



(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 38975 A1** (51) Cl. internationale : **A61F 6/14; A61K 31/57; A61P 15/18; A61K 9/00; A61K 31/58**
- (43) Date de publication : **30.11.2017**

-
- (21) N° Dépôt : **38975**
- (22) Date de Dépôt : **14.10.2014**
- (30) Données de Priorité : **21.10.2013 EP 13397533.4**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2014/071990 14.10.2014**
- (71) Demandeur(s) : **BAYER OY, Pansiontie 47 FI-20210 Turku (FI)**
- (72) Inventeur(s) : **SCHMEES, Norbert ; PRELLE, Katja ; LINDENTHAL, Bernhard ; FUHRMANN, Ulrike ; AHOLA, Manja ; TALLING, Christine ; FELS, Lüder M**
- (74) Mandataire : **CABINET GHARS**

-
- (54) Titre : **DISPOSITIF D'ADMINISTRATION PAR VOIE INTRA-UTÉRINE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne une méthode de contraception améliorée qui remédie aux problèmes posés par les saignements initiaux et les saignements vaginaux légers associés à l'utilisation de dispositifs d'administration par voie intra-utérine, ainsi qu'un dispositif d'administration par voie intra-utérine.

بسم الله الرحمن الرحيم

نظام توصيل داخل الرحم

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بطريقة مُحسنة لمنع الحمل التي تعالج مشاكل النزف المبدئي والتبقيع مرتبطة باستخدام أنظمة توصيل داخل الرحم، وبنظام توصيل داخل الرحم مُحسن.

نظام توصيل داخل الرحم

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بطريقة مُحسنة لمنع الحمل تعالج مشاكل التبقيع والنزف المبدئي المرتبطة باستخدام أجهزة توصيل داخل الرحم، وجهاز توصيل داخل الرحم (intrauterine delivery system) مُحسن.

5 تُعد اضطرابات النزف واحدة من أكثر المشكلات المتعلقة بالأمراض النسائية تكراراً. تختلف أسباب اضطرابات النزف، وتكرار حدوثها بالتحديد، على أساس عمر المرأة المصابة. تتضح فعالية جهاز داخل الرحم لإطلاق levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS، على سبيل المثال Mirena®) كما في معالجة فقد الدم الطمثي الغزير. يوصف هذا المنتج في، ضمن مراجع أخرى، براءة الاختراع الأوروبية 0652738 (ب1) وبراءة الاختراع الأوروبية 0652737 (ب1).

10 يُعد Mirena® مانع للحمل هرموني نظامي يوفر طريقة فعالة لمنع الحمل طويل الأجل وارتداد كامل، وله سجل تحمّل ممتاز. يؤدي إطلاق levonorgestrel الموضعي (مقوم نشط في Mirena®) في تجويف بطانة الرحم إلى كبح قوي لنمو بطانة الرحم حيث تصبح بطانة الرحم غير حساسة لأجل estradiol الخاص بالمبيض. يعتبر كبح بطانة الرحم هو سبب لتقليل مدة وكمية النزف الطمثي ويخفف من عسر الطمث (dysmenorrhea).

15 بالرغم من أن تأثير Mirena® المانع للحمل هو في الأساس نتيجة لتأثير موضعي، يعني ثبات levonorgestrel النظامي العالي نسبياً أن Mirena® تُظهر أيضاً مستويات بلازما لمقوم نشط بمعدل 206 بيكوجرام/ملييلتر⁽¹⁾. بالرغم من أن هذه القيمة أقل من قيمة موانع الحمل المحتوية على levonorgestrel المعطاة فمويماً، فإنها لا تزال عالية بما فيه الكفاية لتثبط الإباضة في حوالي 20% من المستخدمين في السنة الأولى للاستخدام وبالنسبة لها تؤدي إلى 20 تأثيرات ضارة نظامية معروفة، على سبيل المثال حب الشباب، حالات مزاجية مكتئبة، ألم الصدر أو شهوة منخفضة⁽²⁾.

(1) انظر صفحة معلومات DE/9 - Mirena March 2011

(2) Lähteenmäki P. et al. Steroids 2000 65: 693-697

مع ذلك، أثناء الشهور الأولى من استخدام IUS أو IUD (أداة توصيل داخل الرحم)، يعتبر عدم الانتظام في أنماط النزف المهبلي من أكثر الآثار الجانبية الإكلينيكية شيوعاً⁽³⁾⁽⁴⁾. قد يتضمن عدم الانتظام زيادة في فقد الدم الطمثي في فترات دورية، مدة نزف متزايدة في دورات الطمث، ونزف بين الحيضين وتبقيع.

5 مع LNG-IUS، يوجد نزف غير مرغوب بالتحديد أثناء الدورات الثلاث إلى الست الأولى بعد الإدخال. يحدث انقطاع الحيض الكامل في جزء من المستخدمين فقط حتى بعد استخدام طويل الأجل، وكثيراً ما يبلغ المستخدمين عن نزف عَرَضِي، غير منتظم وغير متوقع، خصوصاً أثناء الشهور الأولى من الاستخدام. بالتالي يُعد النزف غير المنتظم شكوى مبدئية شائعة بين المستخدمين وكثيراً ما يكون سبب لانقطاع استخدام الجهاز. قد تصل إلى 6 شهور حتى يتم بلوغ التأثير الأقصى بالنسبة لانخفاض النزف الطمثي الغزير (heavy menstrual bleeding) (HMB). بناءً على ذلك لا تزال هناك حاجة لجهاز توصيل داخل الرحم، يوفر استخدامه طريقة مُحسنة وأمنة لمنع الحمل وعلاج مشاكل النزف المبدئية بواسطة كبح النزف غير المنتظم و/أو غير الطبيعي خصوصاً أثناء الشهور الثلاثة إلى الستة الأولى من الاستخدام.

15 الوصف العام للاختراع

إذن يعتبر الهدف من الاختراع الحالي هو توفير طريقة مُحسنة لمنع الحمل ولمنع أو كبح النزف المبدئي أثناء الشهور الأولى من استخدام جهاز توصيل داخل الرحم بواسطة استخدام جهاز توصيل داخل الرحم يشتمل على مستودعين يشتملا على progestogen أو عقار له نشاط مولد Progestogen وله حركيات إطلاق مختلفة طوال فترة مطولة من الوقت.

20 يهدف الاختراع إضافياً لتوفير جهاز توصيل داخل الرحم يشتمل على مستودعين يشتملا على progestogen أو عقار له نشاط مولد progestogen ويطلق نفس الشيء بمعدلات ثابتة، محددة مسبقاً مختلفة عن المستودعين.

هناك هدف آخر للاختراع الحالي هو توفير جهاز داخل الرحم مانع للحمل يعالج مشاكل النزف المبدئية والذي يوفر التأثير المانع للحمل المرغوب مع الاستفادة من الآثار الجانبية النظامية الأقل وبناءً عليه تحمل مُحسن إضافي.

(3) Guillebaud 1976 et al. and Shaw et al 1980

(4) Pedron 1995, Adv Contra Deliv Syst Vol 11, 245

يتحقق الهدف وفقاً للاختراع بواسطة استخدام جهاز توصيل داخل الرحم يشتمل على بنية جسم ومستودعين يشتمل كل منهم على لب وغشاء يغلف على الأقل جزء من اللب، يتكون اللب والغشاء بشكل أساسي من نفس تركيبة البوليمر أو تركيبة مختلفة، بحيث يُفضل أن يكون اللب والغشاء بوليمرات مختلفة، حيث يشتمل المستودعين المذكورين على progestogen أو عقار له نشاط مولد Progestogen وله حركات إطلاق مختلفة. 5

يُقصد بمستودعين في سياق الاختراع أن IUS يحتوي على مستودعين أو أكثر لإطلاق المادة النشطة مع اثنين من حركات الإطلاق المختلفة. بالتالي يمكن أن يحتوي شكل مختلف للجهاز داخل الرحم مثلاً على ثلاثة مستودعات لهم إطلاق مماثل ويكون للمستودع الثالث حركية إطلاق مختلفة. مثلاً يمكن أن يُنبت المستودع ذو الإطلاق البطيء على ساق عمودي لإطار حرف T الذي يمكن أن يُنبت بواسطة مستودعين لهم حركية إطلاق أسرع على أذرع أفقية لإطار حرف T. 10

يشتمل المستودعين على لب وغشاء يغلف على الأقل جزء من اللب. يشتمل اللب على تركيبة بوليمر، بمعنى، يكون اللب مصفوفة بوليمر حيث يتم تشتيت المادة أو المواد النشطة علاجياً.

يمكن التحكم في معدلات الإطلاق من المستودعين بواسطة الغشاء أو بواسطة الغشاء واللب معاً. قد يغطي الغشاء المستودع بأكمله أو يغطي فقط جزء من الجهاز، على سبيل المثال قطعة واحدة من اللب. 15

يمكن أن يتأثر معدل الإطلاق بواسطة اختيار بوليمر أو اتحادهم. كلما زادت كمية polysiloxanes المعدلة مع fluoro (fluoro-modified polysiloxanes) (PTFPMS) في الغشاء، كلما كان الإطلاق أقل وأكثر ثباتاً. إذا كانت هناك حاجة إلى إطلاق منخفض وثابت، تكون النسبة النمطية PTFPMS/PDMS في نطاق 0/100 - 90/10 وزن٪. 20

يمكن زيادة الإطلاق بواسطة زيادة كمية البوليمر محب للماء أكثر، مثل PEO-b-PDMS (polyethylene oxide block-polydimethylsiloxane)، في الغشاء. إذا كانت هناك حاجة إلى معدل إطلاق عالي، تكون النسبة النمطية PEO-b-PDMS/PDMS في نطاق 5/95 - 100/0 وزن٪. 25

يمكن التحكم بمعدل الإطلاق بواسطة أبعاد فيزيائية لمستودع العقار، مثل الأبعاد الخارجية للمستودع أو سمك الغشاء المتحكم بمعدل الإطلاق. يمكن الحصول على معدل إطلاق أعلى

بواسطة زيادة منطقة السطح والطول أو بواسطة استخدام غشاء أرق. كلما زاد سمك الغشاء، كلما كان الإطلاق أقل. إذا كانت هناك حاجة إلى إطلاق عالي، يكون سمك الغشاء النموذجي في نطاق 0.15 إلى 0.3 ملليمتر وإذا كانت هناك حاجة إلى إطلاق أبطأ، يكون سمك الغشاء النموذجي في نطاق 0.3 إلى 0.6 ملليمتر.

5 يمكن التحكم بمعدل الإطلاق إضافياً بواسطة ضبط محتوى حشوة silica في الغشاء، كلما ارتفع محتوى حشوة silica في الغشاء، كلما انخفض معدل الإطلاق.

قد يتكون الغشاء من أكثر من طبقة واحدة. يعطي اتحاد طبقات الغشاء المختلفة بالنسبة للسمك أو المادة أو كلاهما احتمالية إضافية للتحكم في معدلات إطلاق العوامل النشطة.

10 حمل العقار في اللب له تأثير غير خطير على معدل الإطلاق، كلما زاد حمل العقار في اللب، كلما كان الإطلاق أكثر ثباتاً. حمل العقار له تأثير على مدة إطلاق العقار، كلما زاد الحمل، كلما زادت المدة. وبالتالي يمكن أن يختلف حمل العقار في المستودع 1 والمستودع 2 على أساس زمن استخدام IUS.

15 من المعروف أن Polysiloxanes مناسبة للاستخدام كغشاء أو مصفوفة تنظم معدل نفاذية العقار. تعتبر Polysiloxanes خاملة فسيولوجياً، وتقدر مجموعة كبيرة من المواد النشطة علاجياً على اختراق أغشية polysiloxane، والتي لها أيضاً خصائص القوة المطلوبة.

يُفضل (siloxanes مزدوج الاستبدال) متعدد حيث تكون البدائل alkyl أقل، يُفضل مجموعات alkyl من 1 إلى 6 ذرات كربون، أو مجموعات phenyl، حيث يمكن أن يُستبدل أو لا يُستبدل alkyl أو phenyl المذكورين. يكون البوليمر المفضل والأكثر استخداماً من هذا النوع (dimethylsiloxane) متعدد (PDMS). إن بوليمرات مفضلة أخرى هي بوليمرات معتمدة على siloxane تشمل مجموعات either 3,3,3 trifluoropropyl مرتبطة مع ذرات سيليكون

20 (silicon) من وحدات siloxane (polysiloxanes معدلة مع fluoro) أو مجموعات (أكسيد قلوي) متعددة، حيث توجد مجموعات (الأكسيد القلوي) المتعددة المذكورة كقطعيات منتهية مع alkoxy أو كتل متصلة مع وحدات polysiloxane بواسطة روابط سيليكون-كربون أو كخليط من هذه الأشكال. توصف Polysiloxanes وبوليمرات polysiloxane المعدلة على سبيل المثال في براءة الاختراع الأوروبية 0652738 (ب1)، الطلب الدولي 00/29464 والطلب الدولي 25 00/00550. بين بوليمرات معتمدة على siloxane تشمل مجموعات (أكسيد قلوي) متعددة،

يُفضل بوليمر تساهمي (PEO-b- polyethylene oxide block-polydimethylsiloxane
.PDMS)

الوصف التفصيلي

- 5 طبقاً للتجسيد الأول من الاختراع تحدث حركيات الإطلاق المختلفة للمستودعين بواسطة نسب مختلفة من polysiloxanes المعدلة مع fluoro إلى (dimethyl siloxane) متعدد و/أو polysiloxanes معدلة مع (أكسيد قلوي) متعددة في الغشاء الذي يغطي اللب. يمكن أن يحدث الإطلاق المبدئي السريع من المستودع 1 طبقاً للاختراع بواسطة غشاء مكون من PDMS فقط، خليط من PDMS /PEO-b-PDMS، خليط من PTFPMS /PDMS و/أو (PEO-b-PDMS). قد تتفاوت نسب polysiloxanes المختلفة أو polysiloxanes المعدلة في غشاء المستودع 1 من 0-100%. يُفضل أن تكون نسبة PEO-b-PDMS /PDMS في غشاء المستودع 1 في نطاق 5/95-100/0 (وزن%). يُفضل أن تكون نسبة PTFPMS /PDMS في غشاء المستودع 1 في نطاق 80/20-100/0 (وزن%). في تجسيد مفضل يكون غشاء المستودع 1 هو 100% PDMS.
- 10 يمكن أن يتحقق معدل الإطلاق الأدنى من المستودع 2 طبقاً للاختراع بواسطة غشاء يتكون من PDMS، PTFPMS و/أو خليط من PDMS /PTFPMS. قد تتفاوت نسب polysiloxanes المختلفة أو polysiloxanes المعدلة في غشاء المستودع 2 من 0-100%. يُفضل أن تكون نسبة PDMS /PTFPMS في غشاء المستودع 2 هي 0/100-90/10، يُفضل أكثر حوالي 20/80 (وزن%).
- 15 قد يغطي الغشاء المستودع بأكمله أو جزء منه فقط. يُفضل أن يكون سمك الغشاء حوالي 0.15 إلى 0.6 ملليمتر.
- 20 مبدئياً يمكن أن يكون Progesterone أي مادة نشطة علاجياً لها نشاط مولد Progesterone كافي لتحقيق منع الحمل. بالرغم من ذلك، كما هو مشروح بمزيد من التفصيل أدناه يكون مركب مولد Progesterone مفضل هو levonorgestrel. يكون مركب مولد Progesterone مفضل خاص هو 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spiro-4-en-3-one، يوصف تحضيره في براءة الاختراع الأوروبية 2038294 (ب1) (مثال 14 (و)). بعد ذلك يسمى هذا المركب أيضاً New Progestin أو يُختصر NP.
- 25

يبدأ إطلاق progestogen من المستودعين من إدخال جهاز داخل الرحم. يجب أن يستمر بصورة مفضلة إطلاق المستودع 1 لمدة ثلاثة شهور على الأقل، أو من ثلاثة إلى ستة أشهر، يُفضل أكثر ثلاثة شهور على الأقل.

تكون الجرعة اليومية التي تم إطلاقها للاستخدام في البشر من المستودع 1 هي 10-200 ميكروجرام/يوم، على أساس المقوم النشط الخاص. بالنسبة إلى levonorgestrel، تكون معدلات الإطلاق المرغوبة من المستودع 1 هي 20-100 ميكروجرام/يوم، يُفضل 20-50 ميكروجرام/يوم. بالنسبة إلى 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one، تكون معدلات الإطلاق المرغوبة من المستودع 1 هي 10-200 ميكروجرام/يوم، يُفضل 10-100 ميكروجرام/يوم.

بصورة مفضلة يجب أن يستمر إطلاق progestogen من المستودع 2 لمدة من سنة إلى 10 سنين، أو من سنة إلى 5 سنين، أو يُفضل من 3 إلى 5 سنين. تتفاوت كمية progestogen المدمج في المستودع 2 لجهاز التوصيل بالاعتماد على progestogen الخاص والزمّن حيث يكون من المتوقع أن جهاز داخل الرحم يحقق منع الحمل.

تكون الجرعة اليومية التي تم إطلاقها من المستودع 2 هي 1-50 ميكروجرام/يوم، 1-20 ميكروجرام/يوم بالإعتماد على المقوم النشط الخاص. بالنسبة إلى levonorgestrel، تكون معدلات الإطلاق المرغوبة من المستودع 2 هي 5-30 ميكروجرام/يوم، يُفضل 5-20 ميكروجرام/يوم. بالنسبة إلى 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one، تكون معدلات الإطلاق المرغوبة هي 1-20 ميكروجرام/يوم، يُفضل 1-10 ميكروجرام/يوم.

كما في الطور المبدئي بعد الإدخال، يساهم كلا المستودعين في إطلاق المقوم النشط، يكون الإطلاق الكلي للجهاز هو مجموع أو الجرعات الكلية المطلقة من المستودع 1 و2. بالتالي قد يكون الإطلاق الكلي في الطور المبدئي في نطاق بين 1-250 ميكروجرام/يوم.

تتفاوت كمية progestogen المدمج في المستودعين 1 و2 لجهاز التوصيل بالاعتماد على progestogen الخاص واختيار مادة البوليمر. قد يكون الحمل الكلي في اللب تقريباً 45-55%، في الغالب 65%، على أساس وزن اللب، وقد يختلف في ألباب المستودعين 1 و2. بصورة مفضلة، تتفاوت كمية progestogen أو مادة لها نشاط مولد progestogen من تقريباً صفر إلى 60 وزن%، عند خلطها في مصفوفة اللب، تكون الكمية المفضلة بين 5-50

وزن%. تكون النطاقات الممكنة الأخرى لكمية العامل النشط علاجياً هي 0.5-60 وزن%. 5-55 وزن%. 10-50 وزن%. 25-60 وزن%. 40-50 وزن% و5-40 وزن%.

قد يوضع المستودعين بصورة منفصلة على جسم جهاز التوصيل. يمكن أن يلتصقوا بجوار بعضهم البعض أو يمكن فصلهم عن بعضهم البعض بواسطة غشاء فصل أو بواسطة حجرة علاج وهمي خامل. يوفر غشاء فصل أو قطعة علاج وهمي خامل وسائل إضافية للتحكم بمعدلات الإطلاق من المستودعين.

توضّح أجهزة داخل الرحم مناسبة بصورة تمثيلية في شكل 7/7. تكون أجهزة داخل الرحم أخرى، مثل أجهزة إطار مستمر مثل الموصوفة في الطلب الدولي 2009/122016 مناسبة بالمثل، في سياق الاختراع الحالي. يشير المرجع الرقمي 2 في شكل 7/7 إلى مستودع الإطلاق البطيء 2، رقم 3 إلى مستودع الإطلاق السريع، 1 إلى إطار حرف T، 4 إلى غشاء "فصل" و5 (أ) على التوالي 5 (ب) إلى وسائل التثبيت التي يمكن تثبيتها اختياريًا على إطار حرف T لحمل المستودع.

قد يُحسن التكامل البنائي للمادة (للغشاء أو اللب أو كلاهما) بواسطة إضافة مادة دقائقية مثل silica أو تراب دياتومي. مع ذلك لا تؤثر إضافة silica على التكامل الميكانيكي فقط (قوة) للمادة ولكن تؤثر أيضاً على معدل إطلاق (نفذية) الغشاء. نتيجة لذلك يقل معدل الإطلاق كلما زادت إضافة silica.

يمكن أن يشمل أيضاً لب الغشاء مادة إضافية لضبط معدلات الإطلاق إضافياً. تتضمن هذه المادة الإضافية على سبيل المثال عوامل تشكيل معقدة مثل مشتقات dextrin دائري لضبط الاندفاع المبدئي للمادة للمستوى المرغوب. يمكن إضافة مواد مساعدة، على سبيل المثال عوامل توتر، مواد ذوابة أو مواد تأخير امتصاص، أو يضاف خليط منهم لإضفاء الخصائص الفيزيائية المرغوبة على جسم نظام التوصيل.

صناعة أنظمة توصيل داخل الرحم. يكون الشخص الماهر في الفن على دراية بتحضير IUS الذي تم تنفيذه كما هو موصوف، على سبيل المثال في براءة الاختراع الأوروبية 0652738 (ب1).

بالتالي تُصنع العوامل المانعة للحمل أولاً من مادة داعمة بوليمرية في قضيب (لب) مركزي. يُمزج المقوم النشط مع المادة الداعمة البوليمرية، مثل PDMS كما هو مبين أعلاه، بنسبة مرغوبة.

بعد عملية الصياغة، أي بعد المعالجة، يحاط اللب الذي تم تحضيره بهذه الطريقة بغشاء بوليمر في خطوة ثانية، تُختار تركيبته وفقاً للاختراع لتحقيق معدل الإطلاق المرغوب. كما هو مبين أعلاه، يتم التحكم في معدل الإطلاق المرغوب بواسطة اختيار البوليمر، بواسطة سمك الغشاء، بواسطة الأبعاد الخارجية لمستودع العقار وبواسطة محتوى silica للغشاء وبواسطة محتوى العقار في اللب.

يُستخدم الغشاء أولاً بواسطة انتفاخ أنابيب (غشاء) مُحضر من البوليمر المرغوب في مذيب (مثل hexane دائري أو ethyl acetate) وبعد ذلك انضغاط اللب المحتوي على المقوم النشط في الأنابيب الذي لا يزال منتفخاً. بعد تبخير المذيبات، يتشكل الغشاء بإحكام حول اللب. بعد ذلك يُفضل أيضاً أن تكون أطراف الأنابيب مانعة للتسرب بواسطة سدادة، يُفضل أن تتكون من نفس المادة كالأنابيب/ الغشاء، لمقاومة "نزف" المقوم النشط عند نهايات الأنابيب (المستودع)، الذي يؤدي إلى "تأثير اندفاع" أثناء الاستخدام. قد ترتبط الأنابيب أيضاً مع سيليكون في موضع السدادات.

توصف بدائل إضافية لاتصال الغشاء مع اللب في الأدبيات، مثلاً طرق ميكانيكية بواسطة تطبيق الشفط أو الضغط على غشاء الأنابيب (توصف طريقة متناظرة مثلاً في براءة الاختراع الأوروبية 652737) أو بواسطة انبثاق تساهمي يغلف بالتتابع قولبة انبثاق أو حقن كما هو مبين في دلائل الفن (5)(6).

الآثار المترتبة على النزف (المبدئي) والتبقيع:

من المعروف أن IUSs لإطلاق progestogen تقلل كمية النزف الطمئي بالمقارنة مع تنظيمات قبل الإدخال. تتعلق قلة النزف الطمئي بكمية و/أو القدرة البيولوجية لأجل steroids التي تطلقها. كلما زادت القدرة السابقة للحمل للمركب، كلما قل النزف الطمئي بشكل كبير. من الموضح أيضاً أن هناك تأثير يعتمد على الجرعة على النزف المبدئي في تجربة مقارنة إكلينيكية مع أنظمة داخل الرحم مختلفة، تتضمن أنظمة تحتوي على نحاس و Progestin (LNG). تم إجراء الدراسة في منتصف التسعينيات بواسطة Instituto Mexicano del Seguro

(5) Chan I. Chung, Extrusion of Polymers: Theory and Practice, Hanser Publishers, Munich 2000

(6) Dominick V. Rosato, Donald V. Rosato and Marlene G. Rosato, Injection Molding Handbook, 3rd Ed, Kluwer Academic publishers, Dordrecht, 2000

- (7) Social. توضح هذه الدراسة أن النساء المعالجات مع 8 ميكروجرام/ يوم LNG أظهروا قلة النزف الطمثي بصورة كبيرة بالمقارنة مع المجموعة المعالجة مع 2 ميكروجرام/ يوم. على الرغم من ذلك، يمكن أن يعالج إطلاق progesterone مبدئي أعلى مشكلات النزف المبدئي والتبقيع بصورة فعالة، تُحدد الجرعة العلوية بواسطة الآثار الجانبية النظامية، الناتجة عن progesterone المعين، مثلاً LNG. بالتالي، بالرغم من ملائمة Levonorgestrel، كما هو مستخدم في Mirena[®] وكما تم التحقق منه في تجربة المقارنة طويلة المدى، مبدئياً فيما يخص الاختراع الحالي، يعتبر أقل فائدة بالمقارنة مع 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one [في سياق هذا التطبيق يشار له أيضاً (new progestin) (NP)]، ويعرض ثبات نظامي أقل/ تصفية بلازما أعلى ونشاط سابق للحمل أعلى بالمقارنة مع LNG. إذن هناك غرض إضافي للاختراع وهو استخدام 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one في نظام داخل الرحم يحتوي على مستودعين 1 و 2، حيث يعرض المستودع 1 إطلاق أسرع أكثر من المستودع 2 وحيث يطلق المستودع 1 العقار جوهرياً في الطور المبدئي 0-6 شهور بعد الإدخال في رحم المريضة وحيث يعرض المستودع 2 إطلاقاً أبطأ وإطلاقاً ثابتاً جوهرياً للعقار خلال فترة الاستعمال التي تصل إلى 5 سنين أو أكثر. 5 10 15
- في دراسة مقارنة في قرد له 5 أذرع مقارنة مع وسط ناقل، مقابل LNG مقابل 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one في مجموعتين تجريب (معدل إطلاق 2 ميكروجرام/ يوم و 5 ميكروجرام/ يوم لكل progestin) تأكدت تبعية الجرعة لأيام النزف لأجل LNG. تم إثبات تبعية الجرعة أيضاً بالنسبة إلى NP. باختصار، يكون عدد أيام النزف في مجموعة إطلاق 2 ميكروجرام/ يوم LNG 24 لكل 6 حيوانات اختبار، حيث توجد 4 أيام نزف فقط في 5 حيوانات اختبار معالجة مع 5 ميكروجرام/ يوم LNG. يقاس عدد مشابه لأيام النزف في مجموعة الحيوانات المعالجة فقط مع 2 ميكروجرام/ يوم NP. يكون العدد الإجمالي لأيام النزف في هذه المجموعة 4 أيام (في 6 حيوانات اختبار). لا يُحدّد نزف في المجموعة المعالجة مع 5 ميكروجرام / يوم من NP. انظر مثال 3 وشكل 7/2 و 7/3 لمزيد من التفصيل (جدول 1 و 2). 20 25

يتم التحقق من تأثير الرحم الموضعي من progestin طويل المدى بالمقارنة مع الآثار الجانبية النظامية (انفصال) بالاعتماد على دراسات تستخدم جرذان (انظر مثال 4، شكل 7/4 إلى 7/6). يستجيب رحم الجرذان مُستئصلة المبيض لاذراع IUS المحتوية على progestin (قضبان) مع اكتساب وزن وإسقاط. تتحدد أيضاً آثار progestin الموضعية على أساس التغيرات في الإظهار الجيني. توضح نتائج هذه التجربة بوضوح أنه يمكن تجريع الأيزومر الخاص مع 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one مع فعالية موضعية بهذه الطريقة حيث لا تحدث الآثار الجانبية الموصوفة (النظامية) بالنسبة إلى levonorgestrel للنساء.

تساعد الأمثلة أدناه في شرح الاختراع.

10 مثال 1

تحضير اللب:

يُخلط 65 جزء بالوزن من 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one و 35 جزء بالوزن من مادة مرنة (dimethylsiloxane) متعددة في خلاط مغلق. تكون المادة المرنة (dimethylsiloxane) المتعددة المستخدمة في جزء مستودع العقار هي مادة PDMS بدون حشوة قاعدتها السيليكون (dimethylvinyl terminated poly[dimethylvinyl siloxane) المتصلة تقاطعياً بواسطة تفاعل hydrosilylation باستخدام platinum كحفاز و (dimethyl-co-methylhydrogensiloxane) متعدد كوصلة تقاطع. ينبثق الخليط المحتوي على العقار إلى شكل شبيه بالأنبوب مع سمك جدار 0.8 ملليمتر وقطر خارجي 2.8 ملليمتر ويُعالج بالتسخين أثناء حدوث الاتصال المتقاطع. يُقَطَع اللب المتصل تقاطعياً إلى أطوال مقدراتها 5 و 8 ملليمتر.

20 تحضير غشاء لجزء "إطلاق أقل" (مستودع 2):

تكون المادة المرنة المستخدمة في الغشاء خليط من حشوتين silica تحتوي على مواد مرنة polysiloxane، PDMS (dimethylvinyl terminated poly[dimethyl-co-methylvinyl] siloxane ومادة مرنة PTFPMS (poly(trifluoropropylmethyl-co-methylvinylsiloxane) وتتصل تقاطعياً بواسطة تفاعل hydrosilylation باستخدام platinum كحفاز و poly(dimethyl-co-methylhydrogensiloxane) كوصلة تقاطع. يُستخدم PTFPMS في

الغشاء في اتحاد مع PDMS بنسبة 20/80 (PDMS /PTFPMS) لضبط معدل إطلاق مادة العقار.

تحضير غشاء لجزء "إطلاق أعلى" (مستودع 1):

تكون المادة المرنة المستخدمة في الغشاء حشوة silica تحتوي على مواد مرنة PDMS (dimethylvinyl terminated poly[dimethyl-co-methylvinyl] polysiloxane 5 siloxane متصلة تقاطعياً بواسطة تفاعل hydrosilylation باستخدام platinum كحفاز و poly(dimethyl-co-methylhydrogensiloxane) كوصلة تقاطع.

يتكون IUS من جزئين منفصلين من مصفوفة مستودع لمادة مرنة هرمونية مثبتين على جسم حرف T polyethylene. تكون أطوال الأجزاء 5 و 8 ملليمتر. يحيط الغشاء، المتكون من خليط PDMS /PTFPMS بنسبة 20/80، بلب العقار الذي طوله 8 ملليمتر ويعمل كجزء 10 معدل إطلاق عقار أقل (سمك الجدار تقريباً 0.30 ملليمتر). يحيط الغشاء، المتكون من PDMS فقط، بلب العقار الذي طوله 5 ملليمتر (سمك الجدار تقريباً 0.4 ملليمتر).

يتم التحكم بمستوى معدل إطلاق العقار بواسطة انتشار وتقسيم (القابلية للذوبان) العقار في المادة المرنة، بواسطة منطقة السطح الكلي لمستودع العقار، ومحتوى PTFPMS للغشاء وسمك الغشاء. 15

مثال 2: اختبار إطلاق العقار

الطريقة:

يقاس معدل إطلاق العقار من IUS في المعمل كما يلي:

تُحجَز أنظمة توصيل داخل الرحم في حامل من الفولاذ المقاوم للصدأ في موضع رأسي وتوضع الحوامل مع الأدوات في زجاجات زجاجية تحتوي على 75 ملليلتر من وسط ذوبان. تُرج الزجاجات الزجاجية في حوض لرج الماء عند 37° مئوية مع 70 شوط/ دقيقة. يُسحب وسط الذوبان ويستبدل بوسط ذوبان جديد عند فواصل زمنية محددة مسبقاً، وتُحلل كمية عقار الإطلاق باستخدام طرق HPLC معيارية. يُختار تركيز وسط الذوبان ولحظة تغير الوسط (السحب والاستبدال) حتى يتم حفظ شروط الترسيب أثناء الاختبار. 20

النتائج: يُشرح معدل الإطلاق الناتج من الأجزاء المنفصلة والنظام المتحد في شكل 7/1. كما هو موضح، يكون معدل الإطلاق من غشاء PDMS النقي المحتوي على مستودع أعلى وأكثر سرعة انخفاض ويوفر معدل إطلاق أعلى لمدة من 3 إلى 6 شهور من المعالجة، تصل في 25

هذه التجربة إلى 7-10 شهور. يكون معدل الإطلاق ثابت من IUS له غشاء معدل PTFPMS ويُعرف من التجارب السابقة باستقراره المستمر لمدة طويلة من الوقت. بالتالي يمكن منع الآثار الجانبية نظامياً، مثل التي تحدث مع استخدام مساعدات حمل أخرى، أو على الأقل تقل بشكل كبير. بسبب التركيز الممكن الأعلى لمساعد الحمل 5 الموضوعي، من الممكن أيضاً توقع بداية سريعة وتحكم أفضل في النزف. كنتيجة، يمكن تجريع progestins مع فعالية موضعية بهذه الطريقة حيث لا تحدث الآثار الجانبية الموصوفة بالنسبة إلى levonorgestrel للنساء

مثال 3

دراسة مقارنة في قرد: وسط ناقل مقابل 2؛ 5 ميكروجرام/ يوم LNG مقابل 2؛ 5 ميكروجرام/ يوم NP 10
الطريقة:

معالجات الحيوانات: تُراقب دورة قروود مكاك سينومولجس البالغة لتسجيل دورات طمثية منتظمة. يُقيم نزف الرحم يومياً بواسطة ماسحة مهبلية (لتبقيع مهبلي متقطع) وفقد دم طمثي بواسطة دكة مهبلية. بعد دورتين طمث (حوالي 60 يوم)، تُعين الحيوانات لمجموعات معالجة 15 وتُختبر معملياً في اليوم السادس- الثامن (اليوم السابع بصورة مثالية) للطور الجريبي ويتم إدخال IUS بواسطة شق الرحم في تجويف الرحم ويُخيط في مكانه. تكون معالجة IUS كما يلي (n=5-6/ مجموعة):

مجموعة 1: وسط ناقل IUS

مجموعة 2: 2 ميكروجرام/ يوم LNG

مجموعة 3: 5 ميكروجرام/ يوم LNG 20

مجموعة 4: 2 ميكروجرام/ يوم NP

مجموعة 5: 5 ميكروجرام/ يوم NP

تصنيف النزف: يُقسم النزف إلى مجموعات في ثلاث فئات: (أ) ماسحة موجبة أوحيض واضح، والذي يعد أكثر أشكال النزف غزارة (BB، لون أحمر)، (ب) ماسحة موجبة خفيفة، والذي يعد نوع متوسط من النزف (B، لون قرمزي) و(ج) ماسحة موجبة مبقعة، والذي يعد أخف 25 أنواع النزف (S، لون برتقالي).

بالنسبة لتقييم أيام النزف، يتم تجاهل أول سبعة أيام بعد إدخال IUS، لأن إجراء الإدخال بواسطة جراحة يسبب بعض النزف في هذه الأيام، والتي ليست لها علاقة بآثار progestin. لمقارنة إطلاق 2 ميكروجرام/ يوم LNG مع إطلاق 5 ميكروجرام/ يوم LNG، يُتاح 80 يوم من IUs لكل حيوان (شكل 7/2، وشكل 7/3 جدول 1 وجدول 2).

5 النتائج: تُعطي نتائج النزف لكل حيوان في شكل 7/2. توضح مجموعة الوسط الناقل IUS أنماط نزف دورية كما هو متوقع لحيوانات دورة طبيعية. توضح مجموعة الإطلاق 2 ميكروجرام/ يوم LNG نمط مختلط في النزف الفردي، ولكن بمعدل نزف أقل من مجموعة الوسط الناقل. على العكس، يُلاحظ بوضوح نزف أقل في مجموعة الإطلاق 5 ميكروجرام/ يوم LNG مع انخفاض واضح في جميع فئات النزف. (شكل 7/2). تُعطي مقارنة ملخصة لمجموعات الإطلاق 2 و 5 ميكروجرام/ يوم LNG في شكل 7/3 جدول 1.

10 ينتج New Progestin في كلتا مجموعتي الإطلاق (2 و 5 ميكروجرام/ يوم) في انخفاض واضح في النزف بالمقارنة مع مجموعة الوسط الناقل. توضح مقارنة النزف بصورة واضحة لأجل 2 ميكروجرام/ يوم LNG مقابل 2 ميكروجرام/ يوم NP أن NP يؤدي إلى انخفاض عالي في النزف أكثر من نفس إطلاق 2 ميكروجرام/ يوم LNG (شكل 7/2 و 7/3 جدول 1 و 2) وبالتالي يكون له قدرة أعلى على خفض النزف.

15 توضح النتائج بوضوح أن معدل إطلاق LNG أعلى يؤدي إلى انخفاض واضح في النزف في الشهر الأول بعد إدخال IUS في قرود سينومولجس، التي لها دورة طبيعية ونمط نزف مشابه جداً للمرأة.

20 يقلل New Progestin أيضاً النزف بصورة واضحة في مجموعتي الإطلاق المختبرة. علاوة على ذلك، يكون NP هو progestin له قدرة أعلى على خفض النزف بالمقارنة مع LNG كما هو موضح بواسطة مقارنة مجموعات إطلاق 2 ميكروجرام/ يوم لكلا progestins.

بالتالي، قد يقلل إطلاق LNG أو NP مبدئي أعلى أو يتفادى عبء النزف المرتفع المبدئي المعروف بالنسبة إلى Mirena® في الشهر الأول بعد إدخال IUS⁽⁸⁾.

مثال 4:

25 تُستخدم مستويات المصل لهرمون ملوتن (luteinizing hormone) (LH) لكشف الآثار النظامية لأجل progestin المُعطى موضعياً. ترتفع مستويات المصل LH الأساسية لجرذان

مُستَصلَّة الرحم بالمقارنة مع مستويات حيوانات المقارنة السليمة. يمكن كشف الفعالية النظامية غير المرغوبة لأجل progestin المُعطى عن طريق الرحم بواسطة انخفاض في مستوى LH.

الطريقة:

تُعالج الجرذان مُستَصلَّة المبيض مع estradiol (E2) لمدة ثلاثة أيام (0.2 ميكروجرام/يوم/ حيوان، تجريع تحت الجلد). في اليوم الرابع، يُزرع IUS (قضيبي) في قرن الرحم الأيمن لكل حيوان. يظل قرن الرحم الأيسر غير مُعالج من أجل مقارنة داخلية. يستمر إعطاء E2 بجرعة يومية 0.1 ميكروجرام/ حيوان لضمان استجابة الرحم (بقاء إظهار مستقبِل progesterone) إلى progestins. يؤخذ الدم لقياسات مستوى LH في اليوم الرابع، العاشر والسابع عشر.

10 إجراء تحاليل إظهار الجين:

يتجانس نسيج الرحم 800 ميكرو لتر من مثبت أس هيدروجيني لانحلال (Qiagen, RLT Hilden, Germany; #79216) باستخدام أداة تجانس Precellys24 (Peqlab, Erlangen, Germany; #2.8 ملليمتر خرزات سيراميك؛ #91-PCS-CK28، 6000×2 دورة في الدقيقة). يُستخدم 400 ميكرو لتر من المادة المتجانسة الناتجة لعزل RNA الكلي، باستخدام مجموعة QIASymphony RNA (Qiagen, #931636) على ريبوت QIASymphony SP لتحضير عينة أوتوماتيكية. يُجرى استنساخ معكوس من 1 ميكروجرام إلى 4 ميكروجرام من RNA الكلي باستخدام نظام تخليق سلسلة أولى SuperScript III (Invitrogen, Carlsbad, USA; #18080- 051) طبقاً للإجراء السداسي الأجزاء العشوائي.

يُجرى تحليل إظهار الجين من 50 نانوجرام إلى 200 نانوجرام من cDNA لكل تفاعل على نظام PCR لزمان فعلي SDS7900HT (Applied Biosystems, Carlsbad, USA) باستخدام مسبارات TaqMan (Applied Biosystems; IGF1P-1 Rn00565713_m1, Cyp26a1 Rn00590308_m1, PPIA Rn00690933_m1) و Fast Blue qPCR MasterMix Plus (Eurogentec, Liège, Belgium; #RT-QP2X-03+FB). بالنسبة لتقدير كمي نسبي، يُستخدم cyclophilin A (PPIA) كمقارن داخلي المنشأ. تُحسب مستويات إظهار نسبي طبقاً لطريقة CT لدلتا المقارنة.

النتائج:

يُظهر 18-Methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one (مركب (أ)) و 18-methyl-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimethylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one (مركب (ب)) فعالية موضعية معتمدة على الجرعة بطريقة اكتساب الوزن في قرن الرحم الذي يحمل IUS (شكل 7/5).

5 في نطاق الإطلاق المختبر (بالنسبة لمركب (أ)): 0.6 - 10 ميكروجرام لكل حيوان في اليوم، وبالنسبة لمركب (ب): 1 - 45 ميكروجرام/ حيوان ويوم)، لا تُظهر كل progestins بصورة مفاجئة زيادة LH وبالتالي لا يوجد أثر جانبي نظامي، مع توقع جرعة 10 ميكروجرام/ حيوان في اليوم للمركب (أ) (شكل 7/5).

10 يشير نمط الحركات الدوائية لأجل 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one و 18-methyl-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimethylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one على التوالي، إلى معدل خلل سريع جداً في جميع الدراسات الأيضية في المعمل (الكبد) وكذلك في جميع فصائل الحيوانات المدروسة في الجسم الحي.

15 مع إعطاء موضعي بواسطة IUS (قضبان) في جردان، يُظهر المركب (أ) قدرة أعلى من 4 إلى 7 أضعاف في حث إظهار الجين من levonorgestrel، مع معدلات إطلاق متماثلة (شكل 7/6). تدعم هذه القدرة الموضعية الأعلى إضافياً احتمالية تحقيق آثار مساعدة على الحمل موضعية أقوى على الرحم بدون حدوث آثار جانبية نظامية في العملية.

عناصر الحماية

- 1- نظام توصيل داخل الرحم يشمل بنية جسم ومستودعين (1، 2) يشتملا على لب وغشاء يغلف اللب، يتكون اللب والغشاء من نفس تركيبة البوليمر أو تركيبة مختلفة، حيث يشمل المستودعين المذكورين progestogen أو عقار له نشاط مولد progestogen الذي يُطلق خلال فترة زمنية مطولة عند مستوى مطلوب لمنع الحمل، يتميز باختلاف معدلات الإطلاق وأزمنة الإطلاق من المستودعين المذكورين (1، 2).
- 2- نظام التوصيل داخل الرحم طبقاً لعنصر الحماية 1، يتميز بأن الغشاء الذي يغلف لب المستودع 1 يتكون أساسياً من polydimethylsiloxane (PDMS) أو خليط مرن من polyethylene oxide block-polydimethylsiloxane (PEO-b-PDMS) أو خليط مرن من polytrifluoropropylmethylsiloxane (PTFPMS) و PDMS.
- 3- نظام التوصيل داخل الرحم طبقاً لعنصر الحماية 2، يتميز بأن نسبة PEO-b-PDMS / PDMS في غشاء المستودع 1 تكون في نطاق 5/95 - 100/0 (وزن %).
- نظام التوصيل داخل الرحم طبقاً لعنصر الحماية 2، يتميز بأن نسبة PTFPMS / PDMS في غشاء المستودع 1 تكون في نطاق 80/20 - 100/0 (وزن %).
- 4- نظام التوصيل داخل الرحم طبقاً لعنصر الحماية 2 أو 3، يتميز بأن سمك الغشاء الذي يغلف لب المستودع 1 يكون 0.15 إلى 0.3 ملليمتر.
- 5- نظام التوصيل داخل الرحم طبقاً لعنصر الحماية 1، يتميز بأن لب المستودع 1 يكون شكله شبيه بالأنبوب له قطر خارجي 2.5-3 ملليمتر، يُفضل حوالي 2.8 ملليمتر، وله طول 4-16 ملليمتر، يُفضل حوالي 5 ملليمتر.
- 6- نظام التوصيل داخل الرحم طبقاً لعنصر الحماية 1، يتميز بأن الغشاء الذي يغلف لب المستودع 2 يشمل خليط من polytrifluoropropylmethylsiloxanes (PTFPMS) و PDMS.
- 7- نظام التوصيل داخل الرحم طبقاً لعنصر الحماية 6، يتميز بأن نسبة PTFPMS / PDMS في غشاء المستودع 2 تكون 0/100 - 90/10، يُفضل حوالي 20/80 (وزن %).
- 8- نظام التوصيل داخل الرحم طبقاً لعنصر الحماية 6 أو 7، يتميز بأن سمك الغشاء الذي يغلف لب المستودع 2 يكون 0.3 إلى 0.6 ملليمتر.

- 9- نظام التوصيل داخل الرحم طبقاً لعنصر الحماية 1، يتميز بأن لب المستودع 2 يكون شكله شبيه بالأنبوب له قطر خارجي 2.5-3 ملليمتر، يُفضل حوالي 2.8 ملليمتر، وله طول 16-4 ملليمتر، يُفضل حوالى 8 ملليمتر.
- 10- نظام التوصيل داخل الرحم طبقاً لعنصر الحماية 1، يتميز بأن مادة الغشاء تحتوي على حشوة silica، يُستخدَم محتواها لتحكم إضافي في معدل الإطلاق.
- 11- نظام التوصيل داخل الرحم طبقاً لعنصر الحماية 1، يتميز بأن الغشاء يتكون من أكثر من طبقة، والتي قد تشمل مواد غشاء مختلفة.
- 12- نظام التوصيل داخل الرحم طبقاً لعنصر الحماية 1، يتميز بأن كمية progestogen المدمجة في ألباب المستودعين 1 و2 تكون 45-55%، يُفضل تقريباً 65%، بالاعتماد على وزن الألباب.
- 13- نظام التوصيل داخل الرحم طبقاً لأي عنصر من العناصر السابقة، يتميز بأن المركب المولد progestogen في المستودعين يكون 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one.
- 14- نظام التوصيل داخل الرحم طبقاً لعنصر الحماية 13، يتميز بأن معدل إطلاق 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one من المستودع 1 يكون 10-200 ميكروجرام/يوم، يُفضل 10-100 ميكروجرام/يوم، لمدة ثلاثة شهور على الأقل.
- 15- نظام التوصيل داخل الرحم طبقاً لعنصر الحماية 13، يتميز بأن معدل إطلاق 18-methyl-15 β ,16 β -methylene-19-nor-20-spirox-4-en-3-one من المستودع 2 يكون 1-20 ميكروجرام/يوم، يُفضل 1-10 ميكروجرام/يوم، لمدة ثلاثة شهور على الأقل.
- 16- نظام التوصيل داخل الرحم طبقاً لأي من عناصر الحماية من 1 إلى 12، يتميز بأن المركب المولد progestogen في المستودعين هو levonorgestrel.
- 17- نظام التوصيل داخل الرحم طبقاً لعنصر الحماية 16، يتميز بأن معدل إطلاق Levonorgestrel من المستودع 1 يكون 20-100 ميكروجرام/يوم، يُفضل 20-50 ميكروجرام/يوم لمدة ثلاثة شهور على الأقل.
- 18- نظام التوصيل داخل الرحم طبقاً لعنصر الحماية 16، يتميز بأن معدل إطلاق Levonorgestrel من المستودع 2 يكون 5-30 ميكروجرام/يوم، يُفضل 5-20 ميكروجرام/يوم، لمدة ثلاث أسابيع على الأقل.

- 1 -19 طريقة مُحسنة لمنع الحمل ولمنع أو كبح النزف المبدئي والتبقيع مرتبطة بأنظمة توصيل
- 2 داخل الرحم، حيث يُستخدم نظام توصيل داخل الرحم لإطلاق progestogen المتحكّم به أو
- 3 عقار له نشاط مولد progestogen خلال فترة زمنية مطولة عند مستوى مطلوب لمنع الحمل
- 4 وحيث يشمل نظام التوصيل داخل الرحم المذكور بنية جسم ومستودعين يشتملا على لب
- 5 وغشاء يغلف اللب، يتكون اللب والغشاء من نفس تركيبة البوليمر أو تركيبة مختلفة، تتميز
- 6 باختلاف معدلات الإطلاق وأزمنة الإطلاق من المستودعين المذكورين.

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية
المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

**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 : 38975	Date de dépôt : 14/10/2014
Déposant : BAYER OY	Date d'entrée en phase nationale : 14/04/2016
Date de priorité: 18/10/2013	
Intitulé de l'invention : DISPOSITIF D'ADMINISTRATION PAR VOIE INTRA-UTÉRINE	
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 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: F.LAHCHIMI	Date d'établissement du rapport: 20/10/2017
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	



Partie 1 : Considérations générales		
<i>Cadre 1 : base du présent rapport</i>		
Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :		
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Description</u> 16 Pages • <u>Revendications</u> 19 		
Partie 2 : Rapport de recherche		
Classement de l'objet de la demande :		
CIB : A61F6/14, A61K31/57, A61K31/58, A61K9/00, A61P15/18		
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	WO 2010/000943; BAYER SCHERING PHARMA OY [FI]; 07/01/2010	1,19
Y	Figures Revendications	1-12, 16-19
Y	Mirena (levonorgestrel-releasing intrauterine system); Bayer Health Care Pharmaceuticals Inc; 01/07/2008 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021225s019lbl.pdf	1-12, 16-19
Y	DE10145269 ; RIEK SIEGFRIED [DE] et AL ; 17/04/2003	1-12, 16-19
A	WO 2008/000521 ; BAYER SCHERING PHARMA AG [DE] et AL ; 03/03/2008	1-19
*Catégories spéciales de documents cités :		
<p>-« 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</p> <p>-« 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</p> <p>-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>-« 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</p> <p>-« 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</p>		

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité

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

Nouveauté (N)	Revendications 2-18	Oui
	Revendications 1,19	Non
Activité inventive (AI)	Revendications 13-15	Oui
	Revendications 1-12,16-19	Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-19	Oui
	Revendications aucune	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 : WO 2010/000943
 D2 : Mirena (levonorgestrel-releasing intrauterine system)
 D3 : DE10145269

1. Nouveauté (N) :

Le document D1 divulgue un système d'administration intra-utérin contenant un progestogène ou un médicament ayant une activité progestative, destiné à une libération contrôlée sur une période de temps prolongée et à un niveau thérapeutique requis pour la contraception, il comprend aussi un agent thérapeutique actif pour prévenir les saignements endométriaux anormaux et/ou irréguliers et obtenir une induction rapide d'aménorrhée. Le système est formé d'un corps et au moins un réservoir avec un noyau et une membrane.

Par conséquent, l'objet des revendications 1 et 19 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 cités ci-dessus ne divulguent l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 2-18, 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 D2 est considéré comme l'art antérieur le plus proche de l'objet des revendications 2-12,16-19, il décrit un système intra-utérin utilisé pour une contraception à longue durée d'action, contenant un réservoir pour la libération des stéroïdes (lévonorgestrel).

L'objet des revendications 2-12,16-19 diffère du document D2 en ce que le dispositif de contraception destiné à une administration par voie intra-utérine contient deux réservoirs avec une libération modifiée.

Le problème est considéré comme la fourniture d'un dispositif intra-utérin alternatif.

La solution proposée dans lesdites revendications pour résoudre ce problème ne présente pas une activité inventive pour les raisons suivantes :

- Aucun effet technique surprenant ne montre que l'utilisation de plus d'un réservoir peut être

bénéfique pour diminuer les effets secondaires des saignements liés à l'utilisation du dispositif intra-utérin.

- Afin de fournir un dispositif alternatif, l'homme de métier peut penser à utiliser plusieurs réservoirs sans faire preuve d'esprit inventive.

Par conséquent, l'objet des revendications 2-12,16-19 n'implique pas d'activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Cependant, il ne sera pas évident pour l'homme du métier de connaître les caractéristiques techniques des revendications 13-15 à partir des documents de l'art antérieur (l'utilisation du 18-méthyl-15P, 16P-méthylène-19-nor-20-spirox-4-en-3-one comme progestatif dans un dispositif intra-utérin), les exemples décrits dans la description montrent que l'utilisation de ce dernier présente moins d'effets secondaires en terme de saignement. Donc, l'objet de ces revendications est inventif au sens de 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 des revendications 1-19 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.