Corp или Watson Pharma, Inc.) для индукции кровотечения отмены. В последующих циклах с применением криоконсервированных эмбрионов перенос blastocисты можно осуществлять независимо от толщины эндометрия на усмотрение исследователя.

Как в программируемых, так и в естественных циклах с применением криоконсервированных эмбрионов через 10-14 дней после переноса осуществляется тест для выявления β hCG в сыворотке крови, клиническая и витальная беременность будет подтверждена с помощью трансвагинального ультразвукового исследования через 5-6 недель после переноса, и текущая беременность будет подтверждена с помощью трансвагинального или абдоминального ультразвукового исследования через 8-9 недель после переноса.

После завершения испытания субъекту разрешается применять криоконсервированные blastocисты в соответствии с местными рекомендациями и/или инструкциями.

Все субъекты с текущей беременностью, наступившей в цикле с применением свежих эмбрионов или в циклах с применением криоконсервированных эмбрионов, начатых в течение 12 месяцев с начала контролируемой стимуляции яичников, будут наблюдаться до родоразрешения для сбора информации о частоте живорождений. Более того, будут собраны данные о неонатальном здоровье, включая незначительные/значительные врожденные аномалии, при рождении, через 4 недели и 1 год после рождения.

Критерии включения.

1. Документы об информированном согласии, подписанные до начала любой процедуры, связанной с испытанием.

2. В хорошем физическом и психическом состоянии по решению исследователя.

3. Женщины в пременопаузе в возрасте 35-42 лет. Субъектам должно быть не менее 35 лет (включая 35-й день рождения) на момент подписания информированного согласия и не более 42 лет (до 43-го дня рождения) на момент рандомизации.

4. Индекс массы тела (BMI) составляет 17,5-38,0 кг/м² (оба значения включительно) при скрининге.

5. Бесплодные женщины с диагнозом трубное бесплодие, бесплодие неясного генеза, эндометриоз стадии I/II, или с партнерами с мужским фактором бесплодия, подходящие для экстракорпорального оплодотворения (IVF) и/или интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ICSI) с применением свежей или замороженной эякулированной спермы от партнера мужского пола или донора спермы.

6. Задokumentированный анамнез бесплодия в течение по меньшей мере 6 месяцев до рандомизации (не применимо в случае трубного бесплодия, или тяжелого мужского фактора бесплодия, или если показано применение спермы донора).

7. Регулярные менструальные циклы, составляющие 24-35 дней (оба значения включительно).

8. Гистеросальпингография, гистероскопия или сонография с инфузией физиологического раствора, документирование того, что матка соответствует ожидаемому нормальному функционированию (напри-

мер, отсутствие доказательств клинического вмешательства в фиброму матки, определенную как подслизистые фибромы любого размера или интрамуральные фибромы диаметром более 3 см, отсутствие полипов и отсутствие врожденных структурных аномалий, которые ассоциированы с пониженной вероятностью беременности) при скрининге или в течение 1 года до скрининга.

9. Трансвагинальное ультразвуковое документирование наличия обоих яичников и их адекватная визуализация без доказательств значительных отклонений от нормы (например, увеличенные яичники, при которых было бы противопоказано применение гонадотропинов) и нормальные смежные органы (например, отсутствие гидросальпинкса) при скрининге. Оба яичника должны быть доступны для извлечения ооцитов.

10. Уровни фолликулостимулирующего гормона (FSH) в ранней фолликулярной фазе (день цикла 2-4) составляют 1-15 МЕ/л (результаты получены в течение 3 месяцев до рандомизации).

11. Отрицательные результаты тестов в отношении наличия в сыворотке крови антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В (HBsAg), вируса гепатита С (HCV) и вируса иммунодефицита человека (HIV) при скрининге или в течение 6 месяцев до скрининга.

12. Готовность принять политику переноса blastоцисты для цикла с применением свежих эмбрионов и циклов с применением криоконсервированных эмбрионов, начатых в течение 12 месяцев с начала контролируемой стимуляции яичников с применением blastоцист, полученных в этом испытании, т.е. перенос одной blastоцисты (если доступна blastоциста хорошего качества) или перенос одной или двух blastоцист (если blastоциста хорошего качества недоступна).

13. Готовность и способность соблюдать процедуры испытания, включая заполнение дневника и посещение запланированных визитов, а также предоставление данных о неонатальном здоровье в течение до 1 года после рождения.

Критерии исключения.

1. Более одного предыдущего цикла контролируемой стимуляции яичников для IVF/ICSI.

2. Известный эндометриоз стадии III-IV (определен по пересмотренной классификации Американского общества репродуктивной медицины (ASRM), 2012 г.).

3. Известный анамнез ановуляции.

4. Один или несколько фолликулов размером ≥ 10 мм (включая кисты), наблюдаемые при трансвагинальном ультразвуковом исследовании до рандомизации в день 1 стимуляции.

5. Известный анамнез самопроизвольного прерывания беременности (определенный как три последовательных выкидыша после ультразвукового подтверждения беременности [за исключением внематочной беременности] и до недели 24 беременности).

6. Известный аномальный кариотип субъекта или ее партнера/донора спермы в соответствующих случаях в зависимости от источника спермы, использованной для осеменения в этом испытании. В случае, если будет использоваться сперма партнера и выработка спермы серьезно нарушена (концентрация < 1 миллиона/мл), необходимо документально подтвердить нормальный кариотип, включая отсутствие микроделеции в Y-хромосоме.

7. Любое известное клинически значимое системное заболевание (например, инсулинозависимый диабет).

8. Известная наследственная или приобретенная тромбофилия.

9. Активная артериальная или венозная тромбоэмболия, или тяжелый тромбофлебит, или анамнез этих событий.

10. Любые известные эндокринные или метаболические отклонения от нормы (гипофиз, надпочечники, поджелудочная железа, печень или почки), за исключением фармакологически контролируемого субклинического гипотиреоза.

11. Известные опухоли яичников, груди, матки, надпочечников, гипофиза или гипоталамуса, при которых было бы противопоказано применение гонадотропинов.

12. Известное умеренное или тяжелое нарушение функции почек или печени.

13. Любое отклонение от нормы в клинической химии, гематологии, уровнях тиреотропного гормона (TSH) или пролактина или показателей жизненно важных функций при скрининге, которое исследователь считает клинически значимым.

14. Текущее грудное вскармливание.

15. Неустановленный диагноз вагинального кровотечения.

16. Известная патологическая цитология шейки матки, имеющая клиническое значение, наблюдаемая в течение трех лет до рандомизации (пока клиническое значение не установлено).

17. Результаты гинекологического осмотра при скрининге, которые исключают стимуляцию гонадотропинами или ассоциированы со снижением вероятности беременности, например врожденные аномалии матки или оставшееся внутриматочное устройство.

18. Беременность (отрицательные результаты тестов в отношении беременности должны быть задокументированы при скрининге и до рандомизации) или противопоказание к беременности.

19. Известное текущее активное воспалительное заболевание органов малого таза.

20. Применение модификаторов фертильности во время последнего менструального цикла перед

рандомизацией, включая дегидроэпиандростерон (ДГЭА), метформин или программирование цикла с помощью пероральных контрацептивов, прогестогена или препаратов на основе эстрогена.

21. Применение гормональных препаратов (за исключением лекарственных препаратов для щитовидной железы) во время последнего менструального цикла перед рандомизацией.

22. Известный анамнез химиотерапии (за исключением гестационных условий) или лучевой терапии.

23. Текущее или прошлое (за 1 год до рандомизации) злоупотребление алкоголем или наркотиками.

24. Текущее (прошлый месяц) употребление более 14 единиц алкоголя в неделю (одна единица эквивалентна 12 жидким унциям обычного пива (5% алкоголя), 5 жидким унциям вина (12% алкоголя) или 1,5 жидким унциям 80-градусного крепкого спиртного напитка (40% алкоголя)).

25. Текущая или прошлая (за 3 месяца до рандомизации) привычка курить более 10 сигарет в день.

26. Известная гиперчувствительность к любому активному ингредиенту или вспомогательным веществам в продуктах медицинского назначения, применяемых в этом испытании.

27. Любое известное клиническое состояние, которое будет препятствовать применению соединений на основе эстрогена или прогестина.

28. Предыдущее участие в этом испытании.

29. Применение любых незарегистрированных исследуемых лекарственных средств в течение последних 3 месяцев до рандомизации.

Пример 2. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое испытание с параллельными группами для изучения эффективности и безопасности FE 999049 при контролируемой стимуляции яичников у женщин в возрасте 18-34 лет, подвергающихся вспомогательной репродуктивной технологии.

Выбор дозы.

Обоснование выбора 12 мкг FSH для этой группы пациентов объясняется в разделе "Выбор дозы" примера 1. Авторы настоящего изобретения ожидают, что испытание продемонстрирует, что протокол дозирования максимизирует как выход ооцитов, так и итоговые значения кумулятивной частоты наступления беременности при сохранении безопасности. Протокол также предусматривает композицию для лечения пациентов с высоким ответом посредством применения фактора запуска овуляции, являющегося агонистом GnRH, и циклов переноса только криоконсервированных эмбрионов для этих пациентов.

Методология.

Это будет рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое испытание с параллельными группами для оценки эффективности и безопасности получения препарата FE 999049 на основе rFSH у субъектов в возрасте 18-34 лет, подвергающихся контролируемой стимуляции яичников для IVF/ICSI по протоколу с антагонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH). Первичной конечной точкой является кумулятивная частота наступления беременности после цикла с применением свежих эмбрионов и циклов с применением криоконсервированных эмбрионов, начатых в течение 12 месяцев с начала контролируемой стимуляции яичников. Таким образом, испытание предназначено для более полного определения клинической эффективности одного цикла контролируемой стимуляции яичников посредством отслеживания результатов как цикла с применением свежих эмбрионов, так и последующих циклов с применением криоконсервированных эмбрионов. Вторичные конечные точки включают фармакодинамические параметры действия FSH, а также параметры эффективности и безопасности, связанные с контролируемой стимуляцией яичников из цикла с применением свежих эмбрионов и последующих циклов с применением криоконсервированных эмбрионов.

Контролируемая стимуляция яичников и цикл с применением свежих эмбрионов.

Субъекты будут подвергнуты скринингу в течение 90 дней до рандомизации в отношении соответствия критериям включения и исключения. Эти критерии аналогичны критериям в примере 1, за исключением критерия включения 3: в этом испытании в примере 2 пациентами являются женщины в пременопаузе в возрасте 18-34 лет. Субъектам должно быть не менее 18 лет (включая 18-й день рождения) на момент подписания информированного согласия и не более 34 лет (до 35-го дня рождения) на момент рандомизации. На 2-3 день менструального цикла субъекты будут рандомизированы в соотношении 10:1 к FE 999049 или плацебо и будет начата контролируемая стимуляция яичников. FE 999049 и плацебо будут вводиться самостоятельно подкожно с применением предварительно заполненной ручки для инъекций.

Субъекты, которым назначено лечение с помощью FE 999049, будут получать начальную дозу, составляющую 12 мкг в день, фиксированную в течение первых четырех дней стимуляции. На основании ответа яичников доза может быть скорректирована на 3 мкг, при этом увеличения дозы осуществляются не чаще чем один раз в 2 дня и/или уменьшения дозы осуществляются по решению исследователя. Минимальная суточная доза составляет 6 мкг, а максимальная суточная доза составляет 24 мкг. У субъектов, которым назначено плацебо, на ручке для инъекций будет установлено такое же значение (доза), как если бы вводилось FE 999049. Субъектов можно лечить с помощью FE 999049 или плацебо в течение максимум 20 дней. Отсрочка стимуляции овуляции, применение агониста дофамина или любого другого лекарственного средства для предупреждения раннего синдрома гиперстимуляции яичников (OHSS), за

исключением агониста GnRH для запуска окончательного созревания фолликулов, не допускаются.

В ходе стимуляции субъекты будут контролироваться посредством трансвагинального ультразвукового исследования в дни стимуляции 1 и 5, а затем по меньшей мере каждый второй день. Когда ведущий фолликул достигает диаметра ≥ 14 мм, трансвагинальное ультразвуковое исследование будет выполняться ежедневно. Для предупреждения преждевременного выброса лютеинизирующего гормона (LH) применение 250 мкг антагониста GnRH (ганиреликс ацетат, GANIRELIX®, Merck Sharp & Dohme) будет начато в день 5 стимуляции для субъектов с ≥ 3 фолликулами диаметром ≥ 10 мм. Субъекты, которые не отвечают этому критерию антагониста GnRH в день 5 стимуляции, будут продолжать наблюдаться по меньшей мере каждый второй день и применение антагониста GnRH будет начато, когда/если критерий удовлетворяется. Применение антагониста GnRH будет продолжаться в течение всего периода стимуляции. Запуск окончательного созревания фолликулов будет осуществлен, как только будет обнаружено ≥ 2 фолликулов диаметром ≥ 17 мм. Если имеется < 20 фолликулов диаметром ≥ 12 мм, будет введено 10000 МЕ человеческого хорионического гонадотропина (hCG; NOVAREL®, Ferring Pharmaceuticals). Если имеется ≥ 20 фолликулов диаметром ≥ 12 мм или концентрация эстрадиола в сыворотке крови ≥ 3000 пг/мл (местная лаборатория), то будет введено 4,0 мг агониста GnRH (ацетат лейпролида, LEUPROLIDE ACETATE, Sandoz) и перенос свежей бластоцисты будет отменен. Если после 8 дней стимуляции исследователь решит, что критерий запуска вряд ли будет достигнут ко дню 20, цикл будет отменен. Если критерий запуска не будет соблюден после 20 дней стимуляции, цикл будет отменен.

Извлечение ооцитов будет осуществлено через 36 ч (± 2 ч) после запуска окончательного созревания фолликулов, и оциты будут оплодотворены с помощью IVF или ICSI через 4 ч (± 1 ч) после извлечения. Спасательная ICSI не допускается. Будет оцениваться оплодотворение и развитие эмбриона. Для субъектов, которые подвергаются запуску окончательного созревания фолликулов с помощью hCG и у которых извлечено < 20 ооцитов, перенос будет осуществлен в день 5 (стадия бластоцисты) после извлечения ооцитов. Всем субъектам будет перенесена одна бластоциста самого высокого качества из доступных, а оставшиеся бластоцисты будут криоконсервированы посредством витрификации. Для субъектов с ≥ 20 ооцитами, извлеченными после введения hCG, и для субъектов, которые подвергаются запуску окончательного созревания фолликулов с помощью агониста GnRH, перенос не будет осуществляться в цикле с применением свежего эмбриона, и вместо этого бластоцисты будут криоконсервированы.

Субъекту, который терпит неудачу в достижении критерия запуска из-за плохого ответа яичников или у которого извлекли ≤ 3 ооцитов, будут предложены медикаментозное лечение и финансовая поддержка для цикла ART с одобренным препаратом на основе гонадотропина вне испытания.

Вагинальные вставки с прогестероном (прогестерон, ENDOMETRIN®, Ferring Pharmaceuticals) в дозе, составляющей 100 мг три раза в день (TID), будут предусмотрены для поддержки лютеиновой фазы со дня после извлечения ооцитов и будут продолжаться до менструаций, отсутствия выявленного человеческого хорионического гонадотропина β (тест для выявления β hCG), выкидыша или до тех пор, пока текущая беременность не подтверждена документально.

Через 10-14 дней после переноса будет проведен тест для выявления β hCG в сыворотке крови, клиническая и витальная беременность будет подтверждена с помощью трансвагинального ультразвукового исследования через 5-6 недель после переноса, и текущая беременность будет подтверждена с помощью трансвагинального или абдоминального ультразвукового исследования через 8-9 недель после переноса.

Циклы с применением криоконсервированных эмбрионов.

Испытание охватывает циклы с применением криоконсервированных эмбрионов, начатые в течение 12 месяцев после начала контролируемой стимуляции яичников. Для любого цикла с применением криоконсервированных эмбрионов можно выбрать программируемый или естественный цикл.

Любой программируемый цикл с применением криоконсервированных эмбрионов будет начат в течение 3 дней после начала менструаций с введением эстрадиола (ESTRADIOL Tablets USP, Teva Pharmaceuticals USA, Inc.) в дозе, составляющей 2 мг TID или 3 мг два раза в день (BID) (или 3 мг TID на усмотрение исследователя, если было продемонстрировано, что суточная доза, составляющая 6 мг, была недостаточной в предыдущем цикле). Если после 10-12 дней лечения эстрадиолом толщина эндометрия составляет ≥ 8 мм, субъект будет начинать ежедневные внутримышечные (IM) инъекции 50 мг прогестерона (PROGESTERONE Injection USP, West-ward Pharmaceutical Corp или Watson Pharma, Inc.) в течение следующих 5 дней в сочетании с лечением эстрадиолом. Ультразвуковое исследование можно повторить в течение 7 дней, если критерий толщины эндометрия не соблюдается. В программируемых циклах с применением криоконсервированных эмбрионов перенос одной бластоцисты самого высокого качества из доступных будет осуществляться в день 6 от начала приема прогестерона после нагревания и оценки выживаемости и повторного увеличения бластоцист. Поддержка лютеиновой фазы (эстрадиол и IM прогестерон) будет продолжаться до менструаций, отрицательного результата теста в отношении β hCG, выкидыша или до тех пор, пока текущая беременность не подтверждена документально.

Любой естественный цикл с применением криоконсервированных эмбрионов будет начат через 7 дней после начала менструаций с ежедневным наблюдением уровня LH в моче субъектом. На следующий день после подтверждения выброса LH посредством выявления LH в сыворотке крови (местная ла-

боратория) и толщины эндометрия ≥ 8 мм субъект будет начинать поддержку лютеиновой фазы с помощью вагинальных вставок с прогестероном (прогестерон, ENDOMETRIN, Ferring Pharmaceuticals) в дозе, составляющей 100 мг TID. В естественном цикле с применением криоконсервированных эмбрионов перенос одной бластоцисты самого высокого качества из доступных будет осуществляться в день выброса LH +7 после нагревания и оценки выживаемости и повторного увеличения бластоцист. Поддержка лютеиновой фазы (вагинальный прогестерон) будет продолжаться до менструаций, отрицательного результата теста в отношении β hCG, выкидыша или до тех пор, пока текущая беременность не подтверждена документально.

Неспособность к достижению толщины эндометрия ≥ 8 мм в первом цикле с применением криоконсервированных эмбрионов приведет к отмене цикла, и в программируемых циклах введение 100 мг прогестерона IM (PROGESTERONE Injection USP, West-ward Pharmaceutical Corp или Watson Pharma, Inc.) для индукции кровотечения отмены. В последующих циклах с применением криоконсервированных эмбрионов перенос бластоцисты можно осуществлять независимо от толщины эндометрия на усмотрение исследователя.

Как в программируемых, так и в естественных циклах с применением криоконсервированных эмбрионов через 10-14 дней после переноса осуществляется тест для выявления β hCG в сыворотке крови, клиническая и витальная беременность будет подтверждена с помощью трансвагинального ультразвукового исследования через 5-6 недель после переноса, и текущая беременность будет подтверждена с помощью трансвагинального или абдоминального ультразвукового исследования через 8-9 недель после переноса.

После завершения испытания субъекту разрешается применять криоконсервированные бластоцисты в соответствии с местными рекомендациями и/или инструкциями.

Все субъекты с текущей беременностью, наступившей в цикле с применением свежих эмбрионов или в циклах с применением криоконсервированных эмбрионов, начатых в течение 12 месяцев с начала контролируемой стимуляции яичников, будут наблюдаться до родоразрешения для сбора информации о частоте живорождений. Более того, будут собраны данные о неонатальном здоровье, включая незначительные/значительные врожденные аномалии, при рождении, через 4 недели и 1 год после рождения.

Пример 3. REKOVELLE®.

REKOVELLE® представляет собой рекомбинантный FSH, экспрессируемый в линии клеток PER.C6®, сконструированной с помощью способов, раскрытых в WO 2013/020996 и WO 2009/127826 A. Обладателем регистрационного разрешения для REKOVELLE® является компания Ferring Pharmaceuticals A/S, расположенная в Kay Fiskers Plads 11, 2300 Копенгаген S, Дания, и он доступен в UK в компании Ferring Pharmaceuticals, расположенной в Drayton Hall, Church Road, Западный Дрейтон, UB7 7PS, UK. Активным веществом в REKOVELLE® является фоллитропин дельта (FE999049). REKOVELLE® сильно сиалирован и включает α 2,3- и α 2,6-сиалирование, при этом приблизительно 85-90% от общего сиалирования составляет α 2,3-сиалирование, и приблизительно 10-15% от общего сиалирования составляет α 2,6-сиалирование. REKOVELLE® представляет собой прозрачный и бесцветный раствор для инъекций. 1 мл раствора содержит 33,3 мкг фоллитропина дельта в каждом миллилитре раствора. Другими ингредиентами являются фенол, полисорбат 20, L-метионин, декагидрат сульфата натрия, додекагидрат динатрия фосфата, концентрированная фосфорная кислота, гидроксид натрия и вода для инъекций.

Ссылки

Baenziger JU and Green ED. (1988). Pituitary glycoprotein hormone oligosaccharides: structure, synthesis and function of the asparagine-linked oligosaccharides on lutropin, follitropin and thyrotropin. *Biochim Biophys Acta*. **947(2)**, 287-306.

Dalpathado DS, Irungu J, Go EP, Butnev VY, Norton K, Bousfield GR, and Desaire H. (2006). Comparative glycomics of the glycoprotein follicle stimulating hormone: glycopeptide analysis of isolates from two mammalian species. *Biochemistry*. **45(28)**, 8665-8673.

Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, Griesinger G, Kelsey TW, La Marca A, Lambalk C *et al.* The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014;**20**:370-385.

Dias JA, Van Roey P. (2001). Structural biology of human follitropin and its receptor. *Arch Med Res*. **32(6)**, 510-519

Fox KM, Dias JA, and Van Roey P. (2001). Three-dimensional structure of human follicle-stimulating hormone. *Mol Endocrinol*. **15(3)**, 378-89

Kagawa Y, Takasaki S, Utsumi J, Hosoi K, Shimizu H, Kochibe N, and Kobata A. (1988). Comparative study of the asparagine-linked sugar chains of natural human interferon-beta 1 and recombinant human interferon-beta 1 produced by three different mammalian cells. *J Biol Chem*. **263(33)**, 17508-17515.

Olivennes F, Howles CM, Borini A, Germond M, Trew G, Wikland M, Zegers-Hochschild F, Saunders H (2009) Individualizing FSH dose for assisted reproduction using a novel algorithm: the CONSORT study. *Reprod Biomed Online*. 2009 Feb;**18(2)**:195-204.

Pierce JG, and Parsons TF (1981) Glycoprotein hormones: structure and function *Annu Rev Biochem*. **50**, 465-495.

Rathnam P, and Saxena BB. (1975). Primary amino acid sequence of follicle-stimulating hormone from human pituitary glands. I. alpha subunit. *J Biol Chem*.;**250(17)**:6735-6746.

Ryan RJ, Keutmann HT, Charlesworth MC, McCormick DJ, Milius RP, Calvo FO and Vutyavanich T. (1987). Structure-function relationships of gonadotropins. *Recent Prog Horm Res.* **43**:383-429.

Saxena BB and Rathnam P. (1976) Amino acid sequence of the beta subunit of follicle-stimulating hormone from human pituitary glands. *J Biol Chem.* **251(4)**, 993-1005

Takeuchi M, Takasaki S, Miyazaki H, Kato T, Hoshi S, Kochibe N, and Kobata A (1988). Comparative study of the asparagine-linked sugar chains of human erythropoietins purified from urine and the culture medium of recombinant Chinese hamster ovary cells. *J Biol Chem.* **263(8)**, 3657-3663.

Ulloa-Aguirre A, Midgley AR Jr, Beitins IZ, and Padmanabhan V. (1995). Follicle-stimulating isohormones: characterization and physiological relevance. *Endocr Rev.* **16(6)**, 765-787.

Wide L, Naessén T, Sundström-Poromaa I, Eriksson K. (2007) Sulfonation and sialylation of gonadotropins in women during the menstrual cycle, after menopause, and with polycystic ovarian syndrome and in men. *J Clin Endocrinol Metab.* **92(11)**, 4410-4417.

Yding Andersen C, Westergaard LG, and van Wely M. (2004). FSH isoform composition of commercial gonadotrophin preparations: a neglected aspect? *Reprod Biomed Online.* **9(2)**, 231-236.

Выше в данном документе были раскрыты композиции, композиции для применения, способы применения и способы (например, способы лечения), определенные в следующих пронумерованных абзацах.

1. Композиция, содержащая рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (FSH), для применения для лечения бесплодия у пациента в возрасте ≥ 35 лет, где композиция предназначена для введения в (например, начальной) дозе, составляющей 15 мкг рекомбинантного FSH в день, или в (например, начальной) дозе, эквивалентной этой дозе.

2. Композиция для применения для лечения бесплодия у пациента в возрасте ≥ 35 лет, где композиция содержит (например, начальную) дозу, составляющую 15 мкг рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (FSH) в день, или (например, начальную) дозу, эквивалентную этой дозе.

3. Композиция для применения по абзацу 1 или абзацу 2, где композиция предназначена для введения в (например, начальной) дозе, составляющей 15 мкг рекомбинантного FSH в день.

4. Композиция, содержащая рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, для применения для лечения бесплодия у пациента в возрасте ≥ 35 лет, где композиция предназначена для введения в начальной дозе, составляющей 15 мкг рекомбинантного FSH в день, где начальная доза вводится по меньшей мере в день 1 лечения (предпочтительно по меньшей мере в день 1 и день 2 лечения, более предпочтительно в каждый из дней 1-4 лечения), где необязательно доза (i) увеличивается за счет первого пошагового увеличения дозы на 3 мкг рекомбинантного FSH в любой последующий день лечения и/или (ii) уменьшается за счет первого пошагового уменьшения дозы на 3 мкг рекомбинантного FSH в любой последующий день лечения.

5. Композиция для применения по абзацу 4, где доза сохраняется на уровне начальной дозы в течение всего периода лечения.

6. Композиция для применения по абзацу 4, где первое пошаговое увеличение дозы на 3 мкг рекомбинантного FSH осуществляется (a) с последующим по меньшей мере одним дополнительным пошаговым увеличением дозы на 3 мкг рекомбинантного FSH по меньшей мере через два дня после предыдущего пошагового изменения дозы и/или (b) с последующим по меньшей мере одним пошаговым уменьшением дозы на 3 мкг рекомбинантного FSH по меньшей мере через один день после предыдущего пошагового изменения дозы.

7. Композиция для применения по абзацу 4, где первое пошаговое уменьшение дозы на 3 мкг рекомбинантного FSH осуществляется (a) с последующим по меньшей мере одним пошаговым увеличением дозы на 3 мкг рекомбинантного FSH по меньшей мере через два дня после предыдущего пошагового изменения дозы и/или (b) с последующим по меньшей мере одним дополнительным пошаговым уменьшением дозы на 3 мкг рекомбинантного FSH по меньшей мере через один день после предыдущего изменения дозы.

8. Композиция для применения по абзацам 4, 6 или абзацу 7, где доза увеличивается до максимальной суточной дозы, составляющей 24 мкг, или снижается до минимальной суточной дозы, составляющей 6 мкг.

9. Композиция, содержащая рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (FSH), для применения для лечения бесплодия у пациента, идентифицированного как находящегося в возрасте ≤ 34 лет, где композиция предназначена для введения в (например, начальной) дозе, составляющей 12 мкг рекомбинантного FSH в день, или в (например, начальной) дозе, эквивалентной этой дозе.

10. Композиция для применения для лечения бесплодия у пациента, идентифицированного как находящегося в возрасте ≤ 34 лет, где композиция содержит (например, начальную) дозу, составляющую 12 мкг рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (FSH) в день, или (например, начальную) дозу, эквивалентную этой дозе.

11. Композиция для применения по абзацу 9 или абзацу 10, где композиция предназначена для введения в (например, начальной) дозе, составляющей 12 мкг рекомбинантного FSH в день.

12. Композиция, содержащая рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, для применения для лечения бесплодия у пациента в возрасте ≤ 34 лет, где композиция предназначена для введения в начальной дозе, составляющей 12 мкг рекомбинантного FSH в день, где начальная доза вводится по меньшей мере в день 1 лечения (предпочтительно по меньшей мере в день 1 и день 2 лечения, более предпочтительно в каждый из дней 1-4 лечения), где необязательно доза:

(i) увеличивается за счет первого пошагового увеличения дозы на 3 мкг рекомбинантного FSH в любой последующий день лечения и/или

(ii) уменьшается за счет первого пошагового уменьшения дозы на 3 мкг рекомбинантного FSH в любой последующий день лечения.

13. Композиция для применения по абзацу 12, где доза сохраняется на уровне начальной дозы в течение всего периода лечения.

14. Композиция для применения по абзацу 12, где первое пошаговое увеличение дозы на 3 мкг рекомбинантного FSH осуществляется (а) с последующим по меньшей мере одним дополнительным пошаговым увеличением дозы на 3 мкг рекомбинантного FSH по меньшей мере через два дня после предыдущего пошагового изменения дозы и/или (б) с последующим по меньшей мере одним пошаговым уменьшением дозы на 3 мкг рекомбинантного FSH по меньшей мере через один день после предыдущего пошагового изменения дозы.

15. Композиция для применения по абзацу 12, где первое пошаговое уменьшение дозы на 3 мкг рекомбинантного FSH осуществляется (а) с последующим по меньшей мере одним пошаговым увеличением дозы на 3 мкг рекомбинантного FSH по меньшей мере через два дня после предыдущего пошагового изменения дозы; и/или (б) с последующим по меньшей мере одним дополнительным пошаговым уменьшением дозы на 3 мкг рекомбинантного FSH по меньшей мере через один день после предыдущего изменения дозы.

16. Композиция для применения по абзацам 12, 14 или абзацу 15, где доза увеличивается до максимальной суточной дозы, составляющей 24 мкг, или снижается до минимальной суточной дозы, составляющей 6 мкг.

17. Композиция для применения по любому из абзацев 1-16, где лечение бесплодия включает стадию определения возраста пациента и стадию введения определенной дозы рекомбинантного FSH пациенту определенного возраста.

18. Композиция для применения по любому из предыдущих абзацев, где рекомбинантный FSH включает $\alpha 2,6$ -сиалирование и $\alpha 2,3$ -сиалирование, где необязательно 1-50% от общего сиалирования составляет $\alpha 2,6$ -сиалирование и 50-99% от общего сиалирования составляет $\alpha 2,3$ -сиалирование.

19. Композиция для применения по любому из предыдущих абзацев, где пациент старше 30 лет и/или ранее потерпел неудачу при прохождении по меньшей мере одного цикла лечения бесплодия.

20. Композиция для применения по любому из предыдущих абзацев, где лечение бесплодия дополнительно включает извлечение (например, сбор) ооцита(ов); оплодотворение (например, осеменение) ооцита(ов) и обеспечение оплодотворенным ооцитам развития до стадии бластоцисты.

21. Композиция для применения по абзацу 20, где лечение бесплодия дополнительно включает оценку качества бластоцист, полученных после оплодотворения собранных ооцитов.

22. Композиция для применения по любому из предыдущих абзацев, где лечение включает стадию наблюдения пациента в отношении чрезмерного ответа на лечение посредством идентификации в ходе лечения пациента с ≥ 20 фолликулами диаметром ≥ 12 мм и/или концентрацией эстрадиола в сыворотке крови ≥ 3000 пг/мл и необязательно введение дозы агониста GnRH (например, 4,0 мг) пациенту, в ходе лечения идентифицированному как имеющему ≥ 20 фолликулов диаметром ≥ 12 мм и/или концентрацию эстрадиола в сыворотке крови ≥ 3000 пг/мл.

23. Композиция для применения по любому из предыдущих абзацев, где лечение бесплодия предназначено для развития множества фолликулов и беременности после переноса свежих и/или криоконсервированных эмбрионов женщинам с овуляцией, подвергающимся вспомогательной репродуктивной тех-

нологии (ART).

24. Композиция для применения по любому из предыдущих абзацев, где лечение бесплодия предназначено для оптимизации кумулятивной эффективности и/или снижения риска развития синдрома гиперстимуляции яичников (OHSS).

25. Способ лечения бесплодия у пациента женского пола в возрасте ≥ 35 лет, включающий введение рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (rFSH) в дозе, составляющей 15 мкг rFSH в день, или дозе, эквивалентной этой дозе, начиная со дня 1 лечения.

26. Способ по абзацу 25, где rFSH вводят в дозе, составляющей 15 мкг rFSH в день, начиная со дня 1 лечения.

27. Способ по абзацу 25, где способ включает:

введение rFSH в начальной дозе, составляющей 15 мкг в день, в течение по меньшей мере 1-4 дней;

необязательно в любой последующий день (i) увеличение дозы rFSH посредством пошагового увеличения дозы на 3 мкг rFSH или (ii) уменьшение дозы rFSH посредством пошагового уменьшения дозы на 3 мкг rFSH.

28. Способ по абзацу 27, где дозу rFSH поддерживают на уровне начальной дозы, составляющей 15 мкг в день, на протяжении всего лечения.

29. Способ по абзацу 27, где пошаговое увеличение дозы на 3 мкг rFSH сопровождают (a) дополнительным пошаговым повышением дозы на 3 мкг rFSH по меньшей мере через два дня после предыдущего пошагового увеличения дозы или (b) пошаговым уменьшением дозы на 3 мкг rFSH по меньшей мере через один день после предыдущего пошагового увеличения дозы.

30. Способ по абзацу 27, где пошаговое уменьшение дозы на 3 мкг rFSH сопровождают (a) пошаговым повышением дозы на 3 мкг rFSH по меньшей мере через два дня после предыдущего пошагового уменьшения дозы или (b) дополнительным пошаговым уменьшением дозы на 3 мкг rFSH по меньшей мере через один день после предыдущего пошагового уменьшения дозы.

31. Способ по абзацу 27, где на протяжении всего курса лечения максимальная суточная доза rFSH составляет 24 мкг, а минимальная суточная доза составляет 6 мкг.

32. Способ по абзацу 25, где rFSH включает $\alpha 2,6$ -сиалирование и $\alpha 2,3$ -сиалирование.

33. Способ по абзацу 32, где 1-50% от общего сиалирования составляет $\alpha 2,6$ -сиалирование и 50-99% от общего сиалирования составляет $\alpha 2,3$ -сиалирование.

34. Способ по абзацу 32, где 5-20% от общего сиалирования составляет $\alpha 2,6$ -сиалирование и 80-95% от общего сиалирования составляет 2,3-сиалирование.

35. Способ по абзацу 32, где 50-80% от общего сиалирования составляет $\alpha 2,6$ -сиалирование и 20-50% от общего сиалирования составляет 2,3-сиалирование.

36. Способ по абзацу 25, дополнительно включающий определение возраста пациента перед введением rFSH.

37. Способ по абзацу 25, дополнительно включающий извлечение ооцита(ов); оплодотворение ооцита(ов); обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ов) до стадии бластоцисты и необязательно оценку качества бластоцисты(бластоцист).

38. Способ по абзацу 25, дополнительно включающий наблюдение пациента в отношении чрезмерного ответа на лечение и необязательно введение дозы агониста GnRH пациенту, идентифицированному как пациент, имеющий ≥ 20 фолликулов диаметром ≥ 12 мм и/или концентрацию эстрадиола в сыворотке крови ≥ 3000 пг/мл.

39. Способ по абзацу 25, где пациент ранее потерпел неудачу при прохождении по меньшей мере одного цикла лечения бесплодия.

40. Способ по абзацу 25, где способ эффективен для оптимизации кумулятивной эффективности и/или снижения риска развития OHSS.

41. Способ по абзацу 25, где лечение бесплодия предназначено для развития множества фолликулов и беременности после переноса свежих и/или криоконсервированных эмбрионов женщинам с овуляцией, подвергавшимся вспомогательной репродуктивной технологии (ART).

42. Способ лечения бесплодия у пациента женского пола, идентифицированного как пациент, находящийся в возрасте ≤ 34 лет, включающий введение рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (rFSH) в дозе, составляющей 12 мкг rFSH в день, или в дозе, эквивалентной этой дозе, начиная со дня 1 лечения.

43. Способ по абзацу 42, где rFSH вводят в дозе, составляющей 12 мкг rFSH в день, начиная со дня 1 лечения.

44. Способ по абзацу 42, где способ включает:

введение rFSH в начальной дозе, составляющей 12 мкг в день, в течение по меньшей мере 1-4 дней;

необязательно в любой последующий день (i) увеличение дозы rFSH посредством пошагового увеличения дозы на 3 мкг rFSH или (ii) уменьшение дозы rFSH посредством пошагового уменьшения дозы на 3 мкг rFSH.

45. Способ по абзацу 44, где дозу rFSH поддерживают на уровне начальной дозы, составляющей

12 мкг в день, на протяжении всего лечения.

46. Способ по абзацу 44, где пошаговое увеличение дозы на 3 мкг rFSH сопровождаются (а) дополнительным пошаговым повышением дозы на 3 мкг rFSH по меньшей мере через два дня после предыдущего пошагового увеличения дозы или (б) пошаговым уменьшением дозы на 3 мкг rFSH по меньшей мере через один день после предыдущего пошагового увеличения дозы.

47. Способ по абзацу 44, где пошаговое уменьшение дозы на 3 мкг rFSH сопровождаются (а) пошаговым увеличением дозы на 3 мкг rFSH по меньшей мере через два дня после предыдущего пошагового уменьшения дозы или (б) дополнительным пошаговым уменьшением дозы на 3 мкг rFSH по меньшей мере через один день после предыдущего пошагового уменьшения дозы.

48. Способ по абзацу 44, где на протяжении всего курса лечения максимальная суточная доза rFSH составляет 24 мкг, а минимальная суточная доза составляет 6 мкг.

49. Способ по абзацу 42, где rFSH включает α 2,6-сиалирование и α 2,3-сиалирование.

50. Способ по абзацу 49, где rFSH включает α 2,6-сиалирование и α 2,3-сиалирование, где 1-50% от общего сиалирования составляет α 2,6-сиалирование и 50-99% от общего сиалирования составляет α 2,3-сиалирование.

51. Способ по абзацу 49, где 5-20% от общего сиалирования составляет α 2,6-сиалирование и 80-95% от общего сиалирования составляет 2,3-сиалирование.

52. Способ по абзацу 49, где 50-80% от общего сиалирования составляет α 2,6-сиалирование и 20-50% от общего сиалирования составляет 2,3-сиалирование.

53. Способ по абзацу 42, дополнительно включающий определение возраста пациента перед введением rFSH.

54. Способ по абзацу 42, дополнительно включающий извлечение ооцита(ов); оплодотворение ооцита(ов); обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ов) до стадии бластоцисты и необязательно оценку качества бластоцисты(бластоцист).

55. Способ по абзацу 42, дополнительно включающий наблюдение пациента в отношении чрезмерного ответа на лечение и необязательно введение дозы агониста GnRH пациенту, идентифицированному как пациент, имеющий ≥ 20 фолликулов диаметром ≥ 12 мм и/или концентрацию эстрадиола в сыворотке крови ≥ 3000 пг/мл.

56. Способ по абзацу 42, где пациент старше 30 лет и/или ранее потерпел неудачу при прохождении по меньшей мере одного цикла лечения бесплодия.

57. Способ по абзацу 42, где способ эффективен для оптимизации кумулятивной эффективности и/или снижения риска развития OHSS.

58. Способ по абзацу 42, где лечение бесплодия предназначено для развития множества фолликулов и беременности после переноса свежих и/или криоконсервированных эмбрионов женщинам с овуляцией, подвергающимся вспомогательной репродуктивной технологии (ART).

59. Способ лечения бесплодия у пациента женского пола, включающий:

определение возраста пациента;

если возраст пациента ≥ 35 лет, введение рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (rFSH) в начальной дозе, составляющей 15 мкг rFSH в день, в течение по меньшей мере 1-4 дней;

если возраст пациента ≤ 34 лет, введение рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (rFSH) в начальной дозе, составляющей 12 мкг rFSH в день, в течение по меньшей мере 1-4 дней;

необязательно в любой последующий день (i) увеличение дозы rFSH посредством пошагового увеличения дозы на 3 мкг rFSH или (ii) уменьшение дозы rFSH посредством пошагового уменьшения дозы на 3 мкг rFSH,

где на протяжении всего курса лечения максимальная суточная доза rFSH составляет 24 мкг, а минимальная суточная доза составляет 6 мкг.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение композиции, содержащей рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (rFSH), для лечения бесплодия у пациента в возрасте ≥ 35 лет, где композиция предназначена для введения в дозе, составляющей 15 мкг rFSH в день.

2. Применение по п.1, где rFSH представляет собой единственный активный фармацевтический ингредиент в композиции.

3. Применение по любому из пп.1, 2, где доза вводится по меньшей мере в каждый из дней 1-4 лечения.

4. Применение по любому из пп.1-3, где лечение бесплодия включает стадию определения возраста пациента и стадию введения определенной дозы рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (rFSH) пациенту определенного возраста.

5. Применение по любому из предыдущих пунктов, где рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (rFSH) включает α 2,6-сиалирование и α 2,3-сиалирование, где необязательно 1-50%

общего сиалирования составляет $\alpha 2,6$ -сиалирование и 50-99% общего сиалирования составляет $\alpha 2,3$ -сиалирование; и/или где пациент старше 30 лет и/или ранее потерпел неудачу при прохождении по меньшей мере одного цикла лечения бесплодия; и/или где лечение бесплодия дополнительно включает извлечение ооцита(ов); оплодотворение ооцита(ов) и обеспечение развития оплодотворенных ооцитов до стадии бластоцисты, где необязательно лечение бесплодия дополнительно включает оценку качества бластоцист, полученных после оплодотворения собранных ооцитов.

6. Применение по любому из предыдущих пунктов, где лечение включает стадию наблюдения пациента в отношении чрезмерного ответа на лечение посредством идентификации в ходе лечения пациента с ≥ 20 фолликулами диаметром ≥ 12 мм и/или концентрацией эстрадиола в сыворотке крови ≥ 3000 пг/мл и необязательно введение 4,0 мг ацетата лейпролида пациенту, в ходе лечения идентифицированному как имеющему ≥ 20 фолликулов диаметром ≥ 12 мм и/или концентрацию эстрадиола в сыворотке крови ≥ 3000 пг/мл; и/или где лечение бесплодия предназначено для развития множества фолликулов и беременности после переноса свежих и/или криоконсервированных эмбрионов женщинам с овуляцией, подвергающимся вспомогательной репродуктивной технологии (ART); и/или где лечение бесплодия предназначено для оптимизации кумулятивной эффективности и/или снижения риска развития синдрома гиперстимуляции яичников (OHSS).

7. Применение по любому из предыдущих пунктов, где рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (rFSH) представляет собой единственный активный фармацевтический ингредиент в композиции, и/или композиция предназначена для лечения бесплодия у пациента, который ранее не проходил лечение бесплодия посредством контролируемой стимуляции яичников; для применения для лечения бесплодия у пациента, который ранее не завершил курс лечения бесплодия посредством контролируемой стимуляции яичников; или для применения для лечения бесплодия у пациента, который не проходил лечение бесплодия посредством контролируемой стимуляции яичников в течение предыдущих шести месяцев.

