



[11] رقم البراءة: ١١٧٥
[45] تاريخ المنح ١٤٢٧/٠٧/٢٧ هـ
الموافق: ٢٠٠٦/٠٨/٢١ م

[19] المملكة العربية السعودية SA
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[12] براءة اختراع

[72] اسم المخترع: تريزا روزاريو - جانسن، نورمان أيه. مازير [73] مالك البراءة: واتسون فارماسيوتيكالز، انك. عنوانه: ٣١١ بوني سيركل، كورونا ، ٩١٧١٨ ، كاليفورنيا، امريكا [74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار [21] رقم الطلب: ٠٠٢١٠٤٠٤ [22] تاريخ الإيداع : ١٤٢١/٠٧/٠٣ هـ الموافق : ٢٠٠٠/٠٩/٣٠ م	[51] التصنيف الدولي^٧ : Int. Cl.⁷:A61K 000/00 [56] المراجع: <table><tr><td>٩٥٠٣٧٦٤</td><td>طلب دولي</td><td>١٩٩٥/٠٢/٠٩ م</td></tr><tr><td>٩٧٠٣٦٧٦</td><td>طلب دولي</td><td>١٩٩٧/٠٢/٠٦ م</td></tr><tr><td>٩٨٠٢١٦٧</td><td>طلب دولي</td><td>١٩٩٨/٠١/٢٢ م</td></tr><tr><td>٥٨٧٢١١٤</td><td>براءة أمريكية</td><td>١٩٩٩/٠٢/١٦ م</td></tr></table> اسم الفاحص : وليد بن محمد الغامدي	٩٥٠٣٧٦٤	طلب دولي	١٩٩٥/٠٢/٠٩ م	٩٧٠٣٦٧٦	طلب دولي	١٩٩٧/٠٢/٠٦ م	٩٨٠٢١٦٧	طلب دولي	١٩٩٨/٠١/٢٢ م	٥٨٧٢١١٤	براءة أمريكية	١٩٩٩/٠٢/١٦ م
٩٥٠٣٧٦٤	طلب دولي	١٩٩٥/٠٢/٠٩ م											
٩٧٠٣٦٧٦	طلب دولي	١٩٩٧/٠٢/٠٦ م											
٩٨٠٢١٦٧	طلب دولي	١٩٩٨/٠١/٢٢ م											
٥٨٧٢١١٤	براءة أمريكية	١٩٩٩/٠٢/١٦ م											

[54] اسم الاختراع: إعطاء مولدة لصفات الذكورة للنساء
عن غير طريق الفم

[57] الملخص: يوفر الاختراع الحالي طريقة لتحسين
الصحة لأمرأة لديها مستويات مرتفعة من SHBG ،
أو تأخذ تكملة للـ estrogen الفمى عن طريق إعطاء
كمية فعالة من steroid steroid مولد لصفات
الذكورة عن غير الطريق الفم . وعلاوة على ذلك يقدم
الاختراع الحالي طريقة إعطاء مشترك لكمية فعالة من
estrogen الذى يعطى عن غير طريق الفم وكمية
مؤثرة من steroid مولد لصفات الذكورة عن غير
طريق الفم للنساء اللاتى يحتجن إلى تكملة للـ
estrogen ، وبالإضافة إلى ذلك ، يقدم الاختراع
الحالى حقبة لإعطاء هرمونات الجنس ، مثل
steroids مولدة لصفات الذكورة و estrogen
للنساء.

إعطاء مولدة لصفات الذكورة للنساء عن غير طريق الفم

الوصف الكامل

خلفية الاختراع :

يتعلق هذا الاختراع بطريقة موسعة بإعطاء مولدات صفات ذكورة للنساء وطبقاً لذلك يغطي هذا الاختراع مجالات العلوم الصيدلانية والطبية .

من المعروف أن المستوى الفعال للهرمونات المولدة لصفات الذكورة androgenic hormones عند الإناث يعزز الفاعلية والصحة الجنسية ، والشعور بحياة أحسن ، ويزود لأقصى حد حجم العضلة ووظيفتها ، ويمنع تلف العظم bone loss . وأيضاً يمكن أن يعزز المستوى الفعال للهرمونات المولدة لصفات الذكورة صحة الأوعية القلبية والتاجية cardiovascular ، يقلل من الألم الناتج عن لمس الثدي breast tenderness ، يقلل من عدم إستقرار محرك الأوعية vasomotor ، يضبط الوظائف المناعية immune function ، يحسن قدرات معرفية معينة ، يحسن الصحة البولية التناسلية ، يقلل التأثيرات الجانبية المتعلقة بـ estrogen supplementation ويزود بتأثيرات واقية للأعضاء مباشرة neuroprotective effects .

ويمكن أن يتأثر بلوغ المستويات الفعالة للهرمونات المولدة لصفات الذكورة عند المرأة ، مثل testosterone (الهرمون الذكري الرئيسى) ، بتركيزات مصل هرمون الجنس المرتبط بالـ globulin (SHBG) ويكون SHBG هذا عبارة عن بروتين ينتج بواسطة الكبد والذي يربط الهرمونات الجنسية sex hormone مثل الهرمون الذكري و estradiol فى الدم . وعموماً تكون هرمونات الجنس المرتبطة بـ SHBG "غير فعالة" أى لا ينتفع بها فى ممارسة نشاط بيولوجى فى مستقبلات هرمونات الجنس فى الأنسجة المقصودة و/أو تتحمل أن تخلى من الدم .

ويؤدى إستخدام estrogen عن طريق الفم إلى رفع مستويات المصل الخاص بـ SHBG . ويتم رفع مستويات SHBG أيضا فى ظروف مختلفة على سبيل المثال فرط إفراز الغدة الدرقية hyperthyroidism والحمل pregnancy وبأدوية محددة أخرى مثل مضادات التشنج anti-convulsants ، ويعمل رفع مستويات SHBG على تغيير مستويات الهرمونات المولدة لصفات الذكورة والجرعات المطلوبة للوصول إلى مستويات فعالة يزود الإختراع الحالى بطرق وتركيبات وحقائب لبلوغ مستويات فعالة لمولدة لصفات الذكورة عند النساء بمستويات SHBG مرتفعة وبالتالي تحسين صحتهن .

وصف عام للإختراع

وبالتالى يزود الإختراع الحالى بطريقة وحقيقية لتحسين صحة إمراة تشتكى من مستوى مرتفع أو مرتفع فعليا لهرمون الجنس المرتبط بالـ globulin (SHBG) . بالإضافة لذلك يزود الإختراع الحالى بطريقة وحقيقية لتحسين صحة إمراة تأخذ تكملة estrogen . بالإضافة لذلك يزود الإختراع الحالى بطريقة وحقيقية لتحسين صحة إمراة فى حاجة إلى تكملة estrogen عن طريق الفم .

وفى أحد المظاهر تحتوى هذه الطرق على إعطاء steroid مولد لصفات الذكورة عن غير طريق الفم بكمية تكفى للحصول على نتيجة إيجابية للعلاج فى وجود مستويات مرتفعة أو مرتفعة فعليا من SHBG . وفى مظهر آخر تحتوى هذه الطرق على إعطاء عن طريق الفم للـ steroid مولد لصفات الذكورة بكمية كافية لتعطى نتيجة إيجابية للعلاج أثناء إعطاء estrogen عن طريق الفم . علاوة على ذلك مظهر آخر وهو أن هذه الطرق تحتوى على إعطاء مترامن لكمية فعالة من estrogen تعطى عن طريق الفم وكمية من steroid مولد لصفات الذكورة يعطى عن غير طريق الفم والذى يكون كافيا ليعطى نتيجة إيجابية للعلاج فى وجود estrogen يعطى عن طريق الفم .

وتشمل أمثلة steroid مولد صفات الذكورة الذى يمكن إستخدامه وليس على سبيل الحصر الآتى :

testosterone, methyltestosterone, androstenedione, adrenosterone, dehydroepian -
drosterone, oxymetholone, fluoxymesterone, methandrostenolone, testolactone,
pregnenolone, 17 α -methylnortestosterone, norethandrolone, dihydrotestosterone,
danazol, oxymetholone, androsterone, nandrolone, stanozolol, ethylestrenol, oxandro ٥
lone, bolasterone and mesterolone, testosterone propionate, testosterone cypionate,
testosterone phenylacetate, and testosterone enanthate, testosterone acetate, testosterone
bucilate, testosterone heptanoate, testosterone decanoate, testosterone caprate,
testosterone isocaprate, isomers

١٠ ومشتقاتهم وإتحاد منهم .

ويمكن قياس كمية steroid مولد صفات الذكورة التى تعطى طبقاً لمتغيرات مختلفة متعددة. وفى
أحد المظاهر يمكن أن تكون كمية steroid مولد صفات الذكورة التى تعطى كافية للحصول على
نتيجة علاج تكافئ مستوى مصل testosterone كلى وقدره من حوالى ١٥ إلى حوالى ١٠٠٠ نانو
جرام / dl وفى مظهر آخر للإختراع الحالى يمكن أن تكون كمية steroid مولد صفات الذكورة
والتي تعطى كافية للحصول على نتيجة علاج تكافئ مستوى مصل testosterone الحر وقدرة من ١٥
حوالى ٠,٥ إلى حوالى ٣٠ بيكوجرام/ مليلتر pg/ml .

وفى مظهر آخر من مظاهر الإختراع يمكن أن تكون كمية steroid مولد صفات الذكورة والتي
تعطى كافية للحصول على نتيجة علاج تكافئ مستوى مصل testosterone ذو الإتاحة الحيوية
وقدره من حوالى ١ إلى حوالى ٧٠ نانوجرام ng / dl . ومظهر آخر للإختراع الحالى يمكن أن
تكون كمية steroid مولد صفات الذكورة والتي تعطى كافية للحصول على نتيجة علاج تكافئ ٢٠
جرعة testosterone على الأقل حوالى ٥٠ ملليجرام / يوم .

وتشتمل أمثلة estrogens المحددة والتي تستخدم مع طريقة الاختراع الحال ولكن ليس على سبيل الحصر على: 17.alpha.-estradiol ، 17.beta.-estradiol ، estrogen خيلى مقترن ، esterified ، estrone ، ethinyl estradiol ، sodium estrogen sulfate ، micronized estradiol ، estrogen isomers ، tibolone ، معدلات مستقبل estrogen المختار (SERM'S) ، phytoestrogens ، ومشتقاتها وإتحاد بينهم . وفى إحدى مظاهر الاختراع يمكن أن تكون كمية estrogen المعطاه عبارة عن جرعة كافية للحصول على نتيجة علاج تكافئ جرعة estrogen خيلى مقترنة قدرها من حوالى ٠,٢ إلى حوالى ٠,٣ ملليجرام / يوم .

ويمكن إستخدام أشكال مختلفة من مولد صفات الذكورة الذى يعطى عن غير طريق الفم تبعاً لطرق الاختراع الحالى والتي تحتوى وليس على سبيل الحصر :- إعطاء الدواء موضعياً topical administration أو عن غير طريق القناة الهضمية parenteral administration أو بالجمع بينهما .

وفى أحد المظاهر تحتوى أشكال الإعطاء الموضعى وبدون حصر ، عبر الجلد transdermal أو عبر الغشاء المخاطى transmucosal أو تحت اللسان sublingual أو باتحاد بينهم . وفى مظهر آخر تحتوى أشكال الإعطاء عن غير طريق القناة الهضمية . وبدون حصر على : حقن فى العضل intramuscular injection ، زرع تحت الجلد subcutaneous implantation ، أو بإتحاد بينهم .

ويمكن أن يعطى progestin مع steroid مولد صفات الذكورة و estrogen عند الرغبة فى ذلك . وفى إحدى المظاهر يمكن أن يكون إعطاء progestin بكمية كافية لضمان سلامة بطانة الرحم أثناء إعطاء estrogen عن طريق الفم . وفى مظهر آخر يمكن أن يكون إعطاء progestin بكمية كافية لمنع الحمل بطريقة فعالة .

ويوجد عديد من الدلالات على تحسين الصحة التي يمكن أن تحدث كنتيجة لطريقة الإختراع الحالي ، وفي سمات مميزة خاصة وبدون حصر لها ، تكون كالآتي : الشفاء restoration ، التجميل enhancement ، التحسين improvement ، أو وقاية صفات مثل الرغبة الجنسية sexual desire ، تكرار النشاط الجنسي frequency of sexual activity ، إثارة الأعضاء التناسلية stimulation to sexual organs ، القدرة على الوصول لذروة الشبق الجنسي ability to achieve orgasm ، السعادة في أثناء النشاط الجنسي pleasure in sexual activity ، الإحساس بعاطفة نحو حياة أحسن ، الحياء ، القدرة على الإدراك ، حجم العضلة ووظيفتها ، بنية الجسم ، كثافة المواد المعدنية بالعظم ، حالة البشرة والشعر ، شعر العانة ، ضمور الأعضاء البولية والتناسلية ، الجفاف المهبلي ، جفاف العيون ، الصحة في ظروف المناعة الذاتية ، عدم إستقرار محرك الأوعية ، الألم الناتج عن لمس الصدر ، مظاهر أعراض ما قبل الطمث مباشرة ، وإتحاد منهم . ١٠

شرح مختصر للرسومات :

يبين شكل (١) التغير في مستوى testosterone الكلى في مقابل مستوى SHBG baseline أثناء إستعمال لطخة testosterone عبر الجلد (٣٠٠ميكرو جرام/يوم توزيع ضئيل) للمرضى الذين يستقبلون بطريقة مصاحبة estradiol عبر الجلد أو estrogens خيلية مترافقة .

١٥ يبين شكل (٢) التغير في مستوى testosterone حر في مقابل مستوى خط القاعدة SHBG أثناء إستعمال لطخة testosterone عبر الجلد (٣٠٠ميكرو جرام/يوم توزيع ضئيل) للمرضى الذين يستقبلون بطريقة مصاحبة estradiol عبر الجلد أو estrogens خيلية مترافقة عن طريق الفم .

الوصف تفصيلي :

أ- تعريفات :

أثناء الشرح والتعرض لعناصر الحماية في الاختراع الحالي سوف يتم استخدام المصطلحات الفنية الآتية :

٥ الأشكال الدالة على مفرد مثل أدوات النكرة وأداة المعرفة "ال" تتضمن علاقة بالجمع مالم يبين النص بوضوح غير ذلك . وهكذا على سبيل المثال ، بالإشارة إلى "لطخة عبر الجلد" يشير إلى واحدة أو أكثر من هذه اللطحات عبر الجلد ، وبالإشارة إلى " estrogen " يشير إلى واحد أو أكثر من هذه estrogens .

"هرمون الجنس" يشير إلى أى هرمون يؤثر على نمو أو وظيفة أعضاء التناسل أو تطوير الصفات الجنسية الثانوية . فى أحدا لمظاهر تحتوى هرمونات الجنس على - لكن ليس على سبيل الحصر - ١٠ estrogens ، progestins وهرمونات أخرى معروفة فى المجال .

يشير "steroid مولد صفات الذكورة" أو "منشط الذكور" إلى steroid طبيعى أو صناعى والذى يمارس نشاطه الحيوى أو العقاقيرى أساساً بالإرتباط مع مستقبلات منشط الذكورة . وتحتوى الأمثلة - ولكن ليس على سبيل الحصر - testosterone ، ميثيل testosterone ، androstenedione ،

١٥ adrenosterone ، dehydroepiandrosterone ، oxymetholone ، fluoxymesterone ،

methandrostenolone ، testolactone ، pregnenolone ، 17 α -methylnortestosterone ،

norethandrolone ، dihydrotestosterone ، danazol ، androsterone ، stanozolol ،

ethylestrenol ، oxandrolone ، bolasterone ، mesterolone ، testosterone propionate ، testosterone

cypionate ، testosterone phenylacetate ، testosterone و testosterone و testosterone

، testosterone heptanoate ، testosterone buciclate ، testosterone acetate و enanthate ، testosterone isocaproate ، testosterone caprate ، testosterone decanoate ، إلى جانب الإسترات ، مشتقات ، بديلات الأدوية و isomers الخاصة بها .

ويشير " testosterone " إلى المركب الذى له IUPAC أسماء -17-Hydroxyandrost-4-en-(17 α)-3-one ، androsten-17 β -ol-3-one - Δ^4 ، إلى جانب isomers الخاصة بهم . وتم تسجيل testosterone فى دليل Merck Index ، مدخل رقم ٩٣٢٢ صفحة ١٥٦٩ ، Cd الثانى عشر (١٩٩٦) entry no. 9322, at page 1569, 12th ed., (1996).

ويشير " estrogen " و " estrogenic hormone " لأى مادة طبيعية أو صناعية التى تبذل نشاط حيوى أو عقاقيرى أساساً بالربط مع مستقبلات estrogen .

١٠ وتشتمل الأمثلة - لكن ليس على سبيل الحصر - على : 17- α estradiol ، 17- β estradiol ، estradiol ، estrone ، estriol ، phytoestrogens .

ويمكن اشتقاق هذه estrogens أو تعديلها إلى شكل ، على سبيل المثال ، estrogens خيلية مترافقة ، estrogens محولة إلى إستر ، إيثينيل estradiol ، إلخ . وتشتمل أمثلة = ولكن ليس على سبيل الحصر - estrogens المحولة إلى إستر على : estradiol-3,17-diacetate ، estradiol-3- ، estradiol-17-acetate ، estradiol-3,17-divalerate ، estradiol-3-valerate ، acetate ١٥ وتحتوى أيضا على معدلات مستقبل estrogen مختارة (SHBG) ، على سبيل المثال raloxifene متوفرة تحت الاسم التجارى® Evista من Eli Lilly وما شابه . ويمكن أيضا أن يوجد estrogen كأملح ، (على سبيل المثال sodium estrogen sulfate) ، isomers أو بدائل أدوية .

ويتم تضمين أيضا phytoestrogen وهي عبارة عن estrogens مشتقة من نباتات ، وتكون isoflavones isoflavones إحدى الصور الرئيسية phytoestrogen ولها هيكل داي فينول diphenolic والذي يشبه هيكل estrogens الصناعية ذات القوة التناسلية مثل داي إيثيل ستيلبيسترول diethylstilbesterol وهكس إسترول hexesterol . وتشتمل isoflavones الرئيسية الموجودة في الإنسان - وليس على سبيل الحصر - على genistein ، diadzein و equol . ٥

ويشير " Oral estrogens " لأي estrogen والذي يكون في صورة جرعة مناسبة للإعطاء عن طريق الفم . وتكون estrogens الخيلية المترافقة و estrogens المحولة إلى estradiol مسحوق لأجسام صغيرة عبارة عن أمثلة للـ estrogens التي تعطى بالفم . وتحتوي منتجات estrogen الذي يعطى عن طريق الفم والمتاحة تجارياً على estrogens خيلية مترافقة متوفرة تحت الاسم التجاري Premarin® من معامل وايس - إيرست ، estrogens محولة إلى إستر متوفرة تحت الاسم التجاري Estratab® من Solvay Pharmaceuticals ، 17β- estradiol المسحون لأجسام صغير والمتوفر تحت الاسم التجاري Estrace® من Bristol Meyers Squibb . ١٠

ويشير " Progestin " أو " progestogen " إلى أى مادة ، طبيعية أو صناعية والتي تبذل نشاط حيوى أو عقاقيرى أساساً بالربط مع مستقبلات progestin . وتشتمل الأمثلة - وليس على سبيل الحصر - على progesterone ، medroxy-progesterone acetate ، norethindrone و norethindrone acetate ، esters ، مشتقات ، بدائل أدوية ، و isomers الخاصة بهم . ويتم إعطاء Progestin للنساء من أجل الحصول على عديد من النتائج . وتحتوي الأمثلة بدون حصر - على سلامة بطانة الرحم أثناء ملازمة إعطاء estrogen وضمان منع الحمل بطريقة فعالة . بينما يمكن أن تتغير كمية الـ progestin المطلوبة لبلوغ هذه النتائج من إمراة إلى أخرى ، وتكون طرق تحديد الكميات المناسبة أو الفعالة من progestin من أجل بلوغ الغرض المطلوب أو النتيجة المطلوبة ، معروفة لذوى المهارة العادية في المجال . ٢٠

وأيضاً يعرف "هرمون الجنس المرتبط" (TeBG), binding globulin كهرمون جنس مرتبط ببروتين (SHBG) و testosterone كـ estradiol مرتبط بـ globulin (TcBG) يشير بروتين مصل والذي يربط عديد من هرمونات الجنس ذات ألفة عالية (أنظر جدول ١ من Dunn et al, نقل هرمونات steroid ، ربط ٢١ steroid داخل المنشأ إلى كل من testosterone مرتبط مع globulin و corticosteroid مرتبط مع globulin في بلازما الإنسان J. clinical Endocrinology and Metabolism, vol. 53; 56-67 (1981) وثابت الربط الأليف (قيم K) لهرمونات جنس خاصة و SHBG كما يلي (مهيأ من Dunn et al ١٩٨١) .

جدول (١)

هرمون الجنس	Sex Hormone	K (١٠ ^{١٠} لتر/مول)
androstanediol		١٣٠٠
androstenediol		١٥٠٠
androstenedione		٢٩
androsterone		١٤
dehydroepiandrosterone		٦٦
dihydrotestosterone		٥٥٠٠
estradiol		٦٨٠
estriol		٤,٣
Estrone		١٥٠
Progesterone		٨,٨
17-hydroxyprogesterone		٩,٩
testosterone		١٦٠٠

ولغرض هذه البراءة ، تبين ثوابت الربط ذات الألفة SHBG والتي تزيد عن حوالى ١ × ١٠^{١٠} لتر/مول رابط ذات ألفة عالية .

وتم وصف وشرح التكوين والوظائف المطلوبة لـ (SHBG) . أنظر على سبيل المثال ، Rosner et al ، هرمون جنس مرتبط مع globulin يتوسط تحول جيني لإشارة هرمون steroid في غشاء البلازما ، J. Steroid Biochem. Mol. Biol. Vol. 69:481-5(1999) Petra, P.H. ، الجنس المرتبط مع بروتين (SBP أو SHBG) . مراجعة حاسمة للتطورات الحالية في الهيكل ، بيولوجيا جزئية ووظيفية ،

J. Steroid Biochem. Mol. Biol, Vol. 40: 735-53 (1991).

وتم استخدام طرق عديدة لتحديد قيمة تركيزات المصل في SHBG ، تحتوي على ammonium sulfate مترسبة ، ترشيح بالجل ، إنفاذ متكافئ ، فحم نباتي عليا طبقة dextran ، عينة مناعة مشعة . أنظر على سبيل المثال Khan et al ، عينة مناعة مشعة Testosterone-Estradiol مرتبط مع globulin للإنسان (1982). J. clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 54: 705-710 استخدام عينة مناعة راديومترية وحيدة النسيلة سارية المفعول (Endocrine science, Calabassas Hills, CA) وكان مستوى متوسط المصل SHBG في نساء قبل سن اليأس قد وجد أنه ٨٤ نانومول/لتر والمدى الطبيعي يكون من ٣٦ إلى ١٨٥ نانومول/لتر . وتم معرفة أن مستويات المصل SHBG تم رفعها في النساء التي تعالج estrogens تعطى عن طريق الفم ، estrogen محتوي على موانع للحمل ، clomiphene ، tamoxifen ، raloxifene ، phenytoin ، و sodium valproate ، إلى جانب في النساء الحوامل فرط إفراز الغدة الدرقية ، أمراض الكبد المزمنة وعدوى HIV . أنظر على سبيل المثال Bond et al . هرمون جنس مرتبط مع globulin من وجهة نظر تحليلية Miller et al. (1987) Acta Obstet, Gynecol. Scand, Vol. 66: 255-262

إعطاء testosterone عبر الجلد لنساء مصابة بمرض فقد المناعة المكتسبة (أيدز AIDS) .

دراسة إرشادية ، (1998) 27172725 J. of Clinical Endocrinology and Metabolism vol. 83 .

ويشير "إعطاء الدواء" و "يعطى الدواء" للإسلوب الذى يقدم فيه العقار للمستخدم . ويمكن تنفيذ

إعطاء الدواء بوسائل مختلفة معروفة جيداً فى المجال مثل طريقة الإعطاء عن طريق الفم أو

طرق الإعطاء عن غير طريق الفم . ٥

ويمكن تحقيق طريقة الإعطاء عن طريق الفم بالبلع أو المضغ أو المص لتركيبية جرعة تعطى عن

طريق الفم تشتمل على العقار . وبمثل "الإعطاء عن غير طريق الفم" أى طريقة للإعطاء والتى

فيها تركيبية الدواء لا "قدم فى صيغة جرعة صلبة أو سائلة تعطى بالفم ، حيث تعد هذه الصيغة

للجرعة الصلبة أو السائلة التى تعطى عن طريق الفم لتقوم فعليا بنشر و/أو نقل العقار فى القناة

الهضمية خلف الفم و/أو تجويف الفم . وتحتوى هذه الأشكال للجرعة الصلبة على أقراص تقليدية ١٠

، كبسولات ، إلخ . والتى لا تقوم فعليا بنشر العقار فى الفم أو فى التجويف الفم .

ومن المدرك كاملاً أن معظم صيغ الجرعات السائلة مثل المحاليل ، المعلقات ، المستحلبات ، ...

إلخ ، وبعض صيغ الجرعات الصلبة يمكن أن تحرر بعض العقار فى الفم أو فى التجويف الفمى

أثناء بلع العقاقير .

وبرغم ذلك ، نتيجة لأن وقت العبور يكون قصيراً جداً عبر الفم أو تجويفه فإن إنتشار العقار من ١٥

هذه الصيغ فى الفم أو تجويفه يعتبر قدر ضئيل جداً أو غير فعال . لهذا تكون اللطخات الفمية و

الأغشية اللاصقة والأقراص التى توضع تحت اللسان والمعينة (قطعة حلوى تحتوى على مواد

طبية) والتى تصمم لنشر العقار فى الفم ، تركيبات تعطى عن غير طريق الفم للغرض الحالى .

لهذا فإن التعبير " عن غير طريق الفم" يحتوى إعطاء بالحقن الوريدي (عن غير طريق القناة الهضمية) أو موضعي أو بالإستنشاق أو بزرع نسيج حى أو عن طريق العين أو عن طريق الأنف أو عن طريق المستقيم أو عن طريق المهبل . أيضا الصيغ الخاصة بزرع نسيج حى تكون متضمنة فى التعبير "عن غير طريق الفم" بغض النظر عن الموضع الطبيعى لعملية الزرع .

٥ ويمكن تحقيق الإعطاء بالحقن الوريدي بحقن تركيبة العقار فى الوريد أو فى الشريان أو فى العضل أو فى الغمد أو تحت الجلد وهكذا .

وتعنى " التركيبية الموضعية " تركيبية يمكن أن يرتب فيها العقار للوضع على سطح الجلد مباشرة والذى منه يتم إنتشار كمية فعالة من العقار . وتحتوى أمثلة الصيغ الموضعية وليس على سبيل الحصر المراهم ، الكريمات والجلات اللطخات عبر الجلد والرزاز والحلقات المهبلية والمعجون .

١٠ ويشير التعبير "عبر الجلد" إلى وسيلة إعطاء تسهل نقل عقار خلال سطح الجلد حيث يتم إعطاء تركيبية عبر الجلد إلى سطح الجلد .

ويمكن تحقيق الإعطاء عبر الجلد بالالصق أو باللف أو بالربط أو بالسكب أو بالضغط أو بالتدليك .. وهكذا وذلك للتركيبية - التى تعطى عبر الجلد - على الجلد . وتعرف هذه الطريقة للأعطاء مع طرق أخرى إضافية معرفة جيدة فى المجال .

١٥ وتشير التعبيرات "نظام نقل عبر الجلد" ، "لطخات عبر الجلد" أو ببساطة "لطخات" إلى وسيلة نقل من نوع قالب أو خزان سائل والذى يستخدم لنقل جرعات محددة من المادة عبر الجلد فى فترة تطبيق محددة .

وتكون اللطخة من نوع القالب مثال للطخة عبر الجلد لإعطاء ستيرويد مولد لصفات الذكورة طبقا لهذا الإختراع وهذه اللطخة تشتمل على ظاهرة مطبقة تكون غير منفذة لل مولدة لصفات الذكورة

وتحدد السطح الأمامى والعلوى للطخة وطبقة القالب الصلبة أو الشبه صلبة المكونة من مزيج متجانس من الهرمون وحامل لصوق حساس للضغط البوليمرى وإختيارا واحد أو أكثر من معززات التغلغل عبر الجلد . وتعرف لطخات القوالب فى مجال نقل العقاقير عبر الجلد .

ومن أمثلة - وبدون حصر - قوالب اللطخات التى تعطى عبر الجلد هذه التى تم وصفها أو الإشارة إليها فى البراءات الأمريكية أرقام : ٥١٢٢٣٨٣ و ٥٤٦٠٨٢٠ والتى تم تضمينها بالإشارة إليها بالكامل .

ومثال آخر للطخة عبر الجلد لإعطاء steroid مولد لصفات الذكورة طبقا لهذا الاختراع عبارة عن لطخة من نوع نظام خزان سائل (LRS) والتى تشتمل على مولد لصفات الذكورة وعناصر إختيارية أخرى مثل معزز تغلغل فى حامل سواغ .

ويشتمل حامل السواغ على سائل ذو لزوجة مطلوبة مثل الجل أو المرهم والذى تتم صياغته للحجز داخل خزان له ظهارة غير منفذة وغشاء يلامس الجلد منفذ أو غشاء من مادة رقيقة لاصقة يعطى إنتشار بالتلامس بين محتويات الخزان والجلد . ولغرض التطبيق يتم إزالة بطانة إنتشار قابلة للتقشير وتلتصق اللطخة بسطح الجلد . وتعرف لطخان LRS فى مجال نقل الأدوية عبر الجلد . وبدون حصر تكون لطخات LRS عبر الجلد تلك التى تم وصفها أو الإشارة إليها فى البراءات الأمريكية أرقام ٤٨٤٩٢٢٤ ، ٤٩٨٣٣٩٥ ، والتى تم تضمينها بالإشارة إليها كاملة .

وتستخدم التعبيرات "بشرة" "سطح الجلد" "جلد" "بشرة الجلد" وتعبيرات مشابهة تبادليا هنا وتشير ليس فقط للبشرة الخارجية لمستخدم يشتمل على بشرة جلدية ولكن أيضاً أسطح الغشاء المخاطى والتى يمكن أن يعطى لها تركيبة العقار . وتحتوى أمثلة أسطح الغشاء المخاطى على الغشاء المخاطى الأسطح الجهاز التنفسى (ويشتمل الغشاء المخاطى للأنف والرئتين) ، وسطح الفم (الفم

والتجويف الفمى) ، و سطح المهبل والسطح الشفوى و سطح المستقيم . حيث تشتمل التعبيرات "عبر الجلد" فى داخلها على التعبير "عبر الغشاء المخاطى" .

والتعبير "إعطاء معاً" والتعبيرات المماثلة تشير إلى إعطاء عدة مواد لفرد واحد إما أنياً أو على التوالى . ولذلك بالرجوع إلى estrogen ومولد صفات الذكورة يحتوى التعبير على أى وضع تستقبل فيه النساء estrogen عن طريق الفم ومولد صفات الذكورة عن غير طريق الفم . ولا يدل التعبير على أن estrogen ومولد صفات الذكورة يجب إعطاؤهم فى نفس الوقت . وبالأحرى فطالما تستقبل المرأة estrogen عن طريق الفم سوف يكون مولد المذكورة عن غير طريق الفم ضمن التعريف الحالى لـ "إعطاء معاً" ويجب فهم أن estrogen ومولد صفات الذكورة لا يحتاج أن يعطى فى منتج فردى أو بإسلوب مماثل لأن يكون "إعطاء معاً" وتستخدم التعبيرات "صيغة" و "تركيبة" بطريقة تبادلية هنا . ١٠

وكذلك تستخدم التعبيرات "صيدلانى" و "عقار" بطريقة تبادلية للإشارة إلى مادة أو تركيبة دوائية فعالة . وتعرف هذه التعبيرات جيداً فى فنون الصيدلة والطب .

وتشير التعبيرات "مستوى المصل الكلى" و "مستوى الدم الكلى" و "مستوى المصل داخل المنشأ" إلى مستوى المصل الكلى لمولد صفات الذكورة أو للـ estrogen ، مشتملاً على كل رابطة البروتين ومولد الذكورة أو estrogen الحر . وتؤدى بروتينات محددة مثل البومين albumin . ١٥ يرتبط مع مولد صفات الذكورة أو estrogen بقليل من الألفة بينهما مثل هرمونات الجنس هذه وظيفتها (إتاحة حيوية) (بمعنى أنها تنتج نشاطها الحيوى المعروف أو المقصود) . وفى المقابل فإن بعض البروتينات مثل SHBG ترتبط بمولد صفات ذكورة أو estrogen بألفة عالية لتبقيهم غير فعالين .

وأحد ذوى المهارة فى هذا الفن يعرف كيف يقيس ويميز هذه الأنواع من الروابط . أنظر على سبيل المثال Dun et al .

وهكذا يشير التعبير "مستوى مصل testosterone كلى " إلى مجموع : (١) testosterone حر (٢) testosterone مرتبط برابطة ضعيفة مع مصل بروتينات مثل testosterone مرتبط باليوميين albumin و (٣) testosterone والمرتبط بإحكام مع بروتينات مصل مرتبطة ذات ألفة عالية مثل testosterone مرتبط مع SHBG .

ويشتمل التعبير "بروتين مرتبط" على كل أنواع روابط البروتين .

ويمكن قياس testosterone المصل الكلى بواسطة تقنيات عينة معروفة مثل عينة مناعية مشعة (RIA) . أنظر على سبيل المثال إجراءات RIA المستخدمة بواسطة Endocrino sciences, Inc. (Calabasses Hills, CA) وهذه الإجراءات مبنية على RIA المنشورة بواسطة Furuyama et al, عينة مناعية إشعاعية من بلازما testosterone ١٠ ، ١٩٧٠ ، ١٦ : ٤١٥ - ٤٢٨ .

وبطريقة العينة هذه تم قياس النطاق الطبيعى لمستويات مصل testosterone الكلى بالنسبة لنساء أصحاء قبل سن اليأس بواسطة Endrocrino Sciences, Inc. وتم تسجيله وكان من ١٤ إلى ٥٤,٣ نانوجرام / dl (Miller et al 1998) وسوف تشير التعبيرات "مستوى testosterone حر داخلى المنشأ" أو "مستوى testosterone حر فسيولوجى" إلى مستوى مصل testosterone حر (FT) ١٥ والذى يوجد طبيعياً فى النساء البالغات بدون دلالات متعلقة بنقص testosterone و/أو زيادته و/أو دلالات عدم إتزان estrogen ومولد صفات الذكورة .

وتشير التعبيرات "إتاحة حيوية" ، "مصل متاح حيويًا" والتعبيرات المشابهة إلى مولد صفات الذكورة أو estrogen والذى لا يرتبط مع SHBG ولهذا يعتبر مولد صفات الذكورة "الحر" (غير

مرتبطة) أو "مرتبط برابطة ضعيفة مع " (سهل الفصل عن) مصل ألبومين أن يكون متاح حيويًا للأنسجة . وبسبب قدرة الربط العالية (عدم القدرة على التشبع) للألبومين الخاص بالـ testosterone ، سوف يكون عموماً تركيز المصل للـ testosterone المرتبط بالألبومين متناسباً مع تركيز testosterone الحر . ويمثل معامل التناسب حاص ضرب ثابت ربط testosterone و albumin (٣,٦ × ١٠^{-١٠} لتر/مول) وتركيز مصل albumin (معبراً عنه بـ مول/لتر) أنظر Venneulen et al, ، تقييم دقيق لطرق بسيطة لتقدير testosterone حر في مصل ،

J. of Clinical Endocrinology and Metabolism vol. 84:3666-3672(1999).

وحيث أن تركيز مصل albumin تم ذكره في حدود نطاق صغير نسبياً (على سبيل المثال من ٤ إلى ٥ جرام / dl ، ٥,٨ × ١٠^{-١٠} - ٧,٦ × ١٠^{-١٠} مول/لتر) ، يكون معامل التناسب حوالي ٢٢. وكنتيجه لهذه العلاقة يمكن أن يكون تركيز testosterone ذو الإتاحة الحيوية تقريباً ٢٣ مثل تركيز testosterone الحر وذلك مستقلاً عن تركيزات testosterone الكلى و SHBG .

ويتم عادة قياس تركيز testosterone ذو الإتاحة الحيوية باستخدام طريقة ترسيب ammonium sulfate أنظر على سبيل المثال Nankin et al عيار حجمي يومي من testosterone ، LH ، Estrone ، Estradiol ، و testosterone مرتبط مع بروتين : التأثيرات الحادة لهرمون LH ، وإنتشاره في الرجال : ١٥

J. Clinical Endocrinology and Metabolism vol. 41:271-81 (1975).

وباستخدام هذه الطريقة تم تسجيل مستويات النطاق الطبيعي لمستويات testosterone ذو الإتاحة الحيوية المقاسة عند نساء أصحاء قبل سن اليأس بواسطة Edocrine science, Inc. وكانت من ١,٦ إلى ١٢,٧ نانوجرام / ng أو حوالي ٢ إلى ١٣ نانوجرام / ng .

وتشير التعبيرات "حر" ، "غير مرتبط" أو التعبيرات المشابهة إلى مولد صفات الذكورة أو estrogen والذي لا يكون مرتبطاً بأي بروتين مثل SHBG أو البومين albumin . لهذا يعتبر المولد لصفات الذكورة أو estrogen والذي لا يرتبط ببروتين "حراً" .

وعلى سبيل المثال وبدون حصر تشير التعبيرات "testosterone حر" ، "testosterone غير مرتبط" testosterone حر في مصل" إلى testosterone في المصل والذي لا يكون مرتبطاً ببروتين ويمكن قياس مستويات testosterone الحر في المصل بطرق معملية متعددة ، وتشتمل ديلزة توازن ، الترشيح الفائق ، طريقة RIA المماثلة ، وبواسطة الحساب من مستويات testosterone الكلى ، SHBG والبومين . أنظر على سبيل المثال (Winters et al) عينة testosterone الحرة القياسية : هل كانت النتائج إكلينيكية في الرجال مفيدة Clinical Chemistry (1998). vol. 44:2178-2182 ويعتقد في الوقت الحاضر أن طريق ديلزة التوازن تعطي النتائج الأكثر دقة . أنظر Mathor et al مستويات testosterone حرة في البلازما أثناء الدورة الشهرية العادية غلاف الغدة الصماء J. (1985). vol. 8:437-41 وباستخدام هذه الطريقة تم تسجيل النطاق الطبيعي لمستويات testosterone الحر المقاس عند نساء أصحاء قبل سن اليأس بواسطة علم الغدة الصماء Inc. وكان من ١,٣ إلى ٦,٨ بيكوجرام / مليلتر أو حوالى من ٢ إلى ٧ بيكوجرام / مليلتر pg/ml . ١٥

ويشير التعبير "نساء" إلى أنثى والتي تستفيد من مولد صفات الذكورة أو estrogen تكلمة بأى طريقة . وفى أحد المظاهر يمكن أن تكون الأنثى فى سن اليأس نتيجة للعمر أو إستئصال المبيضين أو قصور فى هرمون المبيض . وفى مظهر آخر يمكن أن تستقبل الأنثى estrogens عن طريق الفم للحصول على نتائج مفيدة مثل منع أو تثبيط تدهور العظام ، منع أو تثبيط التغيرات فى شحومات الدم والتي من ناحية أخرى يمكن أن يعرض المرأة لأمراض أوعية ٢٠

القلب ، والآن مظهر آخر ، يمكن أن تتعرض الأنثى لخلل أو عدم توازن في هرمون estrogen أو هرمون مولد صفات الذكورة . وأيضا مظهر آخر ، يمكن أن تستقبل الأنثى estrogen عن طريق الفم لمنع الحمل .

ويشير تعبير "تحسين الصحة" إلى تقليل ، تحسين أو منع الحدوث و/أو الشدة وذلك بالنسبة للدلالات المرتبطة بالقصور في steroid المولد لصفات الذكورة . ٥

وتكون أمثلة هذه الدلالات محتوية على . ولكن بدون حصر - صعوبة الوظيفة الجنسية والتي تسبب في فقدان الرغبة الجنسية ، قلة الحساسية للإثارة الجنسية ويقلل القابلية للإثارة والقدرة على بلوغ ذروة الشهوة ، قلة الطاقة الحيوية ، حالة مزاجية محبطة ، انخفاض في حواس الكائن السوى ، زيادة الحياء ، نقصان في حجم العضلات ووضيقتها ، تركيبة جسم غير مرضية ، الميل للسمنة ، النحافة وفقدان شعر العانة ، ضمور الأعضاء البولية والتناسلية ، فروة رأس ذو شعر هش وجاف ، بشرة جافة ، جفاف العيون ، ظاهرة المناعة الذاتية ، وإتحاد بينهم . ١٠

ويمكن التحقق من الزيادة والنقصان في وجود وخطورة هذه الدلالات من خلال وسائل متعددة معروفة في المجال لتقييم كل دلالة خاصة .

على سبيل المثال ، يمكن تقييم الوظائف الجنسية عند النساء باستخدام التقييم الذاتى بالإستبيان (أسئلة توجه للمريض) ، مثل المؤشر المختصر فى الوظائف الجنسية للنساء ، ١٥ Derogatis فى تأدية الوظائف الجنسية (SR - DISF / DISF) تقرير تمهيدى ، (taylor et al 1994/; Derogat is Inyterview for sexual Functioning, Derogatis, Li مقابلة Derogatis فى تأدية الوظائف الجنسية (SR - DISF / DISF) تقرير تمهيدى ، (J. Sex Murital ther. Winter 23(4): 291-304(1997) وتمهيدات أخرى ، مثل Derogatis et al ، قياسات تقييم اللحظة السيكولوجية للوظائف الجنسية للإنسان فى تجارب اكلينيكية .

(1998) Int. J. Impot. Res., May 10 Suppl. 2: 513-20 . جنباً إلى جنب بواسطة طرق تدفق الدم
فى أعضاء التناسل (Laan 1998) ويتم قياس حجم العضلة ، تركيب الجسم وكثافة المعادن فى
العظم عادة باستخدام مقياس إمتصاص طاقة الأشعة السينية الثنائى (DEXA).

ويمكن قياس الحالة النفسية ، الوجود الحسن ، الوظائف العصبية المعروفة بواسطة بيان هبوط
القوى الحيوية المفصل لـ (Beck et al) مؤشر اللحظة السيكلولوجية العامة للوجود بصحة جيدة
(Dupry 1984) ومجموعة متماثلة من فحوصات وظيفة العصب المعرفى . ويمكن تعيين أعراض
جفاف العين بواسطة فحوصات وظيفة الدموع ، على سبيل المثال الأسمولية ، الحجم ، معدل
التدفق ، فحص شيرمر ، بإستخدام مستحضرات الدموع الصناعية ، بعمل الإستبيانات الشخصية ،
أنظر على سبيل المثال Mathers et al . سن اليأس ووظيفة الدموع ، تأثير البرولاكتين وهرمونات
الجنس فى إنتاج دموع الإنسان (1998) Cornea vol 17: 353-8 ويمكن تعيين وظائف المناعة
بمعايرة مضادات حيوية ذاتية دوار بحساب $CD4^+$ ، $CD8^+$ للخلايا الليمفاوية lymphocytes
وبواسطة بحث اعراض المرض الخاص بالإضطرابات الخاصة فى المناعة الذاتية ، على سبيل
المثال الذأب الحمامى البدنى systemic lupus erythematosus (مرض جلدى) ، إلتهاب المفاصل
الريثاني rheumatoid arthritis ، .. إلخ .

ويشير التعبير "مرتفع" كما إستخدم مع مستويات SHBG إلى تركيز مصل SHBG مقاس فى امرأة
محددة ويكون أكبر من القيمة المتوسطة للنساء الصحيحات قبل سن اليأس والمسجلة بمعمل تحاليل
يقاس فيه مستوى SHBG . على سبيل المثال القيمة التى تم الحصول عليها بإستخدام مقايسة
مناعية إشعاعية طبقاً لعلم الطرائق الخاصة بعلم الغدد الصماء وبإستخدام المقايسة المناعية
الإشعاعية الخاصة بذلك وسوف تعتبر مرتفعة إذا كانت أكبر من ٨٤ مول /لتر .

ويشير تعبير "مرتفع فعليا" بالنسبة لمستوى SHBG إلى تركيز مصل SHBG في إمرأة محددة والذي يكون أكبر من الحد الأعلى للنطاق العادي بالنسبة لنساء أصحاء قبل سن اليأس والمسجل بواسطة معمل تحاليل حيث يقاس مستوى SHBG . على سبيل المثال القيمة التي تم الحصول عليها بإستخدام علم الطرائق الخاصة بعلوم الغدد الصماء وتكون المقايسة المناعية الإشعاعية والتي تعتبر فعليا مرتفعة إذا كانت أكبر من ١٨٥ مول/لتر . ٥

وبالنظر للطرق المختلفة المستخدمة لقياس SHBG في مختلف معامل التحاليل المرجعية والتغيرات المناظرة في متوسط القيم والنطاق الطبيعي المسجل بواسطتهم ، وتكون التعريفات لقيم SHBG المرتفعة والمرتفعة فعليا والمعطاة عالية ملائمة لأي طريقة سارية المفعول في نطاقات محدودة بطريقة مناسبة .

١٠ ويشير التعبير "كمية فعالة" إلى كمية من المادة والتي تكون كافية للوصول إلى الغرض المقصود منها أو التأثير المطلوب . ويمكن أن تؤثر عوامل بيولوجية متعددة في قدرة مادة منقولة على تأدية مهمتها المقصودة . لهذا فإن التعبير "كمية فعالة" ، يمكن أن يعتمد على هذه العوامل البيولوجية . وكمثال وبدون حصر يمكن أن تتطلب المرأة التي عندها مستوى مصل SHBG مقداره ٢٢٥ نانو مول /لتر جرعة أكبر من testosterone للوصول إلى النتيجة المرجوة ، وذلك بالمقارنة بإمرأة عندها مستوى مصل SHBG مقداره ١٠٠ نانومول/لتر nmol/L . لهذا حيث أن ١٥ جرعات testosterone في هذه النساء سوف تتغير ، فإن كل جرعة سوف تعتبر كونها كمية فعالة طالما هي تحقيق النتيجة المطلوبة . ويكون تحديد "الكمية الفعالة" ضمن المهارة العادية في هذا الفن .

ويمكن إستخدام طرق كثيرة للتقيم لقياس تحقيق النتائج المرجوة فى حالة نقل مولد صفات الذكورة و estrogen ، والتي تكون معروفة جيداً فى هذا الفن . ويمكن إجراء هذه التقييمات بواسطة أطباء أو أشخاص آخرين مؤهلين طبياً ويمكن أن تحتوى على إختبار طبى ، فحوصات دم .. وهكذا .

ويشير التعبير "نتيجة الدواء" إلى النتيجة المطلوبة والتي تتحقق لدرجة ما . وفى سياق الكلام عن مولد صفات الذكور وتكملة estrogen كما هو موجود فى تطبيقات البراءة الحالية ، فقد أشار ٥ عدد من النتائج المرجوة إلى مثل "تحسين الصحة" . وفى أحد المظاهر يمكن تحقيق نتائج من تعاطى العلاج بنقل "كمية فعالة" من مادة قادرة على تحقيق النتيجة المرجوة بدرجة مختارة . وحيث يمكن قياس تحقيق نتائج من العلاج بواسطة طبيب أو شخص آخر مؤهل طبياً بإستخدام تقييمات معروفة فى الفن ، فمن المعروف أن التغيرات الفردية والإستجابة للعلاج يمكن أن تجعل تحقيق نتائج العلاج قرار شخصى . ١٠

ويمكن أن توجد هنا تركيزات ، كميات ، قابلية الذوبان ، وبيانات عددية أخرى فى شكل نطاق (من ... إلى) . ومن المفهوم أن شكل النطاق هذا يستخدم أساساً لإيجاد شئ ملائم وللإختصار ويجب أن تودى إلى مرونة لإحتواء ليس فقط القيم العددية التى تم سردها بوضوح كحدود للنطاق لكن أيضاً لإحتواء كل القيم العددية الفردية أو النطاقات الجزئية المحتواه ضمن النطاق كما لو كانت كل قيمة عددية ونطاق جزئى قد تم سردها بوضوح . ١٥

على سبيل المثال يجب أن يفسر نطاق التركيز من ٠,٥ إلى ١٥ بيكوجرام/ مليلتر pg/ml على أنه يحتوى على ليس فقط حدود التركيز المذكورة بوضوح ٠,٥ بيكوجرام/ مليلتر pg/ml و ١٥ بيكوجرام/ مليلتر pg/ml ولكن أيضاً يشتمل على تركيزات فردية فى داخل هذا النطاق مثل ٠,٥ بيكوجرام/ مليلتر pg/ml ، ٠,٧ بيكوجرام/ مليلتر pg/ml ، ١ بيكوجرام/ مليلتر pg/ml ، ٥,٢ بيكوجرام/ مليلتر pg/ml ، ١١,٦ بيكوجرام/ مليلتر pg/ml ، ١٤,٢ بيكوجرام/ مليلتر ٢٠

pg/ml ، ونطاقات جزئية مثل من ٠,٥ إلى ٢,٥ بيكوجرام/ مليلتر pg/ml ، من ٤,٨ إلى ٧,٢ بيكوجرام/ مليلتر pg/ml ، من ٦ إلى ١٤,٩ بيكوجرام/ مليلتر pg/ml ، وهكذا .
ويجب تطبيق هذه التفسيرات بغض النظر عن عرض النطاق أو المواصفات المطلوبة .

ب - الاختراع

- ٥ ويبين البحث الحالي أن مولد صفات الذكورة وبخاصة testosterone يساعد فعليا في تحسين صحة المرأة ووجودها بحالة جيدة . وتشرح ، Ebert, et al ، البراءة الأمريكية ٥٤٦٠٨٢٠ في أحد المظاهر تركيبية وطريقة لإعطاء testosterone عبر الجلد عن طريق نظام نقل يستخدم لطخة . وتحافظ هذه التركيبات والطرق على مستويات مصل testosterone في الدم إجمالى في "نطاق فسيولوجى" بين حوالى من ١٥ إلى ٨٠ نانوجرام ng / dl بواسطة إعطاء عبر الجلد لحوالى من ٥٠ إلى ٥٠٠ مليلتر/يوم testosterone من قالب testosterone ومن المفهوم أن النقل عن غير طريق الفم لمولد صفات الذكورة يمثل خطورة على الكبد ويزود بنقل مدعم أكثر عنه في حالة أسلوب الإعطاء عن طريق الفم حيث يتم إهمال نتائج الأيض في المسار الأول . ومن الناحية الأخرى يسمح النقل عن طريق الفم للـ estrogens تحسن الشكل العام للدهون الموجودة في المصل . وبرغم أنه تم إكتشاف أن مستويات مصل testosterone الكلى المذكور عالية للإناث ١٥ يمكن أن يكون مؤشر غير دقيق لمستويات testosterone الفعالة دوائياً في النساء والتي ترفع أو ترفع فعليا مستويات SHBG لمثل هؤلاء النساء اللائى يستقبلن estrogens عن طريق الفم .

ومن المعروف أن رابطة testosterone مع SHBG تقلل من نقل testosterone إلى الأنسجة الحساسة لمولد صفات الذكورة ، على سبيل المثال الأنسجة التى تعبر عن مستقبلات مولد صفات الذكورة . ومن المعروف أن هذه الرابطة أيضا تقلل من معدل التخلص من العملية الأيضية للـ

testosterone فى كل من الرجال والنساء . أنظر على سبيل المثال ، vermeulen et al معدل التخلص الأيضى والتحويل البينى لمولدات صفات الذكورة وتأثير جزء من مولد الذكورة الحر

J. Clinical Endocrinology and Metabolism vol. 48:320-326 (1979)

estradiol حر ، testosterone حر ، هرمون جنس مرتبط مع globulin فى النساء قبل سن اليأس

• J. Clinical Endocrinology and Metabolism vol. 46:513-518 (1987). • ٥

وكتابع لتأثير مستويات SHBG فى رابطة testosterone ومعامل التخلص ، وسوف تكون مستويات المصل لمجموعة مولد صفات الذكورة الحر وذو الإتاحة الحيوية والتى تم الحصول عليها بإعطاء مولد صفات الذكورة لفرد معين ، معتمدة على مستوى SHBG لهذا الفرد .

برغم أن ، تأثير مستويات SHBG فى مستويات المصل التى تم الحصول عليها من مولد صفات الذكورة لا يمكن توقعها بدقة من المعلومات الحالية وتكون فى حاجة إلى بيانات عملية . ١٠

وللتزويد بهذه البيانات تم إجراء دراسات حركيات الدواء فى ثلاث مجموعات لنساء قبل سن اليأس من وجه نظر جراحية . وتم إعطاء هؤلاء النساء ٣٠٠ ميكروجرام/يوم testosterone من لطة فى قالب عبر الجلد مرتين فى الإسبوع لمدة ٧ أيام . وأحد المجموعات لم تستقبل دواء بديل للـ estrogen (ERT) لمدة شهر على الأقل وأستقبلت المجموعة الثانية estadiol تحت الجلد (E2) بجرعة ٠,١ ملليجرام/يوم ، والمجموعة الثالثة إستقبلت estrogens خيلية مترافقة عن طريق الفم ١٥ (CEE) بجرعة ١,٢٥ ملليجرام/يوم . وتم أخذ قياسات مستوى SHBG والمأخوذة قبل استخدام اللطة وقياسات مستويات testosterone الحر والكلية المأخوذة قبل وأثناء ٣,٥ يوم من فترة استخدام اللطة بالنسبة للمجموعة الثانية ، بواسطة علوم الغدة الصماء .

وتم تلخيص نتائج بيانات هرمون (mean $\pm$ SEM) للمجموعات الثلاثة للنساء قبل سن اليأس جراحيا المشتركات فى الدراسة التحليلية فى جدول ٢ الآتى . ويجب ملاحظة أن النطاق الطبيعى لمستويات SHBG يكون من ٣٦ إلى ١٨٥ نانومول/لتر بإستخدام عينة علوم الغدة الصماء . وبالتالي تمثل التغيرات فى مستويات testosterone الكلى و testosterone الحر التغيرات فى متوسط الوقت من التغير من مستويات الخط القاعدى أثناء ٣,٥ يوم لإستخدام اللطخة .

جدول ٢

هرمون	دون علاج بديل للـ estrogen N = 19	estradiol عبر الجلد ٠,١ ملليجرام/يوم N = 12	estrogens خيلية مترافقة تعطى بالفم ملليجرام/يوم N = 13
SHBG نانومول/لتر	٩,٦ $\pm$ ٨٥,٦	١٢,٩ $\pm$ ٩٠,٠٨	١٣,٥ $\pm$ ٢٢٦,٣
التغير فى testosterone الكلى ملليجرام/ dl	٤,٤ $\pm$ ٣٧,٢	٧,٢ $\pm$ ٥٣,٦	٩,٦ $\pm$ ٧٠,٨
التغير فى testosterone الحر بيكو جرام/ملليجرام	٠,٤ $\pm$ ٤,٤	٠,٧ $\pm$ ٤,٢	٠,٣ $\pm$ ٢,٥٦

وكما هو موضح فى جدول (٢) متوسط مستوى SHBG فى مجموعة estrogen التى تعطى بالفم كأن أكبر بحوالى ٢,٥ ضعف من المجموعات الأخرى ويتعدى الحد الأقصى للنطاق العادى. وكانت مستويات SHBG فى مجموعة estrogen الذى يعطى عبر الجلد مشابهة للنساء اللائى لا يستقبلن علاج بديل للـ estrogen (ERT) . وكان متوسط الزيادة فى مستويات مصل testosterone الكلى أثناء إستخدام اللطخة أى متوسط تغير الوقت من الخط القاعدى تقريباً ٣٠٪ أكبر فى مجموعة estrogen عن طريق الفم بالمقارنة بالمجموعتين الأخرين . وبالمقابل

كان متوسط الزيادة في مستوى مصل testosterone الحر في مجموعة estrogen تقريباً ٤٠٪ أقل من المجموعتين الآخرين.

وتبين هذه الاكتشافات أنه بتقليل تصفية testosterone تؤدي مستويات SHBG المرتفعة لزيادة في مستويات المصل الكلى لـ testosterone الذي تم الحصول عليه أثناء إعطاء testosterone عبر الجلد . وبرغم الإرتفاع في مستويات المصل الكلى فقد نقصت مستويات مصل testosterone الحر وبالتالي مستويات مصل testosterone ذو الإتاحة الحيوية برفع مستويات SHBG ومن المحتمل بسبب إزدياد رابطة testosterone بـ SHBG وتكون هذه الاكتشافات جديدة وغير متوقعة ويمكن ألا يتنبأ بها من الدراسات السابقة .

وكتوضيح إضافي للنتائج الجديدة لـ SHBG في مستويات testosterone ، فإن المقادير الفردية لمصل testosterone الكلى و testosterone الحر والتي تم الحصول عليها أثناء إعطاء testosterone عبر الجلد بكمية مقدارها ٣٠٠ ميكرو جرام / يوم لنساء قبل اليأس جراحياً تستقبل estrogen عبر الجلد أو عن طريق الفم قد وضعت في رسم بياني مقابل مستويات SHBG الفردية في الأشكال (١) ، (٢) على الترتيب . وكما تم وصفه في مقياس لوغاريتمي ، أصبحت المقادير في مصل testosterone الكلى أكبر بزيادة مستويات SHBG بينما أصبحت المقادير في testosterone الحر صغيرة بزيادة مستويات SHBG .

ولتوضيح إضافي للتأثير الجديد والغير متوقع لمستويات SHBG المرتفعة لـ testosterone الذي يعطى عن غير طريق الفم فإن جدول (٣) يزود بتقديرات لمعدل توزيع testosterone المطلوبه لبلوغ زيادة محددة في testosterone الحر (FT) وتم عمل ذلك كدالة في مستوى SHBG باستخدام معادلة قانون القدرة التراجعي المعطى في شكل (٢) . وكما هو واضح في جدول (٣) فإن معدل التوزيع المطلوب للحصول على زيادة معطاه (تغير) في FT بوضوح عند زيادة مستوى

SHBG . على سبيل المثال فإن معدل التوزيع المطلوب للحصول على زيادة مقدارها ١٥ بيكوجرام/ مليلتر pg/ml في مريض عنده مستوى SHBG ٧٠٠ نانومول / لتر يتم تقديره ليكون ٢٤٨٤ ميكروجرام/ يوم ، والقيمة فعليا أكبر منها في الفن السابق .

جدول ٣

SHBG (نانومول/لتر)	٥٠	٨٤	١٠٠	٢٠٠	٤٠٠	٦٠٠	٧٠٠
التغير في testosterone الحر (بيكوجرام/ مليلتر pg/ml)	معدل التوزيع المقدر (ميكروجرام / يوم)						
١	٥٥	٦٩	٧٤	٩٨	١٣١	١٥٥	١٦٦
٢,٥	١٣٩	١٧٢	١٨٥	٢٤٦	٣٢٨	٣٨٨	٤١٤
٥	٢٧٧	٣٤٤	٣٦٩	٤٩٢	٦٥٦	٧٧٧	٨٢٨
١٠	٥٥٤	٦٨٧	٧٣٩	٩٨٥	١٣١٣	١٥٥٣	١٦٥٦
١٥	٨٣١	١٠٣١	١١٠٨	١٤٧٧	١٩٦٩	٢٣٣٠	٢٤٨٤

٥ بالنسبة لمعدلات التوزيع المعطاه عالية يمكن تقدير التغيرات في مستوى testosterone الكلى (نانوجرام / ng dl) والمناظر لتغير مطلوب في مستوى testosterone حر ومستوى SHBG محدد وذلك باستخدام معادلة قانون القدرة التراجعي والمبين في شكل (١) . ويزود جدول (٤) فيما يلي بتوضيح لهذه التقديرات . وكما هو موضح في جدول (٤) تزداد التغيرات في مستوى

testosterone الكلى المناظر لتغير محدد فى مستوى testosterone حر ، بصورة واضحة عند زيادة مستوى SHBG . على سبيل المثال الحالة المناظرة لتغير فى testosterone حر قيمته ١٥ بيكوجرام / مليلتر فى مريض عنده مستوى SHBG مقداره ٧٠٠ نانو مول / لتر (بمعنى معدل توزيع قدرة ٢٤٨٤ ميكرو جرام / يوم) وتكون الزيادة المقدرة فى testosterone الكلى ٨٢٠ نانو جرام dl/ ng

جدول ٤

٧٠٠	٦٠٠	٤٠٠	٢٠٠	١٠٠	٨٤	٥٠	SHBG (نانومول/لتر)
معدل التوزيع المقدر (ميكروجرام / يوم)							التغير فى الـ testosterone الحر (بيكوجرام/ مليلتر) (pg/ml)
٥٥	٤٩	٣٧	٢٣	١٤	١٢	٩	١
١٣٧	١٢٣	٩٢	٥٧	٣٥	٣١	٢١	٢,٥
٢٧٣	٢٤٥	١٨٤	١١٣	٦٩	٦١	٤٣	٥
٥٤٧	٤٩٠	٣٦٨	٢٢٦	١٣٩	١٢٣	٨٥	١٠
٨٢٠	٧٣٦	٥٥٣	٣٣٩	٢٠٨	١٨٤	١٢٨	١٥

يجب إدراك أنه فى إستنتاج ما تم إكتشافه وتقييم جداول ٢ ، ٣ ، ٤ لمريض فعلى يجب إضافة مستوى الخط القاعدى للـ testosterone للمريض (أى مستوى testosterone الكلى أو الحر قبل بدء العلاج) للتغير المتوقع فى مستوى testosterone من العلاج . بالنسبة للأفراد الذين لهم خط قاعدى غير سوى فإن مستويات الهرمون النهائية نتجية العلاج سوف تكون قريبة من قيمة التغير نفسه .

وتبين الاكتشافات والتفديرات عالية أن إعطاء مولد صفات الذكورة للنساء فى إستروجينات تعطى عن طريق الفم أو اللائى يملكن مستويات SHBG مرتفعة عموماً سوف تنتج مستويات testosterone حر و/أو ذو إتاحة حيوية سوف تكون أقل بوضوح مقارنة بالنساء اللائى يتم إعطاؤهن عقار estrogen عن غير طريق الفم أو اللائى يملكن مستويات منخفضة أو عادية .

٥ بالإضافة لذلك ، سوف تحتاج النساء اللائى يتم إعطاؤهن عقار estrogen أو النساء اللائى يملكون مستويات SHBG مرتفعة عموماً إلى جرعات مولد صفات الذكورة والتي يمكن أن تزيد هؤلاء الذين تم إعتبارهم سابقاً مثالين فى نساء لهن مستويات SHBG عادية . أيضا سوف تنتج إعطاء هذه الجرعات مستويات مصل testosterone كلية فوق النطاقات العادية المقدرة عموماً .

ويجب أيضا ملاحظة أن لبعض التطبيقات العقارية على سبيل المثال ، عند إستخدام مولد صفات الذكور لفترة قصيرة يمكن أيضا أن تكون مستويات العقار المطلوب بالنسبة testosterone الحر ١٠ و/أو ذو الإتاحة الحيوية أكبر من النطاقات الفسيولوجية العادية المناظرة . وبالتالي يزود الإختراع الحالى بطرق وتركيبات وحقائب لإعطاء steroid مولد صفات الذكورة لتحسين صحة المرأة تحت شروط حيث تكون مستويات SHBG عند المرأة مرتفعة .

ج - المظاهر المختلفة :

- ١٥ فى أحد المظاهر يقدم الإختراع طريقة وحقيبة لإعطاء هرمونات الجنس مثل مولدات صفات الذكورة و estrogens للنساء . وفى مظهر آخر يقدم الإختراع الحالى طريقة وحقيبة لإعطاء مولدة لصفات الذكورة عن غير طريق الفم لإمرأة عندها مستويات SHBG مرتفعة من أجل تخفيف أعراض يمكن نسبتها إلى صور فى هرمون مولد صفات الذكورة . وفى مظهر آخر يزود الإختراع الحالى بطريقة وحقيبة لإعطاء سترويدات مولدة لصفات الذكورة عن غير طريق الفم
- ٢٠ لنساء تستقبل تكملة estrogen عن طريق الفم . وفى مظهر آخر يزود الإختراع الحالى بطريقة

وحقبة لإعطاء مشترك estrogen يعطى عن طريق الفم و steroid مولد لصفات الذكورة يعطى عن غير طريق الفم . وقد وجد أن هذه الطرق والحقائب الخاصة بإعطاء estrogen و/أو المولدة لصفات الذكورة مفيدة فى تحسين الصحة والوظائف الجنسية والحياة الهنيئة .

وفى أحد مظاهر الإختراع الحالى يمكن أن يعطى مولد صفات الذكورة بجرعة كافية لتحقيق نتيجة ٥ دوائية تكافئ مستوى مصل testosterone حر قدرة من حوالى ٠,٥ إلى حوالى ٣٠ بيكو جرام/مليلتر . وفى مظهر آخر للإختراع يمكن أن يعطى مولد صفات الذكورة بجرعة تكفى لتحقيق نتيجة دوائية تكافئ مستوى مصل testosterone حر قدره حوالى من ١ إلى ١٥ بيكو جرام/مليلتر pg/ml . وفى مظهر آخر للإختراع يمكن أن يعطى مولد صفات الذكورة بجرعة تكفى لتحقيق نتيجة دوائية تكافئ مستوى مصل testosterone حر قدرة حوالى من ١,٣ إلى حوالى ٦,٨ بيكو جرام/مليلتر pg/ml أو من حوالى ٢ إلى حوالى ٧ بيكو جرام / مليلتر ١٠ pg/ml . والآن مظهر آخر للإختراع يمكن أن يعطى مولد صفات الذكورة بجرعة تكفى لتحقيق نتيجة دوائية تكافئ مستوى مصل testosterone حر قدرة من حوالى ٣ إلى حوالى ١٠ بيكو جرام / مليلتر pg/ml .

وفى أحد مظاهر الإختراع الحالى يمكن أن يعطى مولد صفات الذكورة بجرعة تكفى لتحقيق نتيجة ١٥ دوائية تكافئ مستوى مصل testosterone ذو إتاحة حيوية قدرة من حوالى ١ إلى حوالى ٧٠ نانو جرام / مليلتر .

وفى مظهر آخر للإختراع الحالى يمكن أن يعطى مولد صفات الذكورة بجرعة تكفى لتحقيق نتيجة دوائية تكافئ مستوى مصل testosterone ذو إتاحة حيوية قدرة من حوالى ٢ إلى حوالى ٣٥ نانوجرام ng / dl . والآن مظهر آخر للإختراع الحالى يمكن أن يعطى مولد صفات الذكورة

بجرعة تكفى لتحقيق نتيجة دوائية تكافئ مستوى مصل testosterone ذو إتاحة حيوية قدره من
حوالى ٢ إلى حوالى ١٣ نانو جرام / dl .

وفى أحد مظاهر الإختراع الحالى يمكن أن يعطى مولد صفات الذكورة بجرعة تكفى لتحقيق نتيجة
دوائية تكافئ مستوى مصل testosterone كلى قدره من حوالى ١٥ إلى حوالى ١٠٠٠ نانوجرام
٥ dl / ng . وفى مظهر أخرى للإختراع يمكن أن يعطى مولد صفات الذكورة بجرعة تكفى لتحقيق
نتيجة دوائية تكافئ مستوى مصل testosterone كلى قدرة من حوالى ٨٥٠ إلى حوالى ١٠٠٠
نانو جرام / dl . وفى مظهر آخر للإختراع يمكن أن يعطى مولد صفات الذكورة بجرعة تكفى
لتحقيق نتيجة دوائية تكافئ مستوى مصل testosterone كلى قدرة من حوالى ١٠٠ إلى حوالى
١٠٠٠ نانو جرام / dl .

١٠ وفى أحد مظاهر الإختراع يمكن أن يعطى مولد صفات الذكورة بجرعة تكفى لتحقيق نتيجة دوائية
تكافئ جرعة testosterone قدرها على الأقل حوالى ٥٠ ميكروجرام / يوم . وفى مظهر آخر
يمكن أن يعطى مولد صفات الذكورة بجرعة تكفى لتحقيق نتيجة دوائية تكافئ جرعة testosterone
قدرها من حوالى ٧٥ إلى حوالى ٣٠٠٠ ميكروجرام / يوم .

وفى مظهر آخر يمكن أن يعطى مولد صفات الذكورة بجرعة تكفى لتحقيق نتيجة دوائية تكافئ
١٥ جرعة testosterone من حوالى ٦٠٠ إلى حوالى ٣٠٠٠ ميكروجرام / يوم . والآن فى مظهر
آخر ، يمكن أن يعطى مولد صفات الذكورة بجرعة تكفى لتحقيق نتيجة دوائية تكافئ جرعة
testosterone من حوالى ٧٠٠ إلى حوالى ٣٠٠٠ ميكروجرام / يوم . ويعتبر الإعطاء الموضعى
أحد أساليب التوزيع عن غير طريق الفم لمولد صفات الذكورة .

- ويمكن أن تحتوي الصيغ الموضعية معزز (معززات) نفاذية للجلد لتعزيز تدفق مولد صفات الذكورة في الجلد . وهذه الأمثلة وبدون حصر لمعززات نفاذ للجلد والتي يمكن أن تستخدم تم وصفها أو الإشارة إليها في البراءات الأمريكية أرقام ٥١٢٢٣٨٣ و ٥١٥٣٩٩٧ الوثائق التي تتضمن معززات نفاذية بواسطة David W. Osborne and Jill J. Henke Intheir Internet publication entitled ٥ معززات إختراق الجلد المذكورة في النشرة الفنية ، والتي يمكن أن توجد في عنوان الشبكة عالمية الإنترنت تعرف phanntech. Com/ hechnical/osborne/osborne, him, والتي تم تضمينها هنا بالإشارة . ويمكن تضمين كمية فعالة من معزز في مادة حاملة مقبولة صيدلانيا . وسوف يكون هناك مواد حاملة عديدة مناسبة تعتمد على نوع توزيع الصيغة المطلوب. وكمثال وبدون حصر عند الرغبة في لطخة عبارة عن قالب يتم لصقة عبر الجلد فيمكن أن يكون الحامل هنا هو اللاصق . وفي مظهر آخر عند الرغبة في لطخة نظام خزان سائل (LRS) فيمكن ١٠ أن يكون الحامل جل أو كريم أو مرهم أو غسول أو صيغة مناسبة أخرى معروفة في الفن .
- ويمكن تصنيع لطخات عبر الجلد وذلك للتوزيع عبر الجلد لمولد للذكورة بتقنيات تقليدية تستخدم في فن وسائل توزيع العقاقير عبر الجلد . ولفترة قصيرة يمكن خلط مولدات صفات الذكورة والمادة الحاملة والمعززات بنسب مطلوبة لتشكل مخلوط متجانس ويتم تضمينها في وسيلة ١٥ للاستعمال عبر الجلد . وتكون التقنيات المختلفة معروفة في الفن لتصنيع أنواع مختلفة من الوسائل التي تستخدم عبر الجلد مثل لطخات قوالب لاصقة ولطخات نظام خزان سائل (LRS) .
- وبالإضافة إلى لطخات testosterone عبر الجلد تشتمل وليس على سبيل الحصر أنظمة أخرى عن غير طرق الفم لتوزيع مولدات الذكورة على : حقن في العضل لإسترات testosterone ، testosterone مندمج مزروع تحت الجلد ، ومستحضرات موضعية من testosterone ، ميثيل testosterone ومولدات ذكورة أخرى . وتكون وسائل وطرق هذه الإستخدامات عن غير طريق ٢٠

الفم معروفة جيداً فى الفن . ويجب تحديد الحاجة إلى تكملة الهرمونات الجنسية مثل estrogen و مولدة لصفات الذكورة بواسطة طبيب أو خبير عناية صحية آخر بناءً على تسجيل علامات وأعراض قصور هرمون الجنس أو بناءً على الحاجة إلى حدث يتعلق بعلم العقاقير للظروف التى تستجيب للعقار الهرمونى ، وليس كل أنثى تظهر عليها نفس الأعراض . ويكون من الممكن أن مستويات هرمون الجنس تكون فى داخل نطاقات فسيولوجية مقبولة لكن وبناءً على عوامل أخرى ٥ ، على سبيل المثال ، زيادة SHBG ، تكملة هرمون الجنس يمكن أن تظل مناسبة .

ويمكن أن تحتوى الأعراض الناتجة عن مستويات قليلة الفعالية لمولدات الصفات الجنسية والتى تشتمل على testosterone ، وليس على سبيل الحصر على : إختلال وظيفى جنسى، والتى تظهر فى فقدان الرغبة الجنسية ، قلة الإحساس بالإثارة الجنسية ، نقص الإثارة والقدرة على الوصول إلى ذروة الشهوة الجنسية ، تقليل الطاقة الحيوية ، حالة إحباط ، تقليل الإحساس بحياة سعيدة ، ١٠ زيادة الحياء ، نقصان حجم العضلات ووظيفتها ، تركيبة جسم غير محببة ، أى يميل إلى السمنة ، النحافة وفقد شعر العانة ، ضمور الأعضاء التناسلية والبولية ، شعر فروة الرأس جاف وهش ، بشرة جافة ، قلة القدرة على الإدراك ، جفاف العيون ، ظاهرة مناعة ذاتية أو تفاقمها وإتحاد منهم.

ويمكن للمرأة التى تستقبل estrogens عن طريق الفم أن تستفيد أيضاً من دواء مولد صفات الذكورة حيث أنه يمكن أن يقلل من ألم لمس الصدر والذى يمكن أن يحدث مع إستعمال estrogen ١٥ . وبسبب التأثيرات المضادة لتثعب نسيج الصدر يمكن أيضاً لمولدات صفات الذكورة أن تقلل من خطر الإصابة بسرطان الصدر المتعلق باستخدام estrogen وتكون أيضاً مطلوبة جداً وإن لم تكن حتمية هذه التكملة testosterone لمريضه والمبنية على التشخيص بواسطة طبيب والذى يصف طريقة الإستخدام والجرعة ومدة العلاج .

وحتى الآن حيث يتم الإعطاء المزدوج بإستخدام ، estrogen ، مثل estrogen خيلي مترافق فمن الممكن أن يتم الإعطاء عن طريق الفم فى جرعة نطاقها بين حوالى من ٠,٢ إلى ٠,٣ ملليجرام / يوم . ويمكن ضبط الجرعة طبقا لإحتياجات امرأة بمفردها وكذلك فاعلية estrogen المعطى . ويمكن أخذ الجرعة من estrogens تعطى بالفم فى جرعة يومية واحدة أو فى كميتين صغيرتين أو أكثر . وبطريقة مثالية وللنساء ذوات التجربة مع أعراض محرك الأوعية الدموية يتم إستخدام ٥ أقل جرعة فعالة من estrogen وذلك للتحكم فى عدم إستقرار محرك الأوعية الدموية . ويمكن استخدام جرعات أقل للنساء التى لا تعانى من أعراض محرك أوعية دموية ولكن تكون مفيدة فى مكاسب صحية أخرى مثل النفع الذى يعود على أوعية القلب والعظام .

وفى حالة الإستخدام كمانع للحمل عن طريق الفم ، يتم إعطاء ethinyl estradiol نمطيا دورياً بنظام لمدة ٢١ يوم ثم ٧ أيام راحة للمريض . ١٠

وفى أحد المظاهر يزود الإختراع الحالى بطريقة وحقيقه لإعطاء progestin مع مولد صفات الذكورة و estrogen . وتكون progestins معروفة للإعطاء للنساء للحماية من إلتهاب بطانة الرحم من فرط الاستساج وتكون progestins أيضا مقومات فعالة وضرورية لصيغ عديدة لمنع الحمل تعطى بالفم . وطبقا لأحد المظاهر للإختراع الحالى يمكن أن تعطى progestins بأى طريقة معروفة فى الفن وطبقا لحاجة الفرد . ١٥

ويمكن أن تتغير كمية progestins والتى تكون فعالة من progestins أى كمية تكفى لتحقيق نتيجة علاجية مطلوبة معروفة جداً لذوى المهارة العادية فى الفن .

وبناءً على الجرعات العالية والفحوصات المعملية ، فإن ذو الخبرة فى الفن يمكن بسهولة أن يحدد أى كمية من steroid مولد لصفات الذكورة الخاص أو مشتق testosterone تعطى لتحقيق

مستويات مصل steroid مولد لصفات الذكورة المطلوبة والتي يمكن أن تتحقق باستخدام أكثر من steroid واحد مولد لصفات الذكورة أو تشكيلة من testosterone . ويكون من المهم أن جرعة steroid المولد لصفات الذكورة أو مشتق testosterone تكون كافية لإفادة المرأة المستقبلية وبدون إعطاء جرعة كبير جداً . ويكون إعطاء مستويات جرعة مناسبة للحصول على أحسن نسبة للخطر / الفائدة معروفة جيداً لذوى المهارة العادية .

وفي النماذج التي تحتويها الأمثلة الآتية يتم إعطاء جرعة حوالى من ٥٠ إلى ١٠٠ ميكروجرام / يوم من steroid مولد لصفات الذكورة لإمرأة تستقبل estrogen عن طريق الفم فى نظام علاج ب - estrogen بديل (ERT) أو كعقار لمنع الحمل يعطى عن طريق الفم . وتكون الجرعات فى هذا المجال عادة كافية للحصول على نتيجة علاجية. برغم أن الجرعة الأكثر مناسبة لإمرأة خاصة يمكن تحديدها تجريبياً (على سبيل المثال بتغيير الجرعة المعطاة وتحديد النتائج التى يحصل عليها فى الشهوة الجنسية ، الوظيفة الجنسية ، المزاج ، الإحساس العام بحياة مريحة ... وهكذا) ولهذا ونتيجة التغير الطبيعى فى الحساسية للهرمونات ، لا تكون الجرعة المضبوطة حرجة لدرجة الحصول على نتيجة فسيولوجية لمريض خاص والتي يمكن أن تمثل مستوى مصل testosterone كلى من حوالى ١٥ إلى حوالى ٤٠٠ نانوجرام / dl أو مستوى مصل testosterone حر من حوالى ٠,٥ إلى حوالى ١٥ بيكوجرام/ مليلتر pg/ml .

وتتجه الأمثلة الآتية إلى أن تمثل وصفاً للمظاهر العديدة للإختراع المتضمنة هنا ولا تتجه بأى وسيلة لحصر المجال الخاص بالإختراع .

ويوجد أيضاً مظاهر أخرى ضمن هذا الإختراع والتي تعتبر مكافئة من وجه نظر هؤلاء المهرة فى الفن .

مثال ١

بالنسبة لنساء قبل سن اليأس جراحياً وعمرهن بين ٢٠ إلى ٥٥ سنة ، تم إعطاؤهن estrogen عن طريق الفم و testosterone عبر الجلد كآلاتي : يتكون estrogen من estrogen خيلي مترافق (أقراص Premarin®) بجرعة يومية من ٠,٦٢٥ إلى ٢,٥ ملليجرام . وتم إعطاء testosterone عبر الجلد بواسطة لخرة عبر الجلد من نوع قالب والتي توضع على البطن مرتين في الأسبوع والتي لها معدل توزيع قدرة ٣٠٠ ميكروجرام / يوم . وفترة الإعطاء المشترك كانت ١٢ إسبوع .

وبعد ١٢ أسبوع عملت هذه الطريقة على تحسين الوظيفة الجنسية والمزاج العام والشعور بحياة مريحة وذلك بالمقارنة بالحالة التي يعطى فيها estrogen خيلي مترافق بمفرده .

١٠ ووجدت مستويات مصل الهرمون التي تم قياسها في هذه الطريقة بواسطة علوم الغدد الصماء (Calabassas Hills, CA) في الحدود التالية : testosterone الكلى (من ١٥,٥ إلى ٢٥٤,٣ نانوجرام / dl) ، testosterone الحر (من ١,٧ إلى ٣٣,٧ بيكوجرام / مليلتر pg/ml) ، testosterone ذو الإتاحة الحيوية (من ٢,٣ إلى ٧١ نانوجرام / dl) ، estradiol (من ٥ إلى ٢٨٠ بيكوجرام / مليلتر pg/ml) و estrone (من ٨ إلى ٤١٠ بيكوجرام / مليلتر pg/ml) .

١٥ وكانت مستويات هرمون الجنس المرتبط بـ globulin في حدود من ٦٢,٧ إلى ٥٦٣ نانومول/لتر nmol/L مع ٩٢٪ مرتفع و ٤٨٪ مرتفع فعليا طبقا للتعريفات الخاصة بـ "مرتفع" و "مرتفع فعليا" التي تم توضيحها بها هنا ولا يعتبر سيئا أن ٧٣٪ من النساء في طريقة إعطاء estrogen عن طريق الفم و testosterone عبر الجلد حققت مستويات testosterone كلى بزيادة قدرها ٨٠ نانوجرام / dl ، الحد العلوى للنطاق العادى المقدّر عموما في الفن .

وفي المقابل ٧٨٪ كان لهن مستوى testosterone تحت ٦,٨ بيكوجرام / مليلتر (الحد العلوى للنطاق العادى بالنسبة لعلوم الغدد الصماء) و ٩٧٪ كان لهن مستوى testosterone تحت ١٥ بيكوجرام/ مليلتر pg/ml ،والذى يكون داخل نطاق مقبول صيدلانيا والمتوقع هنا . وبالمثل ٦٨٪ من النساء كان لهن مستوى testosterone ذو إتاحة حيوية تحت ١٢,٧ نانوجرام / ng dl (الحد العلوى للنطاق العادى لعلوم الغدد الصماء) و ٩٧٪ كان لهن مستوى testosterone ذو إتاحة حيوية تحت ٣٥ نانوجرام ng / dl والذى يكون ضمن النطاق المقبول صيدلانيا والمتوقع هنا.

مثال ٢

يمكن أن تعطى النساء التى تكون فى سن أقل من سن اليأس إتحاد من مركب مولد لصفات الذكورة ومركب estrogen وذلك طبقا للطريقة الآتية :

١٠. **مولد صفات الذكورة : testosterone** يعطى موضعيا فى مادة حاملة مثل كريم أو مرهم ، والتي تحتوى إختياريا على معزز نفاذية حسب الحاجة من أجل الحصول على مستويات مصل testosterone المطلوبة . ويمكن أن يحتوى على كريم مولد صفات الذكورة cetyl propylene glycol ، glyceryl monostearate ، white wax ، cetyl alcohol ، esters ، sodium lauryl sulfate ، benzyl alcohol ، methyl stearate و monostearate
١٥. glycerin ، زيت معدنى . ويحتوى كل جرام من الكريم على حوالى ٤٠٠ ميكروجرام testosterone . ويتم وضع حوالى ١ جرام من الكريم على الجلد أو على البطن فى وقت النوم . ويمكن أن تكون تركيزات مصل testosterone الحر التى تم الحصول عليها فى الحدود من ٠,٥ إلى ١٥ بيكوجرام/مليلتر ، ويمكن أن يكون testosterone الكلى الذى تم الحصول عليه فى الحدود من ٣٠ إلى ٢٥٠ نانوجرام ng / dl .

ومن أجل التحكم فى كمية testosterone المعطاء يمكن استخدام وسيلة لقياس الجرعة ويمكن تضبيط الجرعة على اساس إما بالتخلص من الأعراض على سبيل المثال ، إسترداد الشهوة الجنسية ، أو الحصول على تركيزات مصل testosterone حر مرغوب فيها . ويمكن أن تتغير نطاقات التخلص من الأعراض بين من ١ إلى ٢٠ بيكوجرام من مصل testosterone الحر .

٥

مركب estrogen : يمكن إعطاء أقراص estrogens خيلية مترافقة بجرعة إبتدائية قدرها ٠,٦٢٥ ملليجرام/يوم . وحسب الحاجة يتم تضبيط الجرعات لأعلى حتى ١,٢٥ ملليجرام /يوم لتحكم أحسن فى الأعراض ، أو لإسفل حتى ٠,٣ ملليجرام /يوم كخمد أعراض محرك الأوعية للحصول على مكاسب بالنسبة للغطاء والمصل الدهنى .

وفى النساء التى تحتفظ ببيكارتها فمن المهم وجود كمية كافية من البروجسترون فى المصل وذلك لتجنب التكثر النسيجى لبطانة الرحم والتى يمكن أن تنتج من دواء estrogen البديل غير المتوازن . ويمكن ملاحظة فوائد الطريقة الهرمونية المتحدة بواسطة المريض فى خلال الست أسابيع الأولى من الإعطاء، ولكن يمكن حدوث نتائج مختلفة ونمطيا تعطى الهرمونات على أساس متكرر للمحافظة على الصحة .

١٠

١٥ مثال ٣

يمكن أن يعطى مركب مولى لصفات الذكورة ومركب estrogen للنساء بعد سن اليأس ليخفف الدلالات والأعراض المرتبطة بالهشاشة مثل النقص فى العظام loss of bone وفى حجم العضلات ووظيفتها ونقص القدرة على المعرفة ونقص الطاقة .

مولد صفات الذكورة : حقن فى العضل بـ ١٥٠ ملليجرام testosterone enanthate على أساس شهري . ويمكن تكوين testosterone enanthate ليحتوى على ٢٠٠ ملليجرام/مليلتر من زيت السمسم . ومن أجل التزويد بـ ١٥٠ ملليجرام من testosterone enanthate تكون جرعة الحقن ٠,٧٥ مليلتر .

٥ estrogen : يتم إعطاء estrogens عن طريق الفم فى الحدود من ٠,٣ إلى ٣ ملليجرام /يوم . ويتم الإعطاء طالما تكون هناك نتائج للعلاج مفيدة ومرغوب فيها وإعتقاد أنها مناسبة بواسطة طبيب يقوم بالوصف .

مثال ٤

يمكن أن يعطى مركب مولد صفات ذكورة ومركب estrogen للنساء ذات خلل مبيضى مبكر على سبيل المثال النساء التى تتوقف وظيفة المبيض عندها كلية قبل عمرة ٤٠ سنة . ١٠

مولد صفات الذكورة : يمكن نقل methyltestosterone عبر طريق الخد بجرعة مقدارها ١ ملليجرام/يوم لتحقيق تحسين فى الوظيفة الجنسية والذى يتساوى فى الفاعلية للتحسين الناتج بواسطة testosterone عند مستويات مصل حوالى من ٥٠ إلى ٣٠٠ نانوجرام / ng . dl . ويمكن أن يكون القرص المستخدم للخد ذو طبقتين ويحتوى على : طبقة عقار وطبقة لاصق حيوى (كل منهما ٥٠ ملليجرام). ويمكن أن يكون تركيب طبقة العقار (بالوزن %) ٢٪ ميثيل testosterone ، ١٥ ٧٥٪ magnesium stearate . ويلصق الجانب اللاصق للقرص فى اللثة بالفك العلوى ومواجه الجانب المحتوى على العقار الغشاء المخاطى المغطى للخد . ويمتص العقار عبر الغشاء المخاطى عندما يذوب القرص بمرور الوقت ويمكن وضع القرص مرة كل يوم بعد الإفطار .

estrogen : ، Estrace, Bristol - Myers Squibb Co ، estradiol ممكن يأخذ عن طريق الفم ينتج فى شكل أقراص يمكن أن يعطى بجرعة قدرها ٢مليجرام /يوم ليخفف الأعراض الخاصة بسن اليأس ويمنع تدهور العظام بالإضافة إلى أن progestin مثل medroxyprogesterone acetate يمكن أن تعطى عن طريق الفم بجرعة قدرها ٥ مليجرام/يوم فى العشرة أيام الأخيرة من كل شهر ليحث على التخلص من تسليخات بطانة الرحم .

بينما الأمثلة تم توجيهها أساساً لتوزيع steroid مولد لصفات الذكورة للتزويد بتكملة مطلوبة مبنية على تحديد لكمية مطلوبة لذلك ، فسوف يكون الإعطاء متزامن مع الإعطاء عن طريق الفم لصيغ estrogen .

عناصر الحماية

- ١ - حقبة لتحسين صحة امرأة عندها مستو هرمون جنس مرتبط بجلوبين مرتفع أو فعليا
- ٢ مرتفع (SHBG) يشتمل على شكل جرعة تؤخذ عن غير طريق الفم steroid مولد لصفات
- ٣ الذكورة بكمية تكفى للتزويد بنتيجة دوائية فى وجود مستوى SHBG مرتفع أو فعليا
- ٤ مرتفع.

- ١ ٢ - طبقا لعنصر الحماية رقم (١) الحقبة حيث steroid مولد صفات الذكورة المذكورة
- ٢ عبارة عن عضو مختار من المجموعة المكونة من :
- ٣ testosterone, methyltestosterone, androstenedione, adrenosterone,
- ٤ dehydroepiandrosterone, oxymetholone, fluoxymesterone, methandrostenolone,
- ٥ testolactone, pregnenolone, 17.alpha.-methylnortestosterone, norethandrolone,
- ٦ dihydrotestosterone, danazol, oxymetholone, androsterone, nandrolone,
- ٧ stanozolol, ethylestrenol, oxandrolone, bolasterone and mesterolone, testosterone
- ٨ propionate, testosterone cypionate, testosterone phenylacetate, testosterone
- ٩ enanthate, testosterone acetate, testosterone buciclate, testosterone heptanoate,
- ١٠ testosterone decanoate, testosterone caprate, testosterone isocaproate, and isomers
- ١١ ومشتقاتهم وإتحاد منهم .

- ١ ٣ - طبقا لعنصر الحماية رقم (١) الحقبة حيث يكون steroid مولد صفات الذكورة
- ٢ المذكور موجود فى شكل جرعة تعطى عن طريق الفم تكفى لتحقيق نتيجة دوائية تكافئ
- ٣ مستوى مصل testosterone كلى قدرة من حوالى ١٥ إلى حوالى ١٠٠٠ نانوجرام ng
- ٤ . dl /

- ١ - طبقا لعنصر الحماية رقم (١) الحقيقية حيث يكون steroid مولد صفات الذكورة
- ٢ المذكور موجود فى شكل جرعة تعطى عن غير طريق الفم تكفى للحصول على نتيجة
- ٣ دوائية تكافئ مستوى مصل testosterone حر قدرة من حوالى ٠,٥ إلى حوالى ٣٠
- ٤ بيكوجرام/ مليلتر pg/ml .

- ١ - طبقا لعنصر الحماية رقم (١) الحقيقية حيث يكون steroid مولد صفات الذكورة
- ٢ المذكور موجود فى شكل جرعة تعطى عن غير طريق الفم تكفى للحصول على نتيجة
- ٣ دوائية تكافئ مستوى مصل testosterone ذو إتاحة حيوية قدرة من حوالى ١ إلى حوالى
- ٤ ٧٠ نانوجرام ng / dl .

- ١ - طبقا لعنصر الحماية رقم (١) الحقيقية حيث يكون steroid مولد صفات الذكورة
- ٢ المذكور موجود فى شكل جرعة تعطى عن غير طريق الفم تكفى للحصول على نتيجة
- ٣ دوائية تكافئ جرعة testosterone قدرها على الأقل حوالى ٥٠ ملليجرام / يوم .

- ١ - طبقا لعنصر الحماية رقم (١) الحقيقية حيث يكون شكل الجرعة عن غير طريق الفم
- ٢ المذكورة عبارة عن شكل جرعة موضعية أو عن غير طريق القناة الهضمية أو من إتحاد
- ٣ منهم .

- ١ - طبقا لعنصر الحماية رقم (١) الحقيقية التى تحتوى أيضا على كمية فعالة من
- ٢ estrogen فى شكل جرعة عن طريق الفم .

- ١ - ٩ طبقا لعنصر الحماية رقم (٨) الحقيقية حيث يكون estrogen المذكور موجود
- ٢ بجرعة كافية للحصول على نتيجة علاجية تكافئ جرعة estrogen خيلي مترافق من
- ٣ حوالى ٠,٢ إلى حوالى ٣ ملليجرام / يوم .
- ١ - ١٠ طبقا لعنصر الحماية رقم (٨) الحقيقية حيث يكون estrogen المذكور عضو يتم
- ٢ اختياره من المجموعة المكونة من : 17 α -estradiol ، 17 β -estradiol ، estrogen خيلي
- ٣ مترافق conjugated equine ، estrogen محول إلى إستر estradiol، esterified
- ٤ مسحون ، sodium estrogen sulfate ، ethinyl estradiol ، estrone ، معدل مستقبل
- ٥ estrogen إنتقائي (SHBG) ، phytoestrogen ، isomers مشتقاتها ، وإتحاد منهم .
- ١ - ١١ طبقا لعنصر الحماية رقم (٨) الحقيقية التى تحتوى أيضا على كمية فعالة من
- ٢ progestin كافية لتوفير تأمين بطانة الرحم .
- ١ - ١٢ طبقا لعنصر الحماية رقم (٨) الحقيقية التى تحتوى أيضا على كمية فعالة من
- ٢ progestin كافية لتوفير وسيلة منع حمل فعالة .
- ١ - ١٣ استخدام steroid مولد صفات ذكورة لتصنيع دواء والذى ، عندما يعطى عن غير
- ٢ طريق الفم بكمية فعالة يعمل على تحسين صحة المرأة التى عندها مستوى مرتفع أو فعليا
- ٣ مرتفع من هرمون جنس مرتبط بـ globulin (SHBG).
- ١ - ١٤ طبقا لعنصر الحماية رقم (١٣) الاستخدام حيث يكون المستوى SHBG المرتفع
- ٢ المذكور فوق حوالى ٨٤ نانومول / لتر .

- ١ ١٥ - طبقا لعنصر الحماية رقم (١٣) الإستخدام حيث يكون المستوى SHBG المرتفع
- ٢ فعليا المذكور فوق حوالى ١٨٥ نانومول / لتر .
- ١ ١٦ - طبقا لعنصر الحماية رقم (١٣) الإستخدام حيث يكون المستوى SHBG المرتفع
- ٢ فعليا المذكور فوق حوالى ٣٠٠ نانومول / لتر .
- ١ ١٧ - طبقا لأى من عناصر الحماية من (١٣) إلى (١٧) حيث تسقبل المرأة تكملة
- ٢ estrogen يعطى عن طريق الفم .
- ١ ١٨ - طبقا لعنصر الحماية رقم (١٧) الإستخدام حيث تكون تكملة estrogen التى
- ٢ تعطى عن طريق الفم يتم إعطاؤها بطريقة مشترك مع steroid مولد صفات ذكورة يعطى
- ٣ عن غير طريق الفم .
- ١ ١٩ - طبقا لعنصر الحماية (١٧) أو (١٨) الإستخدام حيث يكون estrogen الذى يعطى
- ٢ عن طريق الفم عبارة عن عضو يتم إختياره من المجموعة المكونة من : 17β -
- ٣ estradiol ، 17α -estradiol مسحون ، sodium estrogen sulfate ، ethinyl estradiol ،
- ٤ estrone ، tibolone ، معدل مستقبل estrogen إنتقائى (SERM) ، phytoestrogen ،
- ٥ isomers ومشتقاتها ، وإتحاد منهم .
- ١ ٢٠ - طبقا لعناصر الحماية رقم (١٧) أو (١٨) الإستخدام حيث يعطى estrogen
- ٢ المذكور بجرعة تكفى للحصول على نتيجة دوائية تكافئ جرعة estrogen خيلى مترافق
- ٣ قدرها من حوالى ٠,٢ إلى حوالى ٣ ملليجرام/ يوم .

- ٢١ - طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١٨) إلى (٢٠) الإستخدام أيضاً حيث تعالج المرأة أيضاً باستخدام progestin . ١ ٢
- ٢٢ - طبقاً لعنصر الحماية رقم (٢١) الإستخدام حيث تكون كمية progestins المذكورة كافية لحماية بطانة الرحم . ١ ٢
- ٢٣ - طبقاً لعنصر الحماية رقم (٢١) الإستخدام حيث تكون كمية progestins المذكورة كافية لوسيلة منع حمل فعالة . ١ ٢
- ٢٤ - طبقاً لأي من عناصر الحماية من ١٤ إلى ٢٣ الإستخدام حيث يكون التحسن المذكور في صحة المرأة واضحاً وذلك بإستعادة أو تعزيز أو تحسين صفات مختارة من المجموعة التي تحتوى على: الرغبة الجنسية ، إثارة الأعضاء التناسلية ، القدرة على الوصول لذروة الشبق الجنسي ، السعادة أثناء النشاط الجنسي ، زيادة النشاط الجنسي ، الطاقة الحيوية ، الإحساس بحياة أحسن ، الحالة والأحاساس بعاطفة نحو حياة أحسن ، الحياء ، القدرة على الإدراك ، حجم العضلة ووظيفتها ، بنية الجسم ، كثافة المواد المعدنية بالعظم ، حالة البشرة والشعر ، شعر العانة ، ضمور الأعضاء والبولية والتناسلية ، الجفاف المهبلى ، جفاف العيون ، الصحة في ظروف المناعة الذاتية ، عدم إستقرار محرك الأوعية ، الألم الناتج عن لمس الصدر ، مظاهر أعراض ما قبل الطمث وإتحاد منهم . ١ ١٠
- ٢٥ - طبقاً لأي من عناصر الحماية من ١٤ إلى ٢٤ الإستخدام حيث يكون steroid مولد صفات الذكورة المذكور عبارة عن عضو يتم إختياره من المجموعة التي تتكون من : ١ ٢

testosterone, methyltestosterone, androstenedione, adrenosterone,	٣
dehydroepiandrosterone, oxymetholone, fluoxymesterone, methandrostenolone,	٤
testolactone, pregnenolone, 17 α -methylnortestosterone, norethandrolone,	٥
dihydrotestosterone, danazol, oxymetholone, androsterone, nandrolone,	٦
stanozolol, ethylestrenol, oxandrolone, bolasterone and mesterolone, testosterone	٧
propionate, testosterone cypionate, testosterone phenylacetate, testosterone	٨
enantate, testosterone acetate, testosterone buciclate, testosterone heptanoate,	٩
testosterone decanoate, testosterone caprate, testosterone isocaproate, and isomers	١٠
ومشتقاتهم وإتحاد منهم .	١١

٢٦ - طبقا لأى من عناصر الحماية من (١٤) إلى (٢٥) الإستخدام حيث يعطى steroid	١
مولد صفات الذكورة المذكور بجرعة تكفى للحصول على نتيجة علاجية تكافئ مستوى	٢
testosterone كلى قدرة من حوالى ١٥ إلى حوالى ١٠٠٠ نانوجرام / ng .dl	٣

٢٧ - طبقا لعنصر الحماية رقم (٢٦) الإستخدام حيث تكون جرعة steroid مولد صفات	١
الذكورة المذكور كافية للحصول على نتيجة علاجية تكافئ مستوى مصل testosterone	٢
كلى قدرة من حوالى ٨٥ إلى حوالى ١٠٠٠ نانوجرام / ng .dl	٣

٢٨ - طبقا لعنصر الحماية رقم (٢٦) الإستخدام حيث تكون جرعة steroid مولد صفات	١
الذكورة المذكور كافية للحصول على نتيجة علاجية تكافئ مستوى مصل testosterone	٢
كلى قدرة من حوالى ١٠٠ إلى حوالى ١٠٠٠ نانوجرام / ng .dl	٣

- ١ ٢٩ - طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١٤) إلى (٢٥) الإستخدام حيث يعطى steroid
- ٢ مولد صفات الذكورة المذكور بجرعة تكفي للحصول على نتيجة علاجية تكافئ مستوى
- ٣ مصل testosterone حر قدره من حوالي ٠,٥ إلى حوالي ٣٠ بيكوجرام / مليلتر
- ٤ .pg/ml

- ١ ٣٠ - طبقاً لعنصر الحماية رقم (٢٩) الإستخدام حيث تكون جرعة steroid مولد صفات
- ٢ الذكورة المذكور كافية للحصول على نتيجة علاجية تكافئ مستوى مصل testosterone
- ٣ حر قدره من حوالي ١ إلى حوالي ١٥ بيكوجرام / مليلتر pg/ml .

- ١ ٣١ - طبقاً لعنصر الحماية رقم (٢٩) الإستخدام حيث تكون جرعة steroid مولد صفات
- ٢ الذكورة المذكور كافية للحصول على نتيجة علاجية تكافئ مستوى مصل testosterone
- ٣ حر قدره من حوالي ٣ إلى حوالي ١٠ بيكوجرام / مليلتر pg/ml .

- ١ ٣٢ - طبقاً لعنصر الحماية رقم (٢٩) الإستخدام حيث تكون جرعة steroid مولد صفات
- ٢ الذكورة المذكور كافية للحصول على نتيجة علاجية تكافئ مستوى مصل testosterone
- ٣ حر قدره من حوالي ٢ إلى حوالي ١٣ بيكوجرام / مليلتر pg/ml .

- ١ ٣٣ - طبقاً لأي من عناصر الحماية من (١٤) إلى (٢٥) الإستخدام حيث يعطى steroid
- ٢ مولد صفات الذكورة المذكور بجرعة تكفي للحصول على نتيجة علاجية تكافئ مستوى
- ٣ مصل testosterone ذو إتاحة حيوية قدره من حوالي ١ إلى حوالي ٧٠ نانوجرام / ng
- ٤ .dl

- ١ ٣٤ - طبقا لعنصر الحماية رقم (٣٣) الإستخدام حيث تكون جرعة steroid مولد صفات
٢ الذكورة المذكور كافية للحصول على نتيجة علاجية تكافئ مستوى مصل testosterone
٣ ذو إتاحة حيوية قدره من حوالى ٢ إلى حوالى ٢٥ نانوجرام / ng .dl

- ١ ٣٥ - طبقا لعنصر الحماية رقم (٣٣) الإستخدام حيث تكون جرعة steroid مولد صفات
٢ الذكورة المذكور كافية للحصول على نتيجة علاجية تكافئ مستوى مصل testosterone
٣ ذو إتاحة حيوية قدره من حوالى ٢ إلى حوالى ١٣ نانوجرام / ng .dl

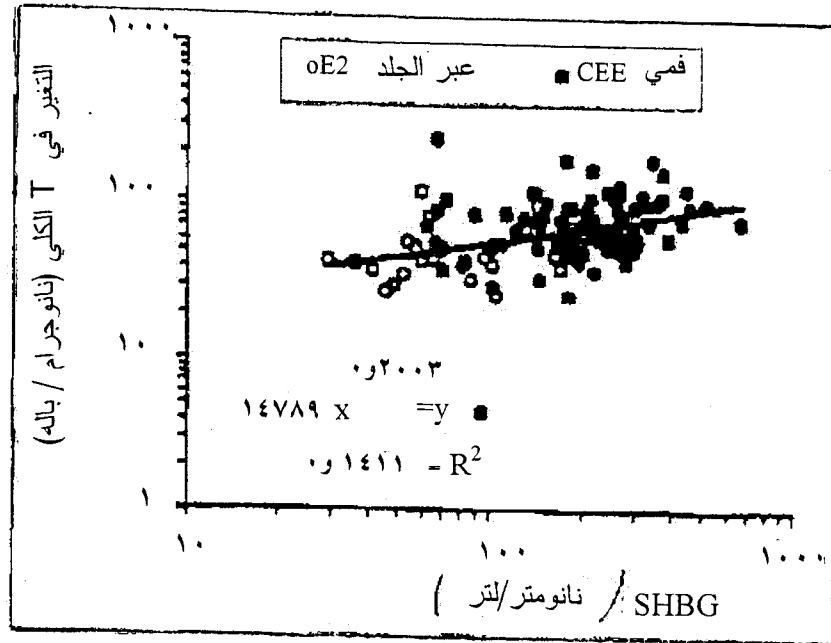
- ١ ٣٦ - طبقا لأى من عناصر الحماية من (١٤) إلى (٢٥) الإستخدام حيث يعطى steroid
٢ مولد صفات الذكورة المذكور بجرعة تكفى للحصول على نتيجة علاجية تكافئ جرعة
٣ testosterone قدرها على الأقل حوالى ٥٠ ميكروجرام/يوم.

- ١ ٣٧ - طبقا لعنصر الحماية رقم (٣٦) الإستخدام حيث يعطى steroid مولد صفات
٢ الذكورة المذكور كافية للحصول على نتيجة علاجية تكافئ جرعة testosterone من
٣ حوالى ٧٥ إلى حوالى ٣٠٠ ميكروجرام/يوم .

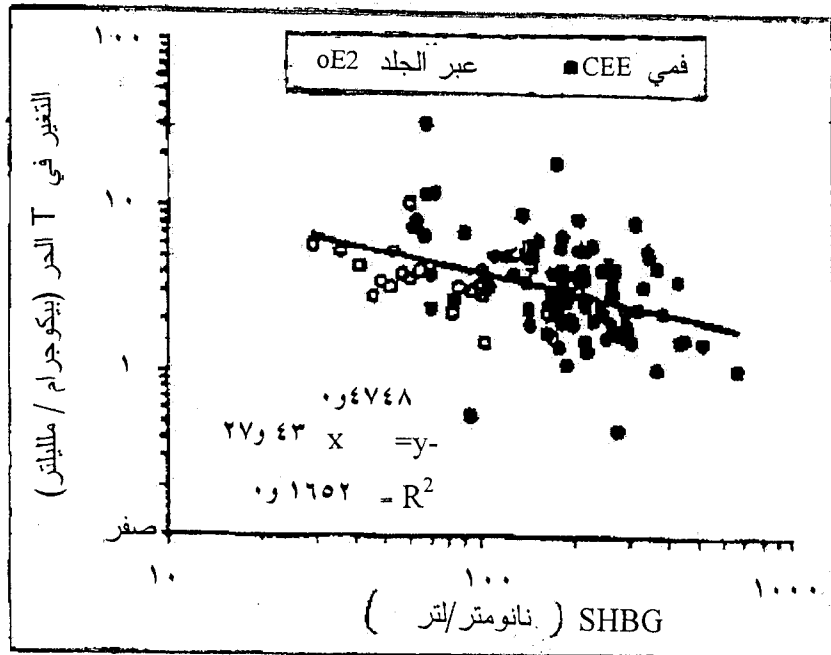
- ١ ٣٨ - طبقا لعنصر الحماية رقم (٣٦) الإستخدام حيث يعطى steroid مولد صفات
٢ الذكورة المذكور كافية للحصول على نتيجة علاجية تكافئ جرعة testosterone قدرها
٣ من حوالى ٦٠٠ إلى حوالى ٣٠٠٠ ميكروجرام/يوم .

- ١ ٣٩ - طبقا لعنصر الحماية رقم (٣٦) الإستخدام حيث يعطى steroid مولد صفات
٢ الذكورة المذكور كافية للحصول على نتيجة علاجية تكافئ جرعة testosterone قدرها

- ٣ من حوالى ٧٠٠ إلى حوالى ٣٠٠٠ ميكروجرام/يوم .
- ١ ٤٠ - طبقا لأى من عناصر الحماية من (١٤) إلى (٣٩) الإستخدام حيث يكون الإعطاء
- ٢ عن غير طريق الفم المذكور إعطاء موضعى أو إعطاء عن غير طريق القناة الهضمية أو
- ٣ إتحاد منهم .
- ١ ٤١ - طبقا لعنصر الحماية رقم (٤٠) الإستخدام حيث يكون الإعطاء عن غير طريق
- ٢ القناة الهضمية المذكور عبارة عن حقن فى العضل أو بالذرع تحت الجلد أو اتحاد منهم .
- ١ ٤٢ - طبقا لعنصر الحماية رقم (٤٠) الإستخدام حيث يكون الإعطاء الموضعى المذكور
- ٢ عبر الجلد أو عبر العضل أو تحت اللسان أو اتحاد منهم .



شكل ١



شكل ٢