

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 33373 B1**
- (43) Date de publication : **01.06.2012**
- (51) Cl. internationale :  
**A61K 31/18; A61K 31/192;  
A61K 31/196; A61K 31/405;  
A61K 31/415; A61K 31/5415;  
A61K 31/542; A61K 31/567;  
A61K 31/57; A61K 31/575;  
A61K 31/585; A61K 45/06;  
A61P 5/34**
- 
- (21) N° Dépôt :  
**34470**
- (22) Date de Dépôt :  
**21.12.2011**
- (30) Données de Priorité :  
**23.06.2009 DE 10 2009 030 607.2**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/EP2010/003497 10.06.2010**
- (71) Demandeur(s) :  
**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, MÜLLERSTRASSE 178 13353 BERLIN  
(DE)**
- (72) Inventeur(s) :  
**LINDENTHAL, Bernhard ; SCHÜRMAN, Rolf ; GENERAL, Sascha**
- (74) Mandataire :  
**CABINET PATENTMARK**
- 
- (54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE POUR CONTRACEPTION D'URGENCE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne, d'une part des compositions pharmaceutiques destinées à la contraception d'urgence, d'autre part l'utilisation de Lénovorgestrel associé à des inhibiteurs de cyclo-oxygénase pour la confection de compositions pharmaceutiques présentant l'effet mentionné, et enfin un procédé de confection de ces compositions pharmaceutiques.

تركيبة دوائية لمنع الحمل المفاجئ

الملخص

يتعلق الاختراع بتركيبات دوائية لمنع الحمل المفاجئ (emergency contraception)، كما يتعلق باستخدام levonorgestrel في اتحاد مع مثبطات COX لتحضير تركيبات دوائية للغرض المذكور، ويتعلق أيضا بطريقة لتحضير هذه التركيبات الدوائية.

بسم الله الرحمن الرحيم  
تركيبة دوائية لمنع الحمل المفاجئ  
الوصف التفصيلي

01 JUN 2012

المجال التقني

يتعلق الاختراع بتركيبات دوائية لمنع الحمل المفاجئ (emergency contraception) (يعرف أيضا "اليوم التالي لتناول الحبة")، كما يتعلق باستخدام levonorgestrel في اتحاد مع مثبطات COX لتحضير تركيبات دوائية للغرض المذكور، ويتعلق أيضا بطريقة لتحضير هذه التركيبات الدوائية.

الخلفية التقنية

- 5 هناك أدوات وتركيبات دوائية عديدة متاحة، مثلا واقي ذكري، لبوس مهبلي، لبوس مهبلي داخل الرحم وموانع حمل عديدة أحادية أو متعددة الأطوار تؤخذ بالفم، وذلك لمنع الحمل غير المرغوب فيه. على أية حال، برغم وجود تشكيلة كبيرة من طرق منع الحمل، يحدث الجماع في حالات عديدة بدون وقاية بالكامل، حتى عند عدم الرغبة في حدوث حمل.
- 10 ينشأ مثل هذا الموقف في مثلا حالات الاغتصاب أو عند مثلا تلف أداة منع الحمل، مثل الواقي الذكري. إذا تم منع التبويض في هذه الحالات، أو إذا تم منع التخصيب بمجرد حدوث التبويض، يمكن عندئذ تجنب حدوث الحمل. لهذا الغرض، يتم إجراء منع الحمل المفاجئ مباشرة بعد الجماع، بعد مدة أقصاها 72 ساعة.
- 15 يمكن إجراء هذا النوع من المنع للحمل المفاجئ ليس فقط بمنع الحمل داخل الرحم بواسطة نحاميل مهبلية داخل الرحم محتوية على copper (مثلا، Nova T®)، بل أيضا يمكن تحديدا استخدام حبوب منع الحمل المفاجئ (ECPs) (emergency contraceptive pills)، حيث يجب التمييز بين نوعين: (أ) EPCs تحتوي على كل من estrogens وأيضاً gestagens، و(ب) حبوب "progestin فقط" الحديثة، والتي تحتوي على gestagen فقط كمكون نشط.
- 20 إن ECPs "progestin فقط" الحديثة حلت الآن بشكل كبير محل ECPs المتحددة القديمة، لأنها أكثر كفاءة ولها تأثيرات جانبية أقل. على أية حال، تكون كفاءة مانع الحمل من هذه المستحضرات أيضا أقل بكثير من الكفاءة التي يحققها الإطعام المنتظم لموانع الحمل التي تؤخذ بالفم. لهذا في المقالة تحت عنوان

"Understanding Contraceptive Failure" [Best Practice & Research Clinical

Obstetrics and Gynaecology 23 (2009) 199–209], Trussel et al.

تقرر أنه في دراسات مختلفة تكون كفاءة EPCs المعتمدة على LNG متراوحة فقط بين 59 و94٪.

5 لقد جرى التحري في الكثير من الدراسات عن آلية تأثير هذه المستحضرات المحتوية على estrogen وgestagen، وأيضا آلية تأثير المستحضرات المقتصرة على gestagen. تؤكد هذه الدراسات أن آلية التأثير تكمن في تثبيط التبويض أو تأخيرها<sup>1,2,3,4</sup>.  
إن هذا التأخير في التبويض يوضح كفاءة EPCs إذا تم تعاطيها أثناء النصف الأول من الدورة، أي قبل التبويض.

10 لقد أوضحت الدراسات أيضا التساؤلات حول ما إذا كان لدى EPCs تأثير على تجنب الحمل حتى بعد التبويض. تتوافر مراجعة شاملة لهذه التساؤلات في

J. Trussell and E. G. Raymond in their article "Emergency Contraception: A Last Chance to Prevent Unintended Pregnancy"

المنشور في مارس 2009. مع هذا، على ضوء النتائج المختلفة أو المتناقضة في بعض الحالات (في الدراسة)، استنتج المؤلفون أنه لم يتم حل مسألة إمكانية EPCs من منع الحمل بعد التخصيب. 15

لهذا، تشير بعض الدراسات إلى التغييرات النسيجية أو البيوكيميائية في بطانة الرحم بعد معالجتها بحبوب EPCs. يستنتج من هذه الدراسات أن EPCs قد تتدخل أيضا في انغراس البويضة المخصبة في بطانة الرحم<sup>1,5,6,7</sup>.

مع هذا، تتعارض الدراسات الحديثة مع هذا الافتراض بأن إعطاء EPCs له تأثيرات على بطانة الرحم<sup>1,8,9</sup>. 20

تشتمل التأثيرات الإضافية التي جرت مناقشتها على خلل في وظيفة الجسم الأصفر، سمك غشاء عنق الرحم، مما يؤثر على دخول الحيوانات المنوية، تغير في الانتقال الأنبوبي للحيوانات المنوية والبويضة، والتثبيط المباشر للتخصيب<sup>10,11,12,13</sup>.

25 على أية حال، تشير البيانات الإحصائية المتعلقة بكفاءة EPCs إلى أن العوامل المتعددة تساهم في الكفاءة، ولا يرجع سبب تأثيرها فقط إلى تأخير أو منع التبويض<sup>14</sup>.

- لقد أظهرت بعض الدراسات أن المعالجة المبكرة بحبوب ECPs المحتوية على gestagen فقط (levonorgestrel) لها تأثير على كل من عملية التبويض وأيضا وظيفة الجسم الأصفر<sup>58,20,19,18,15</sup>. على العكس من هذا، لم تظهر الدراستان الأخرتان التأثيرات الواقعة على بطانة الرحم<sup>17,16</sup>.
- 5 أظهرت دراسة أخرى، أعطى فيها gestagen (levonorgestrel) قبل تدفق الهرمون الملوتن LH، تأثير نمط إفراز glycodelin في المصل وبطانة الرحم<sup>21</sup>. على أية حال، لا يمكن تأكيد هذه النتيجة في دراسات لاحقة يتمثل غرضها في تقييم إظهار glycodelin المبطن لغشاء الرحم<sup>22</sup>.
- 10 إن دراسة على levonorgestrel والتي أجريت منذ أكثر من ثلاثين عاما رسخت التأثير على هجرة الحيوانات المنوية ووظيفة المجرى التناسلي<sup>23</sup>. مع هذا، أشارت دراسة حديثة أكثر أن 1.5 مجم من levonorgestrel ليس له تأثيرات على مخاط عنق الرحم أو دخول الحيوانات المنوية في تجويف الرحم<sup>22</sup>.
- 15 تقترح الفعالية المنخفضة لحبوب EPCs عند تأخير إعطائها بعد ممارسة الجنس بدون وقاية أن EPCs ليس لها تأثير على انغراس البويضة في بطانة الرحم، هذا لأن فعالية المنتج قد لا تعتمد على الزمن الذي أعطى عنده، طالما أن EPC أعطى على الأقل قبل الانغراس<sup>24</sup>.
- توضح الدراسات المجرأة على الجرذان وقرودة (Cebus) capuchin مع levonorgestrel في جرعة تثبط التبويض أن الخصوبة لا تختل بعد التخصيب<sup>26,25,12</sup>. مع هذا، لم يتضح إذا ما يمكن تطبيق هذه الملاحظة على الأدميين.
- 20 على الرغم من عدم وضوح آلية تأثير ECPs بالكامل، فقد اتضح أن ECPs ليس لها تأثير إجهاضي، وأيضا ضمن معنى التعريفات المستخدمة من قبل الهيئات الطبية، ومثلا Food and Drug Administration / National Institutes of Health<sup>27</sup>.
- بجانب الدراسات التي تفحص آلية التأثير، فحصت دراسات عديدة مدى ملاءمة أنظمة المعالجة المختلفة، gestagens وجرعات لمنع الحمل بعد الجماع. إن منع الحمل بعد الجماع يعني أن النساء التي لا يرغبن في الحمل بعد ممارسة الجنس بدون وقاية يأخذن منتجات دوائية مناسبة لمنع التبويض.
- 25

10/1

أجريت أولى الأعمال في هذا المجال مبكرا في سبعينات القرن الحادي والعشرين. لهذا، جرى اختبار gestagens عديدة، متضمنة levonorgestrel، كموانع للحمل روتينية بعد الجماع في دراسات مكثفة

(The Journal of Reproductive Medicine, 13(2), (1974); Contraception, 7(5), 367-379, (1973); Reproduction, 2(1), 61-62, (1975); International Journal of Fertility, 20, 156-160, (1975).

تتراوح الجرعات التي تؤخذ مرة واحدة يوميا بين 150 و 1500 ميكروجرام. أوضحت نتائج الدراسات أن كفاءة مانع الحمل بعد الجماع الذي يحدثه levonorgestrel، عند استخدامه بمفرده، منخفضة حتى عند جرعة 1 مجم.

سجل A. A. Yuzpe ومساعدوه 10

[The Journal of Reproductive Medicine 13(2), (1974)]

نتائج هذه الدراسات التي فيها تستخدم تركيبة دوائية محتوية على 100 ميكروجرام من ethinylestradiol و 1 مجم من norgestrel كمانع للحمل بعد الجماع في جرعة مفردة. تؤخذ التركيبة خلال 5 أيام بعد ممارسة الجنس بدون وقاية. وقد عدلت هذه الطريقة لاحقا. على جانب آخر، تقل الفترة الزمنية لاحتمالية استخدام التركيبة من 5 أيام إلى 72 ساعة، ومن ناحية أخرى، تضاعف الجرعة أي أن إعطاء التركيبة يكرر بعد 12 ساعة من الإعطاء الأول

[Fertility and Sterility, 28, 932-936, (1977); ibid. 37, 508-513 (1982); International Journal of Gynaecology and Obstetrics, 15, 133-136, (1977)].

يحسن هذا التعديل من نجاح الطريقة.

باتباع الدراسات التي أجراها A. A. Yuzpe ومساعدوه، أجريت محاولات أخرى عديدة 20

لتبين كفاءة هذا الاتحاد. في هذه الدراسات، تكون الجرعة الإجمالية من ethinylestradiol هي

0.2 مجم، متحدة مع 2 مجم من norgestrel أو 1 مجم من levonorgestrel. أظهرت نتائج

الدراسات أنه على الرغم من أن الإعطاء أعلاه (نظام Yuzpe) يتسبب في تأثيرات جانبية أقل

من estrogens المستخدمة سالفا بجرعات أعلى، فقد يحدث عرض جانبي وهو الغثيان والقيء

بصورة مرتفعة (50 و 20% على الترتيب). يرجع سبب هذه التأثيرات الجانبية إلى تأثير 25

estrogen مما يؤدي إلى انخفاض تقبل هذه الطريقة. علاوة على هذا، تقل كفاءة المعالجة عند

حدوث القيء.

لقد تم اكتشاف استخدام levonorgestrel لمنع الحمل المفاجئ في تسعينات القرن الحادي والعشرين. سجلت نتائج الدراسات في نشرتين موثقتين جيدا

[Lancet, 352, 428-433, (1998), and Human Reproduction, 8(3), 389-392, (1993)].

يتم التحري عن كفاءة الأقراص المحتوية على فقط 0.75 مجم من levonorgestrel والأقراص المتحدة من طريقة Yuzpe المحتوية على 0.1 مجم من ethinylestradiol و 1 مجم من levonorgestrel خلال 48 ساعة وأيضا 72 ساعة بعد ممارسة الجنس بدون وقاية، مع إعطاء الجرعة الثانية بعد 12 ساعة من الجرعة الأولى. تظهر النتائج أن اتخاذ الوقاية بتعاطي القرصين المحتويان على 0.75 مجم من levonorgestrel أفضل من الوقاية بنظام Yuzpe، كما أوضحت أن النساء اللاتي تلقين levonorgestrel فقط تعانين من آثار جانبية أقل، وقد اكتشف أن هذا يرجع سببه إلى غياب ethinylestradiol.

أوضحت أيضا نتائج الدراسات الإكلينيكية أن كلما بدأت المعالجة بعد الجماع مبكرا، كان التأثير أفضل. على أية حال، تشير الخبرات إلى أن النساء تتأخرن في أخذ القرص الأول لتجنب الحالة حيث يكون أخذ القرص الثاني بعد 12 ساعة من القرص الأول في زمن غير مناسب (مثلا في وقت تكون فيه نائمة). على أية حال، طبقا للدراسات، من الأساسي أخذ الملاحظات الدقيقة للفترة الفاصلة التي مدتها 12 ساعة بين الجرعتين لعدم تقليل التأثير المنشود. تبعا للبيانات الإحصائية، تأخذ النساء الجرعة الثانية خلال 12 إلى 16 ساعة بعد الجرعة الأولى [Lancet, 352, 428-433, (1998)].

على ضوء العيوب المذكورة (تأخر إعطاء القرص الثاني)، تصف براءة الاختراع الأوروبية 1448207 منتجا مشتتلا على قرص واحد فقط لكنه يحتوي على ضعف كمية levonorgestrel، أي 1.5 مجم من المادة النشطة. يجب أخذ هذا القرص خلال 72 ساعة بعد ممارسة الجنس بدون وقاية. تستطيع هذه الدراسة أن توضح، كدراسة إكلينيكية، أن التأثير المانع للحمل مماثل أو أفضل بقليل عن التأثير المانع للحمل عند تقسيم الجرعة على قرصان، يحتوي كل منهما على 0.75 مجم

[E. Jonansson et al., Human Reproduction, vol. 17, no. 6, 1472-1476 (2002)].

يفترض Johansen، على أية حال، أن المستحضر عالي الجرعة 1.5 مجم يمكن تحمله بصورة ضعيفة (غثيان، جيشان النفس، القيء، وأيضا اختلال في الدورة الشهرية).

تحررت مجموعات أخرى للبحث عن تأثير مثبطات COX على التبويض. تحرى مثلا Pall et al. عن تأثير rofecoxib على التبويض

[Pall et al.; Human Reproduction vol. 16, no. 7, pp 1323-1328 (2001)].

في هذه الدراسة، يستخدم 25 مجم من المادة النشطة في تسعة أيام متعاقبة. يتحقق تأخير التبويض خلال 48 ساعة في 4 من 6 مرضى. 5

تتفق الدراسة التي أجراها M. S. Bata et al. مع نتائج Pall لكنه تحرى عن تأثير meloxicam على التبويض

[Bata et al., J Clin Pharmacol (2006) 46:925-932].

تبين هذه الدراسة أنه مع جرعة 30 مجم لكل مريض في اليوم (على 5 أيام متعاقبة) يمكن تحقيق تأخير التبويض لمدة قدرها 5 أيام. 10

على الرغم من أن مثبطات COX معروفة مبدئياً بأنه يمكن تحملها جيداً نسبياً، يشير EMEA [EMEA/62838/2005؛ EMEA/62757/2005] إلى هذه الفئة من المواد التي تساعد في احتمالية حدوث حالات قلبية وعائية ضارة، ولهذا يوصى باستخدام أقل جرعة مؤثرة. تبين بيانات الدراسة المتاحة حالياً نزعة لزيادة احتمالية حدوث حالات قلبية وعائية وكلوية بسبب زيادة الانتقائية تجاه COX-2 (cyclooxygenase نوع 2). لهذا يجب معالجة Meloxicam مع أخذ الحيطة بالمقارنة مع مثبطات COX الأخرى مثل piroxicam 15

[Clin Pharmacol Ther. 2009 Feb;85(2):190-7; Pharmacotherapy 2006;26(7):919-938].

على أية حال، تتصل زيادة انتقائية COX-2 مع الآثار الجانبية الأقل للمعدة والأمعاء، ولذلك وجدت حالات وعائية قلبية ضارة فقط في حالات الاستخدام المزمن 20

[Am. J. Med. 2004;117:100-106].

في دراسة تجريبية، تحرى Massai et al. عن استخدام meloxicam متحداً مع levonorgestrel (LNG) على وقت التبويض فيما يتعلق بمنع الحمل المفاجئ

[Human Reproduction vol. 22, no. 2, pp 434-439 (2007)].

في هذه الدراسة، يستخدم قرصان، يحتوي كل منهما على 0.75 مجم من LNG (المعروف مثلاً تحت المسمى التجاري Postinor-2). يستخدم Meloxicam بجرعة 15 مجم. في مجموعة المرضى اللذين تلقوا اتحاد من meloxicam و LNG، يكون لديهم نزعة لحدوث التبويض أقل 25



من المجموعة المعالجة فقط بالمركب LNG. يبرز هذا التأثير إلي حد كبير كلما تأخر تعاطي الأقراص بالنسبة للتبويض.

### الكشف عن الاختراع

لهذا يكمن غرض هذا الاختراع في صنع تركيبة دوائية متاحة لمنع الحمل المفاجئ والتي يمكن إعطاؤها، مع جرعة منخفضة من كل من مثبطات COX وأيضا gestagen، والتي في نفس الوقت تبين كفاءة محسنة لمنع الحمل مقارنة بالمنتجات المانعة للحمل التي أساسها gestagen المتاحة حاليا. وهناك غرض آخر للاختراع وهو صنع منتجات متاحة تسمح بالاستخدام الآمن لمرة واحدة مع آثار جانبية منخفضة والتي يستخدم فيها إضافيا مثبطات COX والتي تظهر وجود احتمالية منخفضة لحدوث آثار قلبية و/أو كلوية أو عدم حدوثها من الأساس.

### وسائل تنفيذ الاختراع

يتحقق هذا الغرض بتنفيذ الاختراع الحالي. لقد وجد أن مثبطات COX تقوي حدوث تأثير gestagens، وكنتيجة لهذا يمكن تقليل جرعة gestagen كثيرا وبشكل مدهش وهي الجرعة المطلوبة لتفادي التبويض. على العكس من هذا، تستطيع gestagens أن تقوي إضافيا تأثيرات تثبيط التبويض التي تحدثها مثبطات COX. من خلال هذه التأثيرات التعاونية، يمكن الحصول على هذا على الرغم من انخفاض الجرعة إلى حد كبير، تحديدا جرعة gestagen، لتحقيق تأثير مانع للحمل مماثل أو معزز وفي نفس الوقت لتقليل الآثار الجانبية لكلا الفئتين من المواد. يمكن تقليل الآثار الجانبية التي تصاحب gestagen بشكل خاص (مثلا الغثيان والصداع) بإضافة مثبط COX الذي يزيد القدرة على تحمل وقبول الطريقة.

يمكن أيضا توضيح أن استخدام مثبطات COX يقلل أيضا معدل التخصيب للمعدقات التبويضية من الرُكام- البويضة (البويضات التي يحيطها خلايا الرُكام، حيث أن خلايا الرُكام التي تحيط بالبويضة لها وظائف هامة في التخصيب، Tamba S. et al. PNAS 2008). هذا بمعنى أنه عندما لا يتم كبح التبويض بمثبطات COX، يكون هناك تأثير إضافي مانع للحمل ناشئ من انخفاض معدل التخصيب. قد يرجع سبب هذا إلى التأثيرات الواقعة على سمات توسع الرُكام الذي قد يحدث بعد ذروة LH والذي فيه تلعب prostaglandins دورا معيناً (انظر مثال 3). يؤدي هذا إلى تحسين جدية منع الحمل مقارنة بالمنتجات المعتمدة على LNG الموجودة بالأسواق والتي تستعمل آلية تثبيط التبويض فقط. لذلك يتحقق التحسن في كفاءة منع الحمل برغم حدوث التبويض. فيما يتعلق بتأثير prostaglandins على الخصوبة، يشار إلى مقالة

Normann R. J. THE LANCET 2001 and Sirois J. et al. Human Reproduction Update, 2004.

يمكن أيضا أساسيا تقسيم جرعة من مواد نشطة (مثبط gestagen و COX) لأجزاء متساوية إلى حبيبتين بدون إضعاف الفعالية بشكل كبير، كما نمن عدم زيادة الفاصل الزمني بين الجرعة الأولى والجرعة الثانية عن 12 ساعة، ونضمن أيضا تناول الحبيبتين خلال 72 ساعة بعد عملية جنسية بدون وقاية. مع ذلك، لأجل الأسباب المذكورة في الفقرة 24 (استجابة في تناول الجرعة الثانية، وملانمة المريض)، لا يفضل هذا الشكل للإعطاء.

كمثبط gestagen، يمكن أيضا أساسيا استخدام gestagens المعروفة والمستخدمة في حبوب منع الحمل وأيضا gestagens أخرى مناسبة للاستخدام المعوي، مثل chlormadinone acetate norethisterone (NET) / norelgestromin (NGMN)، norgestimate (NGM)، (CMA) 10 nomegestrol etonogestrel (3-keto-desogestrel)، norethisterone acetate (NETA) drospirenone (DRSP)، promegestone، demegestone، acetate (NOMAc) trimegestone cyproterone acetate (CPA)، medroxyprogesterone acetate (MPA) gestodene، desogestrel (DSG)، norgestrel (NG)، levonorgestrel (LNG)، (TMG) 15 (GSD) أو dienogest (DNG)، ويفضل بينها levonorgestrel (LNG)، desogestrel (DSG)، gestodene (GSD) و dienogest (DNG). للاستخدام طبقا للاختراع كمنتج لمنع الحمل الطارئ، يفضل تحديدا levonorgestrel.

يكون الحد الأدنى للجرعة لأجل gestagen المستخدم لمنع الحمل الطارئ هو جرعة تثبط أيضا التبويض. تختلف هذه الجرعة اعتمادا على gestagen المستخدم. توجد في الأدبيات أدنى الجرعات المقترحة التالية لتثبيط التبويض (استخدام لمدة 21 يوم) (جدول 1): 20

جدول 1

جرعة بالفم/ يوم	Gestagen
1.5-2 مجم <sup>33</sup> ، 5 مجم <sup>30</sup>	Chlormadinone acetate (CMA)
1 مجم <sup>33</sup>	Cyproterone acetate (CPA)
60 ميكروجرام <sup>28</sup>	Desogestrel (DSG)
1-2 مجم <sup>29</sup>	Dienogest (DNG)
2 مجم <sup>33</sup>	Drospirenone (DRSP)
< 30 مجم <sup>33</sup>	Dydrogesterone
2 مجم <sup>33</sup>	Ethinodiol
30 ميكروجرام <sup>33</sup> ، 40-50 ميكروجرام <sup>28</sup>	Gestodene (GSD)

1001

50 ميكروجرام <sup>33</sup> ، 60 ميكروجرام <sup>28</sup>	Levonorgestrel (LNG)
2 مجم <sup>33</sup>	Lynestrenol
10 مجم <sup>33</sup>	Medrogestone
10 مجم <sup>33</sup>	Medroxyprogesterone acetate (MPA)
2.5 مجم <sup>32</sup>	Nomegestrol acetate (NOMAc)
0.5 مجم <sup>33</sup>	Norethisterone
0.5 مجم <sup>33</sup>	Norethisterone acetate (NETA)
250-180 ميكروجرام <sup>31</sup>	Norgestimate (NGM)
300 مجم <sup>33</sup>	Progesterone
0.5 مجم <sup>33</sup>	Promegestone
0.5 مجم <sup>33</sup>	Trimegestone

يكون الحد الأعلى للجرعة لإعطاء فردي لأجل levonorgestrel هو 900 ميكروجرام. طبقا للاختراع، يفضل جرعة قدرها 750 ميكروجرام، بمعنى كمية مقابلة لنصف الجرعة المستخدمة في منتجات منع الحمل الاضطراري في السوق اليوم، والتي تعتمد أيضا على .LNG

5 لأجل gestagens الأخرى المستخدمة طبقا للاختراع، تشير الكميات التالية إلى نطاقات جرعة لإعطاء فردي مفضل:

جدول 2

جرعة بالفم (مجم)		Gestagen
75	1.5	Chlormadinone acetate (CMA)
15	1	Cyproterone acetate (CPA)
0.9	0.06	Desogestrel (DSG)
30	1	Dienogest (DNG)
30	2	Drospirenone (DRSP)
450	30	Dydrogesterone
30	2	Ethinodiol
0.75	0.03	Gestodene (GSD)
0.9	0.05	Levonorgestrel (LNG)
30	2	Lynestrenol
150	10	Medrogestone
150	10	Medroxyprogesterone acetate (MPA)
37	2.5	Nomegestrol acetate (NOMAc)
8	0.5	Norethisterone
8	0.5	Norethisterone acetate (NETA)
3.7	0.18	Norgestimate (NGM)
4500	300	Progesterone
8	0.5	Promegestone

fccf

8	0.5	Trimegestone
---	-----	--------------

طبقا للاختراع، يفضل تحديدا نطاقات جرعة تقابل كميتين إلى 6 كميات من جرعة تثبيط التبويض. بذلك، طبقا للاختراع، تكون نطاقات الجرعة المفضلة تحديدا هي 360-100 ميكروجرام لأجل levonorgestrel، 1-12 مجم لأجل dienogest، 360-120 ميكروجرام لأجل desogestrel، 60-300 ميكروجرام لأجل gestodene، 3-30 مجم لأجل CMA، 360-1500 ميكروجرام لأجل NGM، و 5-15 مجم لأجل NOMAc.

يفضل تحديدا إعطاء تركيبة لمنع الحمل الطارئ، بالإضافة إلى مثبط COX، والتي تحتوي على levonorgestrel بكمية من 150-300 ميكروجرام.

تتضمن أساسيا المثبطات COX المستخدمة طبقا للاختراع كل مثبطات COX المتاحة للإشارات الأخرى، مثلا meloxicam أيضا. تتضمن مثبطات COX المناسبة تحديدا طبقا للاختراع nimesulide، tenoxicam، diclofenac، celecoxib، naproxen، piroxicam، indomethacin و lornoxicam، يفضل منهم تحديدا piroxicam. بذلك، يكون المثبط COX بالاتحاد مع gestagen (LNG) له تأثير أفضل من التأثير المتحقق، مثلا، لاتحاد LNG مع meloxicam (انظر مثال 1)، وهذا يقلل إضافيا الإخصاب.

لأجل المثبطات COX أيضا، تستخدم جرعات مختلفة اعتمادا على المثبطات COX المستخدمة. تنتج نطاقات جرعة للمثبطات COX المستخدمة طبقا للاختراع من أقصى الجرعات اليومية الموصى بها من المثبط COX الخاص لإعطاء فردي بشكل مفضل. تتعلق أقصى الجرعات الموصى بها بمعالجات طويلة المدى وعلاجات مستمرة، وبذلك، للإشارة الحالية لمنع الحمل الطارئ مع إعطاء فردي بشكل مفضل، يمكن أيضا استخدام أقصى الجرعة اليومية الموصى بها ثلاث مرات. يلاحظ ربع من أقصى الجرعة اليومية الموصى بها كحد أدنى. لأجل المثبطات COX المستخدمة طبقا للاختراع، تعطي هذه الكميات التالية (جدول 3):

جدول 3

نطاق لمنع الحمل الاضطراري (مجم)	أقصى جرعة* يومية موصى بها (مجم)	
60-5	20	Piroxicam
120-10	40	Tenoxicam
3800-300	1250	Naproxen
450-40	150	Diclofenac
600-50	200	Indomethacin
1200-100	400	Celecoxib

٤٤٤

60-50	200	Nimesulide
48-4	16	Lornoxicam
3600-600	**2400	Ibuprofen

\* أقصى جرعات يومية لكل

Wolters Kluwer Health (Ovid SP Verlag) Drug Information Full Text

88 أقصى جرعة يومية لكل مقحمة عبوة

- 5 في تجسيد مفضل من الاختراع، يستخدم اتحاد من piroxicam في نطاق جرعة من 5-60 مجم و levonorgestrel في النطاق من 60-750 ميكروجرام في المستحضر الدوائي. يفضل مستحضر يحتوي على 10-30 مجم من piroxicam و 150-300 ميكروجرام من LNG. قد يوجد المستحضر الدوائي في حالة صلبة أو سائلة، مثلاً كقرص، قرص مغلف بغشاء أو قرص مغلف، رقاقة، كبسولة، حبيبة أو مسحوق. توجد أيضاً مستحضرات بأمبولة مساحيق متجفدة، تسمح بتحضير تركيبات سائلة في الموقع. قد تكون التركيبات السائلة هي محاليل حقن أو محاليل تشريب، على سبيل المثال.
- 10 يكون تحضير المستحضر الدوائي معروفا للخبير. يتم وصف تحضير مستحضر كقرص في مثال 4.
- 15 تتحقق فعالية التركيبة طبقاً للاختراع بدراسات تثبيط التبويض المجراة على جردان إناث بالغة دورتها الشهرية منتظمة. أولاً، باستخدام 5 مجموعات جرعة بالإضافة إلى placebo (0.003 مجم، 0.01 مجم، 0.03 مجم، 0.1 مجم و 0.3 مجم)، تتحدد الجرعة المحددة من levonorgestrel (LNG) التي لا يوجد عندها أيضاً تأثير تثبيط للتبويض. وجد أن جرعة 0.01 مجم levonorgestrel لكل حيوان (تحت الجلد، يختصر هنا فيما بعد s.c.) لا يكون لها أيضاً تأثير تثبيط للتبويض.
- 20 مع الجرعة LNG المحددة بذلك (0.01 مجم)، عندئذ يجري اختبار مقارنة يقارن فيه تأثير تثبيط التبويض من LNG، placebo، meloxicam، piroxicam، واتحاد من LNG و meloxicam، مع التركيبة، طبقاً للاختراع، من LNG بالإضافة إلى piroxicam. عند بداية فترة ما بعد الدورة التناسلية، تعالج خمسة حيوانات في كل حالة لمدة أربعة أيام متتالية مع (أ) placebo، (ب) 0.01 مجم من LNG، (ج) 2 مجم من piroxicam، (د) 0.01 مجم من LNG و 2 مجم من piroxicam، (هـ) 2 مجم من meloxicam، و (و) 0.1 مجم من LNG و 3 مجم من meloxicam. يعطى LNG بالإعطاء تحت الجلد، ويعطى المثبط COX معويا (بالفم).
- 25

- عندما يخرج من المبيض 42 بويضة في مجموعة مقارنة (أ) ويخرج من المبيض 35 بويضة في مجموعة معالجة (ب) مع 0.1 مجم من levonorgestrel، يكون معدل التبويض بالاتحاد مع 2 مجم فمويا من piroxicam بالإضافة إلى 0.1 مجم من levonorgestrel (مجموعة معالجة (د)) هو فقط 3 بويضات (حيوان واحد فقط من 5 حيوانات توضح أي تبويض مطلقا). على العكس، مع 2 مجم من piroxicam مستقلا بذاته (مجموعة معالجة (ج))، تخرج 9 بويضات من البويضة.
- عند أدنى جرعة أيضا من 1 مجم فقط piroxicam، يكون معدل التبويض للاتحاد مع 0.1 مجم من levonorgestrel هو 16 بويضة، حيث يسمح 1 مجم من piroxicam بتبويض 28 بويضة.
- 10 توضح المقارنة بين LNG/piroxicam و LNG/meloxicam و LNG أن meloxicam بالإضافة إلى LNG في المقارنة المباشرة أقل تأثيرا من piroxicam بالإضافة إلى LNG. بذلك، إن اتحاد 2 مجم من meloxicam مع 0.01 مجم من levonorgestrel يوضح أيضا معدل تبويض 18 بويضة في 5 حيوانات.
- 15 في اختبار آخر (مثال 2) على الجرذان (n = 10 حيوانات) بها دورات شهرية سليمة، وجد على نحو مثير للدهشة أن piroxicam الخاص بذاته له تأثير كبير يعتمد على الجرعة على تركيز progesterone للمصل في الماء (19 ساعة) لدورة نزوية مسبقة، أي عند زمن ذروة LH. يتضح هذا كمؤشر لفعالية ذروة LH بالتغير من مبيض لإنتاج estrogen (قبل ذروة LH) إلى مبيض لإنتاج progesterone غالبا (يسببه الذروة LH). توضح هذه النتيجة المثيرة للدهشة أن piroxicam للخاص بذاته له تأثير على الموقع الهرموني، الذي يؤدي إلى تأثير منع للحمل أو إلى زيادة تأثير gestagen لمنع الحمل. على العكس، تصف الأدبيات أن المثبطات COX الأخرى ليس لها مستويات هرمونية
- 20 [Pall et al.; Human Reproduction vol. 16, no. 7, pp 1323-1328 (2001); Bata et al., J Clin Pharmacol (2006) 46:925-932].
- 25 في هذا الاختبار أيضا، وجد أن اتحاد جرعة منخفضة من levonorgestrel (0.01 مجم تحت الجلد) مع piroxicam (0.5؛ 1 و 2 مجم فمويا) يثبط تبويض أفضل بكثير من كل مادة خاضعة خاصة بذاتها: يخرج 100 بويضة من المبيض في المجموعة الناقلة، 68 في المجموعة مع LNG الخاص بذاته، 85 في المجموعة مع 0.5 مجم من piroxicam، 56 في المجموعة مع 1

مجم من piroxicam، و30 في المجموعة مع 2 مجم من piroxicam. تكون معدلات التبويض هنا بالاتحاد مع 0.01 مجم levonorgestrel و0.5 مجم من piroxicam (31 بويضة)، مع 31 مجم من piroxicam (19 بويضة) ومع 2 مجم من piroxicam (لا توجد بويضات) أقل بكثير و، في أعلى جرعة، تؤدي أيضا إلى اكتمال التبويض (10 حيوانات لكل مجموعة).

### 5 طرق تطبيق الاختراع صناعيا

إن الأمثلة التالية غير المحددة توضح الاختراع.

مثال 1: (اختبار تثبيط التبويض على الجرذان):

- يكون الجرذ هو نموذج لحيوان مناسب تحديدا لإعطاء مواد خاضعة تثبيط التبويض، حيث تخرج البويضات تلقائيا وتراقب الدورة الشهرية بسهولة باستخدام لطخات مهبلية للفحص.
- 10 في الاختبار التالي، تستخدم جرذان إناث يتراوح وزنها من 200 إلى 220 مجم. تثبتت الحيوانات في أقفاص macrolon في حجرات تحت شروط إضاءة متحكم فيها (12 ساعة ظلام، 12 ساعة ضوء)، ويقدم لها نظام غذائي قياسي ولديها القدرة للوصول للماء بحرية.
- يذاب levonorgestrel في benzyl benzoate / زيت خروج (1+4 حجم/ حجم)، وتعطى الجرعة اليومية تحت الجلد بحجم 1 مليلتر/ كجم من وزن الجسم. تعلق المثبطات COX في سائل حامل (85 مجم من MyrjR53 (2-hydroxyethyl octadecanoate; CAS no. 9004-99- MyrjR53) (3؛ في 100 مليلتر من محلول 0.9% NaCl / وزن/ حجم)، وتعطى الجرعة اليومية المقابلة لمجموعة المعالجة معويا بحجم 2 مليلتر/ كجم من وزن الجسم.
- 15 تراقب دورتان باستخدام لطخات مهبلية للفحص قبل بداية الاختبار. تدخل في الاختبار فقط حيوانات لها دورة منتظمة كل 4 أيام. يكون تخصيص مجموعات المعالجة عشوائيا. عند بداية فترة ما بعد الدورة التناسلية، تعطى المادة الخاضعة للاختبار لمدة 4 أيام (الأيام 1-4) ويستمر متابعة الدورة. في اليوم 3 من المعالجة (دورة نزوية مسبقة)، تؤخذ عينة دم من خلق مقلة العين عند الساعة 9 ومن الساعة 18.30 لتحديد الهرمون الملوتن (LH). في اليوم 4 (بعد الإعطاء)، تخضع الحيوانات مع العينات المهبلية التي تظهرها في الدورة التناسلية أو بعد الدورة التناسلية لاستئصال المبيض من جانب واحد تحت المخدر. تصنع مستحضرات مسحوقة من الأنابيب وتفحص تحت المجهر لوجود البويضات. في اليوم 5، يضحي بكل الحيوانات (الحيوانات السليمة والتي خضعت لاستئصال المبيض من جانب واحد)، وتحضر أنابيب من حيوانات في الدورة التناسلية وبعد الدورة التناسلية وتفحص بنفس الطريقة. توضح الاختبارات المجراة أن
- 20
- 25

الجرعة المنخفضة من levonorgestrel، رغم أنها لا تثبط التبويض بذاتها، توفر إخماد زائد للتبويض عند الاتحاد مع مثبطات COX، و، في حالة piroxicam، يتحقق غالبا إخماد كامل للتبويض. على العكس، توفر المثبطات COX بذاتها إخماد جزئي فقط للتبويض.

يلخص جدول 4 نتائج الدراسة، أي التأثير المتحد لأجل levonorgestrel بالإضافة إلى

5 مثبطات COX على التبويض:

جدول 4

مجموعة المعالجة	حساب التبويض، مطلق	حساب التبويض، متوسط
مادة ناقلة	42	$0.5 \pm 8.4$
0.01 LNG مجم تحت الجلد	35	$2 \pm 7$
2 Meloxicam مجم معويا	28	$2.5 \pm 5.6$
2 Piroxicam مجم معويا	9	$0.4 \pm 1.8$
Priox + (0.01 مجم) LNG (2 مجم)	3	$1.3 \pm 0.6$ (حيوان فقط يخرج 3 بويضات من المبيض)
(0.01 مجم) LNG + (2 مجم) Melox	18	$3.3 \pm 3.6$

مثال 2

يقابل الاختبار المجرى الاختبار الموصوف في مثال 1.

يلخص جدول 5 النتائج لتركيزات progesterone في دورة نزوية مسبقة عند الساعة 19:

جدول 5

مجموعة المعالجة	Progesterone في دورة نزوية عند 19 ساعة - متوسط $\pm$ SD (العدد = 10)
مادة ناقلة	$88 \pm 254$
0.5 Piroxicam مجم معويا	$49 \pm 237$
1 Piroxicam مجم معويا	$67 \pm 183$
2 Piroxicam مجم معويا	$94 \pm 122$

10

مثال 3

تؤثر المواد الخاضعة على الخصوبة بتقليل قابلية إخصاب البويضات أو معقدات بويضات ركام. للتحقق من هذه التأثيرات، قد تعطى المواد الخاضعة في الجسم الحي و، بعد التبويض من معقدات بويضات/ ركام، قد تخضع للتخصيب في المعمل. إن معدل التخصيب في المعمل، بدون إضافة مادة خاضعة للاختبار أيضا، يسمح باستنتاج نتائج بملاحظة تأثيرات المواد الخاضعة للاختبار في الجسم الحي.

15



## تبييت فأران إناث غير ناضجة

(strain: B6D2F1, Charles River, Suelzfeld, age: 19-25 days)

في أقفاص macrolon في حجرات تحت شروط إضاءة متحكم فيها (12 ساعة ظلام، 12 ساعة ضوء)، يقدم لها نظام غذائي قياسي ولديها قدرة للوصول للماء بحرية.

5 تحضر الفأران مع PMSG (Pregnant Mare Serum Gonadotropin) (10 وحدات دولية/

حيوان فمويًا). بعد 48 ساعة، يتم حث حافز إطلاق التبويض في الحيوانات بإعطاء 10 وحدات

دولية/ حيوان فمويًا. تعلق المثبطات COX في سائل حامل (85 مجم MyrjR53-2)

(hydroxyethyl octadecanoate; CAS no. 9004-99-3؛ في 100 مليلتر من محلول NaCl

0.9% وزن/ حجم)، وتعطى الجرعة اليومية المقابلة لمجموعة المعالجة (n = 5 حيوانات لكل

10 مجموعة) بحجم 0.2 مليلتر فمويًا. 8 ساعات سابقًا ومعًا مع hCG. بعد 14 ساعة من إعطاء

hCG، يضحى بالحيوانات. تسترجع بويضات خارجة من المبيض ومعقدات بويضات ركام من

الكيس المصلي المبيضي و/أو قناة المبيض وتخضع للتخصيب في المعمل، مع عد حيوانات

منوية قدرها 40000 حيوان منوي/ 0.5 مليلتر لمدة ساعة واحدة مستخدمة للتخصيب. بعد 24

ساعة من التحضين مع الحيوانات المنوية، ينشأ عدد من البويضات المخصبة ويتحدد معدل

15 التخصيب بالنسبة المئوية.

توضح النتائج أن piroxicam له تأثير على قابلية تخصيب معقدات بويضات ركام مخصبة.

يلخص جدول 6 نتائج دراسة تأثير piroxicam على معدل تخصيب معقدات بويضات

متكتلة مخصبة:

## جدول 6

معدل التخصيب (SD ± %)	مجموعة معالجة
16 ± 55	وسط ناقل
7 ± 12	Piroxicam (2 × 0.5 مجم/ الحيوان فمويًا)
18 ± 14	Piroxicam (2 × 0.3 مجم/ الحيوان فمويًا)
8 ± 19	Piroxicam (2 × 0.15 مجم/ الحيوان فمويًا)

20 مثال 4: (طريقة إنتاج قرص لمنع الحمل الطارئ)

يوضح جدول 7 أقراص لها وزن كلي 200 مجم لكل قرص وتكون التركيبة

## جدول 7

0.25 مجم	Levonorgestrel، ممكّن
20 مجم	Piroxicam، ممكّن
107.75 مجم	Lactose monohydrate

فعل

36 مجم	نشا الذرة
24 مجم	نشا معدل
10 مجم	Polyvinylpyrrolidone 25000
2 مجم	Magnesium stearate

5 ناتجة بتعبئة كسارة حبيبية مميعة القاعدة بمقدار 31.68 كجم من نشا الذرة، 21.12 كجم من نشا معدل، 0.22 كجم من levonorgestrel (ممكرن)، 17.6 كجم من piroxicam (ممكرن) و 94.82 كجم من lactose monohydrate وبتنشيط القاعدة المميعة. يرش باستمرار محلول مائي قدره 8.8 كجم من polyvinylpyrrolidone 25000 في 50 كجم من ماء منقى على القاعدة المميعة، ويجفف الخليط في نفس الوقت بتسخين تيار الهواء من القاعدة المميعة. عند نهاية العملية، يدخل 1.76 كجم من magnesium stearate إلى الكسارة الحبيبية مميعة القاعدة ويخلط مع الحبيبات الناتجة بتشغيل القاعدة المميعة. تضغط الحبيبة المتكونة بذلك في مكبس قرص دوار إلى شكل قرص له قطر 8 ملليمتر.

1. Swahn ML. Effect of post-coital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:738-44.
2. Ling WY. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. *Fertil Steril* 1979;32:297-302.
3. Rowlands S. A possible mechanism of action of danazol and an ethinylestradiol/norgestrel combination used as postcoital contraceptive agents. *Contraception* 1986;33:539-45.
4. Croxatto HB. Effects of the Yuzpe regimen, given during the follicular phase, on ovarian function. *Contraception* 2002;65:121-8.
5. Kubba AA. The biochemistry of human endometrium after two regimens of postcoital contraception: a dl-norgestrel/ethinylestradiol combination or danazol. *Fertil Steril* 1986;45:512-6.
6. Ling WY. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. II. Effect of postovulatory administration on ovarian function and endometrium. *Fertil Steril* 1983;39:292-7.
7. Yuzpe AA. Post coital contraception — a pilot study. *J Reprod Med* 1974;13:53-8.
8. Taskin O. High doses of oral contraceptives do not alter endometrial  $\alpha 1$  and  $\alpha \nu \beta 3$  integrins in the late implantation window. *Fertil Steril* 1994;61:850-5.
9. Raymond EG. Effect of the Yuzpe regimen of emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod* 2000;15:2351-5.
10. Ling WY. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. III. Effect of preovulatory administration following the lutealizing hormone surge on ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 1983;40:631-6.
11. Croxatto HB. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. *Contraception* 2001;63:111-21.

12. Croxatto HB. Mechanisms of action of emergency contraception. *Steroids* 2003;68:1095-8. 5
13. Glasier A. Emergency postcoital contraception. *N Engl J Med* 1997;337:1058-64.
14. Trussell J, Raymond EG. Statistical evidence concerning the mechanism of action of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Obstet Gynecol* 1999;93:872-6.
15. Hapangama D. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001;63:123-9.
16. Durand M. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001;64:227-34.
17. Marions L. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol* 2002;100:65-71.
18. Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception* 2004;69:373-7.
19. Croxatto HB. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75-mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 2004;70:442-50.
20. Olowole IA. Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2007;75:372-7.
21. Durand M. Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodelin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. *Contraception* 2003;71:451-7.

fccc

22. Nascimento JA. In vivo assessment of the human sperm acrosome reaction and the expression of glycodelin-A in human endometrium after levonorgestrel - emergency contraceptive pill administration. *Hum Reprod* 2007;22:2190-5.
23. Kesserü E. The hormonal and peripheral effects of dnorgestrel in postcoital contraception. *Contraception* 1974;10:411-24.
24. Trussell J. Plan B and the politics of doubt. *J Am Med Assoc* 2006;296:1775-8.
25. Müller AL. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* 2003;67:415-19.
26. Ortiz ME. Postcoital administration of levonorgestrel does not interfere with postfertilization events in the new-world monkey *Cebus apella*. *Hum Reprod* 2004;19:1352-6.
27. Hatcher RA, Trussell J. *Emergency Contraception: The Nation's Best Kept Secret*. Decatur GA: Bridging the Gap Communications, 1995.
28. Teichmann "Empfängnishaftung: eine vergleichende Übersicht aller Methoden, Risiken und Indikationen", published by Georg Thieme Verlag (1996)
29. Moore C, Carol W, Gräser T et al. in *Clin Drug Invest* 18, 271-8 (1999)  
Influence of dienogest on ovulation in young fertile women
30. R. Druckmann; *contraception* 79 (2009) 272 – 281: Profile of progesterone derivative chlormadinone acetate – Pharmacodynamic properties and therapeutic applications
31. *Fertility control* Stephen L. Corson, Richard J. Derman, Louise B. Tyrer Edition: 2, illustrated. Publishers Taylor & Francis, 1994 ISBN 096979780X, 9780969797807 514 pages
32. Bazin B, Thevenot R, Bursaux C and Paris J (1987) Effect of nomegestrol acetate, a new 19 nor-progesterone derivative, on pituitary-ovarian function in women. *Br J Obstet Gynaecol* 94, 1199–1204

f001

33. Schindler A.E. et al (2003) Classification and pharmacology of progestins

Maturitas 46, S1, 7-16

20

عناصر الحماية

- 1-1 تركيبة دوائية (pharmaceutical composition) تعطى في جرعة فردية، تتميز بأنها تحتوي على " 2
- (أ) 900-50 ميكروجرام levonorgestrel، 30-1 مجم dienogest، 900-60 ميكروجرام 3
- desogestrel، 750-30 ميكروجرام gestodene، 75-1.5 مجم CMA، 3700-180 4
- ميكروجرام NGM، 15-1 مجم cyproterone acetate (CPA)، 30-2 مجم drospirenone 5
- (DRSP)، 450-30 مجم dydrogesterone، 30-2 مجم ethynodiol، 30-2 مجم 6
- lynestrenol، 150-10 مجم medrogestone، 150-10 مجم medroxyprogesterone acetate 7
- (MPA)، 8-0.5 مجم norethisterone acetate، 8-0.5 مجم norethisterone (NETA)، 8
- 300-4500 مجم progesterone، 8-0.5 مجم promegestone، 8-0.5 مجم trimegestone أو 9
- 37-2.5 مجم NOMAc و 10
- (ب) كمثبطات COX 60-5 مجم piroxicam، 3800-300 مجم naproxen، 1200-100 مجم 11
- celecoxib، 600-50 مجم indomethacin، 450-40 مجم diclofenac، 600-50 مجم 12
- nimesulide، 48-4 مجم lornoxicam أو 120-10 مجم tenoxicam كمواد نشطة، والمواد 13
- المساعدة المعروفة المستخدمة في الممارسة الدوائية. 14
- 2- التركيب الدوائية (pharmaceutical composition) كما هو محدد في عنصر الحماية 1، 1
- تتميز بأنها تحتوي على gestagen 2
- 360-100 ميكروجرام levonorgestrel، 12-2 مجم dienogest، 360-120 ميكروجرام 3
- desogestrel، 300-60 ميكروجرام gestodene، 30-3 مجم CMA، 1500-360 ميكروجرام 4
- NGM أو 15-5 مجم NOMAc. 5
- 3- التركيب الدوائية (pharmaceutical composition) كما هو محدد في عناصر الحماية 1-2، 1
- تحتوي على levonorgestrel على أنه gestagen. 2
- 4- التركيب الدوائية (pharmaceutical composition) كما هو محدد في عناصر الحماية 1-3، 1
- تحتوي على levonorgestrel بجرعة 300-150 ميكروجرام. 2
- 5- التركيب الدوائية (pharmaceutical composition) كما هو محدد في عناصر الحماية 1-3، 1
- تحتوي على piroxicam على أنه مثبط COX. 2

- 1 6- التركيبة الدوائية (pharmaceutical composition) كما هو محدد في عنصر الحماية 4،  
2 تحتوي على piroxicam بجرعة 5-60 مجم.
- 1 7- التركيبة الدوائية (pharmaceutical composition) كما هو محدد في عنصر الحماية 4،  
2 تحتوي على piroxicam بجرعة 10-30 مجم.
- 1 8- التركيبة الدوائية (pharmaceutical composition) كما هو محدد في عناصر الحماية 1-3،  
2 تحتوي على levonorgestrel على أنه gestagen، و piroxicam على أنه مثبط COX.
- 1 9- التركيبة الدوائية (pharmaceutical composition) كما هو محدد في عنصر الحماية 8،  
2 تحتوي على 150-300 ميكروجرام levonorgestrel و 10-30 مجم piroxicam.
- 1 10- استخدام التركيبة الدوائية (pharmaceutical composition) كما هو محدد في واحد من  
2 عناصر الحماية 1-7 لتحضير دواء لمنع الحمل المفاجئ.
- 1 11- الاستخدام كما هو محدد في عنصر الحماية 8، حيث تعطى التركيبة الدوائية بجرعة فردية  
2 خلال 72 ساعة قبل الجماع.
- 1 12- التركيبة الدوائية (pharmaceutical composition) كما هو محدد في عنصر الحماية 1 أو  
2 2، تتميز بأنها تحتوي على 600-3600 مجم من ibuprofen كمثبط COX.