



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 33808 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/565; A61K 31/57;
A61K 9/16; A61P 5/30;
A61P 5/34**
- (43) Date de publication : **03.12.2012**
-
- (21) N° Dépôt : **34946**
- (22) Date de Dépôt : **07.06.2012**
- (30) Données de Priorité : **15.12.2009 MX MX/a/2009/013768**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/MX2010/000154 14.12.2010**
- (71) Demandeur(s) : **TECHSPHERE, S.A. DE C.V, Heriberto Frías No. 1035 Col. del Valle C.P. 03100 México D.F. (MX)**
- (72) Inventeur(s) : **ÁNGELES URIBE, Juan ; ; SAVOIR VILBOEUF, John Claude ;**
- (74) Mandataire : **SMAS INTELLECTUAL PROPERTY**
-
- (54) Titre : **FORMULATION PHARMACEUTIQUE PARENTÉRALE EN SUSPENSION, À LIBÉRATION SOUTENUE, À DOSAGE FAIBLE ET ULTRA-FAIBLE, UTILISÉE DANS L'HORMONOTHÉRAPIE DU SYNDROME MÉNOPAUSIQUE**
- (57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE UNE FORMULATION OU COMPOSITION PHARMACEUTIQUE PARENTÉRALE, EN SUSPENSION, À LIBÉRATION SOUTENUE, QUI CONTIENT DES PARTICULES EN SUSPENSION D'OESTRADIOL ET DE PROGESTÉRONNE POUR LA SUBSTITUTION HORMONALE CHEZ LES MAMMIFÈRES FEMELLES À DOSAGE FAIBLE ET ULTRAFAIBLE. LA FORMULATION EST CONSTITUÉE D'UNE SUSPENSION INJECTABLE COMPOSÉE DE PARTICULES D'OESTRADIOL, DE PARTICULES DE PROGESTÉRONNE, D'UN AGENT TENSIO-ACTIF, D'UN AGENT ISOSMOTIQUE, D'UN AGENT AMÉLIORANT LA VISCOSITÉ ET D'AU MOINS UN CONSERVATEUR, LEDIT OESTRADIOL SE TROUVANT DANS DES PARTICULES D'UNE GROSSEUR COMPRISE ENTRE 1 ET 100 MICRONS ET LA PROGESTÉRONNE SE TROUVANT DANS DES PARTICULES D'UNE GROSSEUR COMPRISE ENTRE 1 ET 100 MICRONS. CETTE FORMULATION OU COMPOSITION EST DESTINÉE À ÊTRE UTILISÉE DANS LA

FORME PHARMACEUTIQUE PARENTÉRALE, INTRAMUSCULAIRE, SOUS-CUTANÉE
OU INTRADERMIQUE.

تركيبة صيدلية غير معوية في صورة معلق، ذات إطلاق طويل الأمد، بجرعة منخفضة وفائقة الانخفاض، في معالجة هرمونية في متلازمة الإياس

الملخص

يتعلق الاختراع الراهن بتركيب أو تركيبة صيدلية غير معوية، في صورة معلق، ذات إطلاق طويل الأمد، تحتوي على جسيمات إستراديول وبروجستيرون معلقة لبديل هرموني في أنثى الثدييات في جرعة منخفضة وفائقة الانخفاض؛ وتتكون التركيبة من معلق قابل للحقن يشتمل على جسيمات إستراديول، جسيمات بروجستيرون، عامل خافض للتوتر السطحي، عامل إسوي الضغط التناضحي، عامل تغليظ ومادة حافظة واحدة أو أكثر، حيث يكون الإستراديول في صورة جسيمات لها حجم يتراوح من 1 إلى 100 ميكرون، ويكون البروجستيرون في صورة جسيمات لها حجم يتراوح من 1 إلى 100 ميكرون، لاستعماله في شكل صيدلي غير معوي، يعطى في العضل، تحت الجلد أو في الأدمة.

بسم الله الرحمن الرحيم

تركيبة صيدلانية غير معوية في صورة معلق، ذات إطلاق طويل الأمد، بجرعة منخفضة وفائقة الانخفاض، في معالجة هرمونية في متلازمة الإياس

مجالات الاختراع

يتعلق الاختراع الراهن، بتركيبة صيدلانية غير معوية في صورة معلق، ذات إطلاق طويل الأمد، بجرعة منخفضة أو فائقة الانخفاض، للاستخدام العلاجي لمعالجة هرمونية أثناء متلازمة الإياس.

التقنية السابقة

تمثل متلازمة الإياس أو انقطاع الطمث حدث طبيعي حيث يحدّد نهاية الحياة الإنجابية عند النساء، وتحدث بشكل عام للنساء التي تصل إلى منتصف العمر. وعالمياً (بالنسبة للرجال والنساء)، حيث تمثل هذه الفئة في عام 1990، 10% من سكان الأرض (5-8% في الدول النامية وما يقارب 15% في الدول الصناعية. كما هو مبين في المرجع Hill, K. 1996. The demography of menopause. Maturitas. Vol. 23, No.2: 113-127 10 و 2000، مرت حوالي 24.5 مليون امرأة بمرحلة انقطاع الطمث في كل عام، وفي الصين لوحدها، تقريباً 5 ملايين امرأة في كل عام. وفي العام 2020 سوف يتضاعف هذا المقدار، ومع نصف العدد من تلك النساء في آسيا. ويمثل المتوسط العمري لحدوث انقطاع الطمث في أوروبا والولايات المتحدة 50 سنة انظر المرجع Ginsberg, J. 1991. What determines the age at (the menopause? Br. Med. J. Vol. 302, No. 6788:1288-1289 15 انقطاع الطمث عند متوسط عمر 44 سنة انظر المراجع Goodman, M.J., et al. 1985. Menarche, pregnancy, birth spacing and menopause among the Agta women foragers of Cagayan province, Luzon, the Philippines. Ann. Hum. Biol. Vol.12, No. 2: 169-177 و Sharma, V.K., & Saxena, M. S. 1987. Climacteric symptoms: A study in the Indian context. Maturitas. Vol. 3, No. 1:11-20 20 انظر المرجع Rizk, D.E., et al. 1998. The age and symptomatology of natural (menopause among United Arab Emirates women. Maturitas Vol. 29, No.3: 197-202 وهو نفسه في تركيا، إسرائيل، ومعظم أجزاء آسيا، المكسيك، نيجيريا وغانا انظر المرجع

- Khwak, K.T. 1992, Epidemiology of the menopause, Br. Med. Bull. Vol. 48: 249-261). ويتم تعريف انقطاع الطمث بكونه إيقاف دائم للحيض نتيجة لفقد وظيفة جريب المبيض، حيث توجد العديد من الأعراض المرتبطة به، بتواتر وحدة متغيرة، من بينها، أعراض المحرك الوعائي، نوبات حرارية، تعرق ليلي، جفاف مهلي، مزاج سيء، قابلية التهيج، القلق، الاكتئاب، الأرق، الصداع، اضطرابات البول، ألم في المفاصل والتعب انظر المرجع (Ringa, V. 2000. Menopause and treatments. Quality of life research. Vol. 9: 695-707) ويتعلق انقطاع الطمث بالحيض الأخير الذي يحدث نتيجة لفقد فعالية المبيض ويتم تحديده عند انقضاء 12 شهر من انقطاع الطمث انظر المرجع (Malacara, J.M. 2003. Menopausia: Nuevas evidencias, nuevos enigmas. Rev. Endocrinol y Nutr. Abr.-Jun. Vol. 11, No.2: 61-72) ويحدث فقط في الأنواع البشرية، على الرغم من أنه في بعض الثدييات مثل الأسود أو قرود الريح، يحدث تناقص في وظيفة المبيض انظر المرجع (Packer, C., et al. 1998. Reproductive cessation in female animals. Nature. Vol. 392: 807-811)
- وفي معالجة مجموعة أعراض المرض وعدم الارتياح المرتبطة بالإياس، يتم استخدام هرمونات بديلة، ومع ذلك، تتزامن هذه المعالجات بظهور بعض أنواع السرطانات انظر المراجع (Zárata A., & Hernández Valencia, M. 2002. Terapia de reemplazo hormonal en mujeres menopáusicas tratadas por cancer mamario. Rev Med. IMSS Vol. 40, No. 5: 369-371)
- Cóppola, Francisco, et al. 2004. La terapia hormonal en la post-menopausia y las promesas incumplidas. Rev. Méd. Uruguay. Vol. 20, No. 2: 130-135 et al. 2000, Menopausal estrogen ad estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. JAMA. Vol. 283, No.4: 485-491)، في حين أثبتت المعالجات الأخرى فعالية أقل. ويتمثل هدف المركب أو التركيبة الفعالة للأغراض المقصودة في تحقيق توازن للإسترواديول (جزء له أداء فعال في الرحم، مما يجعله يستمر في وظيفته، ومع ذلك، قد يؤدي إلى زيادة خطر المعاناة من سرطان الرحم)، مع مادة حامية للرحم مثل البروجستيرون (بالرغم من ذلك، على ما يبدو يزيد من إمكانية المعاناة من سرطان الثدي) وعلى هذا الأساس، فكرنا في استخدام جرعات منخفضة وفائقة الانخفاض في المعالجة البديلة.
- الجرعة المنخفضة أو فائقة الانخفاض من الإستروجين. في المراجع العلمية الطبيعية الحالية، يغطي هذا التعبير أي منتج مصنوع من الإستروجين، الطبيعي أو الاصطناعي، ويحتوي على نصف المقدار أو أقل من ذلك المستخدم عادةً للمعالجة بالهرمونات البديلة إما عن طريق

الفم أو عبر الأدمة أثناء الإياس أو بعد انقطاع الطمث، بينما تكون الجرعة فائقة الانخفاض مكافئة للجزء الرابع من الجرعة العيارية، أي، 1.0 ملغم من الإستراديول و 20.0 ملغم من البروجستيرون للجرعة المنخفضة، وبين 0.25 إلى 0.50 ملغم من الإستراديول و 15.0 ملغم من البروجستيرون للجرعة فائقة الانخفاض انظر المراجع (Velasco-Murillo V. 2006. Estrógenos a dosis bajas y estrógenos de síntesis. ¿Opciones para el remplazo hormonal en el climaterio? Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2007; Vol. 45, No. 4: 381-387 و Carranza Lira, S. 2008. Dosis baja de terapia hormonal durante el climaterio. Ginecol. Obstet. Mex. Vol. 76, No. 5: 267-274). وتتفق الجرعات الهرمونية المتمثلة في 1 ملغم من الإستراديول و 20 ملغم من البروجستيرون، أو 0.5 ملغم من الإستراديول و 15 ملغم من البروجستيرون للإعطاء الشهري في العضل، المقترحة في هذا الاختراع، مع المعايير للجرعات المنخفضة للاستخدام في المعالجة الهرمونية البديلة أثناء الإياس، لكلا النوعين من الهرمونات. ويتم إدراك المنافع من المعالجة بالإستروجين بجرعات منخفضة بالنتائج في الجدول 1 أدناه:

الجدول 1. الفعالية والآثار الجانبية للأستروجين عند جرعات عيارية ومنخفضة.

5

10

الجرعة المنخفضة	الجرعة العيارية	
		الفعالية
60 إلى 70%	80 إلى 90%	كبت اضطرابات المحرك الوعائي
8 إلى 12 أسبوع	4 أسابيع	زمن الفعالية القصوى
تأثير إيجابي	تأثير إيجابي	خمود الضمور المهبلي
تأثير إيجابي	تأثير إيجابي	ارتفاع كثافة المعادن في العظام
		التأثيرات الجانبية
12%	23%	حدوث نزيف غير منتظم
22%	44%	حدوث التبقيع أو اللعق
3.2%	27.3%	حدوث فرط تنسج بطانة الرحم مع إستروجين مفرد.

كما هو مبين في المراجع (Velasco-Murillo V. 2006. Op. Cit.)

ويوجد العديد من الخيارات لعلاج والتعامل مع هذه المشكلة، فعلى سبيل المثال، تكشف براءة الاختراع الأمريكية رقم 3733407 عن طريقة لطريقة بديلة هرمونية لتخفيف ومنع

15

أعراض انقطاع الطمث، مع مساوئ تتمثل في أنه تتسبب الجرعة اليومية في ترك المريض للمعالجة.

وتكشف براءة الاختراع الأمريكية رقم 4425339 عن طريق معالجة لتخفيف أعراض انقطاع الطمث بإعطاء إستروجين وبروجستيرون في تسلسل من أربع مراحل، لفترة تصل إلى 100 يوم، مع مساوئ تتمثل في تفضيل التخلي عن العلاج.

وتكشف براءة الاختراع الأمريكية رقم 4900734 عن مركبات صيدلانية تحتوي على الإسترايديول والبروجستيرون لإعطائها عن طريق الفم، ويكون الإسترايديول موجود في محلول بجرعات تحتوي على معلق بروجستيرون صغيري الدقائق يعطى في كبسولة واحدة.

وتكشف براءة الاختراع الأمريكية رقم 4945103 عن طريقة معالجة للنساء مع المتلازمة السابقة للحيض، وذلك من خلال إعطاء الميلاتونين والبروجستيرون، مع مساوئ حيث ينبغي أن يتم إعطاؤها يومياً حيث تفضل النساء التخلي عن العلاج.

وتكشف براءة الاختراع الأمريكية 5514382 عن مكملات من المعادن والفيتامينات تعطى بشكل يومي تحتوي على فيتامين α ، β -كاروتين، نياسين، ريبوفلافين، حمض البانتوثينيك، بيريدوكسين، بيوتين، حمض أمينو بنزويك، إينوسيتول، يود، حديد، مغنيسيوم، منغنيز، موليبدنوم، سيلينيوم، خارصين ومركبات فلافونويد حيوي لتخفيف أعراض انقطاع الطمث، حيث ينبغي أن تعطى يومياً مع مساوئ تتمثل في تفضيل التخلي عن العلاج.

ويتمثل هدف هذا الاختراع في تزويد مركب أو تركيبة صيدلانية فعالة، للاستخدام العلاجي لمعالجة هرمونية في رحم النساء لتخفيف مجموعة أعراض المرض وعدم الارتياح المرتبطة بمتلازمة الإباس.

ويتمثل هدف آخر لهذا الاختراع في تزويد تركيبة صيدلانية فعالة، لمعالجة هرمونية في رحم النساء، أثناء معالجة مجموعة أعراض المرض ولتخفيف عدم الارتياح المرتبطة بمتلازمة الإباس.

ويتمثل هدف آخر لهذا الاختراع في تزويد تركيبة صيدلانية فعالة، لمعالجة هرمونية في رحم النساء لمتلازمة الإباس، في شكل جرعة حيث تتيح الاستجابة للعلاج، على سبيل المثال، شهرية في حالة التطبيق عبر الأدمة.

ويتمثل هدف آخر لهذا الاختراع في تزويد تركيبة صيدلانية فعالة لمعالجة هرمونية في رحم النساء، في معالجة مجموعة أعراض المرض وعدم الارتياح المرتبطة بمتلازمة الإباس، في جرعة منخفضة للتقليل من خطر ظهور الآثار الجانبية إلى أدنى حد، مثل سرطان الثدي.

ويتمثل هدف آخر لهذا الاختراع في تزويد تركيبة صيدلانية فعالة لمعالجة هرمونية في رحم النساء لمعالجة مجموعة أعراض المرض وعدم الارتياح المرتبطة بمتلازمة الإياس، في جرعة فائقة الانخفاض للتقليل من خطر ظهور الآثار الجانبية إلى أدنى حد، مثل سرطان الثدي. ويتمثل هدف إضافي لهذا الاختراع في تزويد مركب أو تركيبة صيدلانية حيث يمكن تطبيقها عن طريق غير معوي، أي، في العضل أو تحت الجلد.

وصف مختصر للرسوم

- الشكل 1 : يمثل رسم بياني لتقييم النوبات الحرارية كل شهر في فترة ستة شهور.
- الشكل 2 : يمثل رسم بياني نسبي النوبات الحرارية المفاجئة أثناء الشهور الـ 6 من التحليل (نوبة حرارية شديدة).
- الشكل 3 : يمثل رسم بياني يتعلق بتقييم النوبات الحرارية أثناء 6 شهور من التحليل (نوبة حرارية معتدلة).

الوصف التفصيلي

- يتكون الاختراع الراهن من مركب أو تركيبة صيدلانية غير معوية حيث يمكن إعطاؤها في العضل في صورة معلق، ذات إطلاق طويل الأمد، من جسيمات الإستراديول والبروجستيرون المعلقة لبديل هرموني في أنثى الثدييات، في جرعات منخفضة وفائقة الانخفاض. وتحتوي التركيبة على جسيمات إستراديول بأبعاد تتراوح من 5 إلى 100 ميكرومتر، جسيمات بروجستيرون بأبعاد تتراوح من 5 إلى 100 ميكرومتر، عامل خافض للتوتر السطحي، عامل إسوي الضغط التناضحي، عامل زيادة اللزوجة ومادة حافظة واحدة أو أكثر.
- 20 ويتم اختيار أي عامل خافض للتوتر السطحي قادر على تعديل التوتر السطحي لترطيب الجسيمات غير الأليفة للماء من الإستراديول والبروجستيرون.
- ويتم اختيار العامل إسوي الضغط التناضحي فقط إذا كان له المقدرة على تزويد خاصية إسوية التوتر مماثلة للخلايا.
- ويتم اختيار عامل زيادة اللزوجة فقط إذا كان له المقدرة على تعديل لزوجة المادة الناقلة للجسيمات بحيث تكون قادرة على التعليق أو إعادة التعليق.
- 25 ويتم اختيار المادة الحافظة فقط إذا كان لها المقدرة على تثبيط النمو الجرثومي.
- ويتم اختيار عامل ضبط درجة الحموضة pH فقط إذا وازن درجة حموضة المركب في ظروف فسيولوجية.

ويمكن حقن المركب الصيدلي وإطلاقه بكيفية طويلة الأمد لمدة شهر من منطلق أنه تكون الجرعة بشكل شهري.

ويتم الحصول على المركب من خلال استخدام جسيمات صغيرة مثل تلك المحضرة وفقاً لبراءة الاختراع الأمريكية رقم 2005/0025827، ومع ذلك، في هذه الحالة يكون العلاج شهرياً، حيث يتحقق ذلك من خلال مركب قابل للحقن حيث يتراوح حجم الإستراديول والبروجستيرون الثابت من 5 إلى 100 ميكرومتر.

وسوف يتم أدناه، بأسلوب تفسيري، على سبيل المثال لا الحصر، إعطاء سلسلة من الأمثلة التي تركز على تحضير المنتج، ويتم تزويد الشكل اللازم للحصول على جسيمات الإستراديول والبروجستيرون للتركيبية وكذلك الحصول على شكل قابل للحقن. أمثلة لتحضير جسيمات الإستراديول والبروجستيرون. الحصول على جسيمات إستراديول.

يتم صهر وتذرية الإستراديول عن طريق قوة الطرد المركزي في أداة تذرية عن طريق التجميد عند درجة حرارة بين 165 و 190°م. وفي نفس المعدات، يتم تجميد جرعات الدواء الصغيرة المتشكلة عند درجة حرارة بين 20- و 5-°م. ويتم بلورة الجسيمات الصلبة التي تم الحصول عليها وفقاً للإجراء الموصوف في طلب براءة الاختراع الأمريكي رقم 2005/0025827، للحصول على أشكال ثابتة من هذه المادة الفعالة.

وبعد ذلك، يتم تصنيف الجسيمات الصلبة التي تم الحصول عليها حسب حجمها خلال غربال يعمل بالموجات فوق الصوتية، وبدراسة وافية، تلك التي لها حجم يتراوح من 1 إلى 100 ميكرومتر.

ويتم تعقيم الجسيمات التي تم الحصول عليها من الخطوة السابقة بأكسيد الإيثيلين.

الحصول على جسيمات بروجستيرون

يتم صهر وتذرية البروجستيرون عن طريق قوة الطرد المركزي، في أداة تذرية عن طريق التجميد عند درجة حرارة بين 130 و 170°م. وفي نفس المعدات، يتم تجميد جرعات الدواء الصغيرة المتشكلة عند درجة حرارة بين 60 و 20-°م.

ويتم تصنيف الجسيمات الصلبة التي تم الحصول عليها حسب حجمها خلال غربال يعمل بالموجات فوق الصوتية، وبدراسة وافية، تلك التي لها حجم يتراوح من 1 إلى 100 ميكرومتر.

وبعد ذلك، يتم بلورة الجسيمات المعنية في الفرن، عند درجة حرارة بين 50 و 105°م، للحصول على أشكال ثابتة من هذه المادة الفعالة.

ويتم تعقيم الجسيمات التي تم الحصول عليها من الخطوة السابقة بأكسيد الإيثيلين. ومن أجل الحصول على المنتج النهائي، يتم خلط جسيمات الإستراديول والبروجستيرون الثابتة هذه مع عامل خافض للتوتر السطحي، عامل إسوي الضغط التناضحي ومادة حافظة، بطريقة مفضلة، كما هو موضح في الأمثلة التالية.

قد تكون المكونات المستخدمة عبارة عن:

متعدد سوربات 20، متعدد سوربات 80، ثنائي أوكثيل كبريتوسكسينات الصوديوم، زيت راتنج متعدد أكسي إيثيلين	عامل خافض للتوتر السطحي
كلوريد الصوديوم، لاکتوز، تريهالوز، مانيتول، غليسرين، سكروز	عامل إسوي الضغط التناضحي
كربوكسي مثيل سليلوز الصوديوم، غليكول متعدد الإيثيلين 300، غليكول متعدد الإيثيلين 400، غليكول متعدد الإيثيلين 3350	عامل زيادة اللزوجة
مثيل بارابين، بروبيل بارابين، فينول، ثيومرسال، ميتا-كريزول، كلوروبيوتانول، كلوريد بنز الكونيوم، كحول البنزويل، 2-فينوكسي إيثانول	مادة حافظة
حمض الهيدروكلوريك، حمض الفوسفوريك، هيدروكسيد الصوديوم، حمض الكبريتيك	عامل ضبط درجة الحموضة

أمثلة على تركيبات تحتوي على إستراديول وبروجستيرون

المثال 1

10 محقنة مع مسحوق:

تم خلط 0.25 ملغم من جسيمات إستراديول معقمة و 1.50 ملغم من جسيمات بروجستيرون معقمة تم الحصول عليها وفقاً للإجراء السابق، على نحو معقم في خلط على شكل الحرف V، إلى أن تم الحصول على خليط متجانس. وتم وضع المنتج الذي تم الحصول عليه على نحو معقم في محاقن، باستخدام مكنة ملء-دسام للمحاقن.

15 مادة ناقلة سائلة

مصنوعة من المكونات التالية:

صيغة وحدوية	المكون
0.69 ملغم	مثيل بارابين

0.08 ملغم	بروبيل بارابين
24.00 ملغم	مانيتول
0.38 ملغم	كربوكسي مثيل سليلوز الصوديوم
0.10 ملغم	متعدد سوربات 80
0.50 مل	ماء معدّ لأغراض الحقن
لضبط درجة الحموضة، حسب الحاجة	حمض الهيدروكلوريك 1.0 عياري

كل المواد الخام من الدرجة الصيدلانية.

ويتم إذابة مركبات بارابين في الماء المعدّ لأغراض الحقن، وبشكل ساخن يتم إذابة المانيتول وكربوكسي مثيل سليلوز الصوديوم في نفس المحلول. وعلى نحو منفصل، يتم إذابة متعدد سوربات في الماء المعدّ لأغراض الحقن ودمج كلا المحلولين.

5

وضبط درجة حموضة المحلول إلى قيمة تتراوح من 5.0 إلى 6.5. ويتم تعقيم هذا المحلول عن طريق الترشيح وملؤه في جو معقم مع قارورة في مكنة لهذا الغرض. وبحيث يتألف المنتج، مسحوق تشتت، من المحقنة مع المسحوق وقارورة مع المادة الناقلة. ويتم دمج هذه المكونات في منتج مفرد لحظة إعطائه.

ويتم تحقيق الحصول على شكل ثابت، وهو ما يعني مركب قابل للحقن، في العضل أو تحت الجلد، لجرعة مفردة حيث تحافظ على خصائصها الفيزيائية، الفيزيائية-الكيميائية أو الحيوية الدقيقة لمدة سنتين، بالكيفية التي لا تؤثر على التأثيرات العلاجية.

10

المثال 2

محقنة مع مسحوق: تم خلط 0.50 ملغم من جسيمات إستراديول معقمة و 15.0 ملغم من جسيمات بروجستيرون معقمة التي تم الحصول عليها وفقاً للإجراء السابق، على نحو معقم في خلاط على شكل الحرف V، إلى أن تم الحصول على خليط متجانس. وتم وضع المنتج الذي تم الحصول عليه على نحو معقم في محاقن، باستخدام مكنة ملء-إسّام للمحاقن. مادة ناقلة سائلة

15

تم استخدام المكونات التالية:

صبيغة وحدوية	المكون
0.69 ملغم	مثيل بارابين
0.08 ملغم	بروبيل بارابين

24.00 ملغم	مانيتول
0.38 ملغم	كربوكسي ميثيل سليولوز الصوديوم
0.10 ملغم	متعدد سوربات 80
0.50 مل	ماء معدّ لأغراض الحقن
لضبط درجة الحموضة، حسب الحاجة	حمض الهيدروكلوريك 1.0 عياري

كل المواد الخام من الدرجة الصيدلانية.

يتم إذابة مركبات بارابين في الماء المعدّ لأغراض الحقن، وبشكل سساخن يتم إذابة المانيتول وكربوكسي ميثيل سليولوز الصوديوم في نفس المحلول.

وعلى نحو منفصل، يتم إذابة متعدد سوربات في الماء المعدّ لأغراض الحقن ويتم دمج كلا المحلولين.

5

وضبط درجة حموضة المحلول إلى قيمة تتراوح من 5.0 إلى 6.5. وتعقيم هذا المحلول عن طريق الترشيح وملؤه في جو معقم مع قارورة في مكنة لهذا الغرض.

وبحيث يتألف المنتج، مسحوق تشتت، من المحقنة مع المسحوق والقارورة مع المادة الناقلة. ويتم دمج هذه المكونات في منتج مفرد لحظة إعطائه.

ويتم تحقيق الحصول على شكل ثابت، وهو ما يعني مركب قابل للحقن، في العضل أو تحت الجلد، لجرعة مفردة حيث تحافظ على خصائصها الفيزيائية، الفيزيائية-الكيميائية أو الحيوية الدقيقة لمدة سنتين، بالكيفية التي لا تؤثر على التأثيرات العلاجية.

10

المثال 3

محقنة مع مسحوق:

تم خلط 1.00 ملغم من جسيمات إستراديول معقمة و 20.0 ملغم من جسيمات بروجستيرون معقمة تم الحصول عليها وفقاً للإجراء السابق، على نحو معقم في خلط على شكل الحرف V، إلى أن تم الحصول على خليط متجانس. وتم وضع المنتج الذي تم الحصول عليه على نحو معقم في محاقن، باستخدام مكنة ملء-دسام للمحاقن.

15

مادة ناقلة سائلة

تم استخدام المكونات التالية:

20

المكون	صيغة وحدوية
مثيل بارابين	1.37 ملغم
بروبيل بارابين	0.15 ملغم

مانيتول	48.00 ملغم
كربوكسي ميثيل سليلوز الصوديوم	0.75 ملغم
متعدد سوربات 80	0.20 ملغم
ماء معدّ لأغراض الحقن	1.0 مل
حمض الهيدروكلوريك 1.0 عياري	لضبط درجة الحموضة, حسب الحاجة

كل المواد الخام من الدرجة الصيدلانية.

يتم إذابة مركبات بارابين في الماء المعدّ لأغراض الحقن, وبشكل ساخن يتم إذابة المانيتول وكربوكسي ميثيل سليلوز الصوديوم في نفس المحلول.

وعلى نحو منفصل, يتم إذابة متعدد سوربات في الماء المعدّ لأغراض الحقن ويتم دمج كلا المحلولين.

5

وضبط درجة حموضة المحلول إلى قيمة تتراوح من 5.0 إلى 6.5. وتعقيم هذا المحلول عن طريق الترشيح وملؤه في جو معقم مع قارورة في مكنة لهذا الغرض.

وبحيث يتألف المنتج, مسحوق تشتت, من المحقنة مع المسحوق والقارورة مع المادة الناقلة. ويتم دمج هذه المكونات في منتج مفرد لحظة إعطائه.

ويتم تحقيق الحصول على شكل ثابت, وهو ما يعني مركب قابل للحقن, في العضل أو تحت الجلد, لجرعة مفردة حيث تحافظ على خصائصها الفيزيائية, الفيزيائية-الكيميائية أو الحيوية الدقيقة لمدة سنتين, بالكيفية التي لا تؤثر على التأثيرات العلاجية.

10

المثال 4

محقنة مع مسحوق:

تم خلط 0.25 ملغم من جسيمات إستراديول معقمة و 15.0 ملغم من جسيمات بروجستيرون معقمة تم الحصول عليها وفقاً للإجراء السابق, على نحو معقم في خلاط على شكل الحرف V, إلى أن تم الحصول على خليط متجانس. ويتم وضع المنتج الذي تم الحصول عليه على نحو معقم في محاقن, باستخدام مكنة ملء-دسام للمحاقن.

15

مادة ناقلة سائلة

تم استخدام المكونات التالية:

20

المكونات	صيغة وحدوية
غليكول متعدد الإثيلين 400	200 ملغم
متعدد سوربات 80	2.41 ملغم

16.0 ملغم	مانيتول
1.0 مل	ماء معدّ لأغراض الحقن
لضبط درجة الحموضة، حسب الحاجة	حمض الهيدروكلوريك 1.0 عياري

كل المواد الخام من الدرجة الصيدلانية.

يتم إذابة غليكول متعدد الإثيلين، المانيتول و متعدد السوربات في الماء المعدّ لأغراض الحقن.

5 وضبط درجة حموضة المحلول إلى قيمة تتراوح من 5.0 إلى 6.5. وتعقيم هذا المحلول عن طريق الترشيح وملؤه في جو معقم مع قارورة في مكنة لهذا الغرض.

وبحيث يتألف المنتج، المسحوق المشتت، من محقنة مع مسحوق وقارورة مع المادة الناقلة. ويتم دمج هذه المكونات في منتج مفرد لحظة إعطائه.

10 ويتم تحقيق الحصول على شكل ثابت، وهو ما يعني مركب قابل للحقن، في العضل أو تحت الجلد، لجرعة مفردة حيث تحافظ على خصائصها الفيزيائية، الفيزيائية-الكيميائية أو الحيوية الدقيقة لمدة سنتين، بالكيفية التي لا تؤثر على التأثيرات العلاجية.

المثال 5

محقنة مع مسحوق:

15 تم خلط 1.00 ملغم من جسيمات إسترايديول معقمة و 20.0 ملغم من جسيمات بروجستيرون معقمة تم الحصول عليها وفقاً للإجراء السابق، على نحو معقم في خلاط على شكل الحرف V، إلى أن تم الحصول على خليط متجانس. وتم وضع المنتج الذي تم الحصول عليه على نحو معقم في محاقن، باستخدام مكنة ملء-دسام للمحاقن.

مادة ناقلة سائلة

تم استخدام المكونات التالية:

الصيغة الوحديّة	المكون
28.9 ملغم	غليكول متعدد الإثيلين 3350
2.41 ملغم	متعدد سوربات 80
8.68 ملغم	مانيتول
1.0 مل	ماء معدّ لأغراض الحقن
لضبط درجة الحموضة، حسب الحاجة	حمض الهيدروكلوريك 1.0 عياري

كل المواد الخام من الدرجة الصيدلانية.

يتم إذابة غليكول متعدد الإثيلين، المانيتول ومتعدد السوربات في الماء المعدّ لأغراض الحقن.

وضبط درجة حموضة المحلول إلى قيمة تتراوح من 5.0 إلى 6.5. وتعقيم هذا المحلول عن طريق الترشيح وملؤه في جو معقم مع قارورة في مكنة لهذا الغرض.

5 وبحيث يتألف المنتج، المسحوق المشتت، من محقنة مع مسحوق وقارورة مع المادة الناقلة. ويتم دمج هذه المكونات في منتج مفرد لحظة إعطائه.

ويتم تحقيق الحصول على شكل ثابت، وهو ما يعني مركب قابل للحقن، في العضل أو تحت الجلد، لجرعة مفردة حيث تحافظ على خصائصها الفيزيائية، الفيزيائية-الكيميائية أو الحيوية الدقيقة لمدة سنتين، بالكيفية التي لا تؤثر على التأثيرات العلاجية.

10 الدراسات السريرية

الفعالية

تم إجراء دراسة سريرية للفعالية والأمان على 103 امرأة في فترة ما حول أو بعد انقطاع الطمث مع أعراض المحرك الوعائي والأعراض الفرجية المهبلية، تم إعطاؤهن ثلاث جرعات مختلفة على صورة معلق من الإستراديول: كريات دقيقة من الكوليسترول/البروجستيرون، يتم إعطاؤها كل 30 يوم \pm 3 أيام، لمدة 6 شهور متتالية:

15

0.5 ملغم من الإستراديول/15 ملغم من البروجستيرون

1.0 ملغم من الإستراديول/20 ملغم من البروجستيرون

1.0 ملغم من الإستراديول/30 ملغم من البروجستيرون

ويتم تقديم نتائج الفعالية والأمان أدناه.

التأثير على أعراض المحرك الوعائي.

20

تم تقييم فعالية مستويات الجرعة الثلاث من الإستراديول (E2)/البروجستيرون (P4):

0.5 ملغم من E2 / 15 ملغم من P4, 1 ملغم من E2 / 20 ملغم من P4, 1 ملغم من E2 / 30 ملغم

من P4, التي يتم إعطاؤها كل 30 يوم \pm 3 أيام، في تخفيف أعراض المحرك الوعائي بتسواتر

وشدة (معتدلين أو شديدين) عند نساء في فترة ما حول أو بعد انقطاع الطمث تتراوح أعمارهن

من 40 إلى 65 سنة في دراسة لمدة 6 شهور (n=103). لم تقدم مستويات الجرعة الثلاث التي

25

تم تقييمها من بينها، احصائياً ظهرت اختلافات جوهرية فيما يتعلق بانخفاض في عدد حالات

النوبات الحرارية عند الإعطاء الثالث والسادس *, **, (0.05 < P).

الجدول 2. عدد، متوسط والنسبة المئوية لانخفاض إجمالي حالات النوبات الحرارية لكل علاج وجرعة معطاة.

قيمة p	التقييمات (شهريا)							التحليل	نوع العلاج
	**6	5	4	*3	2	1	أساسية		
0.05>P	34 27.09 (41.27)	34 39.29 (48.22)	35 39.97 (54.16)	37 49.11 (47.89)	38 60.34 (55.78)	38 104.68 (72.91)	38 165.84 (112.95)	متوسط n (DE)	أ 0.5 ملغم من E2
-	%84	%76	%76	%70	%64	%37	%0	النسبة المئوية للانخفاض	15 ملغم من P4
0.05>P	24 18.54 (40.32)	24 23.42 (58.72)	24 27.46 (50.20)	25 23.36 (23.98)	26 50.73 (51.77)	27 102.93 (114.72)	29 174.76 (221.31)	متوسط n (DE)	ب 1 ملغم من 20/E2
-	%89	%87	%84	%87	%71	%41	%0	النسبة المئوية للانخفاض	ملغم من P4
0.05>P	26 16.23 (24.04)	26 21.00 (34.24)	26 32.88 (49.17)	29 39.21 (42.17)	32 67.28 (70.13)	33 124.33 (105.03)	36 220.19 (222.52)	متوسط n (DE)	ج 1 ملغم من 30/E2
-	%93	%90	%85	%82	%69	%44	%0	النسبة المئوية للانخفاض	ملغم من P4

اختبار فريدمان ($0.05 \geq P$)

$P = 0.056$ عند مقارنة الثلاث مجموعات في الجرعة 3.

$P = 0.478$ عند مقارنة الثلاث مجموعات في الجرعة 6. 5

وتمثل شدة حالات النوبات الحرارية التي تم تقييمها خلال 6 شهور انخفاضا ملحوظا احصائيا ($0.05 > p$) عند مستويات الجرعة الثلاث. ووفقا للتقييم عند 3 شهور، كان الانخفاض في حالات النوبات الحرارية أكبر في العلاج ب (1 ملغم من 20/E2 ملغم من P4) عند المقارنة مع العلاجين أ و ب (0.5 ملغم من E2 / 15 ملغم من P4 و 1 ملغم من 30/E2 ملغم من P4 على الترتيب) ($0.05 \geq P$). 10

وعند نهاية الإجراء، لم يلاحظ وجود اختلافات جوهرية بين العلاجات الثلاث فيما يتعلق بالنسب المئوية للانخفاض.

الجدول 3. التغيير في شدة حالات النوبات الحرارية في تقييمات أساسية، متوسطة ونهائية في كل نوع علاج.

العلاجات												حصة
جـ				ب				أ				حالات
قيمة	نهائية	متوسطة	أساسية	قيمة	نهائية	متوسطة	أساسية	قيمة	نهائية	متوسطة	أساسية	النوبات
p	26=n	29=n	36=n	p	24=n	25=n	29=n	P	34=n	37=n	38=n	الحرار
												ية
0.05>P	12.1	24.2	108.6	0.05>P	13.7	18.7	78.8	0.05>P	15.8	(25.9)	73.0	طفيفة
	(22.2)	(29.7)	(118.2)		(33.3)	(20.7)	(131.9)		(27.0)	(29.0)	(65.3)	متوسط
												(DE)
0.05>P	4.0	12.6	54.4	0.05>P	4.0	3.9	64.6	0.05>P	10.2	18.5	69.5	معتدلة
	(9.0)	(22.8)	(78.4)		(9.2)	(6.8)	(72.8)		(26.7)	(24.1)	(110.9)	متوسط
												(DE)
0.05>P	0.1	2.4	57.3	0.05>P	0.9	0.7	31.4	0.05>P	1.2	4.7	23.3	شديدة
	(0.4)	(8.7)	(107.1)		(3.7)	(3.6)	(62.8)		(4.1)	(12.2)	(50.3)	متوسط
												(DE)

الأساسية (-1 شهر)، المتوسطة (الشهر الثالث) والنهائية (الشهر السادس)؛ اختبار فريدمان (0.05≥P)

التأثير على الأعراض الفرجية المهبلية

5

انخفضت الأعراض الفرجية المهبلية كثيراً في المجموعات الثلاث 0.05>P.

واختفى عسر البول في المجموعة العلاجية التي تتكون من 1 ملغم من الإسترايول/30 ملغم من البروجستيرون (P4)، على الرغم من أنه احصائياً لم يكن ذات صلة في المجموعة التي تتكون من 1 ملغم من الإسترايول (E2)/20 ملغم من البروجستيرون، ربما لأنه في هذه المجموعة، من المرحلة الأساسية، كانت النسبة أقل من المجموعتين أ و جـ.

10

وكان الانخفاض في عسر الجماع مهماً في المجموعة ب (1 ملغم من 20/E2 ملغم من

(P4) (0.05>P).

وكانت نسبة المتطوعات مع نزيف بعد الجماع أقل بالنسبة لبقية الأعراض الفرجية

المهبلية الاخرى في المرحلة الأساسية واختفت بشكل كامل في مجموعات العلاج الثلاث.

الجدول 4. تعديلات على أعراض الضمور الفرجي المهبلي.

العلاج												الأعراض والعلامات
(جـ)				(ب)				(أ)				
1.0 ملغم من E ₂ و 30 ملغم من P ₄				1.0 ملغم من E ₂ و 20 ملغم من P ₄				0.5 ملغم من E ₂ و 15 ملغم من P ₄				
قيمة p	نهائية 26=n %	متوسطة 29=n %	أساسية 36=n %	قيمة p	نهائية 24=n %	متوسطة 25=n %	أساسية 29=n %	قيمة p	نهائية 34=n %	متوسطة 37=n %	أساسية 38=n %	
0.05<P	23.1	31.0	36.1	0.05>P	8.3	12.0	58.6	0.05>P	17.6	24.3	50.0	جفاف مهبل
0.05>P	15.4	13.8	30.6	0.05>P	4.2	16.0	37.9	0.05>P	14.7	24.3	42.1	تهيج وحكة الفرج والمهبل
0.05>P	0.0	10.3	19.4	0.05>P	0.0	4.0	10.3	0.05>P	2.9	2.7	28.9	عسر البول
0.05<P	3.8	0.0	8.3	0.05>P	0.0	4.0	17.2	0.05<P	2.9	5.4	18.4	عسر الجماع
0.05<P	0.0	0.0	5.6	0.05<P	0.0	0.0	6.9	0.05<P	0.0	2.7	2.6	نزيف بعد الجماع

الأساسية: -1 شهر، المتوسطة: 3 شهور والنهائية: 6 شهور؛ اختبار كوكران ($P \geq 0.05$).

نوعية الحياة

تم تقييم نوعية الحياة من خلال مقياس يوتيان. وقدمت النتائج في الجدول 5.

الجدول 5. تقييم نوعية الحياة (مقياس يوتيان)

5

العلاج												متوسط القيمة المرجعية	المجال
(جـ)				(ب)				(أ)					
1.0 ملغم من E ₂ و 30 ملغم من P ₄				1.0 ملغم من E ₂ و 20 ملغم من P ₄				0.5 ملغم من E ₂ و 15 ملغم من P ₄					
p	نهائية	متوسطة	أساسية	p	نهائية	متوسطة	أساسية	p	نهائية	متوسطة	أساسية		
0.00	28.5	27.7	22.6	0.48	29.8	29.5	28.0	0.00	29.7	30.7	26.1	25	المهني المتوسط (SD)
3	(5.6)	(6.0)	(9.6)	1	(5.6)	(6.1)	(8.0)	1	(7.0)	(5.5)	(8.0)		
0.67	21.6	22.0	21.8	0.47	22.7	23.3	22.0	0.67	23.1	22.9	21.3	21	الصحي المتوسط (SD)
4	(3.1)	(4.3)	(6.1)	1	(4.2)	(4.8)	(5.1)	1	(4.0)	(4.4)	(5.4)		
0.10	18.2	18.2	20.2	0.00	17.1	18.6	19.3	0.03	17.0	17.6	18.2	20	العاطفي المتوسط (SD)
4	(4.3)	(4.2)	(5.2)	4	(4.1)	(3.7)	(4.3)	1	(3.3)	(3.7)	(4.7)		
0.19	10.4	10.5	9.1	0.33	10.5	10.2	9.4	0.43	10.4	10.7	9.6	8	الجنسي

8	(2.6)	(2.1)	(2.9)	0	(2.7)	(3.1)	(3.6)	4	(2.3)	(2.4)	(3.5)	المتوسط (SD)	
0.07	78.6	78.3	73.7	0.86	80.1	8.1	78.6	0.17	80.0	81.8	75.0	74	المجموع
0	(10.1)	(9.9)	(17.7)	7	(11.1)	(10.5)	(12.2)	5	(11.9)	(10.3)	(16.8)	المتوسط (SD)	

الأساسية (-1 شهر)، المتوسطة (الشهر الثالث) والنهائية (الشهر السادس)؛ اختبار فريدمان ($0.05 \geq P$)

وأظهرت نوعية الحياة (وفقاً لمقياس يوتيان) للمشاركات زيادة ملحوظة ($0.05 > P$) في المجالات المهنية (المعالجتين أ و ج) والعاطفية (المعالجتين أ و ب)، ولم تظهر المجالات الصحية والجنسية تحسناً ملحوظاً ($0.05 < P$).
5 الأمان

تم تقييم الأمان في دراسة متابعة لمدة 6 شهور تم إجراؤها على 103 امرأة في فترة ما حول أو بعد انقطاع الطمث (اللاتي لديهن سليمة الرحم) حيث تم اخضاعهن للعلاج كل 30 يوم \pm 3 أيام بحقنة في العضل لمعلق مائي من كريات دقيقة من الإستراديول / البروجستيرون، وتم تقييم أمان بطانة الرحم باستخدام الوسائط التالية: تم تحديد سماكة بطانة الرحم خلال التشخيص فوق صوتي لبطانة المهبل وخزعة من بطانة الرحم.
10 نتيجة الدراسات فوق صوتية.

بلغت قيمة سماكة بطانة الرحم الأساسية في المجموعة في فترة ما حول انقطاع الطمث 5.4 ملم والقيمة النهائية 4.9 ملم. وفي المجموعة بعد انقطاع الطمث، بلغت قيمة سماكة بطانة الرحم الأساسية 3.4 ملم والقيمة النهائية 3.0 ملم.
15 نتيجة خزعة بطانة الرحم

تم أخذ ما مجموعه 55 خزعة من بطانة الرحم، بحيث، بعد 6 شهور من العلاج المتواصل، لم يتم العثور على تقرير نسيجي لفرط تنسج بطانة الرحم.
يمثل الجدول 6 نتائج هذا التقييم

الجدول 6. يبين الإصابة بفرط تنسج بطانة الرحم بعد 6 شهور من العلاج. مجموعة ينوى علاجها ITT.
20

الخصائص	(أ)	(ب)	(ج)
	0.5 ملغم من E_2 و 15 ملغم من P_4 38 = n	1.0 ملغم من E_2 و 20 ملغم من P_4 29 = n	1.0 ملغم من E_2 و 30 ملغم من P_4 36 = n

18	15	22	عدد المتطوعات مع خزعات قابلة للتقييم عند 6 شهور.
0.0	0.0	0.0	عدد، معبر عنه بـ (%) للمتطوعات مع فرط تنسج عدد 6 شهور.

التأثير على نمط النزيف الرحمي أو التبقيع.

تم تسجيل تأثيرات المعلق القابل للحقن من كريات دقيقة من الإسترايولون/البروجستيرون على النزيف الرحمي أو التبقيع، لمدة 6 شهور متواصلة في مجلة المريض/ذكرت في الزيارات المبرمجة. وتبين النتائج في الجدولين 7 و 8.

وفي 58 من النساء في فترة ما حول انقطاع الطمث، تم الحفاظ على دوام أيام التبقيع/النزيف بالنمط الأساسي لها، دون حدوث تغيرات خلال دورات العلاج الست مع الثلاث جرعات.

الجدول 7. متوسط أيام التبقيع/النزيف في كل تقييم لكل نوع علاج في النساء في فترة

ما حول انقطاع الطمث.

التقييم (الشهر)							التحليل	المتغيرات
السادس	الخامس	الرابع	الثالث	الثاني	الأول	الأساسي وبداية العلاج		
								العلاج أ 22 =n
8	9	10	10	11	11	9	n	التبقيع
2.1	2.7	2.5	3.3	5.1	3.2	3.0	متوسط الأيام	
-1.0)	(4.0-1.0)	-1.0)	-1.0)	-2.0)	(5.0-2.0)	(6.0-1.0)	(الأدنى- القصى)	
(4.0	(4.0	(9.0	(18.0					
9	6	10	12	12	11	8	n	النزيف
4.0	3.2	3.8	4.0	3.9	4.1	3.4	متوسط الأيام	
-3.0)	(5.0-1.0)	-3.0)	-2.0)	-1.0)	(8.0-1.0)	(5.0-1.0)	(الأدنى- القصى)	
(7.0	(7.0	(7.0	(10.0					
								العلاج ب 15 =n
9	9	11	7	11	11	8	n	التبقيع
2.6	3.1	3.1	4.3	3.4	4.4	3.6	متوسط الأيام	
-1.0)	(5.0-2.0)	-2.0)	-2.0)	-2.0)	-2.0)	(8.0-2.0)	(الأدنى- القصى)	
(4.0	(6.0	(12.0	(5.0	(13.0				
11	9	10	8	9	11	8	n	النزيف

3.8	3.0	2.9	3.3	2.9	3.5	3.0	متوسط الأيام	
-1.0)	(7.0-1.0)	-1.0)	-2.0)	-1.0)	(7.0-1.0)	(5.0-1.0)	(الأدنى - القصوى)	
(9.0		(4.0	(4.0	(5.0				
								العلاج ج 21 =n
10	10	9	9	11	10	7	n	التبقيع
4.0	5.3	5.2	5.6	4.2	4.5	4.9	متوسط الأيام	
-1.0)	-1.0)	-1.0)	-1.0)	-1.0)	-1.0)	(6.0-3.0)	(الأدنى - القصوى)	
(11.0	(21.0	(9.0	(14.0	(9.0	(14.0			
8	7	10	7	8	8	7	n	النزيف
2.9	2.6	3.7	3.9	3.9	3.8	3.4	متوسط الأيام	
-1.0)	(4.0-1.0)	-1.0)	-2.0)	-3.0)	(7.0-2.0)	(5.0-1.0)	(الأدنى - القصوى)	
(7.0		(6.0	(7.0	(7.0				

ولـ 45 امرأة بعد انقطاع الطمث، كانت المجموعة التي مثلت الجزء الأكبر من عوارض التبقيع/النزيف تلك التي تلقت العلاج بـ 1.0 ملغم من الإستراديول/30 ملغم من البروجستيرون (6 من كل 15 امرأة) مع دوام لمدة 15 يوم.

الجدول 8. متوسط أيام التبقيع/النزيف في كل تقييم لكل نوع علاج في النساء على محيط انقطاع الطمث.

5

التقييم (الشهر)							التحليل	المتغيرات
السادس	الخامس	الرابع	الثالث	الثاني	الأول	الأساسي وبداية العلاج		
								العلاج أ 16 =n
1	-	-	1	-	1	1	n	التبقيع
3.0	-	-	2.0	-	1.0	2.0	متوسط الأيام	
(3.0)	-	-	(2.0)	-	(1.0)	(2.0)	(الأدنى - القصوى)	
1	-	-	1	-	-	-	n	النزيف
1.0	-	-	4.0	-	-	-	متوسط الأيام	
(1.0)	-	-	(4.0)	-	-	-	(الأدنى - القصوى)	
								العلاج ب 14 =n

1	3	2	3	1	-	1	n	التبقيع
5.0	2.3	3.5	2.3	3.0	-	5.0	متوسط الأيام	
(5.0)	-1.0)	-1.0)	-1.0)	(3.0)	-	(5.0)	(الأدنى - القصى)	
	(4.0	(6.0	(5.0					
-	1	-	1	1	-	-	n	النزيف
-	2.0	-	1.0	4.0	-	-	متوسط الأيام	
-	(2.0)	-	(1.0)	(4.0)	-	-	(الأدنى - القصى)	
								العلاج جـ 15 = n
6	5	4	6	3	2	-	n	التبقيع
3.2	3.6	3.0	4.8	2.0	2.5	-	متوسط الأيام	
-1.0)	-2.0)	-2.0)	-3.0)	-1.0)	-2.0)	-	(الأدنى - القصى)	
(9.0	(5.0	(4.0	(6.0	(3.0	(3.0			
6	2	2	2	2	-	-	n	النزيف
2.2	3.0	3.0	1.0	3.5	-	-	متوسط الأيام	
-1.0)	(3.0)	-2.0)	(1.0)	-2.0)	-	-	(الأدنى - القصى)	
(4.0		(4.0	(5.0					

الأمان الموضعي والجهازي

تبين العلاجات الثلاثة قابلية تحمل موضعي وجهازي ناجحة بعد إعطاء 545 حقنة بشكل شهري. وقدمت الأحداث السيئة التي تمت ملاحظتها بتواتر شائع جداً ($\leq 10\%$) وشائع ($> 10\%$) في الجدول 9.

5 فيما يتعلق بقابلية التحمل الموضعي، مثل الألم في موقع الحقن الحدث الذي صُنّف بصفته شائع جداً والالتهاب في موقع الحقن الذي تمت ملاحظته بصفته حدث شائع في العلاجات الثلاثة التي تم تقييمها.

وفما يتعلق بالأحداث الجهازية السيئة، مثل صداع مصحوب بألم الثدي الأحداث التي تم ملاحظتها بصفته شائعة جداً؛ ومثلت قابلية التهيج، السقم، القلق ورؤية ضبابية التي تم مشاهدتها بصفته أحداث شائعة خلال الدراسة. 10

الجدول 9. التأثيرات الجانبية مع تصنيف شائع جداً وشائع.

الأحداث	شائعة جداً ($\leq 10\%$)			شائعة ($\leq 1\%$ إلى $> 10\%$)		
	أ	ب	ج	أ	ب	ج
	38=n	29=n	36=n	38=n	29=n	36=n
العام	المعص	--	--	--	--	--
	الصداع	--	--	--	--	--
القلبي الوعائي	الخفقان	--	--	--	--	--
	القصور الوعائي المحيطي	--	--	--	--	--
	تسرع القلب	--	--	--	--	--
الهضمي	مغص خثلي	--	--	--	--	--
	فقد الشهية	--	--	--	--	--
	الشهية المفرطة	--	--	--	--	--
	الغثيان	--	--	--	--	--
	خلل دهون الدم	--	--	--	--	--
الأبيض الغذائي	فرط دهون الدم	--	--	--	--	--
	ألم المفاصل	--	--	--	--	--
	وجع عضلي	--	--	--	--	--
العضلي الهيكلي	ألم العظم	--	--	--	--	--
	اكتئاب	--	--	--	--	--
العصبي	العدوانية	--	--	--	--	--
	الكربة	--	--	--	--	--
	القلق	--	--	--	--	--
	الرهاب الليلي	--	--	--	--	--
	الأرق	--	--	--	--	--
	قابلية التهيج	--	--	--	--	--
	السقم	--	--	--	--	--
	العصبية	--	--	--	--	--

						حرقه	الجلدي (في موقع التطبيق)
						زيادة	
						ألم	
						كدمة	
						قساوة	
						وذمة	
						التهاب الجلد	
						رؤية ضبابية	أعضاء حسية
						تغيرات بصرية	
						زيادة سماكة بطانة الرحم	البولي التناسلي
						زيادة دم الحيض	
						مغص حيضي	
						تغيرات ليفية كيسية في الثديين	
						تلاشي كيسي	
						التهاب حوضي	
						ألم الثدي	
						احتباس الماء	

خلاصة الفعالية والأمان

الفعالية

تبين النتائج أن العلاجات الثلاثة كانت فعالة لخفض أعراض الإياس في فترة تبلغ تقريباً 1 شهر، وتم الحفاظ على الانخفاض المذكور في اتجاه تنازلي إلى نهاية الدراسة.

وكانت أعراض المحرك الوعائي عند نهاية الشهر السادس من العلاج:

84% مع جرعة بلغت 0.5 ملغم من 15/E2 ملغم من P4

89% مع جرعة بلغت 1 ملغم من 20/E2 ملغم من P4

93% مع جرعة بلغت 1 ملغم من 30/E2 ملغم من P4

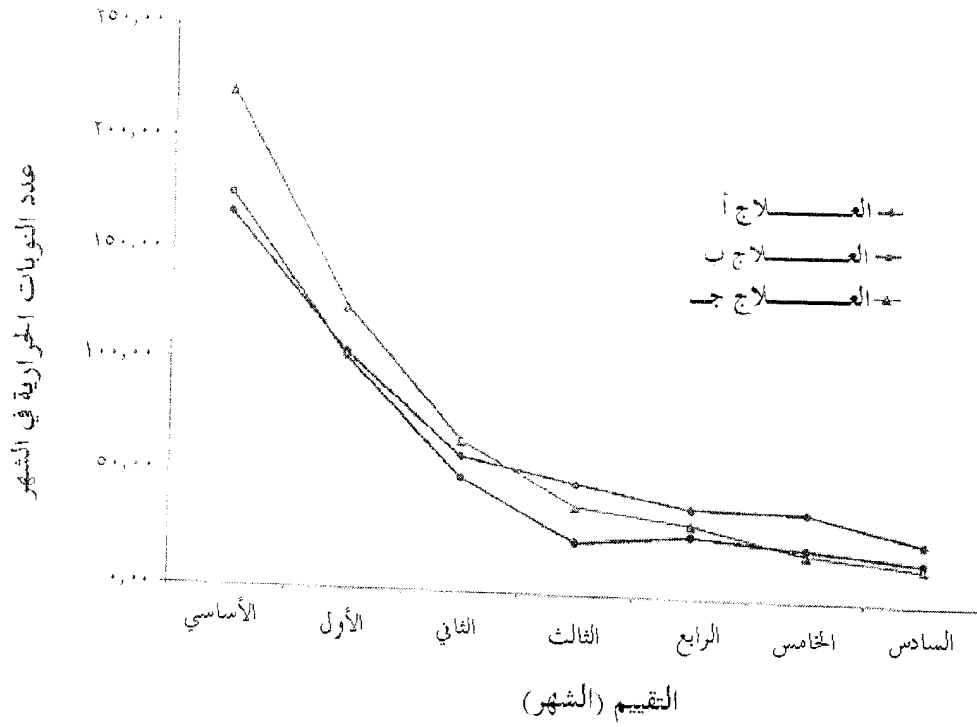
- وحافظ العلاج بـ 1 ملغم من 20/E2 ملغم من P4 على فعالية أفضل وتوازن أمان أفضل بالمقارنة مع العلاجات الأخرين.
- وبينت الأعراض الفرجية المهبلية نزعة للانخفاض مع الـ 3 علاجات، مع اختلاف احصائي ملحوظ في العلاج بـ 1 ملغم من 20/E2 ملغم من P4.
- 5 وأظهرت نوعية الحياة (تم قياسها وفقاً لمقياس يوتيان) للنساء المشاركات في الدراسة تحسن ملحوظ ($P > 0.05$) في المجالات المهنية (المعالجتين أ و ب) والعاطفية (المعالجتين أ و ب) ولم تظهر المجالات الصحية والجنسية تحسناً ملحوظاً ($P < 0.05$).
الأمان
- 10 تم تقييم الأمان من خلال تسجيل أنماط التبقيع/النزيف والآثار السلبية التي تعكس التحمل؛ الموضعي، الجهازى والتغير في ظروف بطانة الرحم.
- وحافظت النساء في فترة ما حول انقطاع الطمث على نمط حيضي طبيعي مع العلاجات الثلاثة. وانخفض تواتر عوارض التبقيع/النزيف في المجموعة من السيدات بعد انقطاع الطمث التي تلقت العلاج بالجرعة التي بلغت 0.5 ملغم من 15/E2 ملغم من P4 و 1.0 ملغم من 20/E2 ملغم من P4 بالمقارنة مع الجرعة 1.0 ملغم من 30/E2 ملغم من P4.
- 15 ويكون للعلاجات الثلاثة تحمل موضعي وجهازى مقبول تم تقييمه في ما مجموعه 545 جرعة تم إعطاؤها في العضل.
- وفي تقييم التحمل، يتمثل العرض الأكثر شيوعاً في الألم في موقع الحقن، وفقاً للعلاج بـ 1.0 ملغم من 30/E2 ملغم من P4 بنسبة 6.29%، ووفقاً للعلاج بـ 0.5 ملغم من 15/E2 ملغم من P4 بنسبة 4.1%، ولكن ولا أي حالة كانت السبب في التخلي عن العلاج.
- 20 وتمثل الأحداث السيئة الجهازية بعلاقة محددة، 8 من مجموع 317، 2.5% من مجموع الأحداث التي تم تسجيلها. وسجل في المقام الأول فيما يتعلق بالتواتر: ألم عضلي (3 من مجموع 317 = 0.95%) بالإشارة إلى مجموعة البطن/الحوض وبالمقام الثاني ألم الثدي (2 من مجموع 317 = 0.63%)، بكونه من أكثر الأحداث تواتراً بالنسبة للإستراديول والبروجستيرون.
- وكانت الأحداث التي تسببت في التخلي عن العلاج وفقاً للدراسة عبارة عن الصداع/اضطرابات بصرية (103/4 من المتطوعات) وحالة واحدة لاحتمالية تفاقم القصور الوريدي.
- 25 ولم يتم مشاهدة أي تأثير على صحة بطانة الرحم مع استخدام العلاجات في العينة التي تم تحليلها. وتم إجراء تقييم أمان بطانة الرحم من خلال موجات فوق صوتية في عينة فرعية

من المتطوعات من خلال أخذ خزعة من بطانة الرحم. وتبين نتيجة الموجات فوق الصوتية بأن متوسط سماكة بطانة الرحم أقل من 5 ملم في كل من النساء في فترة ما حول أو بعد انقضاء الطمث وتقدم خزعات بطانة الرحم تقريراً يفيد بعدم ظهور فرط تنسُّج. ولم يتم مشاهدة فرط تنسُّج بعد ستة شهور من الإعطاء المتواصل للعلاجات الثلاثة.

عناصر الحماية

- 1-1 تركيبة صيدلانية غير معوية في صورة معلق، ذات إطلاق طويل الأمد، تحتوي على جسيمات إستراديول وبروجستيرون معلقة لبديل هرموني في أنثى الثدييات في جرعات منخفضة وفائقة الانخفاض، في صورة معلق قابل للحقن مشكّل من جسيمات إستراديول، جسيمات بروجستيرون، عامل خافض للتوتر السطحي، عامل إسوي الضغط التناضحي، عامل زيادة اللزوجة ومادة حافظة واحدة أو أكثر. 1 2 3 4 5
- 2-2 تركيبة صيدلانية غير معوية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون لجسيمات الإستراديول حجم يتراوح من 1 إلى 100 ميكرومتر. 1 2
- 3-3 تركيبة صيدلانية غير معوية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون لجسيمات البروجستيرون حجم يتراوح من 1 إلى 100 ميكرومتر. 1 2
- 4-4 تركيبة صيدلانية غير معوية وفقاً لعنصر الحماية 1، حيث يكون المنتج الذي تم الحصول عليه في صورة معلق. 1 2
- 5-5 تركيبة صيدلانية غير معوية وفقاً لعناصر الحماية 1 إلى 4، حيث يتم تطبيق المنتج على شكل تركيبة غير معوية. 1 2
- 6-6 تركيبة صيدلانية غير معوية وفقاً لعنصر الحماية 5، حيث يمثل الشكل الصيدلي غير المعوي تركيبة تعطي في العضل. 1 2
- 7-7 تركيبة صيدلانية غير معوية وفقاً لعنصر الحماية 5، حيث يمثل الشكل الصيدلي غير المعوي تركيبة تعطي تحت الجلد. 1 2
- 8-8 تركيبة صيدلانية غير معوية وفقاً لعنصر الحماية 5، حيث يمثل الشكل الصيدلي غير المعوي تركيبة تعطي في الأدمة. 1 2

- 9- تركيبة صيدلانية غير معوية وفقاً لعنصر الحماية 1, حيث تختار العوامل الخافضة للتوتر
السطحي من المجموعة المتكونة من: متعدد سوربات 20, متعدد سوربات 80, تسانتي
أوكثيل كبريتوسكسينات الصوديوم, زيت راتنج متعدد أكسي إيثيلين.
- 10- تركيبة صيدلانية غير معوية وفقاً لعنصر الحماية 1, حيث تختار العوامل إسوية الضغط
التناضحي من المجموعة المتكونة من: كلوريد الصوديوم, لاكتوز, تريهالوز, مانيتول,
غليسرين وسكروز.
- 11- تركيبة صيدلانية غير معوية وفقاً لعنصر الحماية 1, حيث تختار المواد الحافظة من
المجموعة المتكونة من: مثيل بارابين, بروبيل بارابين, فينول, ثيومرسال, ميتا-كريزول,
كلوروبوتانول, كلوريد بنز الكونيوم, كحول البنزيل و 2-فينوكسي إيثانول.
- 12- تركيبة صيدلانية غير معوية وفقاً لعنصر الحماية 1, حيث تختار عوامل زيادة اللزوجة من
المجموعة المتكونة من: كربوكسي مثيل سليلوز الصوديوم, غليكول متعدد الإثيلين 300,
غليكول متعدد الإثيلين 400, غليكول متعدد الإثيلين 3350.
- 13- تركيبة صيدلانية غير معوية وفقاً لعنصر الحماية 12, حيث تتراوح درجة حموضة الشكل
القابل للحقن من 4 إلى 7.
- 14- تركيبة صيدلانية غير معوية وفقاً لعنصر الحماية 1, حيث تتراوح الجرعة من 0.25 إلى
0.50 من الإستراديول و 15.0 ملغم من البروجستيرون لجرعة فائقة الإنخفاض.
- 15- تركيبة صيدلانية غير معوية وفقاً لعنصر الحماية 1, تتميز بسبب أنه تتراوح الجرعة
المنخفضة من 0.5 ملغم من الإستراديول و 75 ملغم من البروجستيرون إلى 1.0 ملغم
من الإستراديول و 20 ملغم من البروجستيرون.



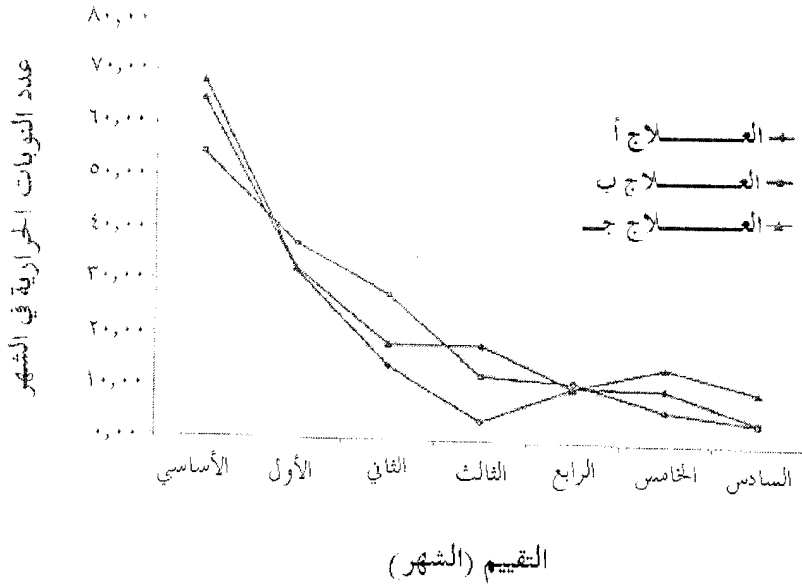
أ = ٥,٥ ملغم من E2 + ١٥ ملغم من P4

ب = ١,٥ ملغم من E2 + ٢٠ ملغم من P4

ج = ١,٥ ملغم من E2 + ٣٠ ملغم من P4

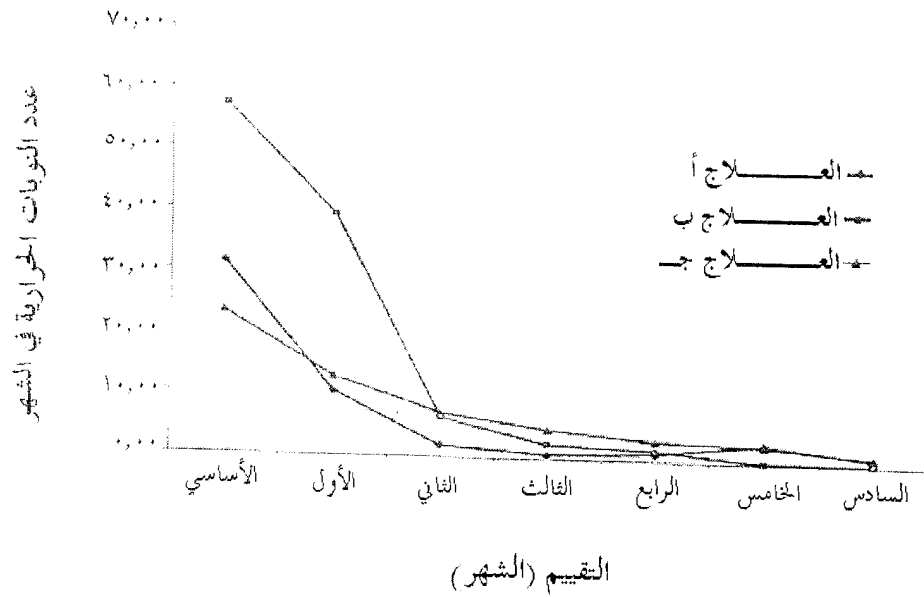
الشكل ١

✓



- أ = ٠,٥ ملغم من E2 + ١٥ ملغم من P4
- ب = ١,٥ ملغم من E2 + ٢٠ ملغم من P4
- ج = ١,٥ ملغم من E2 + ٣٠ ملغم من P4

الشكل ٣



أ = ٥ ملغم من E2 + ١٥ ملغم من P4
 ب = ١٠ ملغم من E2 + ٢٠ ملغم من P4
 ج = ١٠ ملغم من E2 + ٣٠ ملغم من P4

الشكل ٢

✓