

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 38465 A1** (51) Cl. internationale : **A61P 15/00; A61K 31/567**
(43) Date de publication : **28.02.2017**

(21) N° Dépôt : **38465**

(22) Date de Dépôt : **09.04.2014**

(30) Données de Priorité : **11.04.2013 EP 13163417.2**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2014/057101 09.04.2014**

(71) Demandeur(s) : **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, Müllerstr. 178 13353 Berlin (DE)**

(72) Inventeur(s) : **SCHÜTT, Barbara ; SCHULTZE-MOSGAU, Marcus-Hillert ; KAISER, Andreas**

(74) Mandataire : **CABINET GHARS**

(54) Titre : **FORME POSOLOGIQUE DE L'ANTAGONISTE DU RÉCEPTEUR DE LA PROGESTÉRONNE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne une composition pharmaceutique comprenant un antagoniste du récepteur de la progestérone à savoir (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-[4-(méthylsulphonyl)phényle]-17-(pentafluoroéthyl)estra-4,9-dien-3-un dont la posologie est de 0,5 à 5 mg environ et plus particulièrement 2 mg. De plus, l'invention concerne l'utilisation d'une nouvelle composition pharmaceutique destinée au traitement et à la prophylaxie des maladies gynécologiques comme les fibroïdes utérins (myomes, fibrome utérin), l'endométriose ou les saignements menstruels excessifs et un procédé permettant d'obtenir cette composition et une forme posologique orale.

شكل جرعة معارض لمستقبل بروجستيرون

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة دوائية تشمل معارض لمستقبل progesterone (11 β ,17 β -17-Hydroxy-11-[4- تحديدًا (progesterone receptor antagonist) (methylsulphonyl)phenyl]-17-(pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-one) عند جرعة من حوالي 0.5 إلى 5 مجم وتحديداً أكثر من 2 مجم. إضافة لذلك، يتعلق الاختراع باستخدام التركيبة الدوائية الجديدة من أجل معالجة و/أو الوقاية من أمراض نسائية (gynaecological diseases)، 5 مثلاً الأورام الليفية بالرحم (ورم عضلي، ورم عضلي أملس بالرحم)، التهاب بطانة الرحم أو نزف طمثي مفرط، وطريقة للحصول على هذه التركيبة وشكل الجرعة الفموية (oral dosage form).

بسم الله الرحمن الرحيم
شكل جرعة معارض لمستقبل بروجستيرون
الوصف التفصيلي

المجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة دوائية تشمل معارض لمستقبل progesterone (progesterone receptor antagonist) تحديداً -[4-11-Hydroxy-17β,11β]-17-(pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-one (methysulphonyl)phenyl عند جرعة من حوالي 0.5 إلى 5 مجم وتحديداً أكثر من 2 مجم. إضافة لذلك، يتعلق الاختراع باستخدام التركيبة الدوائية الجديدة من أجل معالجة و/أو الوقاية من أمراض نسائية (gynaecological diseases)، 5 مثلاً الأورام الليفية بالرحم (ورم عضلي، ورم عضلي أملس بالرحم)، التهاب بطانة الرحم أو نزف طمثي مفرط، وطريقة للحصول على هذه التركيبة وشكل الجرعة الفموية.

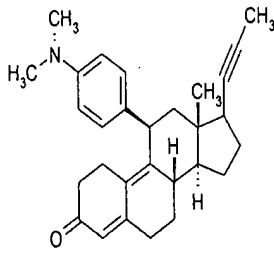
الخلفية التقنية

الأورام العضلية الملساء في الرحم (تسمى أيضاً أورام ليفية أو أورام عضلية) هي أورام حميدة شائعة في عضل الرحم، التي تُذكر حدوثها في حوالي 30-40% من جميع النساء في سن الإنجاب، وقد تبقى بدون أعراض ظاهرة (asymptomatic)، أو تسبب حالات نزف غير طبيعي (bleeding abnormalities) و/أو أعراض متعلقة بالحجم معتمدة على عددها، مقاسها ومكانها. تستخدم أدوية متنوعة من أجل علاج موجه لعرض في مرض طفيف (مثلاً وسائل منع حمل فموية (oral contraceptives) متحدة، progestogens، مكملات حديد). من أجل علاج قصر الأمد و/أو سابق لعملية جراحية، فإن معضدات هرمون إطلاق مُنشط للغدد التناسلية (gonadotropin-releasing hormone agonists) تُمثل المعالجة الطبية الأكثر فعالية. مع ذلك، يقتصر استخدامها لمدة 6 أشهر نظراً للآثار الجانبية التي تقلل نقص هرمون estrogen. من أجل المعالجة المحددة للأورام العضلية الملساء العرضية، تكون الخيارات العلاجية حتى الآن تحديداً جراحية. تقترح دراسات متنوعة اعتماد نمو الأورام الليفية على steroid حيث يكون progesterone له دور حرج. 20

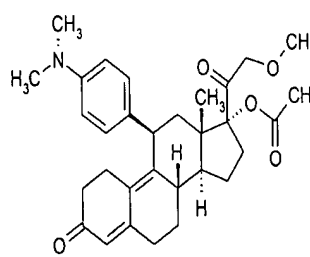
يؤكد هذا حقيقة أن، معارضات المستقبل (progesterone receptor) progesterone (PR) - مثلًا (RU 486) mifepristone - تبين أنها تقلل حجم الأورام الليفية والأعراض المتعلقة بها. بالتالي، قد تقدم معارضات PR بديل علاجي مُبشّر يلي الحاجة إلى معالجة طبية طويلة

الأميد للأورام الليفية العرضية مع عامل فعال فمويًا تنقصه آثار جانبية متصلة سريريًا. يتم الكشف عن mifepristone (RU 486) في براءة الاختراع الأوروبية رقم: 57115. توضح أدناه مواد ضابطة لمستقبل هرمون progesterone تنافسية إضافية.

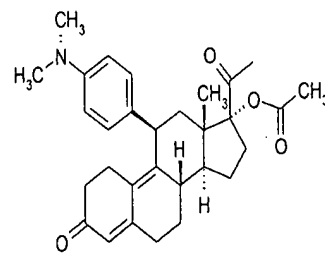
(أ)



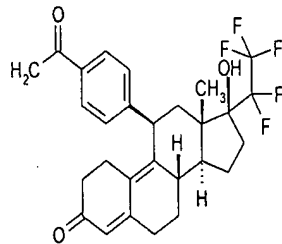
(ب)



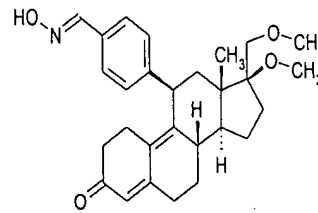
(ج)



(د)



(هـ)



الهياكل البنائية (أ) mifepristone (11 β -4-dimethylaminophenyl- 17 β -hydroxy-17 α -

CDB-4124 (17 α - acetoxy-11 β -[4-(N,N-

(ج) (dimethylamino)phenyl]-21-methoxy-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione)

CDB-2914 (17 α -acetoxy-11 β -(4-N,N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-

ZK-230211 (11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α - (د) ، diene-3,20-dione) 25

asoprisnil (benzal dehyde-4- (هـ) و (1.1.2.2.2-pentafluoroethyl)-4,9-estra-dien-3-one)

.[(11 β -17 β)-17-methoxy-17-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9- dien-11-yl]-1-oxime)

من:

Spitz et al. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2009, 21:318-324.

كل هذه المركبات كما هي مدرجة أعلاه فعالة في معالجة أورام ليفية بالرحم حيث يصاحبها تقليل الألم، النزف وتحسين نوعية الحياة وتقليل حجم الورم الليفي. المعالجات طويلة الأمد يصاحبها سماكة بطانة الرحم في الموجات في الصوتية وتغيرات نسيجية في بطانة الرحم. يبدو أن التغيير في بطانة الرحم الظاهرة مثلًا سماكة بطانة الرحم متصل بالاتساع الغدي الكيسي:

25

(Spitz et al. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2009, 21:318-324.).

تُنشر معارضات لمستقبل progesterone مع سلسلة جانبية 17 α مفلورة في الطلب الدولي

رقم: 98/34947 وفي (2000) 5016 - 5010 J. Med. Chem. 43, Fuhrmann et al.,

في التجربة I وPEARL II وPEARL (N Engl J Med. 2012;366:409-420) تم اختيار

سيدات بصورة عشوائية لديهن نزف رحمي نظرا لوجود أورام ليفية مع ulipristal acetate (5

مجم مقابل 10 مجم فمويا مرة يوميا) مقابل علاج وهمي أو حُقن داخل العضل من

leuprolide acetate حتى 13 أسبوع.

للاستنتاج، تلاحظ تغيرات في بطانة الرحم أثناء المعالجة مع معظم معارضات المستقبل

progesterone المذكورة أعلاه.

وجد بصورة مدهشة أن 17-[4-(methylsulphonyl)phenyl]-11-Hydroxy-17-(11 β ,17 β)

(pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-one هو معارض لمستقبل progesterone تنافسي قوي 10

يخلق بدائل من أجل معالجة أمراض نسائية. يلاحظ انحباس الطمث في كائنات صحيحة

معالجة مع المركب المذكور. يتم الكشف في المقام الأول عن 11-Hydroxy-17-(11 β ,17(B)

(pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-one [4-(methylsulphonyl)phenyl]-17- في الطلب

الدولي رقم: (أ1) 2011/009531. إضافة لذلك، وجد على نحو مثير للدهشة أن جرعة من

حوالي 0.5 إلى 5 مجم وتحديدا أكثر 2 مجم من 11-Hydroxy-17-(11 β ,17 β) 15

(pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-one [4-(methylsulphonyl)phenyl]-17- وهو معارض

لمستقبل progesterone قوي مفيدة من أجل معالجة أمراض نسائية خاصة يتميز المرض

النسائي على نحو أفضل بنزف رحمي مفرط. بالفعل، يلاحظ انحباس الطمث (عدم النزف) من

92.5% في كائنات صحيحة يعطى لهن المركب المذكور عند جرعة 2 مجم. انحباس الطمث

يقابل الغرض الأساسي للمعالجة أي التحكم في نزف الرحم المفرط. 20

في حالة الاختراع الحالي تلاحظ تحسينات إضافية فيما يتعلق بعودة النزف بعد نهاية

المعالجة وسماكة بطانة الرحم.

يتعلق الاختراع بتركيبة دوائية تشمل حوالي 0.5 إلى 5 مجم 11-Hydroxy-17-(11 β ,17 β)

(pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-one [4-(methylsulphonyl)phenyl]-17- ومعالجة و/أو

الوقاية من أمراض نسائية في مريضات بحاجة لذلك حيث يتميز المرض النسائي على نحو

أفضل بنزف الرحم المفرط.

الكشف عن الاختراع

يتعلق الاختراع بتركيبة دوائية تشمل حوالي 2 مجم 4-[11β,17β)- Hydroxy-11- (methysulphonyl)phenyl]-17-(pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-one ومعالجة و/أو الوقاية من أمراض نسائية في مريضات بحاجة لذلك حيث يتميز المرض النسائي على نحو أفضل بنزف الرحم المفرط.

5 إضافة لذلك، يتعلق الاختراع بشكل جرعة فموي يشمل حوالي 2 مجم 17-(11β,17β)-

Hydroxy-11-[4-(methysulphonyl)phenyl]-17-(pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-one ومعالجة و/أو الوقاية من أمراض نسائية في مريضات بحاجة لذلك حيث يتميز المرض النسائي على نحو أفضل بنزف الرحم المفرط.

10 أخيراً، يتعلق الاختراع بطريقة للحصول على التركيبة الدوائية المذكورة أو شكل الجرعة الفموي.

يتحدد مركب الاختراع على أنه مادة ضابطة لمستقبل progesterone انتقائية لها خاصية معارض مؤكدة جيداً.

شرح مختصر للرسومات

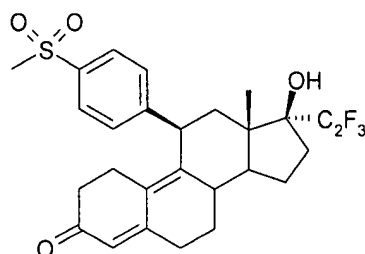
شكل 1: هو رسم بياني يوضح نتائج نمط النزف مقابل الجرعة.

15 شكل 2: هو خط بياني صندوقي لأقصى سُمك لبطانة الرحم خلال فترة المعالجة.

وسائل تنفيذ الاختراع

في جانب أول، يتعلق الاختراع بتركيبة دوائية تشمل حوالي 0.5 إلى 5 مجم 17-(11β,17β)-

17- Hydroxy-11-[4-(methysulphonyl)phenyl]-17-(pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-one من الصيغة



20

أو أملاح من ذلك.

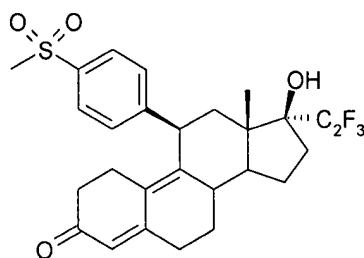
على نحو أفضل، تشمل التركيبة الدوائية نطاق من حوالي 0.7 إلى 5 مجم، 0.7 إلى 4.5 مجم، 1 إلى 4.5 مجم، 1 إلى 4 مجم، 1.5 إلى 3.5 مجم أو 1.5 إلى 3 مجم من المركب المذكور أعلاه أو ملح من ذلك على حدة من بعضهما البعض. يفضل أكثر، أن تشمل

التركيبية الدوائية نطاق من حوالي 0.7 إلى 5 مجم، 1 إلى 4 مجم أو 1.5 إلى 3 مجم من المركب المذكور أعلاه أو ملح من ذلك على حدة من بعضهما البعض. يفضل أكثر أيضا، أن تشمل التركيبية الدوائية نطاق من حوالي 1 إلى 4 مجم من المركب المذكور أعلاه أو ملح من ذلك.

5 على نحو أفضل، تشمل التركيبية الدوائية 0.5 مجم، 0.7 مجم، 1 مجم، 2 مجم، 3 مجم، 4 مجم، أو 5 مجم من المركب المذكور أعلاه أو ملح من ذلك. يفضل أكثر، أن تشمل التركيبية الدوائية 2 مجم، 3 مجم أو 4 مجم من المركب المذكور أعلاه أو ملح من ذلك.

يفضل أكثر أيضا، أن يتعلق الاختراع بتركيبية دوائية تشمل حوالي 2 مجم من (11 β ,17 β)

17- Hydroxy-11-[4-(methylsulphonyl)phenyl]-17-(pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-one من الصيغة 10



أو أملاح من ذلك.

في تجسيد أول، تشمل التركيبية الدوائية إضافيا مادة مسوغة مقبولة دوائيا.

15 تتحدد المادة المسوغة المقبولة دوائيا على أنها حشوة (filler) (مثلا، سكر، lactose، sucrose، dextrose و dextrates؛ كحولات سكر، مثلا mannitol، sorbitol و xylitol)؛ كربونات وفوسفاتات من فلزات أرضية قلبية، مثلا calcium carbonate و calcium phosphate؛ celluloses؛ مثلا cellulose مسحوق و cellulose بلورة دقيقة؛ silica غروانية؛ titanium dioxide؛ kaolin؛ talc، أو مواد مزلجة (مثلا magnesium stearate).

20 في تجسيد ثان، تشمل التركيبية الدوائية إضافيا مادة مسوغة مقبولة دوائيا و/أو على الأقل مادة نشطة أخرى واحدة أو أكثر، تحديدا مواد نشطة معروفة من أجل معالجة و/أو الوقاية من الأمراض المذكورة أعلاه.

من أجل معالجة الأورام الليفية بالرحم أو التهاب بطانة الرحم، يمكن أن يتخذ المركب طبقا للاختراع بالتزامن أو بالتتابع مع gestagens أو اتحادات من oestrogens و gestagens. يتم الكشف عن معارضات لمستقبل Progesterone/أنظمة gestagen في الطلب الدولي رقم:

- 96/03130، الطلب الدولي رقم: 96/15794 (Spicer et al., Balance Pharm. Inc.)،
 PCT /2009/003249 وبراءة الاختراع الأوروبية رقم: (Stöckemann et al., Schering AG)
 (Moller et al., Bayer Schering Pharma AG). تكون الأنظمة- المتكررة اختياريًا- التي
 يعطى فيها معارض المستقبل progesterone خلال فترة من شهرين إلى أربعة أشهر، يليه
 إعطاء gestagen لمدة أسبوع إلى أربعة أسابيع، مناسبة جدا لمعالجة الأورام الليفية بالرحم 5
 والتهاب بطانة الرحم. يكون إعطاء معارض المستقبل progesterone لمدة 84 يوم، يليه إعطاء
 gestagen لمدة 14 يوم- متكرر اختياريًا- مناسبًا بصفة خاصة.
- يؤخذ في الاعتبار الإعطاء المتزامن أو المتتابع للمركبات طبقًا للاختراع مثلًا مع SERMs،
 SERDs و oestrogens من أجل معالجة الشكاوي المتعلقة بانقطاع الطمث (menopause). إن
 SERMs (مواد ضابطة لمستقبل estrogen انتقائية) هي مركبات انتقائية النسيج وسواء لها 10
 تأثير مضاد oestrogenic أو oestrogenic، على سبيل المثال على الرحم فإنها تثبط تأثير
 oestrogen، لكن على العظم فيكون لها تأثير طبيعي أو شبه oestrogen. الأمثلة هي
 lasofoxifene، bazedoxifene، torimifene، tamoxifen، raloxifene، clomifene
 و ormeloxifene.
- مُزيلات مثبتات مستقبل estrogen انتقائية (Selective estrogen receptor destabilizers) 15
 (SERD) هي أدوية تعارض تمامًا المستقبل oestrogen ("مضادات oestrogens نقية
 (pure anti-oestrogens)" بدون مكون نشط oestrogenic) وتؤدي إلى خفض تنظيم المستقبل،
 على سبيل المثال fulvestrant، ZK-703 و ZK-253:
- (Hoffmann J et al., J Natl Cancer Inst 2004, 96:210-218)
 والمركبات الموصوفة في الطلب الدولي رقم: 98/007740، الطلب الدولي رقم: 99/33855 20
 والطلب الدولي رقم: 03/045972. مضادات oestrogens هي مركبات تعارض تمامًا
 المستقبل oestrogen، على سبيل المثال fulvestrant.
- سواء أن تكون gestagens، بالمعنى الوارد في الاختراع الحالي، progesterone طبيعي
 بذاته أو مشتقات تخليقية، التي مثل progesterone بذاته ترتبط مع المستقبل progesterone و،
 عند الجرعات الأعلى من جرعة تثبيط التبويض، فإنها تثبط التبويض. كأمثلة على المشتقات 25
 التخليقية، قد نذكر drospirenone، gestodene، levonorgestrel، cyproterone acetate،
 desogestrel و 3-ketodesogestrel، norethisterone، norethisterone acetate و dienogest.

اتحادات gestagens و oestrogens هي اتحادات مواد نشطة متحدة وسائل منع الحمل الفموية المعروفة بذاتها، على سبيل المثال Yasmin، Femovan، Triquilar، Marvelon، YAZ، إلخ.

يشمل الاختراع كل الأملاح، المواد المنحلة أو المواد المنحلة من الأملاح، متضمنة كل

5 تعديلات البليورة -17-[4-(methylsulphonyl)phenyl]-11-Hydroxy-17β,11β (11β,17β)

(pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-one. تكون التركيبة الدوائية في شكل مناسب من أجل

الإعطاء داخل الوريد (intravenous) (i.v.)، داخل العضل (intramuscular) (i.m.) أو

الإعطاء الفموي. على نحو أفضل، يكون شكل الإعطاء الفموي هو شكل جرعة مثلاً قرص،

كبسولة أو محلول. على الرغم من ذلك، قد يكون من الضروري اختيارياً الحيود عن الكميات

10 المحددة، تحديداً اعتماداً على وزن الجسم، طريقة الإعطاء، استجابة الفرد للمادة النشطة، نوع

المستحضر والنقطة الزمنية أو الفاصل الزمني عند التطبيق. بالتالي، في بعض الحالات قد

يكون من الكافي استخدام أقل من الكمية المذكورة أعلاه، بينما في حالات أخرى يجب تجاوز

الحد الأعلى المحدد. في حالة إعطاء كميات أكبر قد يكون من المناسب توزيعها على جرعات

فردية متنوعة طوال اليوم.

15 يتحـدد -17-[4-(methylsulphonyl)phenyl]-11-Hydroxy-17β,11β (11β,17β)

(pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-one على أنه مركب الاختراع ويشار إليه على أنه

مركب (1) في المواصفة بأكملها.

يجب فهم أن الجرعة "حوالي 2 مجم (about 2 mg)" تعني أي جرعة من 1.5 إلى 2.5

مجم من المركب 1. على نحو أفضل، تكون الجرعة 2 مجم من المركب 1.

20 يُظهر المركب 1 طبقاً للاختراع نمط تأثير غير متوقع، فارماكولوجي مفيد، حركي دوائي

وديناميكي دوائي.

في جانب ثان، يتعلق الاختراع بتركيبة دوائية كما هو موصوف في جانب أول مفيدة

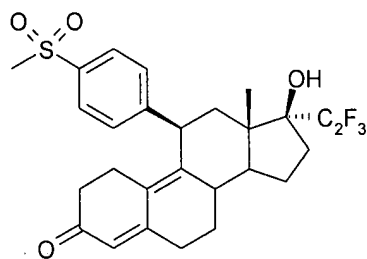
لمعالجة و/أو الوقاية من أمراض نسائية. يفضل أن يتميز المرض النسائي بنزف رحمي مفرط.

يفضل أكثر، أن يكون المرض النسائي هو أورام ليفية بالرحم (ورم عضلي، ورم عضلي أملس

25 بالرحم)، التهاب بطانة الرحم أو حالات نزف طمثي مفرط. يفضل أكثر أيضاً، أن يكون

المرض النسائي هو أورام ليفية بالرحم (ورم عضلي، ورم عضلي أملس بالرحم).

- بمعنى آخر يتعلق الاختراع بطريقة لمعالجة و/أو الوقاية من أمراض نسائية مع إعطاء مريضة بحاجة لذلك تركيبة دوائية تشمل حوالي 0.5 إلى 5 مجم (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-[4-(methylsulphonyl)phenyl]-17-(pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-one أو أملاح من ذلك. يفضل أن يتميز المرض النسائي بنزف رحمي مفرط. يفضل أكثر، أن يكون المرض النسائي هو أورام ليفية بالرحم (ورم عضلي، ورم عضلي أملس بالرحم)، التهاب بطانة الرحم أو حالات نزف طمئي مفرطة. يفضل أكثر أيضاً، أن يكون المرض النسائي هو أورام ليفية بالرحم (ورم عضلي، ورم عضلي أملس بالرحم).
- 5
- على نحو أفضل، تشمل التركيبة الدوائية نطاق من حوالي 0.7 إلى 5 مجم، 0.7 إلى 4.5 مجم، 1 إلى 4.5 مجم، 1 إلى 4 مجم، 1.5 إلى 3.5 مجم أو 1.5 إلى 3 مجم من المركب المذكور أعلاه أو ملح من ذلك كل على حدة. يفضل أكثر، أن تشمل التركيبة الدوائية نطاق من حوالي 0.7 إلى 5 مجم، 1 إلى 4 مجم أو 1.5 إلى 3 مجم من المركب المذكور أعلاه أو ملح من ذلك كل على حدة. يفضل أكثر أيضاً، أن تشمل التركيبة الدوائية نطاق من حوالي 1 إلى 4 مجم من المركب المذكور أعلاه أو ملح من ذلك.
- 10
- على نحو أفضل، تشمل التركيبة الدوائية 0.5 مجم، 0.7 مجم، 1 مجم، 2 مجم، 3 مجم، 4 مجم، أو 5 مجم من المركب المذكور أعلاه أو ملح من ذلك. يفضل أكثر، أن تشمل التركيبة الدوائية 2 مجم، 3 مجم أو 4 مجم من المركب المذكور أعلاه أو ملح من ذلك.
- 15
- على نحو أفضل، يتعلق الاختراع بطريقة لمعالجة و/أو الوقاية من أمراض نسائية مع إعطاء مريضة بحاجة لذلك تركيبة دوائية تشمل حوالي 2 مجم (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-[4-(methylsulphonyl)phenyl]-17-(pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-one أو أملاح من ذلك. يفضل أن يتميز المرض النسائي بنزف رحمي مفرط. يفضل أكثر، أن يكون المرض النسائي هو أورام ليفية بالرحم (أورام عضلية، ورم عضلي أملس بالرحم)، التهاب بطانة الرحم أو حالات نزف طمئي مفرطة. يفضل أكثر أيضاً، أن يكون المرض النسائي هو أورام ليفية بالرحم (أورام عضلية، ورم عضلي أملس بالرحم).
- 20
- في جانب ثالث، يتعلق الاختراع بشكل جرعة فموي يشمل حوالي 0.5 إلى 5 مجم (11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-[4-(methylsulphonyl)phenyl]-17-(pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-one من الصيغة
- 25



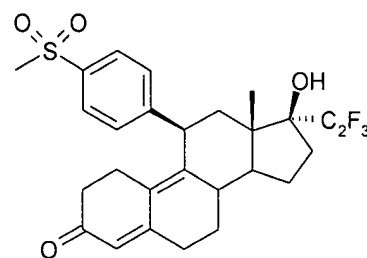
أو أملاح من ذلك.

على نحو أفضل، تشمل التركيبة الدوائية نطاق من حوالي 0.7 إلى 5 مجم، 0.7 إلى 4.5 مجم، 1 إلى 4.5 مجم، 1 إلى 4 مجم، 1.5 إلى 3.5 مجم أو 1.5 إلى 3 مجم من المركب المذكور أعلاه أو ملح من ذلك كل على حدة. يفضل أكثر، أن تشمل التركيبة الدوائية نطاق من حوالي 0.7 إلى 5 مجم، 1 إلى 4 مجم أو 1.5 إلى 3 مجم من المركب المذكور أعلاه أو ملح من ذلك كل على حدة. يفضل أكثر أيضا، أن تشمل التركيبة الدوائية نطاق من حوالي 1 إلى 4 مجم من المركب المذكور أعلاه أو ملح من ذلك.

على نحو أفضل، تشمل التركيبة الدوائية 0.5 مجم، 0.7 مجم، 1 مجم، 2 مجم، 3 مجم، 4 مجم، أو 5 مجم من المركب المذكور أعلاه أو ملح من ذلك. يفضل أكثر، أن تشمل التركيبة الدوائية 2 مجم، 3 مجم أو 4 مجم من المركب المذكور أعلاه أو ملح من ذلك.

تحديدا أكثر، يتعلق الاختراع بشكل جرعة فموية يشمل حوالي 2 مجم -17-(11 β ,17 β)

Hydroxy-11-[4-(methylsulphonyl)phenyl]-17-(pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-one
من الصيغة



15

أو أملاح من ذلك.

في تجسيد أول، يشمل شكل الجرعة الفموية إضافيا مادة مسوغة مقبولة دوائيا.

في تجسيد ثان، يشمل شكل الجرعة الفموية إضافيا مادة مسوغة مقبولة دوائيا و/أو على الأقل مادة نشطة أخرى واحدة أو أكثر، تحديدا مواد نشطة معروفة من أجل معالجة و/أو الوقاية من الأمراض المذكورة أعلاه.

20

يتضمن هنا تجسيد وسمات مفضلة حسب الوصف أعلاه.

في جانب رابع، يتعلق الاختراع بشكل جرعة فموية كما هو موصوف في الجانب الثالث من أجل معالجة و/أو الوقاية من أمراض نسائية. يفضل أن يتميز المرض النسائي بنزف رحمي مفرط. يفضل أكثر، أن يكون المرض النسائي هو أورام ليفية بالرحم (ورم عضلي، ورم عضلي أملس بالرحم)، التهاب بطانة الرحم أو حالات نزف طمئي مفرطة. يفضل أكثر أيضا، أن يكون المرض النسائي هو أورام ليفية بالرحم (ورم عضلي، ورم عضلي أملس بالرحم). 5

يتضمن هنا تجسيد وسمات مفضلة حسب الوصف أعلاه.

في جانب خامس، يتعلق الاختراع بطريقة للحصول على التركيبة الدوائية المذكورة أو شكل الجرعة الفموية كما هو موصوف أعلاه.

يتضمن هنا تجسيد وسمات مفضلة حسب الوصف أعلاه.

10 التعريفات والسمات المفضلة القابلة للتطبيق على الجانب الأول إلى الرابع:

يفضل أن تكون الأملاح غير الضارة فسيولوجيا من المركبات طبقا للاختراع كأملح ضمن نطاق الاختراع الحالي. مع ذلك، يمكن أن تشمل أيضا الأملاح غير المناسبة بذاتها للاستخدامات الدوائية، لكن يمكن استخدامها على سبيل المثال لعزل أو تنقية المركبات طبقا للاختراع، تشتمل الأملاح غير الضارة فسيولوجيا من المركبات طبقا للاختراع- عندما تحتوي على وظيفة قاعدية- على أملاح مع أحماض غير عضوية أو 15

عضوية، تحديدا أحماض معدنية، carboxylic acids و sulphonic acids، مثلا أملاح من hydrochloric acid، hydrobromic acid، sulphuric acid، phosphoric acid،

methanesulphonic acid، ethanesulphonic acid، toluenesulphonic acid،

benzenesulphonic acid، naphthalene-disulphonic acid، acetic acid،

trifluoroacetic acid، propionic acid، lactic acid، tartaric acid، malic acid، citric acid 20

acid، fumaric acid، maleic acid و benzoic acid.

يفضل أن تكون الأملاح غير الضارة فسيولوجيا من المركبات طبقا للاختراع- عندما تحتوي على وظيفة حمض- على أملاح فلزية قلووية، أملاح فلزية أرضية قلووية أو أملاح ammonium، مثلا يمكن الحصول عليها عن طريق التفاعل مع قواعد غير عضوية أو

عضوية مقابلة. قد نذكر، على سبيل المثال والتفضيل، أملاح فلزية قلووية (مثلا أملاح صوديوم 25

وبوتاسيوم)،

أملاح فلزية أرضية قلووية (مثلا، أملاح كالسيوم ومغنسيوم) وأملاح ammonium، مشتقة

من ammonia أو أمينات عضوية لها 1 إلى 16 ذرة كربون، على سبيل المثال والتفضيل، ethylamine، diethylamine، triethylamine، ethyldiisopropylamine، monoethanolamine، diethanolamine، triethanolamine، bicyclo-hexylamine، dimethylamino-ethanol، procaine، dibenzylamine، N-methylmorpholine، N-methyl glucamine، N-methyl piperidine، ethylenediamine، lysine، arginine 5، D-methyl glucamine، ethyl glucamine، 1,6-hexadamine، glucosamine، tris-hydroxymethyl-aminomethane، 2-amino-1,3-propandiol، N-methylglycine و 1-amino-2,3,4-butanetriol.

تتبع هذه الأشكال من المركبات طبقاً للاختراع التي تُظهر، في الحالة الصلبة أو السائلة، تشكيل مادة مُجمعة (adduct) مع جزيئات مذبذب، على أنه مواد منحلّة ضمن نطاق الاختراع. 10 يمكن أن يوجد المذبذب بنسب متكافئة العناصر الكيميائية أو حتى غير متكافئة العناصر الكيميائية. في حالة المواد المنحلّة متكافئة العناصر الكيميائية، تسمى أيضاً مواد نصف منحلّة، (شبه منحلّة)، مواد منحلّة أحادية، مواد منحلّة مرة ونصف، ثنائية، ثلاثية، رباعية، خماسية، إلخ. تكون الهيدراتات هي شكل خاص للمواد المنحلّة، التي يحدث فيها التناقص مع الماء. 15

يمكن تفسير الفعالية الدوائية للمركب طبقاً للاختراع عن طريق تأثيرها كمعارضات مستقبل progesterone، وبالتالي عن طريق تأثير المتعارض على مستقبل progesterone. 20 غرض آخر للاختراع الحالي هو استخدام المركب طبقاً للاختراع من أجل معالجة و/أو الوقاية من أمراض معتمدة على عمليات مفردة الانقسامية معتمدة على الهرمون، تفضل أمراض نسائية، تحديداً أورام ليفية بالرحم، التهاب بطانة الرحم أو سرطانات ثدي معتمدة على الهرمون.

يمكن أن تعمل المركبات طبقاً للاختراع نظامياً و/أو موضعياً. لهذا الغرض يمكن تطبيقها بطريقة مناسبة، مثلاً عن طريق الإعطاء الفموي، داخل الرحم، داخل المهبل، عن غير الطريق المعوي، داخل الرئة، داخل الأنف، تحت اللسان، عبر اللسان، شديداً، داخل المستقيم، داخل الأدمة، عبر الأدمة، داخل الملتحمة، أو بالأذن أو 25 كإذراع أو دعامة. يعني داخل الرحم الإعطاء تحديداً بواسطة IUS (نظام داخل الرحم (intrauterine system)) أو IUD (أداة داخل الرحم (intrauterine device)). يمكن أن يحدث

الإعطاء داخل المهبل بواسطة، ضمن غيرهم من الطرق، IVR/VRS (نظام حلقة داخل المهبل/ حلقة مهبلية (intravaginal ring/vaginal ring system)).

يمكن أن تحتوي أشكال الإعطاء داخل الرحم أو داخل المهبل (قارن، مثلا الطلب الدولي رقم: 01/47490، بصفة خاصة، الصفحة 1، أو من أجل الحلقات المهبلية؛ الطلب الدولي رقم: 06/010097، بصفة خاصة الصفحة 10) على المركبات طبقا للاختراع وبولييمرات silicone /أو غير silicone، تحديدا أيضا لدائن (elastomers) معتمدة على siloxane (قارن، الطلب الدولي رقم: 01/47490، بصفة خاصة، الصفحة 7).

من أجل طرق الإعطاء، يمكن إعطاء المركبات طبقا للاختراع في أشكال جرعة مناسبة. تكون أشكال الجرعة سريعة الإطلاق و/أو مُعدّلة الإطلاق التي تعمل طبقا للفن السابق مناسبة من أجل الإعطاء الفموي، المحتوي على المركبات طبقا للاختراع في شكل بلورة و/أو شكل لا بلوري و/أو شكل مُذاب، مثلا أقراص (أقراص غير مغلفة أو مغلفة، على سبيل المثال مع أغلفة معوية أو أغلفة متأخرة الإذابة أو قابلة للذوبان، التي تتحكم في إطلاق المركب طبقا للاختراع)، أقراص أو أغشية/رقاقات التي تنتشتت سريعا في التجويف الفموي، أغشية/مجفدات (lyophilizates)، كبسولات (على سبيل المثال كبسولات جيلائين صلب أو جيلائين رخو)، أقراص مغلفة، حبيبات، كريات، مساحيق، مستحلبات، معلقات، أيروسولات أو محاليل. يمكن إجراء الإعطاء عن غير الطريق المعوي عند تجنب خطوة الامتصاص (مثلا، داخل الوريد، داخل الشريان، داخل القلب، داخل النخاع أو داخل القطنية) أو مع تضمين الامتصاص (مثلا، داخل العضل، تحت الجلد، داخل الأدمة، عبر الجلد أو داخل الغشاء البريتوني). تكون مستحضرات الحقن والتشريب في شكل محاليل، معلقات، مستحلبات، مجفدات أو مساحيق معقمة، ضمن غيرها، مناسبة كأشكال جرعة من أجل الإعطاء عن غير الطريق المعوي.

بالنسبة لطرق الإعطاء الأخرى، يكون ما يلي مناسباً، مثلا أشكال جرعة استنشاق (متضمنة أجهزة استنشاق مسحوق، بخاخات)، نقط بالأنف، محاليل، ورذاذات؛ أقراص من أجل الإعطاء داخل اللسان، تحت اللسان أو شديقا، أغشية/رقاقات أو كبسولات، تحميلات، مستحضرات بالأذن أو العين، كبسولات مهبلية، معلقات مائية (غسولات، خلطات بالرج)، معلقات محبة لليبيد، مراهم، كريمات، أنظمة علاجية عبر الأدمة (على سبيل المثال لاصقات)، حليب، معاجين، رغوات، مساحيق تغيير، ازدراعات أو دعامات.

يمكن أن تتحول المركبات طبقا للاختراع إلى أشكال الجرعة المذكورة أعلاه. يمكن إجراء هذا بطريقة معروفة بذاتها، عن طريق الخلط مع مواد مسوغة خاملة، غير سامة، مناسبة دوائيا. تتضمن هذه المواد المسوغة، ضمن غيرها، مواد حاملة (على سبيل المثال cellulose بلورة دقيقة، mannitol، lactose)، مذيبات (مثلا polyethylene glycols سائلة)، مستحلبات ومشتتات أو عوامل ترطيب (على سبيل المثال sodium dodecylsulphate، polyoxysorbitan، oleate)، مواد رابطة (على سبيل المثال polyvinylpyrrolidone)، بوليمرات تخليقية وطبيعية (على سبيل المثال زلال (albumin))، مثبتات (مثلا، مضادات أكسدة، على سبيل المثال ascorbic acid)، مادة تلوين (مثلا صبغات غير عضوية، على سبيل المثال أكسيدات حديد) ومواد معدلة للطعم و/أو الرائحة.

طرق تطبيق الاختراع صناعيا

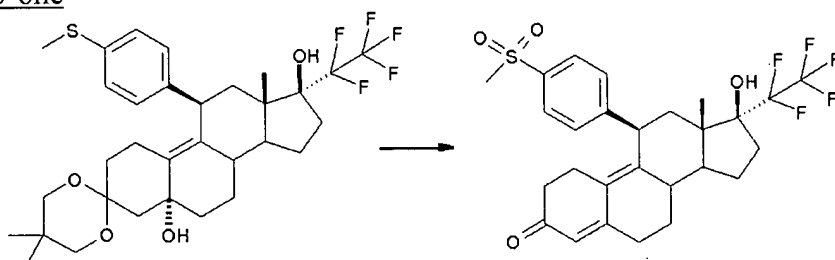
الجزء التجريبي

تكون النسب المئوية في الاختبارات والأمثلة التالية، ما لم يحدد خلاف ذلك، هي نسب مئوية بالوزن؛ تكون الأجزاء هي أجزاء بالوزن. تشير دائما مقادير المذيبات، نسب التخفيف وأشكال التركيز من أجل سائل/ محاليل سائل إلى الحجم.

تعمل الأمثلة التالية على تفسير الاختراع بدون الحد منه بأي طريقة.

مثال 1: مسار تخليق المركب 1

(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-[4-(methylsulphonyl)phenyl]-17-(pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-one



يذاب 5 جم من المركب الموصوف في المثال (1ب) في خليط من 140 مليلتر THF و 140 مليلتر methanol. يضاف بالتدريج ببطء محلول 20 جم Oxone® في 94 مليلتر عند صفر° مئوية. بعدئذ يقلب لمدة 3.5 ساعة إضافية عند صفر° مئوية. بعدئذ يضاف خليط من ماء و dichloromethane إلى خليط التفاعل. تُفصل الأطوار ويستخلص الطور المائي عدة مرات مع dichloromethane. تغسل الأطوار العضوية المتحدة مع محلول sodium chloride

مائي مشبع، تجفف فوق sodium sulphate وتركز بالشفط. ينقى المنتج الخام بواسطة تحليل كروماتوجرافي هلام silica. هذا يعطي 3.8 جم من مركب العنوان.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 8 = 7.86 d (2H); 7.40 d (2H); 5.81 sbr (1H); 4.50 dbr (1H); 3.07 s (3H); 0.51 s (3H).

5 مثال 2: تأثير جرعة 84 يوم معالجة مع المركب 1

مجموعة الدراسة العشوائية:

1. كائنات إناث صحيحة، معقمن عن طريق ربط الأنابيب
2. العمر عند الفحص: 18-45 عام
3. مؤشر كتلة الجسم (BMI) (Body mass index) عند الفحص: < 18 و > 32 كجم/متر²
4. على الأقل 3 دورات حيض منتظمة متتابعة مع طول دورة 24-35 يوم قبل الفحص الأول طبقا لتاريخ الكائنة
5. غياب النتائج الشاذة ذات الصلة سريريا في خزعة بطانة رحم قبل المعالجة
6. الوصول للوريد المناسب (أخذ عينة دم متكرر)

15 البروتوكول

جدول 1: جرعة المعالجة بالمركب 1

عدد الكائنات المعالجة	الجرعة التراكمية بكل كائنة	الكمية/ طريقة الإعطاء	المعالجة (مركب جرعة 1) لمدة 84 يوم	مستوى الجرعة
10	8.4 مجم	قرص واحد من 0.1 مجم من مركب 1 و 3 أقراص من علاج وهمي مرة يوميا لكل إعطاء فموي	0.1 مجم	A
10	42 مجم	قرص واحد من 0.5 مجم من مركب 1 و 3 أقراص من علاج وهمي مرة يوميا لكل إعطاء فموي	0.5 مجم	B
10	84 مجم	قرصين من 0.5 مجم من مركب 1 و قرصين من علاج وهمي مرة يوميا	1 مجم	C

		لكل إعطاء فموي			
10	168 مجم	4 أقراص من 0.5 مجم من مركب	2 مجم	D	
		1 مرة يوميا لكل إعطاء فموي			
10	420 مجم	قرص واحد من 5 مجم من مركب	5 مجم	E	
		1 و 3 أقراص من علاج وهمي مرة يوميا لكل إعطاء فموي			
10	صفر مجم	4 أقراص من علاج وهمي مرة يوميا لكل إعطاء فموي	علاج وهمي	P	

تبدأ الكائنة في امتصاص عقاقير الدراسة في اليوم الأول أو الثاني من النزف الطمئي بعد الدورة السابقة للمعالجة. توضح الدورة السابقة للمعالجة البادئة في اليوم الأول من النزف الطمئي للكائنة بعد الفحص أن الكائنة مؤهلة للمشاركة الإضافية. بعد الدورة السابقة للمعالجة تبدأ المعالجة. تبدأ فترة المعالجة مع الامتصاص الأول للمركب 1 وتنتهي مع الامتصاص الأخير. بالنسبة لكل يوم امتصاص تتلقى الكائنة زجاجة واحدة محتوية على 4 أقراص. يتم توثيق عدد الأقراص المتلقاة وزمن الامتصاص في دفتر يومي.

يعتمد تقدير نمط النزف على تقييم ذاتي يومي لشدة نزف الكائنة. تُصنف هذه التقييمات كما هو محدد أدناه. تزود الكائنات بتفسير للتصنيفات باللغة المحلية، وعليه يطلب توثيق شدة النزف في الدفاتر اليومية الخاصة بها (إدخال واحد يوميا).

يجرى إعطاء المركب 1 خلال 84 يوم (إعطاء العديد من الجرعات).

جدول 2: تصنيفات نمط النزف

الرمز	التصنيف	التعريف
1	لا يوجد	بدون نزف
2	بضع	أقل من المصاحب للحيض الطبيعي بالنسبة لتجربة الكائنة، بدون الحاجة إلى حماية صحية (باستثناء بطانات اللباس الداخلي)
3	فاتح	أقل من المصاحب للحيض الطبيعي بالنسبة لتجربة الكائنة، مع الحاجة إلى حماية صحية
4	طبيعي	مثل الحيض الطبيعي بالنسبة لتجربة الكائنة
5	كثيف	أكثر من الحيض الطبيعي بالنسبة لتجربة الكائنة

النتائج:

يوضح شكل 1 نتائج نمط النزف (عدم النزف اللاحق (طبقاً لمجموعة البروتوكول)). يلاحظ أن المركب 1 يسبب خفض ملحوظ ومعتمد على الجرعة في عدد أيام النزف أثناء فترة المعالجة. بعد إعطاء 0.5 مجم من المركب 1، يتوقف نزف ثلاث (3) من إحدى عشر (11) كائنة (27%) أثناء فترة معالجة لمدة 84 يوم. يلاحظ 50% من خفض النزف المعتمد على الجرعة مع جرعة 0.7 مجم. يلاحظ ركود واضح حوالي 2 مجم ومن 2 مجم حتى 5 مجم يلاحظ إشباع بحوالي 95%.

مثال 3: عودة النزف بعد نهاية المعالجة (84 يوم) مع المركب 1

مجموعة الدراسة العشوائية:

كما هو موصوف في المثال 2. 10

البروتوكول:

يتعين اليوم الأول من النزف بعد نهاية المعالجة.

النتائج:

توضح كائنات الدراسة المعالجة مع 2 مجم من المركب 1 خلال 84 يوم عودة تأخر النزف بمتوسط 25 يوم. تؤدي عودة تأخر النزف بعد المعالجة إلى فترات أطول بدون نزف في السنة للكائنة. توضح الكائنة عودة تأخر النزف بعد المعالجة بحوالي 52 يوم. توضح كل النتائج في الجدول 3 أدناه. 15

جدول 3: عدد الأيام حتى بدء النزف بعد نهاية المعالجة (متوسط \pm SD، أدنى - أقصى؛ PPS، العدد = 67).

علاج وهمي (عدد)	0.1 مجم (عدد)	0.5 مجم (عدد)	1 مجم (عدد)	2 مجم (عدد)	5 مجم (عدد)	
(12 =	(11	(11	(10	(12	(11	
8 ± 9.8	± 12.2	± 14.8	± 20.3	± 25.8	± 20.9	عدد الأيام حتى النزف
(23-1)	(9.9 -3)	(10.2 -1)	(6.2 -8)	(11.1 -9)	(10.9 -1)	الأول بعد نهاية المعالجة
(35	(28	(28	(28	(52	(38	

Plac: علاج وهمي (Placebo) 20

مثال 4: قياس سُمك بطانة الرحم أثناء وبعد المعالجة مع المركب 1

مجموعة الدراسة العشوائية:

كما هو موصوف في المثال 2.

البروتوكول:

يُقاس سُمك بطانة الرحم في المقطع المتوسط- السهمي (medio-sagittal section) كطبقة مزدوجة بالمليمترات باستخدام الموجات فوق الصوتية عبر المهبل. 5

النتائج:

توضح كائنات الدراسة المعالجة مع 2 مجم من المركب 1 خلال 84 يوم أقصى سُمك أقل لبطانة الرحم مقارنة مع الجرعات الأخرى من المركب 1. إضافيا، تكون النتائج الملاحظة من كائنات المجموعة المذكورة أكثر توافقا من مجوعات الجرعة الأخرى. انظر شكل 2 (خط بياني صندوقي لأقصى سُمك بطانة رحم خلال فترة المعالجة). 10

المسافة بين العمودين تعني المركب 1.

مثال 5: تثبيط التبويض: مقياس الجريبات، (E2) Estradiol، (P) Progesterone

البروتوكول: مجموعة الدراسة العشوائية لكائنات إناث صحيحة كما هو موصوف في المثال 2 أعلاه.

15 نحصل على عينات الدم من كائنات إناث صحيحة من أجل تحديد (E2) Estradiol، (P) Progesterone، هرمون ملوتن (LH) (luteinizing hormone) وهرمون مُنشط للجريبات (FSH) (follicle stimulating hormone) في المصل وتؤخذ عند نفس النقاط الزمنية كما هو محدد أدناه أثناء الدورة السابقة للمعالجة، دورة المعالجة والدورة اللاحقة. تستخدم الموجات الصوتية عبر المهبل (TVU) (Transvaginal ultrasound) لمراقبة نمو جريبة المبيض أثناء المعالجة المسبقة (الأيام 9 و 21)، المعالجة (الأيام 7، 14، 21، 28، 35، 42، 49، 56، 63، 70، 77، 84) والدورة اللاحقة (الأيام 9 و 21).

النتائج:

يوضح جدول 4 العدد والنسبة المئوية للكائنات، المصنفة طبقا لأقصى مقياس الجريبة وقيم (E2) Estradiol و (P) Progesterone أثناء فترة المعالجة (عدد الكائنات n = 69). أثناء المعالجة تكون الأقطار القصوى للبنيات الشبيهة بالجريبة (FLS) (Follicle-like structures) 25 بين 13 و 30 مم في معظم الكائنات من كل مجموعات المعالجة (متضمنة العلاج الوهمي).

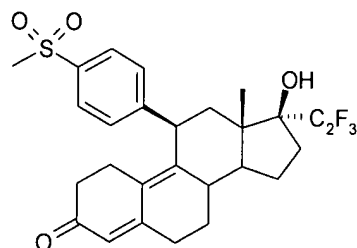
لا يحدث تبويض في معظم الكائنات المتلقية للجرعات > 0.5 مجم من المركب 1 أثناء معالجة الكائنة خلال 84 يوم (أي، قيمة progesterone > 1.57 ميكروجرام/ لتر).

جدول 4

علاج وهمي (عدد = 12)	0.1 مجم (عدد = 11)	0.5 مجم (عدد = 11)	1 مجم (عدد = 12)	2 مجم (عدد = 12)	5 مجم (عدد = 11)
2 (16%)	1 (9%)	-	1 (8%)	-	1 (9%)
مقاس الجريبة ≥ 13 مم					
مقاس الجريبة < 13 مم + Estradiol < 27.2 بيكوجرام/ مليلتر + Progesterone > 1.57 ميكروجرام/ مليلتر	6 (55%)	9 (75%)	11 (92%)	9 (82%)	
مقاس الجريبة < 13 مم + Estradiol < 27.2 بيكوجرام/ مليلتر + Progesterone > 1.57 ميكروجرام/ مليلتر	10 (83%)	5 (45%)	2 (17%)	1 (8%)	1 (9%)

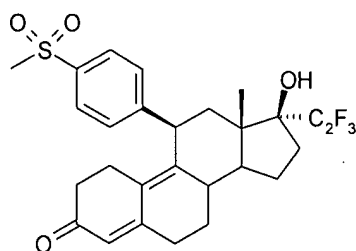
عناصر الحماية

- 1-1 تركيبة دوائية تشمل حوالي 0.5 إلى 5 مجم 4-[11-17-(11β,17β)-Hydroxy-11-4- (methysulphonyl)phenyl]-17-(pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-one من الصيغة



- 3
4 أو أملاح من ذلك.
- 2-1 التركيبة الدوائية طبقا لعنصر الحماية 1 حيث تشمل التركيبة الدوائية حوالي 1 إلى 4 مجم 4-[11-17-(11β,17β)-Hydroxy-11-4-(methysulphonyl)phenyl]-17-(pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-one
- 3
3-1 التركيبة الدوائية طبقا لعنصر الحماية 1 إلى 2 حيث تشمل التركيبة الدوائية حوالي 2 مجم 4-[11-17-(11β,17β)-Hydroxy-11-4-(methysulphonyl)phenyl]-17-(pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-one
- 3
4-1 التركيبة الدوائية طبقا لعنصر الحماية 1، 2 أو 3 تشمل إضافيا مادة حاملة مقبولة دوائيا.
- 1
5-1 التركيبة الدوائية طبقا لعناصر الحماية 1 إلى 4 في شكل جرعة فموية (oral dosage form) حيث يكون شكل الجرعة قرص أو كبسولة.
- 2
6-1 التركيبة الدوائية طبقا لعناصر الحماية 1 إلى 5 من أجل معالجة و/أو الوقاية من مرض نسائي (gynaecological disease)، يفضل أن يتميز بنزف رحمي مفرط، مثلا أورام ليفية بالرحم (ورم عضلي، ورم عضلي أملس بالرحم)، التهاب بطانة الرحم أو حالات نزف طمئي مفرطة.
- 3
7-1 التركيبة الدوائية طبقا لعنصر الحماية 6 من أجل معالجة أورام ليفية بالرحم (ورم عضلي، ورم عضلي أملس بالرحم).
- 2
8-1 شكل جرعة فموي يشمل حوالي 0.5 إلى 5 مجم 4-[11-17-(11β,17β)-Hydroxy-11-4-(methysulphonyl)phenyl]-17-(pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-one من الصيغة
- 2

20



3

أو أملاح من ذلك.

4

9- شكل الجرعة الفموية (oral dosage form) طبقا لعنصر الحماية 8 يشمل حوالي 2 مجم

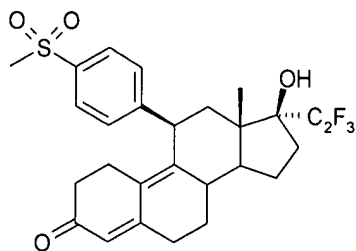
1

(11 β ,17 β)-17-Hydroxy-11-[4-(methylsulphonyl)phenyl]-17-(pentafluoroethyl)estra-4,9-

2

dien-3-one من الصيغة

3



4

أو أملاح من ذلك.

5

10- شكل الجرعة الفموية (oral dosage form) طبقا لعنصر الحماية 8 أو 9 من أجل معالجة

1

و/أو الوقاية من مرض نسائي (gynaecological disease)، يفضل أن يتميز بنزف رحمي مفرط،

2

مثلا أورام ليفية بالرحم (ورم عضلي، ورم عضلي أملس بالرحم)، التهاب بطانة الرحم أو حالات

3

نزف طمثي مفرط.

4

11- شكل الجرعة الفموية (oral dosage form) طبقا لعنصر الحماية 10 من أجل معالجة أورام

1

ليفية بالرحم (ورم عضلي، ورم عضلي أملس بالرحم).

2

12- طريقة للحصول على التركيبة الدوائية الموصوفة في عناصر الحماية 1 إلى 7.

1

13- طريقة للحصول على شكل جرعة فموية (oral dosage form) موصوفة في عناصر الحماية

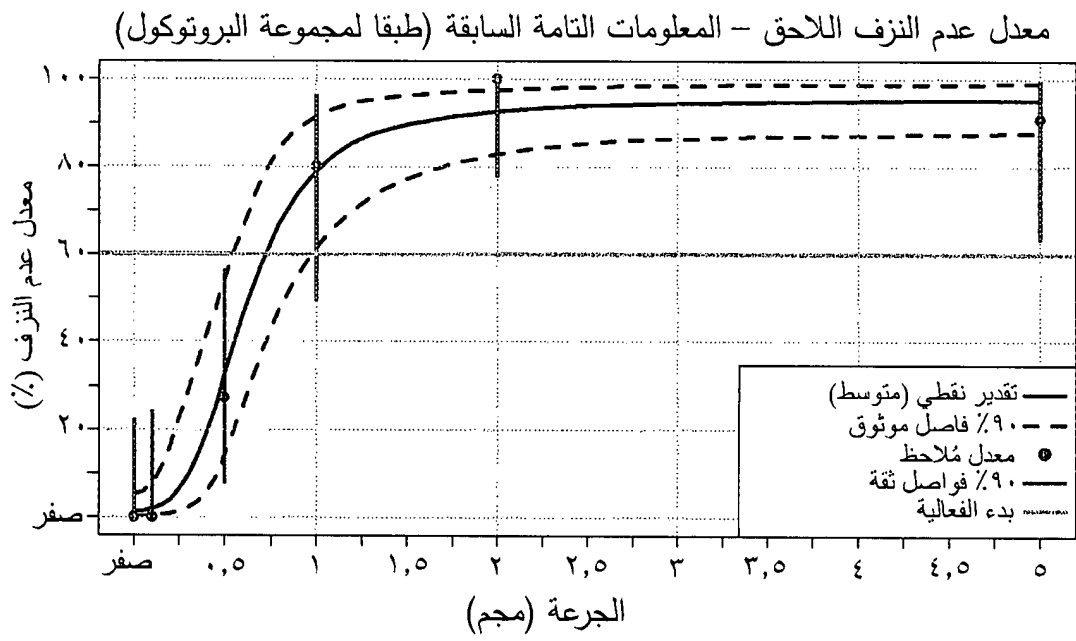
1

8 إلى 11.

2

2/1

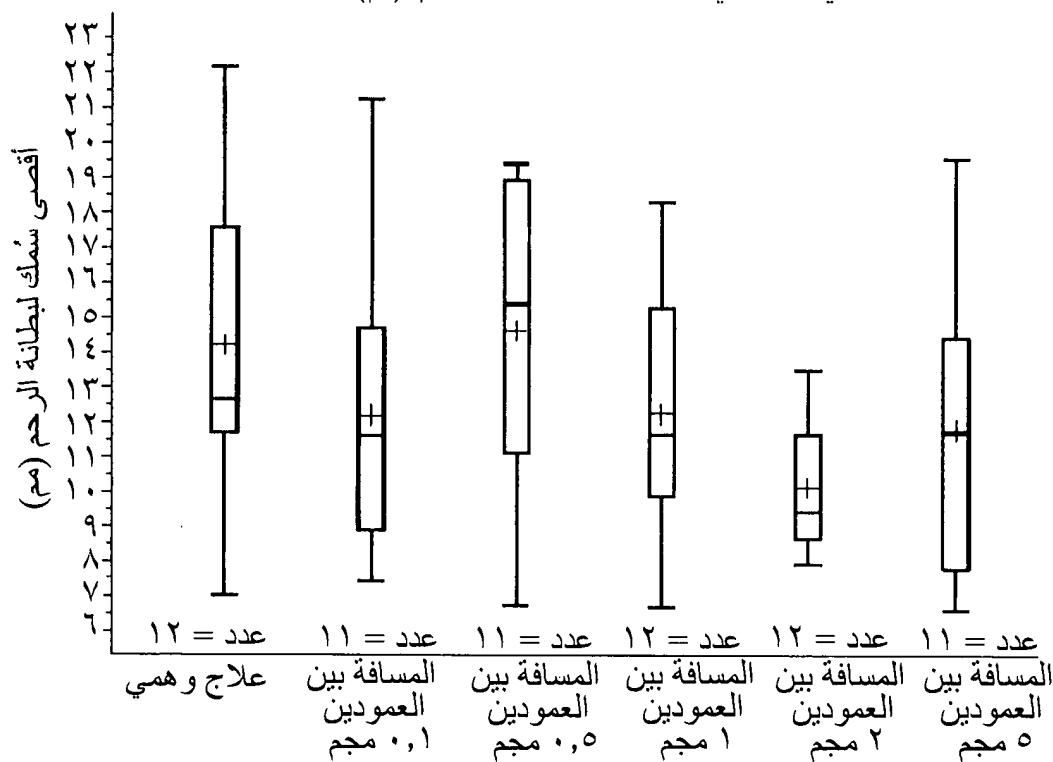
شكل 1



2/2

شكل 2

الشكل: خط بياني صندوقي لأقصى سُمك بطانة رحم (مم) خلال فترة المعالجة



صندوق: الكميات 25% و 75%. الخط الأفقي: متوسط. التقاطع: متوسط حسابي. المربع: القيم الحدية. تمتد الشعيرات الجانبية بمقدار البيانات لكن غالبا إلى مسافة 1.5 مرة من النطاق بين الشرائح الربعية.



**RAPPORT DE RECHERCHE
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et
complétée par la loi 23-13)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 38465	Date de dépôt : 09/04/2014 ; Date d'entrée en phase nationale : 07/10/2015
Déposant : BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT	Date de priorité: 11/04/2013
Intitulé de l'invention : FORME POSOLOGIQUE DE L'ANTAGONISTE DU RÉCEPTEUR DE LA PROGESTÉRONNE	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site http://worldwide.espacenet.com , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité <input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée <input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: S.BENCHEKROUN	Date d'établissement du rapport : 31/01/2017
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

Partie 1 : Considérations générales

Cadre 1 : base du présent rapport

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description
18 Pages
- Revendications
13

Partie 2 : Rapport de recherche

Classement de l'objet de la demande :

CIB : A 61K 31/567, A 61P 15/00

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

EPOQUE, Orbit

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
X	US 2012/094969 A1; SCHWEDE WOLFGANG [DE] ET AL ; 19/04/2012 paragraphes [0001], [0079], [0081] ; exemples 10, 17, 20	1-13
A	US 2012/258941 A1; KLAR ULRICH [DE] ET AL ; 11/10/2012 paragraphes [0001], [0145] Revendications 4, 5, 12	1-13

***Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
 -« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
 -« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
 -« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs
 -« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité*Cadre 4 : Remarques de clarté*

Les revendications 12 et 13 ne sont pas claires, elles ne contiennent aucune caractéristique détaillant le procédé par lequel les compositions ont été obtenues.

Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Nouveauté (N)	Revendications 3,5-13 Revendications 1, 2,4	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune Revendications 1-13	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-13 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : US 2012/094969

1. Nouveauté (N) :

Le document D1 décrit des composés de formule 1, et leurs utilisations pour le traitement des fibromes de l'utérus, l'endométriose, saignements menstruels abondants, et le cancer du sein.

Par conséquent, l'objet des revendications 1, 2,4 n'est pas nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Aucun des documents ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 3,5-13, d'où l'objet desdites revendications est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

Le document D1 qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 3 décrit des composés de formule 1, et leurs utilisations pour le traitement des fibromes de l'utérus, l'endométriose, saignements menstruels abondants, et le cancer du sein.

Par conséquent l'objet de la revendication 1 diffère de D1 par les doses de la composition

Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut donc être considéré comme la fourniture d'autres formes posologique de l'antagoniste du récepteur de la progestérone.

La solution proposée par le déposant n'est pas inventive, en effet l'homme de métier arriverai inévitablement à l'objet de la présente demande, en tenant compte des dosages données dans D1.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-13 n'implique pas une activité inventive conformément à l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.