



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 34099 B1**
- (43) Date de publication : **05.03.2013**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 9/00; A61K 31/00;
A61K 31/4196; A61K 31/569;
A61K 45/06; A61P 15/18;
A61P 15/00**
-
- (21) N° Dépôt :
35266
- (22) Date de Dépôt :
27.09.2012
- (30) Données de Priorité :
31.03.2010 DE 102010003494.0
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2011/054737 28.03.2011
- (71) Demandeur(s) :
**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH, ALFRED-NOBEL-STR. 10 40789
MONHEIM (DE)**
- (72) Inventeur(s) :
**PAKKALIN, Arto ; KNAUTHE, Rudolf ; SCHMITZ, Heinz ; TALLING,
Christine ; JUKARAINEN, Harri ; KOROLAINEN, Henriikka**
- (74) Mandataire :
CABINET GHARS
-
- (54) Titre : **FORME GALÉNIQUE PARENTÉRALE LIBÉRANT DES INHIBITEURS
DE L'AROMATASE ET DES GESTAGÈNES, POUR LE TRAITEMENT DE
L'ENDOMÉTRIOSE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne le traitement de l'endométriose et a pour objet la production d'une forme galénique parentérale (système d'administration) pour la libération contrôlée d'un inhibiteur de l'aromatase (AI) à une vitesse de libération quotidienne n'induisant aucune stimulation des ovaires par rétroaction négative de l'axe hypophyse-ovaires (qui provoquerait une sécrétion des gonadotropines et une stimulation de la croissance des follicules ovariens), et d'un gestagène à une vitesse de libération quotidienne inférieure à la dose inhibant l'ovulation qui fournit un effet contraceptif sur la base d'effets locaux (par exemple, diminution et épaissement de la glaire cervicale en vue d'empêcher la progression des spermatozoïdes, effets sur l'endomètre et sur la motilité des trompes, dans le but d'empêcher l'implantation et le transport des ovules).

شكل جرعة لا معوية تطلق مثبطات إنزيم أروماتاز وجستاجينات لمعالجة الانتباز البطاني

الرحمي

الملخص

إن الاختراع الحالي لعلاج الانتباز البطاني الرحمي (endometriosis) يتعلق بتوفير شكل جرعة لا معوية (نظام توصيل) من أجل الإطلاق المنتظم لمثبط إنزيم aromatase (aromatase inhibitor) (AI) بمعدل إطلاق يومي لا يحدث استثارة المبايض عن طريق التغذية المرتدة السالبة من محور الغدة النخامية- المبيضي (مما قد يسبب إفراز gonadotropins التي تحت استثارة النمو للغدة الجريبية للمبايض) و gestagen بمعدل إطلاق يومي أدنى من جرعة تثبيط التبويض والذي يوفر تأثير مانع للحمل بالاعتماد على تأثيرات موضعية (مثلا خفض وسماكة غشاء عنق الرحم الضار بصعود السائل المنوي، تأثيرات على بطانة الرحم وعلى الحركة الأنبوبية الضارة بزراعة ونقل البويضة).

بسم الله الرحمن الرحيم

شكل جرعة لا معوية تطلق مثبطات إنزيم أروماتاز وجستاجينات لمعالجة الانتباز البطني

الرحمي

الوصف التفصيلي

المجال التقني

إن الاختراع الحالي لعلاج الانتباز البطني الرحمي (endometriosis) يتعلق بتوفير شكل جرعة لا معوية (نظام توصيل) من أجل الإطلاق المنتظم لمثبط إنزيم aromatase (aromatase inhibitor) (AI) بمعدل لا يحدث استثارة المبايض عن طريق التغذية المرتدة السالبة من محور الغدة النخامية- المبيضي (بغير زيادة في إفراز gonadotropins التي تحدث استثارة النمو للغدة الجريبية) و gestagen (progestin/progestogen) بمعدل يوفر تأثير مانع للحمل بالاعتماد على تأثيرات موضعية معروفة (مثل خفض وسماكة غشاء عنق الرحم الضار بصعود السائل المنوي)، تأثيرات على بطانة الرحم وعلى الحركة الأنبوبية الضارة بزراعة ونقل البويضة). ينتج عن اتحاد AI و gestagen عند جرعة مثبطة للتبويض أعراض قصور estrogen بسبب الكبح القوي لتخليق estrogen داخلي (مثلا التوهجات الساخنة، خفض كثافة العظم). بسبب الجرعات المنخفضة المستخدمة في هذا الاختراع (AI بدون تنظيم مضاد و gestagen بدون تثبيط قوي للتبويض)، نحد بكفاءة من خطورة أعراض قصور estrogen بواسطة هذا الاتحاد. إن شكل الجرعة المفضلة الموصوف هنا هو شكل جرعة معتمد على polymer التي تشمل على الأقل حجرة واحدة، تشمل كل حجرة لب أو لب مغلف بغشاء، يتكون اللب والغشاء جوهريا من تركيبات polymer متماثلة أو مختلفة، حيث تشمل على الأقل حجرة واحدة AI وعلى الأقل حجرة واحدة، التي قد تكون مماثلة أو مختلفة عن الحجرة المشتملة على AI، تشمل gestagen. إن شكل الجرعة اللا معوية قد يكون أي شكل جرعة مناسب لتوصيل عوامل نشطة علاجيا بمعدل إطلاق منظم عبر فترة زمنية ممتدة (على سبيل المثال حلقة داخل المهبل (intrauterine device) (IUD)؛ تستخدم تبادليا المصطلحات حلقة داخل المهبل وحلقة مهبلية) أسبوع واحد إلى 3 شهور، يفضل 4 إلى 6 أسابيع، من أجل أداة داخل الرحم (intrauterine device) (IUD)، تستخدم تبادليا المصطلحات أداة داخل الرحم ونظام داخل الرحم)، قد يكون زمن التطبيق 3 شهور إلى سنة واحدة أو أكثر. إن شكل الجرعة

المفضل المذكور يكون IVR أو IUD الذي يمنح الميزة الإضافية لتحقيق تأثيرات موضعية إضافية عند مناطق الانتباز البطاني الرحمي في محيط موقع التطبيق.

الخلفية التقنية

إن الانتباز البطاني الرحمي هو مرض مزمن يصيب حوالي 10% من النساء في سن الإخصاب. يتميز المرض بوجود نسيج شبيه ببطانة الرحم خارج تجويف الرحم. توجد نظريات عديدة حول سبب مرض الانتباز البطاني الرحمي. يعتقد أنه يبدأ في معظم الأحوال عن طريق الحيض الرجوعي الذي فيه يمر النسيج البطاني الرحمي من خلال أنابيب فالوب في التجويف البطني حيث تلتصق الخلايا البطانية الرحمية بأسطح الأنسجة والأعضاء البطنية لتشكل زراعات بطانية رحمية منتبذة، يعني مناطق انتباز بطاني رحمي. يستجيب هذا النسيج الشبيه بالبطانة الرحمية بنفس الطريقة مثل البطانة الرحمية الطبيعية للتغيرات في البيئة الهرمونية أثناء الدورة الطمثية مثل تغير تركيزات estrogen و progesterone، ويتفاعل النسيج بنفس طريقة البطانة الرحمية ذاتها. مع هذا، أثناء المرض، قد لا تقتزن هذه المناطق النابذة للبطانة الرحمية مع الدورة الطمثية الطبيعية. إن وجود الزراعات البطانية الرحمية على الأسطح البطنية (عقد بطانية رحمية) قد يحدث تفاعل التهاب الذي مع نمو الألياف العصبية يمثل العلاقة التبادلية بين الأسباب المرضية الفسيولوجية/ التشريحية المسببة للأعراض المصاحبة نموذجياً مع الانتباز البطاني الرحمي مثل ألم الحوض، عسر الطمث وعسر الجماع.

تعتمد العلاجات الحالية المتاحة للانتباز البطاني الرحمي على تثبيط إنتاج estrogen المبيضي عبر التثبيط المركزي لمحور الغدة النخامية- المبيضي (مثلاً، نظائر هرمون لإطلاق gonadotropin (gonadotropin releasing hormone-analogs) (نظائر GnRH)، danazol، medroxyprogesterone acetate، dienogest، موانع الحمل المعوية المتحدة (combined oral contraceptives) (COCs)). مع هذا، فإن تثبيط إنتاج estrogen المبيضي أثناء العلاج مع نظائر GnRH يؤدي إلى تأثيرات جانبية متعلقة بقصور estrogen مثل التوهجات الساخنة وفقد العظم الأكثر شيوعاً عند عدم إضافة estrogen إلى العلاج. قد تشمل أعراض جانبية أخرى: النزيف المهبلي العابر، جفاف المهبل، انخفاض الشهوة الجنسية، طراوة الثدي، الأرق، الاكتئاب، عدم الراحة والإجهاد، الصداع، وانخفاض في مرونة الجلد. لذلك، من أجل خفض هذه الأعراض الجانبية أثناء العلاج بنظير GnRH يستخدم ما يسمى بأنظمة الإضافة المرتدة التي فيها يضاف (مقترناً) estrogens أو norethisterone acetate (NETA)، الذي يتأريض

جزئياً إلى estradiol) إلى العلاج مع نظائر GnRH. تستخدم كل العلاجات (نظائر GnRH + estrogen أو نظائر GnRH + NETA) بجرعتها المؤثرة الكاملة ويعني هذا أيضاً جواز حدوث الطيف الكامل للآثار الجانبية المتوقعة لهذه العلاجات. إن COCs المطبق بذاته مؤثرة في علاج الانتباز البطاني الرحمي، أيضاً ولا يحتاج إلى أي علاج بإضافة مرتدة.

5 مع هذا، كما هو الحال في أنظمة الإضافة المرتدة، يطبق estrogen خارجي المصدر على المريض عن طريق العلاج مع COCs، في هذه الحالة يكون estrogen ethinylestradiol القوي. في هذه الحالة، تطبيق estrogen الخارجي المصدر قد يضر نظرياً بكفاءة gestagen أو نظير GnRH مقابل مرض الانتباز البطاني الرحمي المعتمد على estrogen.

10 من ناحية أخرى، فإن تثبيط محور الغدة النخامية- المبيضي ليس له تأثير على مواقع إنتاج estrogen خارج المبايض وهذا قد يكون له أهمية بالغة من أجل أنماط علاج جديد للانتباز البطاني الرحمي. أظهرت التحريات السابقة أن إنزيم aromatase، المحفز لتحويل testosterone ومصادر أولية androgenic أخرى إلى estrogen، يظهر داخل مناطق الانتباز البطاني الرحمي:

15 (Urabe M et al, Acta Endocrinol (Copenh). 1989, 121(2):259-64, Noble LS et al, J Clin Endocrinol Metab. 1996, 81(1):174-9).

تبعاً لهذا، قد يفسر هذا فشل المعالجة بالعلاجات المذكورة أعلاه التي تثبط فقط إنتاج estrogen من المبايض، ويمكن أن تنتج مناطق الانتباز البطاني الرحمي كميات كبيرة من estradiol موضعياً. بالإضافة إلى هذا، فقد ظهر أن الوسيط الالتهابي Prostaglandin E2 يعمل كمثير قوي لإظهار aromatase، ويعزز أيضاً إنتاج estrogen الموضعي في البيئة الالتهابية لمناطق الانتباز البطاني الرحمي:

20

(Noble LS et al, J Clin Endocrinol Metab. 1997, 82(2):600-6).

يخفض AIs في جرعات نموذجية (مثلاً Anastrozole 1 مجم/ يوم) مستويات estrogen نظامي في النساء بعد سن اليأس بأكثر من 85%:

(Geisler J et al, J Clin Oncol 2002, 20(3): 751-757).

25 في النساء قبل سن اليأس ينخفض هذا التأثير عن طريق التنظيم المضاد عبر محور الغدة النخامية- المبيضي (يعني إحساس الغدة النخامية بمستويات estrogen نظامي منخفضة يؤدي إلى إفراز متعاقب من gonadotropin الذي يثير تخليق estrogen في المبايض ويتغلب جزئياً

على تأثير AI)، الذي ينتج عنه حث النمو الجريبي المبيضي (في الحقيقة، يظهر هذا التأثير في المرضى اللذين يعانون من نقص خصوبة المبايض لحدث النمو الجريبي). لهذا السبب في المرضى المصابين بالانتباز البطني الرحمي جرى استخدام AIs بجرعات نموذجية مستخدمة في النساء بعد سن اليأس لمعالجة سرطان الثدي في اتحاد مع عقاقير تثبط التنظيم المضاد في محاولات سريرية متنوعة، مثلًا مع NETA: 5

(Ailawadi RK et al, Fertility & Sterility 2004, 81(2): 290-296),

أو COCs:

(Amsterdam LL et al 2005, Fertility & Sterility 2005, 84(2): 300-304).

بالإضافة إلى تثبيط التنظيم المضاد، فإن خفض التأثيرات الجانبية المتعلقة بقصور estrogen يعتبر ميزة لهذه الاتحادات. مع هذا، فإن إعطاء estrogen خارجي المصدر أو NETA في هذه الاتحادات قد يخفض كفاءة AIs (انظر أعلاه) بالنسبة لعلاج أعراض الانتباز البطني الرحمي. 10

تصف WO 03/15872 طريقة لمعالجة أو منع أورام ليفية بالرحم أو الانتباز البطني الرحمي بإعطاء AI إلى مريضة في المهبل. يعلن الاختراع عن ميزة الآثار الموضوعية لعلاج أحادي مع AIs الذي يفترض أنه يقلل الآثار الجانبية النظامية بالإعطاء الموضوعي. لا يعلن الطلب عن اتحاد من AI مع gestagen في شكل جرعة تعطى عن غير الطريق المعوي وبصفة خاصة هو اتحاد بخلاف اتحاد من AI مع gestagen في IVR أو IUD. على العكس من الاختراع الحالي، لا تكشف WO 03/15872 عن أية وسيلة للوصول إلى تأثير مانع للحمل، وهو أساسي في هذا الاختراع، فيكون ذو أهمية كبيرة نمط منتج هام لمنع الحمل طالما خضعت السيدة في سن الإنجاب للمعالجة مع AI. يتمثل الحل التقني كما وصفه هذا الاختراع في اتحاد كل من AI ونشاط gestagen المانع للحمل في شكل جرعة عن غير الطريق المعوي لتفادي الانفصال الفيزيائي لكليهما وبهذا يستثنى إمكانية استخدام AI لمعالجة الانتباز البطني الرحمي بدون وقاية مانع حمل. تستبعد هذه الإمكانية عند استخدام شكلي جرعة منفصلين فيزيائياً. 20

لقد جرى أيضا اقتراح اتحاد من AI مع gestagen: 25

(AI + NETA, Ailawadi RK et al 2004)

أو COC:

(Amsterdam LL et al 2005; WO 04/69260)

للاستخدام المعوي. يهدف كلا الاتحادين إلى منع أعراض نقص estrogen بالإعطاء الخارجي من نشاط estrogenic (أيض estrogen من NETA؛ ethinylestradiol في COCs). يتمثل عيب طرق المعالجة هذه وتباينها عن الاختراع الموصوف في هذا الطلب في كل حالات الإعطاء الخارجي من نشاط estrogen (يحول NETA جزئياً إلى estrogens؛ تحتوي COCs 5 على estrogen ethinylestradiol قوي) وهو ضروري لتفادي الآثار الجانبية. على أية حال، هذا يوهن التأثير الديناميكي الفارماكولوجي من AI على نسيج بطانة الرحم. علاوة على هذا، لا يصف هذا الشرح مزايا التطبيق الموضعي لمركب AI الذي يثبط aromatase الظاهر موضعياً لإصابات بطانة الرحم بالقرب من شكل الجرعة وبهذا يقلل الجرعة المطلوبة لتحقيق التأثير الفارماكولوجي الكامل المطلوب. 10

إن طلب براءة الاختراع WO 03/17973 هي أقرب اختراع موصوف في هذا الطلب ويعلن ذلك الطلب عن تطبيق AIs عن طريق المهبل، بمفرده أو في اتحاد مع مركبات أخرى تؤثر على أيض estrogen، مثلاً cyclooxygenase-2 (مثبطات COX 2)، مثبطات 17-beta- hydroxy-steroid-dehydrogenase-1 (مثبطات 17BHS-1). علاوة على ما سبق يدعي الاختراع طريقة لا تثبط تخليق estrogen البويضي. يعلن الاختراع عن ميزة اتحادات من AIs مع عقاقير أخرى تؤثر على أيض estrogen من خلال التطبيق الموضعي. لا يكشف الطلب عن اتحاد من AI مع gestagen في شكل جرعة عن غير الطريق المعوي وتحديدًا هو اتحاد بخلاف اتحاد من AI مع gestagen في التجريع المبين في IVR. على عكس الاختراع الحالي، لا تكشف WO 03/17973 عن أية وسيلة للوصول إلى تأثير مانع للحمل. من الهام مرة أخرى إدراك أن الاتحاد الفيزيائي غير المنفصل من نشاط AI ويؤدي التأثير المانع للحمل إلى الحصول على منتج ذي أهمية. 20

تصف AI US 2011/0033519 (تاريخ النشر: 10 فبراير 2011) أشكال جرعة توصل مثبطات aromatase، اختياريًا في اتحاد مع مواد مانعة للحمل، معطاة موضعياً في نسيج الرحم. وبهذا، يمكن معالجة أمراض أو منعها مثل الأورام العضلية والأورام العضلية الغدية وانتباز بطانة الرحم. بما أن gestagens قد تحت نمو الأورام العضلية، فلا ينصح باستخدام وبدلاً من ذلك يفضل استخدام فلزات copper وفلزات أخرى نبيلة كقاعدة لمنع الحمل. تسجل الجرعات المناسبة لمثبط aromatase IUD مثل anastrozole كجرعة 1 ميكروجرام إلى 10 25

مجم يوميا. على أية حال، تقترح براءة الاختراع فترة استخدام 5-10 سنوات، والتي يتضح أنها عملية إلى حد قليل من الناحية التقنية.

الكشف عن الاختراع

- يعتمد أحد جوانب الاختراع الموصوف في هذا الطلب عند استخدام IVR/IUD على مبدأ
- 5 تطبيق جرعة AI موضعيا ولا تحت تأثيرات تعكس تنظيم محور الغدة النخامية- المبيض لكنها تظهر تأثيره التثبيطي الذي يحدثه aromatase في إصابات بطانة الرحم. بدون التأثيرات التي تعكس التنظيم كنتيجة لإعطاء AI، ليست هناك حاجة لاستخدام gestagen أو COC لتثبيط محور الغدة النخامية- المبيض والذي يمكن من تقليل جرعة gestagen للوصول إلى الجرعة
- 10 الضرورية لتحقيق تأثير مانع للحمل بآليات موضعية. في هذه الطريقة، يتم تفادي أعراض نقص estrogen وليس من الضروري إعطاء estrogen خارجي المنشأ. علاوة على هذا، بما أن انتباز بطانة الرحم هو مرض يعتمد على estrogen لا يخل غياب إعطاء estrogens خارجية المنشأ بالكفاءة العلاجية لمركب AI. عندما يكون لدى gestagens تأثير تثبيطي على إظهار aromatase أيضا، قد يضيف gestagen في هذا الاختراع إلى تأثير AI.
- لتجنب تأثيرات التنظيم العكسي لمحور الغدة النخامية- المبيض مع أعلى جرعة ممكنة من
- 15 AI من إحدى النواحي ولتحقيق أفضل تأثير لمنع الحمل المعتمد فقط على gestagen مع أعلى جرعة ممكنة من gestagen أدنى من جرعة التثبيط المبيضي من الناحية الأخرى، فمن الضروري استخدام المقومات النشطة في مستحضر إطلاق منظم والذي يتجنب التباينات الكبيرة في مستويات المصل التي تثير التنظيم العكسي بواسطة محور الغدة النخامية- المبيض. يمكن تحقيق هذا بواسطة شكل جرعة عن غير الطريق المعوي، يفضل IVR أو IUD.
- 20 في هذه الطريقة، يوحد الاختراع الموصوف في هذا الطلب بين المعالجة المؤثرة لانتباز بطانة الرحم مع طريقة مانعة للحمل موثقة في أسلوب تطبيق يضمن إذعان هائل لشكل جرعة عن غير الطريق المعوي (لا يمتص AI بدون وقاية مانعة للحمل، لهذا لا يتعرض جنين إلى AI تعرضا غير مرغوب). على العكس من الطرق الموصوفة في حالة الفن فإن اتحاد في هذا الاختراع يقلل تعرض العقار منهما AI و gestagen إلى الكمية الضرورية للحصول على
- 25 الفعالية التي تقلل أيضا إلى أدنى حد احتمالية حدوث تأثيرات جانبية غير مرغوبة مصاحبة لمستويات estrogen منخفضة مثل التوهجات الساخنة، فقد العظم، إلخ.

- لتقليل احتمالية حدوث آثار جانبية متعلقة بنقص estrogen إلى أدنى حد، ينخفض تعرض gestagen المنشود في هذا الاختراع عن التعرض الذي يحققه إعطاء gestagen المعطى في جرعة تثبيط التبويض (بغض النظر عن طريقة الإعطاء)، لكنه يكفي إلى حد عال لتوفير تأثيرات مانعة للحمل من خلال تأثيرات موضعية تقاس مثلا بمقياس Insler:
- (Insler V et al, Int J Gynecol Obstet 1972, 10: 223-228). 5
- توصف الجرعات المعوية لتثبيط التبويض من gestagens عديدة والتي بعد تعاطيها معويا تؤدي إلى تركيزات مصل أو بلازما محددة تخص gestagen في الأدبيات مثل:
- Neumann F et al, Reproduktionsmedizin 1998, 14: 257-264 or Taubert H D, Kuhl, H, Kontrazeption mit Hormonen, 2. Aufl. 1995.
- 10 بصفة خاصة أكثر: لا تثير جرعة AI في الاتحاد جوهريا النشاط المبيضي أدنى من تأثير gestagen فقط نموذجي كما يتوقعه هذا الاختراع في جرعة gestagen المراد إعطائه. توصف إعدادات التجربة لتحديد جرعة gestagen و AI في الجزء التجريبي.
- من المناسب تحديدا استخدام شكل جرعة طبقا للاختراع مشتمل على اتحاد من AI و gestagen لمعالجة انتباز بطانة الرحم مما يقدم فعالية ضد أعراض متعلقة بانتباز بطانة الرحم والتي تقلل احتمالية حدوث التأثيرات الجانبية المصاحبة لنقص estrogen (مثلا فقد العظم، 15 توهجات ساخنة). في نفس الوقت يوفر الاختراع تعرض يومي فيزيائي غير منفصل إلى هرمون gestagen لضمان تأثيرات مانعة للحمل موثوقة وبهذا يمكن تجنب أي احتمالية لحدوث الحمل مع تعرض الجنين بعد ذلك إلى AI تعرضا غير مرغوب. يعد هذا جانبا رئيسيا للاختراع لأنه يحسن أمان المنتج المرغوب بقدر هائل (انظر بخلاف هذا 20 WO 03/15872 و WO 03/17973). علاوة على هذا، على العكس من الاستخدام المعوي، إن التطبيق عن غير الطريق المعوي/ الموضعي في شكل جرعة مع معدل إطلاق منظم كما هو مدرك مثلا مع المحلول المفضل (IVR/IUD) يسمح بتجريب ملائم للحصول على النتيجة الطبية المطلوبة مع انخفاض محتمل في التأثيرات الجانبية الرئيسية المتعلقة بتراوح تعرض المقومات النشطة (السعة بين أقصى مستويات المصل بعد تعاطي مثلا مستحضرات معوية 25 ومستويات المصل الدنيا قبل الإعطاء اللاحق). إضافة لهذا، قد يكون من المفيد عمل التطبيق الموضعي خصوصا لمعالجة إصابات بطانة الرحم بالقرب من شكل جرعة عن غير الطريق

المعوي (مثلا في حالة انتباز بطانة الرحم مهلبيا، عمق ارتشاح انتباز بطانة الرحم، أورام عضلية غدية أو انتباز بطانة الرحم إلى جيب مسدود).

5 إن مثبطات aromatase هي مركبات تثبط تأثير إنزيم aromatase، والذي يحول androgens إلى estrogens بواسطة عملية تسمى aromatization. من خلال تأثيرها يقلل AI أو يكبح تخليق estrogens. تعد AI الانتقائية هي مثلا anastrozole (Arimidex®)، (Lentaron®) formestane، (Afema®) fadrozole، (Aromasin®) exemestane، (Femara®) letrozole، pentrozole، (Rivizor®) vorozole أو AI BGS649 من Novartis والذي يمكن إيجاده حاليا في التطور الإكلينيكي (معرف منظم للتجارب الإكلينيكية: NCT01116440؛ NCT01190475) وأملاح مقبولة دوائيا من ذلك.

10 إن شكل جرعة عن غير الطريق المعوي هو شكل جرعة لإعطاء العقاقير حيث يحدث الامتصاص من خلال الاختراق المحيطي للقناة المعدية المعوية. قد يكون عبارة عن أي شكل جرعة مناسب لتوصيل عوامل نشطة علاجيا بمعدل إطلاق منظم خلال فترة زمنية طويلة. لهذا، يمكن صياغة شكل الجرعة في تشكيلة واسعة من التطبيقات متضمنة مثلا لصقات عبر الأدمة، زراعة، حقن مستودع (متضمنة جسيمات دقيقة، أشكال جرعة تشكل مستودع في موقعه، إلخ)، في المهبل، في عنق الرحم وأشكال جرعة داخل الرحم. طبقا لتجسيد مفضل، إن 15 شكل الجرعة هو IVR، أو IUD. إن IVR هو شكل جرعة polymeric على شكل حلقة جوهريا يوفر إطلاق منظم للمقوم (المقومات) النشط إلى المهبل خلال فترات زمنية ممتدة. إن IUD هو أي شكل جرعة polymeric يوفر إطلاق منظم للمقوم (المقومات) النشط داخل الرحم إلى الرحم خلال فترات زمنية ممتدة. إن الزراعة تحت الجلد هو شكل جرعة polymeric على شكل قضيب جوهريا مشتمل على واحد أو أكثر من القضبان التي توفر إطلاق نظامي منظم 20 للمقوم (المقومات) النشط إلى الجسم خلال فترات زمنية ممتدة.

إن معدل الإطلاق يعني متوسط المقدار المنطلق من مادة العقار النشطة بعد 24 ساعة من شكل الجرعة المتاح لأنه يمتصه النسيج المحيط. يعرف الماهرون في الفن أن متوسط معدل الإطلاق من شكل جرعة عن غير الطريق المعوي يمكن أن يقل خلال فترة الاستخدام.

25 إن شكل جرعة إطلاق ممتد يعني أي شكل جرعة مناسب لإعطاء العقاقير خلال فترة زمنية ممتدة مع تقادي تقلبات مستويات العقار التي يحثها بشكل طبيعي مستحضرات الإطلاق اللحظي (مثلا الأقراص، الحقن، إلخ).

إن gestagen هو progestogen مخلوق له تأثيرات progestogenic مماثلة إلى progestosterone. هناك gestagens بخلاف progesterone هي مثلًا allylestrenol، drospirenone، dienogest، desogestrel، cyproterone acetate، chlormadinone acetate، lynestrenol، levonorgestrel، gestodene، ethynodiol، etonogestrel، dydrogesterone، norgestrol، megestrol acetate، medroxyprogesterone، medrogestone 5

، norgestrel، norgestimate، norethynodrel، norethisterone، norethindrone، quingestrone أو trimegestone و gestagens أخرى موافق عليها أو متاحة تجارياً، وأملاح مقبولة دوائياً منها. يمكن أيضاً توفير هذه gestagens كـ esters أو أي تعديلات كيميائية مناسبة أخرى.

10 إن gestagen بمعدل إطلاق يومي أدنى من جرعة تثبيط التبويض عالٍ إلى حد كافٍ لتوفير وقاية مانعة للحمل موثوقة يعني أن التأثيرات المعروفة مثل انخفاض وتغليظ غشاء عنق الرحم مما يعوق صعود الحيوانات المنوية، التأثيرات الواقعة على بطانة الرحم وعلى الحركة الأنبوبية التي تعوق الزراعة ونقل البويضات يمنعون تخصيب البويضة. إن جرعة gestagen النموذجية لإحداث هذا التأثير موجودة في مستحضر Microlut® مع جرعة قرص 30 ميكروجرام من levonorgestrol. 15

إن الجرعات المعوية المناسبة لتثبيط التبويض هي:

(Neumann F et al, Reproduktionsmedizin, 1998, 14: 257-264; Taubert H D, Kuhl, H, Kontrazeption mit Hormonen, 2. Aufl. 1995):

جرعة تثبيط التبويض [ميكروجرام/ يوم معويًا]		Gestagen
Taubert &Kuhl	Neumann et al	
400	500	Norethisterone
	500	Norethisterone acetate
2000	2000	Lynestrenol
200	200	Norgestimate
60	50	Levonorgestrel
60	60	Desogestrel
30	30	Gestodene

10

	1000	Dienogest
1700	2000-1500	Chlormanidone acetate
1000	1000	Cyproterone acetate
	10	Medroxyprogesterone acetate
	2000	Drospirenone
60		3-Keto-Desogestrel

ملحوظة: بالنسبة للماهرين في الفن من المعروف أن قيم جرعة تثبيط التبويض من gestagens تختلف إلى حد معين لأسباب متعلقة بالطريقة والإحصاء. قد يكون التعرض إلى/ جرعة gestagen المستخدم في هذا الاختراع أدنى من التعرض الذي قد يؤدي إلى تثبيط موثوق للتبويض في حالة التطبيق عن غير الطريق المعوي أو المعوي. بالنسبة للتطبيقات المعوية، تحدد جرعة لتثبيط التبويض في الأدبيات ومثلا في الجدول أعلاه. 5

عندما لا تكون الجرعة التي تثبط التبويض معروفة لأجل gestagen محددة، يحدد معدل الإطلاق المراد استخدامه لشكل جرعة عن غير الطريق المعوي في دراسة الحركيات الدوائية/ الديناميكيات الدوائية التي يقاس فيها تأثيرات المبيض، عنق الرحم وتأثيرات الهرمونات للجرعات المختلفة من gestagen المعد للاستخدام (النشاط المبيضي بواسطة الموجات فوق الصوتية عبر المهبل، مستويات الهرمون في الدم، نتيجة Insler على غشاء عنق الرحم). 10 كمثل على جرعة تثبط التبويض وهي غير محددة لكنها مؤثرة موضعيا، إن التعرض النظامي إلى levonorgestrel (LNG) بعد الانطلاق من IVR يقابل التعرض إلى levonorgestrel بعد الإعطاء المعوي بجرعة يومية أعلى من 10 ميكروجرام لكن أدنى من 50 ميكروجرام.

يعرف الماهرون في الفن إطلاق محتمل زائد إلى حد كبير للمقومات النشطة بعد فترة قصيرة من الإدخال (يسمى تأثير اندفاعي) من IUD، IVR أو زراعات معتمدة على polymer. إن IUD، IVR أو الزراعات المعتمدة على polymer الموضحة ذلك التأثير الاندفاعي بعد فترة قصيرة من الإدخال يطالب بحمايتها أيضا حتى إذا زاد معدل الإطلاق أثناء فترة التأثير الاندفاعي. 15

إن مثبط aromatase (AI) بمعدل إطلاق يومي الذي لا يحث على استثارة المبايض بالتغذية المرتدة السالبة لمحور الغدة النخامية- المبيض (بدون زيادة في إفراز gonadotropins التي قد تحث على استثارة النمو الجريبي) يعني أعلى جرعة لا تحث النمو الجريبي الإضافي 20

مقارنة مع دورة المعالجة بهرمون gestagen كما تم التحري عنها بتحديد مستويات الهرمون في الدم (هرمون استئثاره جريب = FSH، هرمون المنبه للخلايا الهلالية = LH، estradiol، progesterone) وقياسات بالموجات فوق الصوتية على المهبل.

إذا لم يكن معروفا معدل الإطلاق لأجل AI المحدد، فيحدد معدل الإطلاق المراد استخدامه لشكل جرعة عن غير الطريق المعوي طبقا للمثال 2 من هذا الطلب. بالنسبة إلى 5 anastrozole، يكون التعرض النظامي الذي يحققه شكل الجرعة أقل إلى حد طفيف من التعرض الذي تنتجه جرعة 1 مجم (أو ما بين 0.1 مجم و0.9 مجم) في اليوم/ معويا. أما بالنسبة إلى letrozole، يكون التعرض النظامي الذي يحققه شكل الجرعة أقل من التعرض الذي تنتجه جرعة 2.5 مجم (أو ما بين 0.1 مجم و2.4 مجم) في اليوم/ معويا. تؤخذ في 10 الاعتبار ظواهر تراكم الحركيات الدوائية هنا.

يعرف الماهرون في الفن الإطلاق المحتمل الزائد إلى حد كبير للمقومات النشطة بعد فترة قصيرة من الإدخال (يسمى تأثير اندفاعي) من خلال IVR، IUD أو زراعات معتمدة على polymer. إن IVR، IUD والزراعات المعتمدة على polymer موضحة ذلك التأثير الاندفاعي بعد فترة وجيزة من الإدخال يطالب بحمايتها حتى إذا زاد معدل الإطلاق أثناء فترة التأثير 15 الاندفاعي.

يوفر التطبيق في IVR مستحضرا ملائما لديه تنوع قليل في مستويات مصل العقار، منع تفادي انسداد الممر الأول الكبدي لمادة العقار وتحسين الإذعان للمعالجة لعدم الحاجة لتذكر تعاطي العقار يوميا. بصفة خاصة، إن مبدأ منع الحمل الذي يعطيه حبة gestagen (POP، "حبة gestagen فقط (progestin only pill)") بجرعة أدنى من الجرعة المثبطة للتبويض يتطلب جدول تجريع دقيق لضمان تأثير مانع للحمل موثوق. في ذلك الجانب يكون الإعطاء 20 المستمر بواسطة IVR مميز إلى حد كبير. يسمح التطبيق الموضعي بالتجريع الملائم لتحقيق النتيجة الطبية المطلوبة مع تقليل الآثار الجانبية الرئيسية المتعلقة بالتعرض النظامي للمقومات النشطة. بالنسبة إلى الماهرين في الفن، من المعروف أن تطبيق IVR (أو مستحضرات مستودع بديلة، تحديدا أكثر في حالة أشكال جرعة معتمدة على polymer كذلك) قد يغير معدل الإطلاق اليومي (يقلله) خلال فترة الإعطاء. يطالب بحماية أشكال الجرعة التي تظهر 25 هذا التغير.

- من أشكال الجرعة المفضلة هنا لأشكال جرعة للتطبيق الموضعي، تحديدا أكثر IVRs و IUDs. يفضل تحديدا استخدام IVR.
- تحتوي IVRs و IUDs المفضلة على anastrozole كمثبط aromatase. يفضل تحديدا IVR يحتوي على anastrozole. يفضل بالمثل على نحو خاص IVR يحتوي على anastrozole 5 يقابل فيه تعرض anastrozole النظامي المحقق بعد انطلاقه من IVR تعرض anastrozole بعد الإعطاء المعوي بجرعة أقل من 1 مجم (أو ما بين 0.1 مجم و 0.9 مجم) من anastrozole في اليوم. بشكل مماثل، يفضل بصفة خاصة أن يحتوي هذا IVR على levonorgestrel ك gestagen.
- تحتوي IVRs و IUDs المفضلة على levonorgestrel، dienogest أو gestodene ك gestagen 10 يفضل تحديدا IVR به levonorgestrel ك gestagen. يفضل بشكل خاص IVR يقابل فيه تعرض levonorgestrel النظامي المحقق بعد انطلاقه من IVR تعرض levonorgestrel بعد الإعطاء المعوي بجرعة تزيد عن 10 ميكروجرام، لكنها أقل من 50 ميكروجرام، في اليوم. على نحو مماثل، يفضل تحديدا أن يحتوي هذا IVR على anastrozole كمثبط aromatase.
- 15 يفضل بشكل أكثر تحديدا IVR به anastrozole كمثبط aromatase و levonorgestrel ك gestagen. يفضل تحديدا أكثر بشكل مماثل IVR يحتوي على anastrozole كمثبط aromatase و levonorgestrel ك gestagen والذي فيه تعرض anastrozole النظامي المحقق بعد انطلاقه من IVR يقابل تعرض anastrozole بعد الإعطاء المعوي بجرعة أقل من 1 مجم (أو ما بين 0.1 مجم و 0.9 مجم) من مادة anastrozole في اليوم وفيه تعرض levonorgestrel النظامي المحقق بعد انطلاقه من IVR يقابل تعرض levonorgestrel بعد الإعطاء المعوي بجرعة تزيد عن 10 ميكروجرام، لكنها تقل عن 50 ميكروجرام، في اليوم.
- 20 بالنسبة إلى IVR المفضل تحديدا، تكون فترة الإطلاق الممتد من أسبوع إلى ثلاثة شهور، يفضل تحديدا من 4 إلى 6 أسابيع. بالنسبة إلى IUD المفضل بالمثل، يكون الإطلاق الممتد هو 3 شهور على الأقل، يفضل عام أو أكثر.
- 25 بسبب التأثير الاندفاعي، قد تحقق أشكال الجرعة المطابقة للاختراع معدلات الإطلاق المطلوبة طبقا للاختراع فقط بعد يوم، يومين أو ثلاثة أيام منذ بدء المعالجة، في حالات استثنائية بعد أسبوع واحد فقط. يعني هنا بدء المعالجة الزمن الذي يستخدم عنده شكل الجرعة.

شرح مختصر للرسومات

شكل 1: معدل إطلاق في المعمل (ميكروجرام/ اليوم) من anastrozole للمستحضرات A (جرعة عالية = 390 ميكروجرام/ يوم)، B (جرعة متوسطة = 85 ميكروجرام/ يوم) و C (جرعة منخفضة = 27 ميكروجرام/ يوم).

5 شكل 2: مستويات estradiol (بيكوجزيء جرامي/ لتر) أثناء الطور الحويصلي. 390 ميكروجرام anastrozole في اليوم يقلل مستويات estradiol بشكل كبير (قيمة $P > 0.0478$) مقارنة بمجموعة المعالجة الوهمية.

شكل 3: مسارات زمنية لتركيز plasma من anastrozole بعد إعطاء IVR في قرده سينومولجس أنثى.

وسائل تنفيذ الاختراع 10

يمكن استخدام كل التجسيديات المفضلة المذكورة هنا لمعالجة الانتباز البطاني الرحمي. يفضل تحديدا معالجة الانتباز البطاني الرحمي بمنع حمل متزامن. يفضل تحديدا بالمثل استخدام طريقة لمعالجة انتباز بطانة الرحم تزامنيا مع منع الحمل باستخدام أحد أشكال الجرعة المفضلة المذكورة أعلاه حسب مقتضيات الحالة.

15 إن أشكال الجرعة عن غير الطريق المعوي، متضمنة زراعات، أدوات في الرحم وحلقات في المهبل، القادرة على تقديم إطلاق منظم للمقوم (المقومات) النشط خلال فترات زمنية ممتدة، تتكون نموذجا من polymers مستساغة حيويا وتحتوي على عقار أو عقاقير تتطلق بالتشتت خلال نسيج بيني polymer. هناك عدة أبنية مختلفة من أشكال الجرعة معروفة من الأدبيات.

20 قد تشمل بعض أشكال الجرعة على نسيج بيني polymer وليس غشاء أو جدار يغلف النسيج البيني المذكور (شكل جرعة ذو وحدة متراسة وتناغم كلي)، حيث تشمل بعض أشكال الجرعة الأخرى على نسيج بيني polymer، لب، مغلف بغشاء. يستخدم بشدة الإغطاء التزامني لمادتين نشطتين علاجيا أو أكثر، وتكون عدة أبنية مختلفة لأشكال الجرعة معروفة من خلال الأدبيات. طبقا لتجسيد من الاختراع، يشتمل شكل الجرعة على حجرة واحدة على الأقل مشتملة على

لب، أو لب مغلف بغشاء، ويشتمل اللب والغشاء المذكورين على نفس تركيبة polymer أو تركيبة مختلفة، حيث يشتمل واحد على الأقل من الحجرات المذكورة على AI، واختياريا حجرة واحدة على الأقل، التي قد تكون مماثلة أو مختلفة عن الحجرة التي تشتمل على AI، قد تشتمل على gestagen أو مركب له نشاط progestogenic.

- لهذا تشتمل الحجرة أساسيا على تركيبة polymer حيث يشتمل تركيبة polymer لللب أو للغشاء أو لكليهما على مادة أو مواد نشطة علاجيا. يمكن اختيار تركيبة polymer اختيارا مناسباً بحيث ينظم اللب أو الغشاء أو كلاهما إطلاق العامل النشط علاجيا.
- 5 طبقا للتجسيد الذي فيه يشتمل شكل الجرعة على حجرتين أو أكثر، فقد توضع الحجرات المذكورة مجاورة بعضها البعض، جنبا إلى جنب، فوق بعضها البعض أو داخل بعضها البعض على الأقل جزئيا، وقد تفصل إضافيا عن بعضها البعض بواسطة غشاء فصل أو بواسطة حجرة وهمية خاملة. قد تكون الحجرات صلبة أو جرفاء.
- قد يغطي الغشاء، إذا وجد، شكل الجرعة بأكمله أو جزء منه فقط، وبهذا يختلف مدى التوسع بناء على عدة عوامل مثلا اختيار المواد واختيار العوامل النشطة. قد يتكون الغشاء مما يزيد عن طبقة واحدة. تعتمد ثخانة الغشاء على المواد والعوامل النشطة المستخدمة وكذلك على الأنماط المرغوبة للإطلاق، لكن يكون السمك عموما أصغر من ثخانة غشاء اللب.
- 10 قد تتماثل أو تختلف تركيبات polymer لللب أو الغشاء والغشاء الفاصل المحتمل وجوده أو الحجرة الوهمية الخاملة وقد تعني التركيبات polymer واحد أو خليط من polymers أو قد تتكون من polymers مخلوطة مع بعضها البعض.
- 15 يمكن مبدئيا استخدام أي polymer، إما أن يكون قابلا للانحلال الحيوي أو غير قابل للانحلال الحيوي ويكون مستخدما طالما أنه مستساغ حيويا. تتضمن أمثلة المواد polymeric المستخدمة تقليديا، بدون تحديد، polyurethanes، polyurethanes، polysiloxanes، حراريا، copolymers، (EVA) ethylene/vinyl acetate copolymers، و copolymers من dimethylsiloxanes و methylvinylsiloxanes، polymers قابلة للانحلال الحيوي، على سبيل المثال 20 poly(glycolic acids)، poly(lactic acids)، poly(hydroxyalkanoic acids)، poly(glycolides)، poly(L-lactides)، poly(lactide-co-glycolides)، وخليط من اثنين منهما على الأقل.
- قد يعزز التكامل البنائي للمادة بإضافة مادة دقائقية مثل silica أو تراب دياتومي. يمكن أن تشتمل أيضا تركيبة polymer على مادة إضافية مثلا لضبط الخواص المحبة للماء أو الصادة للماء لتحقيق معدل الإطلاق المطلوب لمادة علاجية أو عدة مواد علاجية، مع الأخذ في الاعتبار أن كل مواد الإضافة يجب أن تكون مستساغة حيويا وغير ضارة بالمريض. قد يشتمل اللب أو الغشاء على مثلا عوامل تشكيل معقد مثل مشتقات cyclodextrin لضبط

الاندفاع الأولي للمادة إلى المستوى المقبول أو المرغوب. يمكن أيضا إضافة مواد مساعدة، مثلا tensides، عوامل مضادة لتكوين رغوات، مواد مثبتة، مواد إذابة أو مؤخرات امتصاص، أو خليط من أي مادتين أو أكثر من هذه المواد، وذلك لإضفاء الخواص الفيزيائية المطلوبة إلى كيان شكل الجرعة. علاوة على هذا، يمكن إضافة مثلا مواد إضافة مثل صبغات، عوامل تلميع، عوامل انطفاء اللون، مواد ملونة، mica أو ما يكافئهم إلى كيان شكل الجرعة أو الغشاء أو كليهما لتوفير شكل الجرعة مع إعطاء مظهر خارجي مرغوب.

تصنيع شكل جرعة بغير الطريق المعوي

يمكن تصنيع شكل الجرعة عن غير الطريق المعوي طبقا لهذا الاختراع تبعا للتقنيات القياسية في الفن، وقد يختار هيئة ومقاس شكل الجرعة بحرية من خلال الشخص الماهر في الفن.

يتم إدخال كمية كافية من عامل نشط علاجيا واحد على الأقل في تركيبة polymer لللب أو الغشاء باستخدام طرق مختلفة، وتعتمد الطريقة المذكورة على ثبات المادة. على سبيل المثال، يمكن خلط المادة خلطا متجانسا في النسيج البيني polymer، أو يمكن إذابة مادة polymer والمادة المذكورة في مذيب مناسب أو خليط من المذيبات (dichloromethane، tetrahydrofuran، إلخ)، مزيلا معظم المذيب تحت ضغط مخفض، تاركا المحلول اللزج ليتبلور يليه التجفيف الإضافي والتحييب للتركيبة polymer العقار. يمكن خلط المادة النشطة علاجيا أيضا في polymer منصهر، تحديدا عند استخدام مواد مرنة لدنة حراريا، يليه تبريد الخليط. تعالج بعدئذ تركيبة polymer العقار لتكون في الهيئة المرغوبة باستخدام طرق معروفة، مثلا القولية، القولية بالحقن، القولية بالتدوير/ الحقن، الصب، الانبثاق، مثلا الانبثاق المشترك، الانبثاق بالتغليف و/أو الانبثاق بالمزج وطرق أخرى ملائمة.

يمكن تصنيع المادة المعدة للغشاء، مع أو بدون المادة النشطة علاجيا طبقا للطرق الموصوفة أعلاه. يمكن تركيب الغشاء على الألباب، مثلا بالقولية، الرش أو الغمر، أو باستخدام طرق الانبثاق بالتغليف أو الانبثاق المشترك، أو المد أو الإطالة الميكانيكية لغشاء مصنع مسبقا على شكل أنبوبة بواسطة غاز مضغوط بواسطة الهواء أو بالانتفاخ في مذيب مناسب، مثلا diglyme، cyclohexane، isopropanol، propanol، إلخ.

يمكن تقطيع قضيب polymer الناتج بهذه الطريقة إلى قطع ذات طول مرغوب لتشكيل حجرة مشتملة على لب أو لب مغلف بغشاء. يمكن استخدام الحجرة، أو حجرتين أو أكثر من

ذلك متصلين ببعضهما، كزرارة تحت الجلد، أو توصيل بكيان الأداة المعدة للوضع في الرحم أو تركيب مع مثلا شكل جرعة حلقي الشكل جوهريا بأية طريقة مناسبة لهذا الغرض. يشتمل مصطلح "حلقي الشكل جوهريا (substantially ring-shaped)" بالإضافة إلى أشكال الجرعة حلقيه الشكل على أي بناءات أخرى حلقيه الشكل أساسيا الملائمة للإعطاء في الرحم أو المهبل، مثلا حلزونات ملفوفة لولبيا وأنظمة حلقيه لها سطح ملتف. قد تشتمل أدوات داخل الرحم، بالإضافة إلى الهيئة حلقيه الشكل جوهريا، على أشكال أخرى عديدة وقد تكون مثلا على هيئة S، T، 7 أو omega. قد تكون الحجرة المراد توصيلها بالأداة داخل الرحم مجوفة بحيث يمكن إدخالها بسهولة خلال الجسم. بصورة بديلة، يمكن تطبيق اللب أولا على الجسم وفي الخطوة التالية تغلف بغشاء. يكون للزراعات عادة شكل قضيب.

10 قد تتصل أطراف الحجرات أو اتحاد الحجرات باستخدام وسيلة اقتران وقد تكون عبارة عن طريقة، آلية، أداة أو مادة معروفة في الفن لربط أو توصيل المواد أو البناءات معا. قد يتضمن الاقتران مثلا الربط بمذيب، التوصيل بمادة لاصقة، اللحم بالحرارة، الربط بالحرارة، الكبس، إلخ. يمكن توصيل الحجرات الأنبوبية أيضا باستخدام سداة أو مصد مصنوع من أية مادة خاملة مستساغة حيويا، مثلا مادة خاملة لا تسمح بنقل المادة النشطة. علاوة على هذا، يمكن أيضا تصنيع أشكال جرعة حلقيه الشكل جوهريا بوضع حجرة من الحجرات في قالب عند درجة حرارة مرتفعة وحقن polyethylene منصهر عالي الكثافة فيما بين الأطراف، حيث تبرد الحلقة المحضرة بعد هذا، أو بواسطة توصيل الأطراف معا باللحام.

طرق تطبيق الاختراع صناعيا

مثال 1: تحديد جرعة Gestagen مبتكر بواسطة دراسة تثبيط تبويض

20 في دراسة تثبيط تبويض يختبر gestagen محل الدراسة في جرعات متنوعة لتحديد تأثير gestagen على نضج حويصلة بالمبيض والتبويض بواسطة فحوصات بالموجات فوق الصوتية عبر المهبل وقياسات مستويات الهرمون بالدم (progesterone، estradiol). علاوة على ذلك، يفحص غشاء بعنق الرحم طبقا لمقدار Insler بملاحظة تغيرات محددة في مزايا الغشاء نموذجية بطريقة لمنع الحمل فقط gestagen

25 (Insler V et al, Int J Gynecol Obstet 1972, 10(6): 223-228).

تختار الجرعة التي تثبط تبويض أدنى من 95% ويفضل في نطاق من حوالي 40-80% وتنتج مقدار Insler من غشاء بعنق الرحم > 9 كجرعة gestagen في هذا الاختراع. تكون هذه

الجرعة محددة لكل gestagen. يكون ذلك معروفا للخبير وبذلك يتوقع حدوث بعض نمو حويصلي مع هذه الطريقة لمنع الحمل (مثلا، يكون ظهور حويصلات بمبيض دائمة هو تأثير معروف من

The gestagen pill Microlut®; see Fachinformation Microlut dated July 2007, page 2 [4.4.2 Warnhinweise; persistierende Ovarialfollikel]).

5

تؤخذ في الاعتبار ظاهرة تكتل حركة دوائية عند تحديد الجرعة.

مثال 2: تأثير مثبط aromatase على محور غدة درقية- مبيضي وتطویر حويصلي

في دراسة إضافية لتأثير الأدوية يفحص تأثير AI المستخدم خلال شكل جرعة بالحقن، يفضل IVR، على محور غدة درقية- مبيضي وتطویر حويصلي بتحديد مستويات الهرمون بالدم (هرمون منشط للحويصلات = FSH، LH = luteinizing hormone، estradiol، progesterone) وقياسات الموجات فوق الصوتية عبر المهبل بمفردها و/أو في اتحاد مع gestagen. يخدم تعرض أقل إلى AI و gestagen الذي يحدث نمو حويصلي إضافي بالمقارنة مع دورة غير معالجة أو معالجة مع gestagen كدباية لتجريب AI في اتحاد مع gestagen. تكون هذه الجرعة محددة لكل AI. في الأدبيات يصف ذلك حدوث استئثار مبيض بواسطة AI عند جرعات من 2.5 مجم Letrozole أو 1 مجم Anastrozole مستخدم معويا

15

(Mitwally MF & Casper RF, Fertil Steril. 2001, 75(2):305-9, Fisher SA et al, Fertil Steril 2002 Aug;78(2): 280-5, Badawy A et al, Fertil Steril 2008, 89(5): 1209-1212, Wu HH et al, Gynecol Endocrinol 2007, 23(2): 76-81).

يكون التعرض اليومي لوسيلة مستهدفة، مثلا إلى Anastrozole موصل خلال شكل جرعة مفضلة بالحقن التي تكون حسب الذكر IVR أو IUD لهذا الاختراع أدنى من 1 مجم (أو بين 0.1 مجم و 0.9 مجم). لأجل letrozole يكون هذا أدنى من 2.5 مجم (أو بين 0.1 مجم و 2.4 مجم).

20

تتحدد أعلى كمية ممكنة من AI متحدة مع gestagen في الجرعة الموصوفة أعلاه بدراسة تأثير الأدوية الموصوفة أعلاه على آدميين والتي لا تؤدي إلى استئثار إضافية لنمو حويصلي مقارنة مع gestagen بمفرده حسب التحديد أعلاه. يبقى تأثير gestagen على غشاء بعنق الرحم في اتحاد مع AIs.

25

يكون الإعداد التجريبي خطأ لأي تطبيق بالحقن. لأجل IVR تجرى الاختبارات الموصوفة أعلاه لمكونات فردية وللاتحاد مع IVRs.

مثال 3: إنتاج حلقات في المهبل لدراسة في الجسم

5 لأجل دراسة في الجسم مع قردة سينومولجس، تصنع حلقات في المهبل بإطلاق anastrozole ملائم لحجم قردة سينومولجس. يكون للحلقات قطر خارجي 14 مم وقطاع عرضي 2.3 مم.

10 تحتوي الحلقات على لب من anastrozole و elastomer، يغلف اللب بغشاء يتحكم في إطلاقه. تتحقق جرعات عقار مقصودة بانتقاء ملائم للمواد لأجل اللب والغشاء وبضبط تركيز العقار وسطح اللب الذي يحتوي على anastrozole في اتحاد مع سمك الغشاء. إن الانتقاء المناسب لهذه المعايير يجعل من الممكن التحكم في إطلاق anastrozole لفترات زمنية أكبر من 30 يوم.

15 تنتج ثلاثة مستحضرات (A، B، C)؛ يشار إليها كجرعة عالية، متوسطة ومنخفضة في شكل 1) من حلقات تطلق anastrozole، مع كل anastrozole مطلق لمدة 30 يوم على الأقل. تكون الجرعات البادئة من anastrozole هي 390 ميكروجرام/يوم (A)، 85 ميكروجرام/اليوم (B) أو 27 ميكروجرام/اليوم (C). تنتج بالمثل حلقات Placebo.

(أ) إنتاج حلقات تطلق anastrozole

اللب

20 تحضر تركيبتان لب، مع واحدة تحتوي على anastrozole في نسيج بيني من silicone elastomer (polydimethylsiloxane) وتحتوي الأخرى فقط على silicone elastomer. ينتج لب يحتوي على anastrozole بخلط anastrozole (ممكّن) و silicone elastomer في خلاط. يكون محتوى anastrozole من الخليط هو 35% بالوزن. يشكل الخليط في قالب لإعطاء قضيب قابل للتمدد صغير له سمك 2 مم ويعالج (يمكن أيضا تحقيق ذلك بالانباتاق خلال الفوهة). ينبثق اللب silicone elastomer لإعطاء قضيب قابل للتمدد صغير له سمك 2 مم (يمكن أيضا تحقيق ذلك في قالب).

الغشاء 25

ينتج أنبوب غشاء يتحكم في إطلاقه عقار من silicone elastomer (polydimethylsiloxane) بواسطة بثق الأنابيب. يكون سمك جدار الأنبوب (سمك الغشاء) حوالي 1.5 مم.

تجميع الحلقة

يقطع اللب anastrozole إلى ثلاثة أطوال: 38 مم (A)، 6 مم (B) و 1.5 مم (C). يقطع اللب silicone elastomer إلى ثلاثة أطوال حيث يتحقق طول اللب كاملا من 38 مم. يقطع أنبوب الغشاء إلى طول من 38 مم وينتفخ في cyclohexane.

5 تولف الحلقة بدفع قطعة (قطع) اللب إلى أنبوب الغشاء المنتفخ. يشكل الأنبوب إلى حلقة بالتراكب. بعد تبخير المذيب، ينقبض الأنبوب وتضغط الأجزاء بقوة.

إطلاق Anastrozoleالطريقة

يتحلل إطلاق anastrozole من الحلقات في المعمل عند 37° مئوية في محلول مائي بنسبة 10 1% من (2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin) 2-HP-β-CD في حمام رج (100 دورة/دقيقة). تتغير المحاليل يوميا باستثناء نهاية الأسبوع. تحلل محاليل العينة بتحليل HPLC، باستخدام عمود Inertsil ODS-3، 150 × 4 مم 5 ميكرومتر كمادة تصفية عند معدل تدفق 1 ملليلتر/دقيقة. يكون الطول الموجي للكشف لأجل anastrozole هو 215 مم. تختبر ثلاث حلقات بالتوازي.

معدل الإطلاق في المعمل 15

تختبر الحلقات في المعمل لمدة أكثر من 40 يوم. يستمر معدل الإطلاق في المعمل ويتحكم فيه، لكن يتضح في الاختبارات اختزال القيمة البادئة تماما لحوالي 30% بعد 30 يوم. تكون معدلات الإطلاق البادئة هي 390 ميكروجرام/اليوم (A)، 85 ميكروجرام/اليوم (B) و 27 ميكروجرام/اليوم (C)، يكون الإطلاق الأساسي أثناء 30 يوم هو 305 ميكروجرام/اليوم (A)، 64 ميكروجرام/اليوم (B) و 16 ميكروجرام/اليوم (C).

20 يصور معدل الإطلاق anastrozole في المعمل في شكل 1.

دراسة الحلقات في جسم حيوان رئيس

تسترجع الحلقات المستخدمة (5) من الجرعات الخاصة (A، B و C) وتحلل لمحتوى anastrozole متخلف. يتحدد محتوى anastrozole بانبثاق الحلقة مع (THF)، ثم تحليلات HPLC. 25

نحصل على قيمة مقدرة لإطلاق anastrozole في الجسم بحساب الاختزال في كمية anastrozole في الحلقة أثناء الاستخدام، مثلا المحتوى الأصلي ناقص محتوى المتخلف من

الجسم، ويقسم ذلك على عدد الأيام التي تستخدم فيها الحلقة (مختلفة). يذكر جدول 1 متوسط (خمس حلقات) محتوى anastrozole من الجسم لكل جرعة ومحتوى anastrozole في الحلقات المقارنة (الحلقات غير المستخدمة) بمفردها مع متوسط محسوب لمعدل إطلاق anastrozole في اليوم.

5 جدول 1: القيمة المقدرة لإطلاق anastrozole في الجسم في اليوم لجرعات A، B و C، المحسوبة من متوسط زمن الاختبار في الجسم ومتوسط نتائج الاختبار لحلقات من الجسم وحلقات مقارنة غير مستخدمة

الجرعة	متوسط قيمة الاختبار للحلقات (مجم) من الجسم	متوسط قيمة الاختبار للحلقات المقارنة (مجم)	متوسط معدل الإطلاق في اليوم (ميكروجرام/اليوم)
A	32.8	41.1	277
B	4.9	6.5	54
C	1.1	1.5	15

مثال 4: توضيح القدرة على التنفيذ في قردة سينومولجس

10 يكون القرود سينومولجس مناسباً كنموذج حيوان لدراسة مجالات الغدد الصماء بآدمي لأن جهازه التناسلي يمكن مقارنته بجهاز التناسلي بآدمي

(Weinbauer, N., Niehaus, Srivastav, Fuch, Esch, and J. Mark Cline (2008).

“Physiology and Endocrinology of the Ovarian Cycle in Macaques.” Toxicologic Pathology 36(7): 7S–23S).

15 يشمل هذا، ضمن أشياء أخرى، طول الدورة، مستقبلات هرمون، تكوين الأعضاء، جهاز الغدد الصماء وتنظيم محور غدة درقية- مبيضي

(Borghi, M. R., R. Niesvisky, et al. (1983).

“إن إعطاء مماثلات معضد أو مضاد من LH-RH يحث عدم التبويض في Macaca fascicularis.”

Contraception 27(6): 619–626. Satoru Oneda, T. I., Katsumi Hamana (1996).

20 “Ovarian Response to Exogenous Gonadotropins in Infant Cynomolgus Monkeys” International Journal of Toxicology, 15(3): 194–204).

تجرى دراسة تأثير الأدوية والتأثير الحركي الدوائي لجرعات تعطى مهلبيا من anastrozole مثبط aromatase خلال الدورة الشهرية بإدخال حلقة مهلبية (IVR) لها ثلاثة معدلات إطلاق مختلفة. ضمن الأشياء الأخرى، تجرى دراسة تأثير محور مبيض نخامي بتحديد 5 progesterone، FSH، hormones estradiol (تجرى تجميعات الدم المطلوبة لذلك خلال فترة تجريبية كاملة؛ في اليوم الأول، أربعة تجميعات [صفر ساعة، ساعة واحدة، ثلاث ساعات، ست ساعات بعد إدخال IVR]؛ تجميع واحد في اليوم الثاني والثالث؛ بعد هذه النقطة الزمنية، تتعاقب تجميعات إضافية في كل يوم ثالث) وبواسطة مسح فوق صوتي للمبيض (مرتين في الأسبوع). يجرى تحديد هرمون طبقا لتعليمات المورد (estradiol [Siemens/DPC]، 10 في المعمل من صفر ميكروجرام/ اليوم (placebo، بخلاف anastrozole)، 390 ميكروجرام/ اليوم، 85 ميكروجرام/ اليوم أو 27 ميكروجرام/ اليوم إلى خمسة حيوانات لكل مجموعة لثلاثة أيام بعد اليوم الأخير للطمث. تستثنى حيوانات لها دورات غير منتظمة من الاختبار.

يلاحظ تقليل مستويات estradiol خلال دورة كاملة مع هبوط كبير أثناء الطور الحويصلي - هام لانقسام يعتمد على estrogen لبطانة الرحم وأمراض ببطانة الرحم - في 15 مجموعة لها إطلاق أولي من 390 ميكروجرام/ اليوم (جدول 2، صف 5 وشكل 2). كما توضح الصفوف 1، 2 و 3 من جدول 2، يقل التنظيم المضاد بمحور غدة درقية - مبيضي للحدوث عند الجرعات المستخدمة (لا يوجد اختلاف بالمقارنة مع مثال مقارن للمعالجة الوهمية). توضح مستويات FSH المقارنة ضمن المجموعات أن الجرعات المستخدمة ليس لها تأثير مستثار على محور مبيض نخامي. بالموافقة مع هذه الملاحظة، لا يلاحظ تكوين أكياس مبيضية (انظر مثلا، الصف 7، جدول 2). توضح هذه التجربة أنه من الممكن في نموذج 20 حيوان تقليل مستويات estrogen داخلي المنشأ باستخدام مثبط aromatase (مثل، anastrozole) بدون حدوث تنظيم مضاد.

تحتوي الجداول التالية على ملخص لمعدلات الإطلاق في الجسم وفي المعمل [جدول 1] على anastrozole من IVR، مستويات (E2) estradiol، progesterone و FSH مع جرعات 25 مختلفة من anastrozole، وإعلام عن تكوين أكياس مبيضية أثناء الدورة (أيام 1-26) [جدول 2].

جدول 1: ملخص معدلات الإطلاق في الجسم وفي المعمل

Anastrozole	
390 85 27	إطلاق أولي (يوم 1) في المعمل (ميكروجرام/ اليوم) (A) (B) (C)
305 64 16	متوسط الإطلاق (30 يوم) في المعمل (ميكروجرام/ اليوم) (A) (B) (C)
5.9 1.4 0.3	متوسط تركيز المصل (30 يوم) في الجسم (ميكروجرام/ لتر) (A) (B) (C)
278 66 16	متوسط الإطلاق (30 يوم) في الجسم (ميكروجرام/ اليوم) (يعتمد على PC) (A) (B) (C)
277 54 15	اعتمادا على تحليل IVR من الجسم (A) (B) (C)
%.34 %.52	ارتباط Plasma protin [جزء حر ، fu] قرد سينومولجس آدمي
0.58 0.02	CL _{pl} [لتر/ ساعة/ كجم] قرد سينومولجس آدمي (CL/F)
تقريبا 250 ميكروجرام/ يوم/ مريض وزنه 60 كجم	معدل إطلاق IVR ثابت محسوب في الجسم في آدميين (لبقاء مستويات plasma المقابلة لتلك من الجرعة المؤثرة في قرده سينومولجس)
تقريبا 270 ميكروجرام/ يوم/ مريض وزنه 60	معدل إطلاق IVR ثابت محسوب في المعمل في آدميين (في مثبت أس هيدروجيني) (لبقاء مستويات plasma في آدميين)

كجم	المقابلة لتلك من الجرعة المؤثرة في قردة سينومولجس)
تقريبا 350 ميكروجرام/ يوم/ مريض وزنه 60 كجم	معدل إطلاق IVR ثابت أولي في المعمل (في مثبت أس هيدروجيني) مع تقليل معدل الإطلاق (32% في أربعة أسابيع) (لبقاء مستويات plasma في آدميين مقابلة لتلك في الجرعة المؤثرة في قردة سينومولجس) (جرعة بأدمي)

جدول 2: مستويات Estradiol (E2)، progesterone وFSH وتكوين أكياس مبيضية أثناء الدورة (1-26 يوم).

معالجة وهمية	27 Anastrozole ميكروجرام/ اليوم (إطلاق أولي في المعمل)	85 Anastrozole ميكروجرام/ اليوم (إطلاق أولي في المعمل)	390 Anastrozole ميكرو جرام/ اليوم (إطلاق أولي في المعمل)	قيمة P مضادة للمعالجة الوهمية
1	3.07 +/- 5.52	2.58 +/- 4.90	2.91 +/- 4.83	غير هام
2	5.11 +/- 5.57	3.91 +/- 6.58	2.64 +/- 4.58	غير هام
3	52.78 +/- 91.92	60.02 +/- 22.65	92.88 +/- 55.50	غير هام
4	1986 +/- 4862	2063 +/- 4126	2784 +/- 999.8	غير هام
5	927.5 +/- 3854	1101 +/- 3235	1978 +/- 350.6	0.0478 < P anastrozole) 390 ميكرو جرام/ اليوم مقابل معالجة وهمية)
6	169.7 +/- 403.2	605.1 +/- 264.1	342.9 +/- 135.2	غير هام

* p جزئيء جرامي = بيكوجزيء جرامي

					أيام الدورة 17- (26)	
غير متاح	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	أكياس مبيضية (موجات فوق صوتية)	7

يوضح شكل 2 مستويات estradiol (p جزيء جرامي/ لتر) أثناء الطور الحويصلي. إن 390 ميكروجرام من anastrozole في اليوم يقلل مستويات estradiol بشكل كبير (قيمة $P > 0.0478$) مقارنة بمجموعة معالجة وهمية.

5 يتحدد تركيز anastrozole في عينات plasma كيميًا باستخلاص سائل- سائل بتحليل كروماتوجرافي سائل مقترن بمقياس طيف كتلة ترادفي (LC/ESI-MS/MS). تجرى تحليلات على Agilent 1200 و AB Sciex Triple Quad 5500 بطريقة ionization إيجابية. لهذا الغرض، يأخذ مبدئيًا 100 ميكرومتر من كل عينة plasma، مختلط مع 300 ميكرو لتر من محلول مائي يحتوي على أي مركب غير بنائي كمقياس داخلي، ومستخلص مع 1.3 مليلتر من methyl tert-butyl ether على Perkin Elmer Mass Prep Station. بعد طور الفصل، 10 يزال الطور العضوي بالنفخ وتمتص المادة المتخلفة مع 30 ميكرو لتر من مادة تصفية LC (50% methanol / 50% ماء، حجم/ حجم). يحقن 5 ميكرومتر من ذلك في LC/MS/MS، يسجل تحول 225 → (M+H)⁺ 294 m/z، وتندمج الإشارة مع AB Sciex Software Analyst 1.5. تتحدد تركيزات من عينات plasma من المناطق الناتجة بمساعدة منحنى معايرة موجود بنفس الترتيب (صفر، 0.0500 إلى 1000 نانوجزيئي جرامي في plasma، $n = 2$). 15 يكون الحد الأدنى لتحديد هذه الطريقة هو حوالي 1.2 ميكروجرام/ لتر (منحنى معيار تربيعي، يزن 1/ مرة). توجد المسارات الزمنية لتركيز المصل anastrozole في الشكل 3. يتحدد ارتباط plasma protein (جزء حر [fu]) من anastrozole في plasma آدمي وقرد سينومولجس بواسطة ديلزة متزنة

(cf. **Banker**, M. J. Banker, et al. (2003). "Development and Validation of a 96-Well Equilibrium Dialysis Apparatus for Measuring Plasma Protein Binding" J. Pharma. Sci. 92(5): 967-974) 20

لمدة 7 ساعات عند 37° مئوية، في جهاز ديلزة دقيقة يعتمد على 96 عين (HT-Dialysis LLC) مع غشاء ديلزة مصنوع من cellulose معاد توليده (3.5 كيلو MWCO)

والقياس التالي لنتائج الديليزة بواسطة LC/ESI-MS/MS. ينتج حساب الجزء الحر (fu) 34% في آدميين و 52% في قرد سينومولجس.

يوضح شكل 3 المسارات الزمنية لتركيز plasma من anastrozole بعد إعطاء IVR في قردة سينومولجس أنثى.

5 يحسب متوسط تركيز plasma (Css) من anastrozole كقيمة متوسطة من كل التركيزات المقاسة لكل مجموعة جرعة من اليوم بعد إدخال IVR حتى نهاية التجربة.

لحساب معدل إطلاق anastrozole في الجسم من حلقة مهبلية، يتحدد نقاء plasma في الجسم (CL) في قردة سينومولجس أنثى في تجربة فصل. لهذه التجربة، يعطى anastrozole داخل الوريد لقردة سينومولجس أنثى عند جرعة من 0.2 مجم/كجم في 50% PEG400 في 10 في كل حالة، تؤخذ عينات دم عند أزمنة مختلفة، ويتحدد تركيز plasma بواسطة LC/ESI-MS/MS. يكون نقاء plasma (CL) المحسوب بذلك هو 0.58 لتر/ساعة/كجم لأجل anastrozole.

يحسب على التوالي متوسط معدلات الإطلاق (Rin) في الجسم من IVR طبقاً للمعادلة: $Rin = C_{ss} * CL$ (انظر جدول 10). يتضح أن متوسط معدلات الإطلاق المحسوب بهذه الطريقة ملائم جيد لمعدلات الإطلاق في المعمل في مثبت أس هيدروجيني (عامل تصحيح في المعمل/ في الجسم من 1.1). علاوة على ذلك، يكون في توافق جيد متوسط معدل الإطلاق في الجسم محسوب من محتوى متخلف من الجسم من الحلقات المستخدمة عند نهاية الدراسة. على التوالي، يحدث تقدير لمعدل إطلاق IVR في المعمل من IVR للتطبيق على آدمي، الضروري لتحقيق مستويات المصل التي تؤدي إلى تقليل estradiol في القردة. في القردة سينومولجس، يتحقق ذلك في أعلى مجموعة جرعة عند متوسط تركيز المصل (Css) من 5.9 ميكروجرام/لتر. يقدر تركيز مصل مؤثر مقابل في آدميين ليكون 9 ميكروجرام/لتر، يؤخذ في الاعتبار ارتباط plasma protein محدد الأنواع، طبقاً للمعادلة (1) أدناه.

$$\text{المعادلة 1: } CSS_{human} = CSS_{monkey} \cdot \frac{fu_{monkey}}{fu_{human}}$$

يحسب متوسط معدل الإطلاق في الجسم من IVR الضروري لتحقيق تركيز plasma من 9 ميكروجرام/لتر في آدميين طبقاً للمعادلة 2. لهذه المعادلة، يتطلب نقاء plasma من anastrozole في آدميين. يكون ذلك معروفاً فقط للإعطاء المعوي

(CL/F) (Clin. Pharmacol. and Biopharmac. Review, NDA 020541 (September 28, 1995))

ويمكن استخدامه كـ CL للحساب، حيث تكون الإتاحة المعوية (F) هي حوالي 1.

$$Rin_{human} = C_{SS_{human}} \cdot CL_{human} \quad \text{المعادلة 2:}$$

5 نحصل على معدل إطلاق في جسم آدمي من 246 ميكروجرام/ اليوم الذي يبقى ثابتا لتحقيق المستويات في آدميين التي تحقق تقليل estradiol في القرود. بافتراض نفاذية مقارنة من anastrozole في المهبل بكائنات رئيسة وأدميين، يعطي عامل التصحيح في المعمل/ في الجسم من 1.1 محسوب من التجربة على كائن رئيس، لأدميين، معدل إطلاق ثابت في المعمل في مثبت أس هيدروجيني من 270 ميكروجرام anastrozole/ اليوم. لأجل IVR في 10 آدميين، هناك سقوط مقارن في معدل الإطلاق على الزمن، بالنسبة للقرود، يحتاج أن يكون معدل الإطلاق الأولي المقابل في المعمل أعلى؛ بحسب ذلك ليكون حوالي 350 ميكروجرام في اليوم (جدول 1).

عناصر الحماية

- 1- شكل جرعة لا معوية (parenteral dosage form) من أجل الإطلاق لمثبط إنزيم 1
- aromatase (aromatase inhibitor) (AI) بمعدل إطلاق يومي لا يحدث استثارة المبايض عن 2
- طريق التغذية المرتدة السالبة من محور الغدة النخامية- المبيضي و gestagen بمعدل إطلاق 3
- يومي أدنى من جرعة تثبيط التبويض لكنها عالية بدرجة تكفي لتوفير تأثير مانع للحمل. 4
- 2- شكل جرعة (dosage form) من عنصر الحماية 1 فيه يكون شكل الجرعة اللا معوية 1
- عبارة عن شكل جرعة للتطبيق الموضعي. 2
- 3- شكل جرعة (dosage form) من أي واحد من عنصري الحماية السابقين حيث ينتقى فيهما 1
- شكل الجرعة من حلقة في المهبل، أداة في الرحم، زراعة تحت الجلد أو حقنة مستودع. 2
- 4- شكل جرعة (dosage form) من أي واحد من عناصر الحماية السابقة ويشتمل على واحد 1
- أو أكثر من مثبطات aromatase التالية: anastrozole، exemestane، fadrozole، 2
- formestane، letrozole، pentrozole، vorozole أو BGS649 وأملاح مقبولة دوائيا من ذلك. 3
- 5- شكل جرعة (dosage form) من أي واحد من عناصر الحماية السابقة ويشتمل 1
- على واحد أو أكثر من gestagens التالية: allylestrenol، chlormadinone acetate، 2
- cyproterone acetate، desogestrel، dienogest، drospirenone، dydrogesterone، 3
- etonogestrel، ethynodiol، gestodene، levonorgestrel، lynestrenol، medrogestone، 4
- medroxyprogesterone acetate، megestrol، nomegestrol، norethindrone، 5
- norethisterone، norethynodrel، norgestimate، norgestrel، quingestrone أو 6
- trimegestone، وأملاح مقبولة دوائيا من ذلك. 7
- 6- شكل جرعة (dosage form) من أي واحد من عناصر الحماية السابقة يستخدم 1
- anastrozole في اتحاد مع dienogest أو anastrozole في اتحاد مع levonorgestrel أو 2
- anastrozole في اتحاد مع gestodene. 3
- 7- شكل جرعة (dosage form) من واحد من عناصر الحماية السابقة الذي يقابل فيه تعرض 1
- anastrozole النظامي المحقق بعد انطلاقه من شكل الجرعة IVR تعرض anastrozole بعد 2
- الإعطاء المعوي بجرعة أقل من 1 مجم أو ما بين 0.1 مجم و 0.9 مجم، من anastrozole في 3
- اليوم، ويحتوي على levonorgestrel، dienogest، gestodene ك gestagen. 4

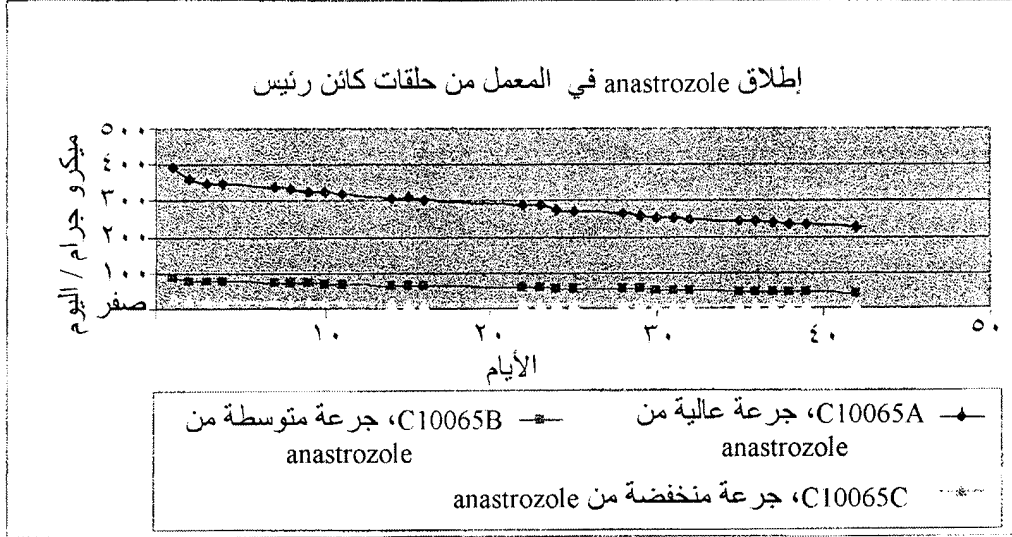
- 1 8- شكل جرعة (dosage form) من أي واحد من عناصر الحماية السابقة الذي يقابل فيه
 2 تعرض levonorgestrel النظامي المحقق بعد انطلاقه من IVR تعرض levonorgestrel بعد
 3 الإعطاء المعوي بجرعة تزيد عن 10 ميكروجرام، لكنها تقل عن 50 ميكروجرام، في اليوم،
 4 ويحتوي على anastrozole كمثبط aromatase.
- 1 9- شكل جرعة (dosage form) من أي واحد من عناصر الحماية السابقة الذي يقابل فيه
 2 تعرض anastrozole النظامي المحقق بعد انطلاقه من شكل الجرعة تعرض anastrozole بعد
 3 الإعطاء المعوي بجرعة أقل من 1 مجم أو ما بين 0.1 مجم و0.9 مجم، من anastrozole في
 4 اليوم، والذي يقابل فيه تعرض levonorgestrel النظامي المحقق بعد انطلاقه من IVR تعرض
 5 levonorgestrel بعد الإعطاء المعوي بجرعة تزيد عن 10 ميكروجرام، لكنها تقل عن 50
 6 ميكروجرام، في اليوم.
- 1 10- شكل جرعة (dosage form) من أي واحد من عناصر الحماية 7، 8 و9 والذي فيه
 2 تتحقق معدلات الإطلاق المرغوبة المطالب بحمايتها هنا فقط بعد يوم واحد، يومين أو ثلاثة
 3 أيام من بدء المعالجة بسبب التأثير الاندفاعي.
- 1 11- شكل جرعة (dosage form) من أي واحد من عناصر الحماية السابقة فيها يتم توصيل
 2 مثبط aromatase و gestagen إلى الجسم من خلال شكل جرعة ممتد الإطلاق المنظم.
- 1 12- شكل جرعة (dosage form) من أي واحد من عناصر الحماية السابقة لمعالجة انتباز
 2 بطانة الرحم.
- 1 13- شكل جرعة (dosage form) من أي واحد من عناصر الحماية السابقة لمعالجة انتباز
 2 بطانة الرحم ومنع الحمل تزامنياً.
- 1 14- IVR من أي واحد من عناصر الحماية السابقة.
- 1 15- IVR من أي واحد من عناصر الحماية السابقة تدوم فيه فترة الإطلاق الممتد من أسبوع
 2 إلى ثلاثة شهور.
- 1 16- IVR من أي واحد من عناصر الحماية السابقة تدوم فيه فترة الإطلاق الممتد من 4 إلى
 2 6 شهور.
- 1 17- أداة داخل الرحم (IUD) (intrauterine device) من أي واحد من عناصر الحماية 1 إلى
 2 13 تدوم فيها فترة الإطلاق الممتد 3 شهور على الأقل.
- 1 18- IUD من عنصر الحماية 17 تدوم فيها فترة الإطلاق الممتد سنة أو أكثر.

- 1 -19 طريقة للمعالجة التزامنية لانتباز بطانة الرحم ومنع الحمل باستخدام شكل جرعة لا معوية
- 2 من أي واحد من عناصر الحماية السابقة.

2/1

شكل 1

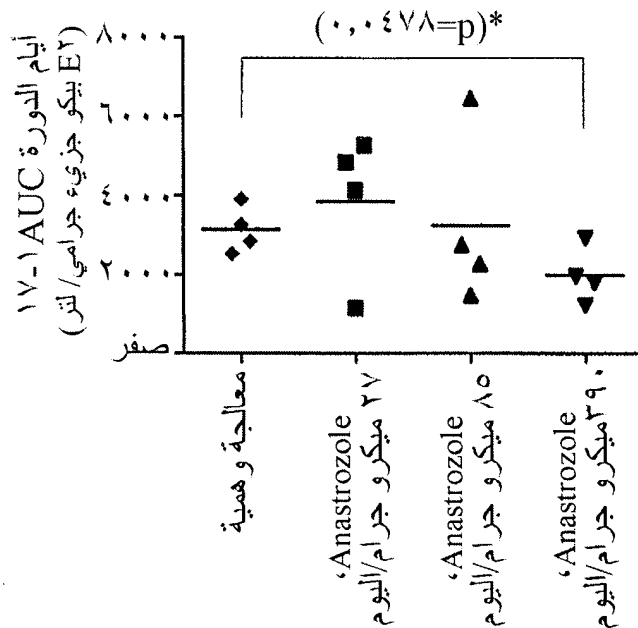
معدل اطلاق في المعمل (ميكروجرام/اليوم) من anastrozole لمستحضرات A، B و C



شكل 2

مستويات estradiol (بيكوجزيء جرامي/ لتر) أثناء الطور الحويصلي. إن 390 ميكروجرام من anastrozole في اليوم يقلل مستويات estradiol بشكل كبير (قيمة $P > 0.0478$) بالمقارنة مع المعالجة الوهمية.

طور حويصلي



2/2

شكل 2

مسارات زمنية لتركيزات plasma من anastrozole بعد إعطاء IVR في قردة سينومولجس

إناث

